



**SOCIETÀ ITALIANA
DI OTORINOLARINGOLOGIA
E CHIRURGIA CERVICO-FACCIALE**

Presidente: prof. M. De Benedetto

XCIV CONGRESSO NAZIONALE

Lecce, 23-26 Maggio 2007

RELAZIONE UFFICIALE

**NEOPLASIE EPITELIALI
BENIGNE E MALIGNI
DELLA TIROIDE**

di

SALVATORE CONTICELLO



Relatore:
Salvatore Conticello

Correlatori:

T. Angusti
S. A. Aversa
R. Bellantone
G. Boccuzzi
P. Borasio
G. Bongioannini
P. Caraci
F. Chiesa
F. Didier
M. De Vincentiis

L. Dogliotti
C. Fava
G. Gandolfi
G. Gasparri
B. Guerrier
C. P. Lombardi
V. Mallardi
F. Merletti
P. Nicolai
F. Orlandi

F. Ottaviani
M. Piemonte
A. Rinaldi Ceroni
M. G. Ruoredda
G. Spriano
A. Sartoris
G. Succo
M. Volante

Collaboratori:

S. Allis
F. Ardissonne
F. Arecco
I. Baussano
R. Bedolis
A. Berruti
E. Bianco
C. Bigelli
G. L. Fadda
A. Cataldi
C. Cartier
T. Celani
D. Cocco
E. Crosetti
A. De Pascale
F. Farri
G. Favatà
A. Ferrero

S. Ferlito
F. Garino
B. Gibelli
M. Giors
D. Ginocchio
G. Giuliano
L. Gubetta
P. Lausi
E. Leopaldi
W. Lerda
A. Maldifassi
V. Manciocco
F. Michelin
M. Martinese
C. Ondolo
G. Pagliuca
S. Palma
A. Pasini

I. Pelligra
R. Pellini
G. Peretti
A. Peri
V. Podio
R. Poli
B. Puligheddu
R. Puxeddu
M. Raffaelli
M. Re
M. G. Rugio
L. Russo
D. Saggese
E. Saggiorato
A. Schindler
S. Servito
N. Tradati
E. Trevisiol

PRESENTAZIONE

La patologia neoplastica epiteliale benigna e maligna della tiroide ha notevole attualità per la particolare attenzione rivolta ad essa dalla popolazione, in considerazione della frequente morbilità, e perché rappresenta per la comunità scientifica un'attrattiva per i progressi nelle conoscenze e nelle applicazioni in ambito biologico e clinico-chirurgico.

Desidero pertanto rivolgere il più sincero ringraziamento ai Colleghi che mi hanno permesso di svolgere per la Società italiana di Otorinolaringoiatria e chirurgia cervico-facciale la relazione ufficiale su "Neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide", ritenendo valide le motivazioni legate ai bisogni sanitari e culturali.

L'accreciuto interesse alla salute, unitamente a motivazioni psicologiche ed a nuove tendenze sociali, ha fatto emergere patologia della ghiandola prima misconosciuta e ha fatto incrementare le richieste di prestazioni mediche e specialistiche, con la conseguente necessità di adeguare l'educazione medica continua per potere dare risposte appropriate.

Gli avanzamenti culturali hanno avuto ricadute non solo in ambito scientifico ma anche in ambito pratico, facendo scorgere interessanti applicazioni terapeutiche. L'interesse attuale verso tale patologia trova documentazione nel numero certamente rilevante di pubblicazioni, di corsi, di tavole rotonde, di libri e manuali, alcuni dei quali basilari per i contenuti.

La patologia e la terapia della ghiandola tiroide, specificamente la terapia chirurgica, grazie alla antesignana lungimiranza di Colleghi, è diventata acquisizione consolidata della Specialità Otorinolaringoiatrica. Le relazioni svolte in ambito societario O.R.L., quella di N. Cenci nel 1970 su "Patologia e chirurgia della tiroide di interesse otorinolaringologico" e quella di P. Miani nel 1992 su "Il carcinoma della tiroide", sono riuscite ad evidenziare l'interesse dello Specialista ORL nei confronti della ghiandola, le competenze specifiche in tale distretto, a fare comprendere la possibilità di allargare i campi professionali ed altresì a fare conoscere gli apporti specialistici in ambito fisiopatologico e clinico-chirurgico.

"Monello meridionale", grazie alle notevoli aperture culturali e liberalità dei miei Maestri Prof. V. Fortunato e Prof. G.B. Catalano, mio Maestro, avevo fatto a Catania, sede della mia formazione universitaria, esperienza di chirurgia tiroidea - in quel periodo orticello privato dei chirurghi generali -, esperienza che si è ampliata nella sede universitaria di Torino grazie all'apporto pluridisciplinare dei Colleghi del polo S.Luigi, ed in particolare dei Colleghi della Scuola medica del Prof. A. Angeli e di quella radiologica del Prof. C. Fava ai quali va il mio ringraziamento per la collaborazione e disponibilità offertami.

La trattazione unitaria della patologia neoplastica epiteliale benigna e maligna della tiroide ha lo scopo di evidenziare le difficoltà nella precisazione tra

patologia benigna e maligna, di fare intravedere un possibile continuum evolutivo e, grazie alla auspicata capacità di sintesi di fronte ad una notevole massa di informazioni, vuole essere un momento di riflessione per riesaminare le attitudini diagnostiche e terapeutiche alla luce dei diversi, recenti progressi conoscitivi.

La ghiandola tiroide, per la sua localizzazione anatomica e per le estese relazioni organiche legate alla sua complessa fisiopatologia, ha la necessità ed offre l'opportunità per apporti multidisciplinari.

Proponendo il tema di relazione, nella certezza di non poterlo svolgere in modo esaustivo, ho ritenuto di coinvolgere un team di Colleghi di particolare qualità ed esperienza in modo da offrire contributi ricchi di informazioni attuali, capaci di evidenziare le problematiche tuttora discusse, di fare conoscere i più aggiornati percorsi terapeutici, ed altresì di fare intravedere possibili prospettive future.

L'articolazione della relazione si avvale pertanto di una collaborazione pluridisciplinare grazie alla presenza di epidemiologi, patologi, endocrinologi, radiologi, chirurghi generali, psicologi e otorinolaringoiatri.

I contributi di epidemiologia, genetica ed eziopatogenesi, oltre a fornirci i dati sulla morbilità della patologia nella popolazione, mettono in evidenza il ruolo causale sull'insorgenza neoplastica da parte dei fattori ormonali, familiari e ambientali - le radiazioni ionizzanti -, documentando un continuum biologico fra le varie neoplasie e facendo intravedere prossime possibilità applicative.

Le innovazioni in ambito sierologico, istopatologico, immunoistochimico e nella diagnostica per immagini permettono oggi precisazioni tali da indirizzare in modo più adeguato la programmazione terapeutica.

La classificazione clinica, il TNM, i fattori prognostici, grazie alla stratificazione in classi di rischio, basso, intermedio e alto, sono divenuti basilari per stabilire la strategia chirurgico medica e un appropriato follow-up delle diverse neoplasie.

In campo chirurgico vedute vivaci e interessanti sono presenti non solo per le persistenti opinioni contrastanti nei riguardi della estensione chirurgica tiroidea e per i diversi principi sulle indicazioni ed estensioni dello svuotamento, ma anche sull'impiego di nuove attrezzature e materiali e soprattutto nei riguardi della nuova metodica di chirurgia video assistita, che pur causando perplessità, deve essere praticata considerando l'esperienza dello Specialista O.R.L. nella chirurgia e nella strumentazione endoscopica.

I contributi chirurgici sulle exeresi più estese, sulla riabilitazione dei danni alle strutture nervose, sui rimedi foniatrici e logopedici valorizzano ed offrono le competenze specifiche dello specialista otorinolaringoiatra per le particolari e storiche conoscenze anatomiche, locali e distrettuali, necessarie a prevenire danni sulle strutture nobili e nella risoluzione delle complicanze.

Un'accurata gestione dei soggetti affetti da neoplasie tiroidee differenziate, necessaria sin dall'inizio della diagnosi, acquista rilievo indiscusso dopo l'exeresi chirurgica per la correzione di eventuali alterazioni del metabolismo calcio-fosforo, per stabilire l'esecuzione di terapia radiometabolica, l'inizio della tera-

pia ormonale, finalizzata non solo a sostituire ma anche a impedire la crescita di foci tumorali, ed ancora per l'esecuzione di un corretto follow-up volto alla precoce scoperta di eventuali recidive per eseguire terapia integrata con i vari mezzi terapeutici.

Il carcinoma midollare per la sua peculiare derivazione, per le possibilità diagnostiche grazie ai markers, specifici e all'indagine genetica suscita interesse particolare per le implicazioni pratiche, come la chirurgia profilattica, per il rigore del trattamento chirurgico e per le difficoltà presenti nell'integrazione terapeutica in presenza di recidiva.

Le neoplasie tiroidee in età pediatrica permettono di apprezzare con più immediatezza gli sviluppi culturali e pratici grazie alla documentazione degli effetti carcinogenetici da parte dei fattori di rischio certi, alla identificazione di specifiche mutazioni dell'oncogene RET ed altre alterazioni genetiche, alla esecuzione di una strategia adeguata nei riguardi della terapia chirurgica e di quella radiometabolica e ormonale con indicazione precisa del timing chirurgico e del follow-up, anche in considerazione delle ridotte dimensioni delle strutture di soggetti in età evolutiva.

I contributi della chemio e radioterapia sono insoddisfacenti come efficacia nei riguardi della diversa tipologia neoplastica ma fanno intravedere concrete prospettive future nella ricerca di molecole inibitrici, come quelle che inibiscono le tirosin-chinasi, molecole capaci di bloccare le vie di traduzione del segnale di diversi effettori e di inibire l'espressione del VEGFR, soprattutto in combinazione.

La qualità della vita dei soggetti affetti da neoplasie tiroidee, pur trattandosi di neoplasie nella maggior parte dei casi a prognosi favorevole, viene compromessa come documentato dalla presenza di risvolti di ordine psicologico che non vanno trascurati.

Il contributo di medicina legale cerca di offrire una maggiore tranquillità al Paziente e al Medico nei riguardi di possibili, frustranti problematiche medicolegali.

E' stato ritenuto opportuno inserire un richiamo storico per ricordare quanto scritto da T. Billroth "soltanto l'uomo che conosce l'arte e la scienza del passato ha la possibilità di promuovere il progresso nel futuro".

I diversi mezzi terapeutici impiegati in modo isolato o integrato, hanno permesso di raggiungere risultati non indifferenti nei riguardi della maggior parte delle diverse neoplasie con l'eccezione del carcinoma anaplastico ; nel fare presente che con gli attuali mezzi non è ritenuto facile ottenere un incremento dei risultati, è opportuno sottolineare che ulteriori miglioramenti saranno possibili solo grazie ad avanzamenti conoscitivi sui meccanismi di base della crescita neoplastica, capaci di modificare gli attuali atteggiamenti.

Tenendo presente che il trattamento delle neoplasie della tiroide ha visto migliorare i risultati grazie agli apporti dei vari mezzi che hanno reso possibile una più precoce e precisa diagnosi, desidero sottolineare l'importanza delle recenti acquisizioni scientifiche. Le neoplasie della tiroide, neoplasie caratteriz-

zate da comportamenti biologici quanto mai diversificati, necessitano nella fase diagnostica di una integrazione degli attuali mezzi e di quelli prossimi, ottenuti dall'indagine genomica e proteomica, in grado di offrire possibilità per sperimentare, sviluppare e impiegare markers prognostici, e terapie cosiddette mirate, utili ad identificare le neoplasie a rischio più alto, ad adeguare e intensificare le attenzioni e gli sforzi terapeutici.

Il ringraziamento al Prof. B. Guerrier, oltre che per la collaborazione con il "monitoraggio peroperatorio del nervo faciale", è dovuto alla Sua autorevolezza nel campo della patologia e della chirurgia tiroidea.

A tutti i Colleghi che hanno contribuito alla stesura della relazione un grazie di cuore per i contenuti qualificati dei Loro capitoli e per la disponibilità dimostrata.

A D. Passali ed a E. De Campora sono grato per avere facilitato l'approvazione del tema da me proposto da parte dei Soci A.U.O.R.L.; egualmente grato sono a G. Motta, ad A. Sartoris ed a M. De Benedetto per gli incoraggiamenti e i suggerimenti sempre presenti.

Nel rivolgere un ulteriore ringraziamento ai Colleghi per la fiducia accordatami, auguro una buona lettura, possibilmente benevola quanto meno per l'impegno profuso, e spero di essere riuscito nell'obiettivo di offrire informazione aggiornata, di aver suscitato l'interesse verso problematiche aperte, di essere stimolo per nuove conoscenze ed infine di avere fornito contenuti pratici, trasferibili nella pratica clinica ed utili al paziente.

Torino, Gennaio 2007

Salvatore Conticello

Abstract

BENIGN AND MALIGNANT EPITHELIAL TUMOURS OF THE THYROID

Benign and malignant epithelial tumours of the thyroid are of great interest at present due to their high morbidity rate and consequently the general population's particular attention to this issue, as well as for their appeal for the scientific community thanks to the progress that has been made in our knowledge of the subject and its applications in the spheres of biology and clinical and surgical practice.

Increased interest in health, together with psychological motivations and new social trends, has meant that the previously underestimated pathology of the thyroid gland has emerged. This has led to an increase in demand for medical and specialist services, with the consequent requirement to constantly update medical education in order to provide appropriate answers.

Cultural advances have had an impact not only on the scientific but also on the practical environment, enabling us to discern interesting treatment applications. Current interest in this pathology is documented in the unquestionably important number of publications, courses, round tables, books and manuals, some of whose contents are of a fundamental nature.

The joint treatment of benign and malignant epithelial tumours of the thyroid aims to highlight the difficulties in identifying between the benign pathology and the malignant one, to enable us to discern a possible continuous evolution and, thanks to the desired capacity of synthesis when tackling a considerable quantity of information, it aims to be a moment of reflection in order to re-examine diagnostic and treatment attitudes in the light of the various recent steps forward in our knowledge.

Because of its anatomical location and extensive organic relations due to its complex physiopathology, the thyroid gland requires and offers opportunities for multidisciplinary contributions.

This report will therefore utilize a multidisciplinary approach thanks to the presence of epidemiologists, pathologists, endocrinologists, radiologists, general surgeons, psychologists and otolaryngologists.

Besides supplying data on the morbidity of this pathology in the general population, the contributions of epidemiology, genetics and etiopathogenesis highlight the causal role of the onset of the tumour due to hormonal, familial or environmental - ionising radiation - factors, documenting a biological continuum among the various tumours and allowing us to discern some possibilities of application.

Innovations in serology, histopathology, immunohistochemistry and in diagnosis through imaging technology today provide us with greater precision so that we can target the treatment programme in a more appropriate way.

The clinical classification, TNM and prognostic factors, thanks to their division into low, middle and high risk categories, have become fundamental for

determining surgical strategy and the appropriate follow-up of the various tumours.

Lively and interesting views are present in the surgical field, not only with regard to persisting contrasting opinions about the extent of thyroid surgery and the different principles about the indications and extent of thyroid removal, but also with reference to the employment of new equipment and materials and above all the new methods of video-assisted surgery which, although this may cause some perplexity, must be utilised considering the E.N.T. specialist's experience in surgery and in endoscopic instrumentation.

Surgical contributions on more extensive exeresis, on rehabilitation of damage to nervous structures and on phoniatric and logopedic remedies value and offer the specific competence of the otolaryngology specialist for his detailed and historical anatomical - local and regional - knowledge which is necessary for preventing damage to the noble structures and for the resolution of complications.

Careful management of patients with differentiated thyroid tumours is necessary from the beginning of diagnosis. It acquires undisputed importance after surgical exeresis for the correction of any alterations in the calcium-phosphorus metabolism, to establish radiometabolic therapy and start hormonal treatment, with the aim not only of substituting but also of impeding the growth of tumour foci. Careful management of such patients is also necessary in order to conduct correct follow up aimed at the early discovery of possible tumour recurrence, so as to provide integrated therapy with the various treatment methods.

Medullary thyroid carcinoma, in view of its peculiar derivation and diagnostic possibilities thanks to specific markers and to genetic investigation, arouses particular interest with regards to practical implications such as prophylactic surgery, due to the rigour of the surgical treatment and to the difficulties present in treatment integration in the presence of recurrence.

Thyroid tumours in paediatrics allow us to appreciate cultural and practical developments more directly thanks to documentation of the carcinogenic effects according to certain risk factors, the identification of specific tumorigenic RET mutations and other genetic alterations, a suitable strategy with regard to surgery and radio-metabolic and hormonal treatment with a precise indication of surgical timing and follow-up, also in view of the reduced size of the structures of patients in an age of development.

The contributions of chemo- and radio-therapy are unsatisfactory as regards efficacy for the different tumour typology but they allow us to discern concrete future prospects in research on inhibiting molecules, such as tyrosin-kinase inhibitors which are molecules that are able to block the signalling pathways of various effectors and of inhibiting VEGFR expression, above all in combination.

The quality of life of patients with thyroid carcinomas, even though they are tumours which in most cases have a favourable prognosis, is compromised - as documented by the presence of psychological consequences which should not be overlooked.

The contribution of legal medicine tries to offer greater tranquillity to the

patient and to the doctor with regard to possible, frustrating legal medical problems.

It has been considered opportune to include a historical reference to remind people of what C.A.T. Billroth wrote: "Only the man who is familiar with the art and science of the past is competent to aid in its progress in the future".

The various treatment methods utilised in an isolated or in an integrated way have enabled us to achieve important results with regard to most of the various tumours with the exception of anaplastic carcinoma; while pointing out that with existing means it is not considered easy to obtain an increase in the results, it is opportune to underline that further improvements will be possible only thanks to advances in our knowledge of the mechanisms at the basis of cancer growth which will be able to modify current attitudes.

Bearing in mind that the treatment of thyroid cancers has seen an improvement in results thanks to the contributions of the various means which have made it possible to provide an earlier and more precise diagnosis, I wish to stress the importance of recent scientific acquisitions. Thyroid cancers, which are tumours characterised by very different biological behaviours, during the diagnostic stage require an integration of current and future means, obtained through genomic and proteomic investigation, able to offer the possibility to experiment, develop and utilise prognostic markers and so-called targeted therapies that are useful in identifying the highest risk cancers, in order to adapt and intensify treatment attention and efforts.



THE EPIDEMIOLOGY OF THYROID CARCINOMA

I. Baussano*, G. Fadda#, F. Merletti*

Introduction

Thyroid cancer constitutes less than one per cent of all malignant cancers, nevertheless it is by far the most common endocrine malignancy.

The normal thyroid is composed histologically of two main parenchymal cell types. Follicular cells line the colloid follicles, concentrate iodine, and are involved in the production of thyroid hormone. Most thyroid cancers arise in the follicular epithelial cells of the thyroid and may be well-differentiated cancers or anaplastic thyroid cancer. The second cell type, the C or parafollicular cell, produces the hormone calcitonin and is the cell of origin for medullary thyroid carcinoma. The tumours of the parafollicular C cells (medullary carcinoma) accounts for 5 to 10 per cent of all thyroid cancers, about 80 per cent are sporadic with a peak incidence at 40 to 50 years of age. Finally, immune cells and stromal cells of the thyroid are responsible for lymphoma and sarcoma, respectively. Less than 5 per cent of thyroid malignancies are non-Hodgkin's B-cell lymphoma. The peak incidence is between 50 and 80 years of age, and women are affected three times more frequently than men. Table 1 shows a classification of thyroid malignancies.

Thyroid Nodules

Palpable thyroid nodules occur in 4 to 7 percent of the population, but nodules found incidentally on ultrasonography suggest a prevalence of 19 to 67 percent. The reported prevalence of thyroid nodules varies with the method of screening. More than one half of the thyroid glands studied contain one or more nodules, with only about one in 10 being palpable. In autopsy series, up to 50% of clinically normal thyroid glands contain nodules. Fifty per cent of people with clinically detected solitary nodules have additional nodules when studied further by ultrasonography.¹ Thyroid nodules are four times more common in women than in men and occur more often in people who live in geographic areas with iodine deficiency. After exposure to ionizing radiation, thyroid nodules develop at a rate of 2 percent annually. Belfiore and coll. studied more than 5000 consecutive patients with "cold" thyroid nodules and reported an incidence of malignancy of 5.3% in those from iodine-sufficient areas. Risk factors for malignancy included male sex and age less than 30 years or greater than 60 years.²

*Unit of Cancer Epidemiology, University of Turin; e-mail: franco.merletti@unito.it

#Department of Otolaryngology, San Luigi Hospital, University of Turin, Italy (Director: Prof. S. Conticello)
e-mail: salvatore.conticello@unito.it

Thyroid carcinoma

Since 1980, the incidence of thyroid carcinoma has been increasing rapidly in several countries^{3,4} (figure n.1). In the United States, among women the rate has been significantly increasing, since 1993, of 4.3% per year, whereas among men it has increased 1.9% per year since 1980. Thyroid carcinoma was the most rapidly increasing malignancy in women and the second most rapidly increasing in the general population³. The increasing incidence is due in part to more sensitive diagnostic methods that find thyroid carcinomas with little or no propensity to progress. In some countries the incidence of thyroid carcinoma is no longer increasing.^{5,6} In contrast to incidence, the changes in mortality rates were much smaller. From the 1980s to 2000, the mortality rate for thyroid carcinoma increased by 1.0% per year among men, whereas there was no change in women. Improved treatment, a decline in anaplastic thyroid carcinoma,⁷ and the fact that the increase is primarily in early stage papillary carcinomas explain why, despite the increasing incidence, there has been little or no change in mortality.

To understand this apparently uniform increase in thyroid carcinoma incidence, birth cohort analyses have been performed. The results of birth cohort analyses fit the hypothesis that the increase was due to radiation treatment, which is the only proven carcinogen, to the head and neck area of children. Similar results were observed in the United States, Canada and Norway.^{8,9} However, other factors, such as improved diagnosis, may be important as well.

Papillary thyroid carcinoma is the predominant histologic form in most parts of the world.^{5,10,11} The worldwide distribution has changed over time due to an increase in papillary carcinoma and a decrease in anaplastic carcinoma. A limitation in interpreting these trends is that a new histologic classification was published in 1988¹²). This caused some follicular carcinomas to be reclassified as a follicular variant of papillary carcinoma.

Well-differentiated thyroid cancer is approximately 2.5 times as common in females versus male (figure n.1), and this relates to papillary and follicular thyroid carcinoma. The median age at diagnosis is earlier in women than in men for both papillary and follicular subtypes and tends to be earlier for papillary cancer than for follicular cancer in either gender. Specifically, the median age at diagnosis in white women is between 40 and 41 years, whereas for white men, it is 44 to 45 years for papillary carcinoma. For follicular thyroid carcinoma, the median age at diagnosis is 48 for white women compared with 53 for white men. Well-differentiated thyroid cancer has a greater incidence in whites than in African Americans of both genders. The relative age-adjusted incidence rate is slightly more than twofold higher in whites. One significant difference in the incidence in terms of race is that the proportion of well-differentiated thyroid carcinomas that are follicular is increased greatly in African Americans compared with whites. It has been reported that follicular carcinoma accounts for 15% of all well-differentiated tumors in whites compared with 34% in African Americans.¹¹

Figure 2, shows the age-specific rate (per 100,000) of thyroid cancer, strati-

fied by sex, as reported by the cancer registries of Turin, Florence and Varese in Italy, during the time period 1993-97. The incidence among women is constantly between two to three times that observed among men, while the peak incidence occurs between 50 and 70 years of age.

The risk factors for thyroid carcinoma

Table 2 shows definite and possible risk factors for the thyroid carcinoma. Because thyroid carcinoma is two to three times more common in women than in men, especially during the reproductive ages,¹³ hormonal factors probably are involved. However, after years of study, epidemiologic data are still inconclusive. Other environmental factors (e.g., diet) have been implicated in the etiology of thyroid carcinoma. Many of these factors are thought to operate through the action of thyrotropin (TSH). There is considerable evidence from animal experiments that prolonged TSH stimulation can cause thyroid carcinoma, but in humans the evidence is not as clear.¹⁴ Inherited genetic factors are related to thyroid carcinoma in familial adenomatous polyposis syndrome, Cowden's disease, and probably in other familial occurrences of thyroid carcinoma¹⁵. There is a very strong family risk for medullary thyroid cancer within the context of the multiple endocrine neoplasia (MEN). In particular MEN2A and MEN2B. Carriers of related genes are more likely to develop cancers of hormone producing glands at some point in their lives. As many as 1 in 4 people who develop medullary thyroid cancer carry an abnormal gene. Since external radiation is the clearest pathogenetic factor associated with thyroid carcinoma, the remaining part of this paper will focus on the role of ionising radiations as a risk factor for thyroid cancer.

The role of the ionizing radiation on the occurrence of thyroid carcinoma

Ionising radiation are a well known human carcinogen. Our knowledge of effects on health of the radiation comes from epidemiological studies conducted on the survivors of the atomic bombings in Hiroshima and Nagasaki, on the patients irradiated for therapeutic purposes and those exposed for occupational reasons. These knowledge have also been integrated with those obtained from animal experiments carried out to evaluate the effects of radiation type and dose, of exposure patterns and from cellular and molecular experiments designed to identify the mechanisms of radiation damage, repair and carcinogenesis.

A compelling set of evidence has confirmed an increased incidence of thyroid cancer consequent to the radiation from the Chernobyl accident in people who were children and adolescents at the time of the explosion¹⁶. This increase is mainly attributable to thyroid cancer cases occurring in the most contaminated areas near the site of the accident.

The Chernobyl accident that occurred on the 26th of April 1986, was the largest nuclear accident ever recorded. It resulted in the release of a large amount of radionuclides, which were deposited over a very wide area, particularly in Europe. The most important sources of radiation dose from Chernobyl were, at

different time periods, short-lived radioactive iodines, particularly ^{131}I , radionuclides deposited on the ground and ingestion of radioactive caesiums, particularly ^{134}Cs and ^{137}Cs .¹⁷

A dramatic increase in the incidence of thyroid cancer has been observed among those exposed to radioactive iodines in childhood and adolescence in the most contaminated territories of Belarus, the Russian Federation and Ukraine. It appears that iodine deficiency may have increased the risk of developing thyroid cancer following exposure to radioactive iodines, while prolonged stable iodine supplementation in the years after exposure may have helped in limiting the effects of radiation exposure.¹⁸⁻²⁰ This is due to the fact that radioactive iodines, which were released by the reactor during the accident, concentrate in this gland. In children, the thyroid gland is known to be particularly susceptible to radiation-induced cancer. The impact of the accident on the risk of thyroid cancer outside Belarus, the Russian Federation and Ukraine and the risk of other cancers remains unclear.

Early epidemiological evidence of the health consequences of the Chernobyl accident studies were more often of the ecological type, where information on exposure, dose, health outcomes, and on possible confounders is available only at the population level. This type of study can be subject to the ecological fallacy, that is the failure of group level data to properly reflect individual level associations. More recently analytical studies, in particular case-control and cohort studies, in which information is collected at the individual level have been published. These studies have greatly contributed to assess the health risks associated with the Chernobyl accident. Based on the systematic revision of the available evidence estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident have been drawn.^{19,20} Overall, according to the most recent and solid risk projections, radiation from the Chernobyl accident may have caused about 1,000 (95% Confidence Interval [CI] 200 – 4,400) cases of thyroid cancer cases in Europe. Although the absolute numbers of predicted deaths related to radiation from the Chernobyl accident are large, they in fact represent only a very small fraction of the total number of cancers expected from other causes, even among the most exposed groups in Belarus, the Russian Federation and Ukraine. According to published estimates some 16,000 (95% CI 3,400 – 72,000) cases of thyroid cancer are expected to occur across Europe by 2065 due to radiation from the Chernobyl accident. The majority of cancer deaths is predicted to occur in Belarus, Ukraine and the most contaminated territories of the Russian Federation. Some degree of uncertainty is attached to the above mentioned projections. In particular, this relates to the choice of models used for transfer of risk between populations with different background cancer rates and to the choice of model for extrapolation of risks following exposure to radiation from the Chernobyl accident by Europeans and other inhabitants of contaminated areas worldwide. Those populations were assumed to be exposed over many years at a low dose-rate and involving a mixture of external and internal radiation.^{19,20}

Thyroid cancer in children

The early evidence of an increase in thyroid-cancer incidence in children subsequent to the Chernobyl accident were drawn from descriptive studies. The very first report providing preliminary evidence of an increase in thyroid-cancer incidence in children in areas close to the Chernobyl plant was published 5 years after the accident and based on only three cases.²¹ The preliminary evidence were supported by subsequent reports from Belarus, Ukraine, and the Russian Federation showing a significant increase after 1990 in thyroid cancers occurrence among children younger than 15 years.²²⁻²⁵ The UNSCEAR 2000 report shows that the incidence continued to increase until 1998, particularly in those areas most heavily contaminated.²⁶

Two studies report excess risk of thyroid cancer during the same periods in children from northern England²⁷ and the United States.²⁸ Given the short half life of ¹³¹I, it is unclear whether the increased occurrence observed in these areas can plausibly be attributed to Chernobyl-related ionizing radiation. Subsequently, different analytical studies and one pooled analysis^{19,20} have consistently estimated that there was an increase in risk, ranging between 4.5 and 7.7 folds, of thyroid cancer among children who had received the highest estimated doses (1 Gy). Further those studies have shown a strong dose-response relationship. Although the long-term magnitude of risk cannot be quantified, it is expected that thyroid cancers related to Chernobyl accident will continue to occur for many more years.

Several studies also have compared clinical characteristics of radiation-induced thyroid tumours to those of sporadic tumours. The largest proportion of tumours were found in children younger than 5 years at the time of exposure.²⁹⁻³² The former group of cancers proved to be characteristically more aggressive and with a short latency period between exposure and disease than sporadic ones^{22,23,30,32} Finally, Chernobyl-related thyroid cancers were almost exclusively papillary carcinomas.

Thyroid cancer in adults

While the increased risk of thyroid cancer in those exposed in childhood and adolescence is well demonstrated, the effect of exposure on adults remains unclear.

A potential link between Chernobyl-related ionising radiation and thyroid cancer in adults was investigated in individuals who either worked as clean-up workers after the accident³³⁻³⁶ or lived in areas of high contamination.^{21,31,37}

Cohorts studies were performed on liquidators after the Chernobyl accident. The Estonian Study of Chernobyl Clean-up Workers included about 5000 individuals from Estonia who took part to the clean-up between 1986 and 1991.³⁸ The response rate to the epidemiological questionnaire was higher than 75%. Detailed information on exposure is available. Nine years after the accident, there was no evidence of a dose-response relationship between exposure to ionizing radiations and occurrence of nodular thyroid disease in liquidators.³³

Consistently, studies comparing the prevalence of thyroid abnormalities between individuals who lived in contaminated and non-contaminated villages in Ukraine²⁵ or on clean up workers³⁶ could not highlight any significant difference in the occurrence of nodular thyroid disease.

Other investigations tracking thyroid-cancer rates after the Chernobyl accident in contaminated areas of Ukraine²¹ and the Russian Federation, yielded inconsistent results. On one hand, in affected areas of Ukraine²¹ and the Kaluga district in the Russian Federation,³⁷ change in thyroid-cancer rates were not observed, on the other a more recent report from the Russian Federation has showed that there were more reported cases of thyroid cancer in adults in the most contaminated areas of between 1991 and 1995 than between 1986 and 1990.³¹

Conclusions

Overall, there is good evidence from descriptive and analytic epidemiological studies that Chernobyl-related ionising radiation exposure is related to thyroid cancer in children but the association is less clear in adults. Whereas, longer follow-up of adult cohorts may be needed for increased thyroid-cancer rates to become apparent because the adult thyroid gland might be less sensitive to radiation.^{39,35}

Tables and Figures

Table 1. Classification of thyroid malignancies

Primary thyroid follicular epithelial tumours	Differentiated	Papillary Follicular
	Poorly differentiated	Insular Other
	Undifferentiated (anaplastic)	
C cell epithelial tumours (medullary carcinoma)		
Primary non-epithelial tumours	Lymphoid origin (lymphoma, plasmacytoma)	
	Mesenchymal cell origin (sarcoma)	
Secondary non-thyroidal tumours	Other (teratoma)	
	Metastases	
	Extension of tumour from adjacent structures	

Table 2. Risk factors for thyroid cancer

Definite risk factors	History of thyroid disease (non cancerous or benign)
	• Adenomas
	• Goitre
	• Thyroiditis
	Exposure to radiation, especially in childhood
	Family history of thyroid cancer
	Familial Adenomatous Papillomatosis
Possible risk factors	Low Iodine Levels
	Poor Diet
	Factors related to reproduction
	• Pregnancy
	• Hysterectomy
	• Menopause
Body Mass Index (High)	
Smoking	

Figure 1. Thyroid Age Standardised Rate (World), age [0-85+]. Data from IARC, 2007

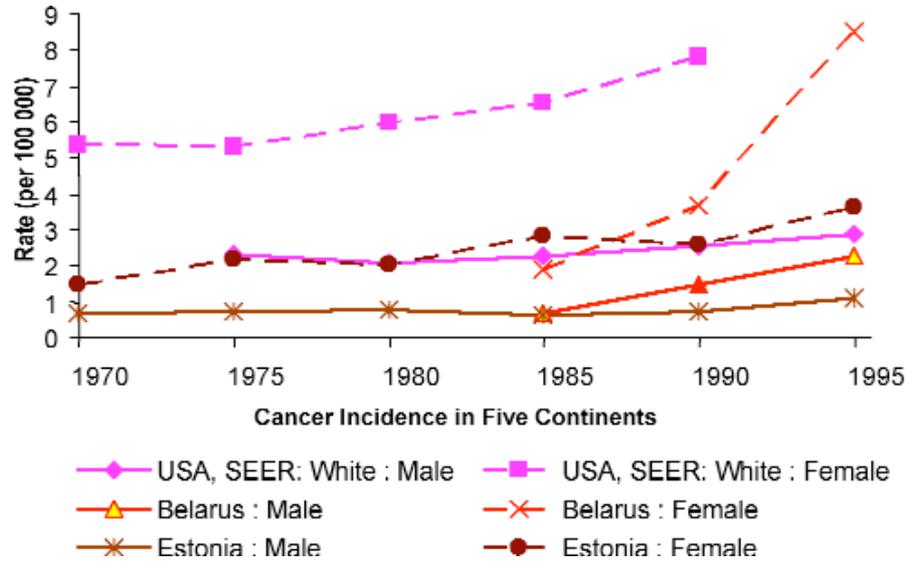
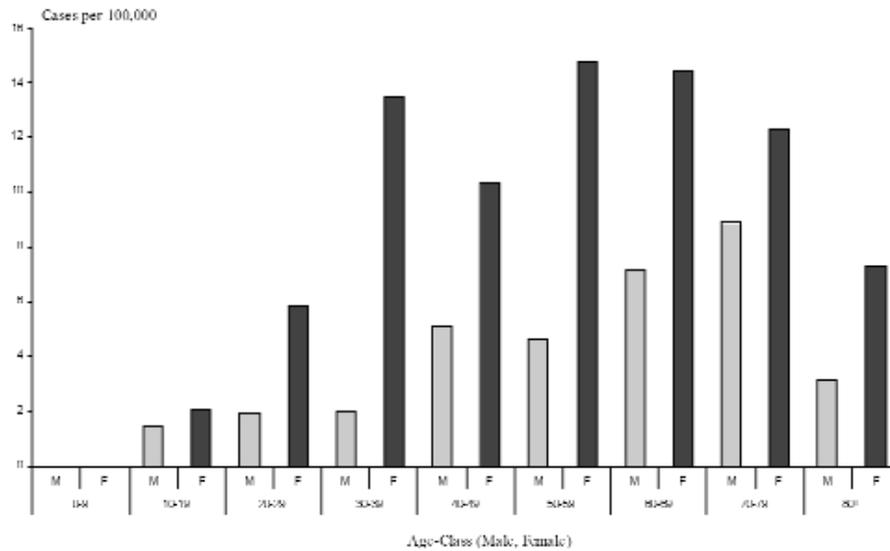
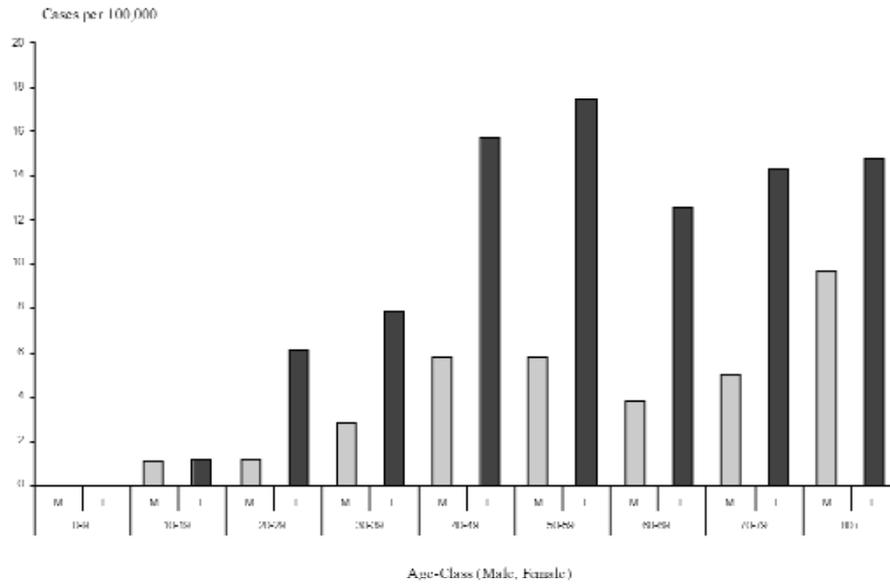


Figure 2. age-specific rate (per 100,000) of thyroid cancer, stratified by sex (period 1993-97). Data from IARC, 2007.

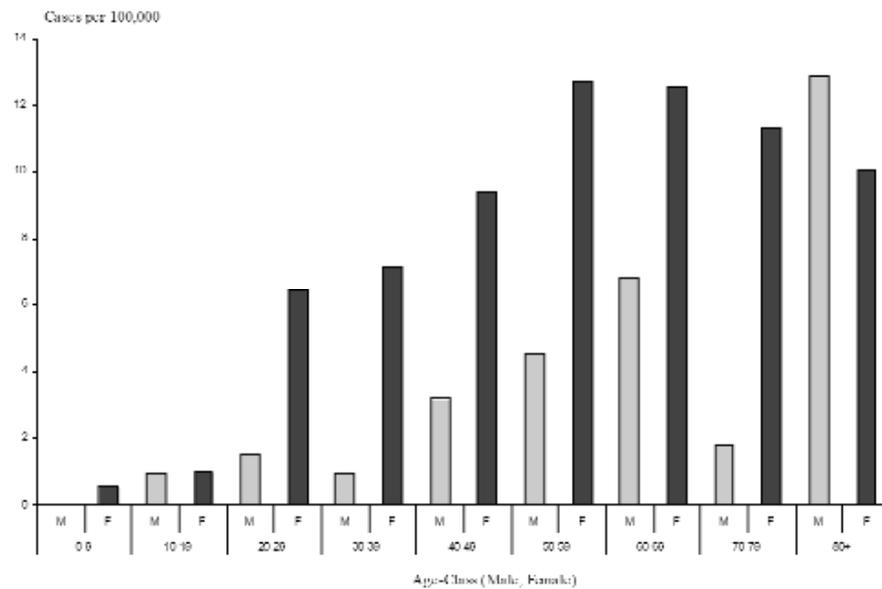
a) Turin



b) Florence



c) Varese



Riassunto

EPIDEMIOLOGIA DELLE NEOPLASIE DELLA TIROIDE

Il cancro della tiroide è di gran lunga il tumore più comune del sistema endocrino. La maggior parte dei tumori della tiroide originano dal tessuto follicolare, mentre una minoranza deriva dalle cellule parafollicolari, dal tessuto linfatico e stromale della ghiandola. Per contro, i noduli di natura benigna sono molto più frequenti interessando il 4% – 7% della popolazione generale. Le donne sono colpite tra le due e le quattro volte di più degli uomini dalle neoformazioni della tiroide, mentre la fascia di età più interessata è quella compresa tra i 50 e gli 80 anni.

Dal 1980, il miglioramento delle tecniche diagnostiche ha consentito l'identificazione precoce di forme tumorali con scarsa tendenza alla progressione. Pertanto nel corso del tempo si è osservato un aumento delle forme tumorali, non accompagnato da un aumento della mortalità. Inoltre la mortalità è stata ridotta anche attraverso l'innovazione delle terapie adottate. Tuttavia in diversi paesi del mondo l'incidenza del carcinoma della tiroide è in crescita.

I fattori di rischio per carcinoma della tiroide sono di diversa natura ed il loro ruolo causale è definito con certezza variabile. Tra i fattori 'causali' meglio studiati si contano quelli ormonali, la familiarità ed i fattori ambientali. Le radiazioni ionizzanti sono il fattore eziologico meglio studiato del carcinoma della tiroide. L'analisi di dati di natura sperimentale e di quelli successivi ad esposizioni ambientali, quali eventi bellici (le esplosioni Hiroshima e Nagasaki) ed incidenti tecnologici (l'esplosione della centrale di Chernobyl), hanno consentito di dimostrare, in particolare tra i bambini, un aumento del rischio di carcinoma della tiroide tra i soggetti esposti alle radiazioni ionizzanti.

L'incidente di Chernobyl, il più grande incidente nucleare mai registrato, ha provocato il rilascio di una grande quantità di radionuclidi, coinvolgendo una vasta area dell'Europa. Nelle aree contaminate si è osservato un aumento nell'incidenza del cancro della tiroide fra i bambini e gli adolescenti esposti. In particolare, le aree maggiormente interessate sono la Biellorussia, la federazione Russa e l'Ucraina.

I primi dati di natura ecologica, sono stati confermati da più solide stime del rischio ottenute da studio analitici (caso-controllo e coorte), che hanno permesso di stimare che fra i bambini che avevano ricevuto le dosi di radiazioni più alte (1 Gy) l'incidenza di tumore alla tiroide era di 4.5 e 7.7 volte maggiore rispetto ai bambini non esposti. Secondo le proiezioni più recenti del rischio di cancro alla tiroide attribuibile all'incidente di Chernobyl, circa 16 000 casi di tumore (intervallo di confidenza del 95%: 3400-72000) sono attesi entro il 2065 in Europa. Si stima che la maggior parte dei casi verrà osservata in Biellorussia, Ucraina e le aree contaminate della federazione Russa. L'aumento di rischio di cancro della tiroide è pertanto ben documentato nell'infanzia e nell'adolescenza, tuttavia l'effetto dell'esposizione in età adulta è molto meno evidente. Diversi studi condotti sui soggetti coinvolti nella pulizia dell'area contaminata dopo l'incidente non

hanno portato a delle conclusioni univoche e concordi sull'andamento del rischio in funzione dell'esposizione ambientale alle radiazioni.

In conclusione, gli studi sperimentali e epidemiologici descrittivi ed analitici hanno provato il nesso di causalità esistente tra l'esposizione a radiazioni ionizzanti l'insorgenza del cancro della tiroide.

References

- 1 Tan G, Gharib H, Reading CC. Solitary thyroid nodule. Comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1995;155:2418-2423.
- 2 Belfiore A, La Rosa G, La Porta G, et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992;93:363-369.
- 3 Ries L, Eisner M, Kosary C, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2000. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2003. seer.cancer.gov/csr/1975_2000.
- 4 Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schwartz C, Mace-Lesech J, Velten M, et al. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer* 2002;38:1762-8.
- 5 Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatte E. Incidence of thyroid cancer in Norway 1970-1985. Population review on time trend, sex, age, histological type and tumour stage in 2625 cases. *Apmis* 1990;98:549-58.
- 6 Hrafnkelsson J, Jonasson J, Sigurdsson G, et al. Thyroid cancer in Iceland 1955–1984. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;118:566–572.
- 7 Pettersson B, Coleman MP, Ron E, Adami HO. Iodine supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. *Int J Cancer* 1996;65:13-9.
- 8 Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001;85:1335-9.
- 9 Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatte E. Incidence pattern of thyroid cancer in Norway: influence of birth cohort and time period. *Int J Cancer* 1993;53:183-7.
- 10 Ron E. Thyroid cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, eds. *Cancer epidemiology and prevention*, 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1996:1000–1021.
- 11 Parkin D, Whelan SF, J., et al. *Cancer incidence in five continents. Vol. VIII. Lyon: IARC Scientific, 2002.*
- 12 Hedinger C, Williams E, Sobin L. *International histological typing of thyroid tumours*, 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag, 1988.
- 13 dos Santos Silva I, Swerdlow AJ. Sex differences in the risks of hormone-dependent cancers. *Am J Epidemiol* 1993;138:10-28.
- 14 Williams ED. TSH and thyroid cancer. *Horm Metab Res Suppl* 1990;23:72-5.
- 15 Pacini F, Pinchera A. Epidemiologia e fattori prognostici. *Tumori della tiroide*. Milano: MEDISERVE s.r.l., 2003.
- 16 Pacini F, Pinchera A. Radiazioni e cancro della tiroide. *Tumori della tiroide*. Milano: MEDISERVE s.r.l., 2003.
- 17 Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. *Lancet Oncol* 2002;3:269-79.
- 18 Boice JD, Jr. Radiation-induced thyroid cancer—what's new? *J Natl Cancer Inst* 2005;97:703-5.
- 19 Cardis E, Krewski D, Boniol M, Drozdovitch V, Darby SC, Gilbert ES, et al. Estimates of the cancer burden in Europe from radioactive fallout from the Chernobyl accident. *Int J Cancer* 2006;119:1224-35.
- 20 Cardis E, Howe G, Ron E, Bebesko V, Bogdanova T, Bouville A, et al. Cancer consequences of the Chernobyl accident: 20 years on. *J Radiol Prot* 2006;26:127-40.
- 21 Prisyazhiuk A, Pjatak OA, Buzanov VA, Reeves GK, Beral V. Cancer in the Ukraine, post-Chernobyl. *Lancet* 1991;338:1334-5.
- 22 Baverstock KF. Thyroid cancer in children in Belarus after Chernobyl. *World Health Stat Q* 1993;46:204-8.
- 23 Kazakov VS, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992;359:21.
- 24 Stsjazhko VA, Tsyb AF, Tronko ND, Souchkevitch G, Baverstock KF. Childhood thyroid cancer since accident at Chernobyl. *Bmj* 1995;310:801.
- 25 Mettler FA, Jr., Williamson MR, Royal HD, Hurley JR, Khafagi F, Sheppard MC, et al. Thyroid nodules in the population living around Chernobyl. *Jama* 1992;268:616-9.
- 26 United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, effects and risks of ionizing radiation, 2000: report to the General Assembly. New York: United Nations, 2000.

- 27 Cotterill SJ, Pearce MS, Parker L. Thyroid cancer in children and young adults in the North of England. Is increasing incidence related to the Chernobyl accident? *Eur J Cancer* 2001;37:1020-6.
- 28 Mangano JJ. A post-Chernobyl rise in thyroid cancer in Connecticut, USA. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:75-81.
- 29 Sobolev B, Heidenreich WF, Kairo I, Jacob P, Goulko G, Likhtarev I. Thyroid cancer incidence in the Ukraine after the Chernobyl accident: comparison with spontaneous incidences. *Radiat Environ Biophys* 1997;36:195-9.
- 30 Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agate L, Romei C, et al. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3563-9.
- 31 Ivanov VK, Gorsky AI, Tsyb AF, Maksyutov MA, Rastopchin EM. Dynamics of thyroid cancer incidence in Russia following the Chernobyl accident. *J Radiol Prot* 1999;19:305-18.
- 32 Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, Epstein OV, Oliynyk V, Kovalenko A, et al. Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics. *Cancer* 1999;86:149-56.
- 33 Inskip PD, Hartshorne MF, Tekkel M, Rahu M, Veidebaum T, Auvinen A, et al. Thyroid nodularity and cancer among Chernobyl cleanup workers from Estonia. *Radiat Res* 1997;147:225-35.
- 34 Ivanov VK, Tsyb AF, Gorsky AI, Maksyutov MA, Rastopchin EM, Konogorov AP, et al. Thyroid cancer among "liquidators" of the Chernobyl accident. *Br J Radiol* 1997;70:937-41.
- 35 Ivanov VK, Tsyb AF, Petrov AV, Maksyutov MA, Shilyaeva TP, Kochergina EV. Thyroid cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident. Absence of dependence of radiation risks on external radiation dose. *Radiat Environ Biophys* 2002;41:195-8.
- 36 Rahu M, Tekkel M, Veidebaum T, Pukkala E, Hakulinen T, Auvinen A, et al. The Estonian study of Chernobyl cleanup workers: II. Incidence of cancer and mortality. *Radiat Res* 1997;147:653-7.
- 37 Ivanov VK, Tsyb AF, Nilova EV, Efendiev VF, Gorsky AI, Pitkevich VA, et al. Cancer risks in the Kaluga oblast of the Russian Federation 10 years after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 1997;36:161-7.
- 38 Tekkel M, Rahu M, Veidebaum T, Hakulinen T, Auvinen A, Rytomaa T, et al. The Estonian study of Chernobyl cleanup workers: I. Design and questionnaire data. *Radiat Res* 1997;147:641-52.
- 39 Rahu M, Rahu K, Auvinen A, Tekkel M, Stengrevics A, Hakulinen T, et al. Cancer risk among Chernobyl cleanup workers in Estonia and Latvia, 1986-1998. *Int J Cancer* 2006;119:162-8.



ANATOMO FISIOLOGIA DELLA GHIANDOLA TIROIDE

F. Chiesa, B. Gibelli, GL Fadda°, G. Giuliano, S. Conticello

Embriologia

La tiroide è la prima ghiandola endocrina che diventa riconoscibile e si struttura durante lo sviluppo embrionale. A 10-12 settimane l'embrione possiede follicoli tiroidei, la sostanza colloide comincia a diventare visibile e la tiroide è in grado di organizzare lo iodio per la sintesi degli ormoni tiroidei.

I lobi tiroidei e l'istmo derivano dal tessuto *endodermico* della faringe primitiva tra primo e secondo arco branchiale. L'ispessimento del pavimento faringeo (anlagen mediano) visibile già dal 16°-17° giorno dell'embrione, si espande come diverticolo tiroideo e il tessuto in rapida riproduzione migra caudalmente, restando però collegato al pavimento faringeo da un peduncolo tubulare chiamato dotto tireoglosso. Normalmente il dotto tireoglosso subisce processi di frammentazione e riassorbimento, e dopo il secondo mese di gravidanza rimane solo un piccolo residuo al terzo posteriore della lingua (foramen caecum) mentre la porzione distale da' origine al lobo piramidale della tiroide.

Le cellule progenitrici dei tireociti continuano a proliferare in direzione distale e laterale fino a raggiungere la posizione finale verso il 50° giorno di vita embrionale, in stretta vicinanza e associazione con il tessuto cardiaco embrionale.

Intanto le cellule parafollicolari (cellule C, secernenti soprattutto calcitonina) originate dall'*ectoderma* del corpo ultimobranchiale, nella parte inferiore della IV tasca faringea, migrano fino alla parte laterale dei lobi tiroidei in formazione, costituendo una sede importante del sistema neuroendocrino.

La persistenza post-embriionale di residui "pluripotenziali" del corpo ultimo branchiale e del dotto tireoglosso, sia in forma di nidi cellulari solidi che di espansi cistici è ben documentata anche nell'adulto, con localizzazioni più frequenti in sede linguale, tra i muscoli genioglosso e milojoideo, su residui non involuti del dotto tireoglosso ma anche in sede periaortica pericardica cardiaca o diaframmatica. Questi residui embrionali ectopici sono sospettati di essere ricchi di cellule staminali follicolari o parafollicolari che potrebbero contribuire all'istogenesi sia rigenerativa che patologica.

Al 50° giorno di vita embrionale (9° settimana di amenorrea) la tiroide appare già strutturata nella sua forma definitiva con istmo e lobi laterali. Dato che la maggior parte degli eventi critici per la ghiandola avvengono entro i primi 60

Istituto Europeo di Oncologia - IEO - Divisione di Chirurgia cervico-facciale. Direttore: Dr. Fausto Chiesa
e-mail: fausto.chiesa@ieo.it

° Clinica Otorinolaringoiatrica - Polo San Luigi - Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino (Direttore: Prof. S. Conticello)

e-mail: salvatore.conticello@unito.it

giorni di gestazione la maggior parte degli errori o arresti di sviluppo, spesso collegati a malformazioni cardiache, avvengono in questo periodo.

Gli ormoni tiroidei sono i principali fattori di crescita per il sistema nervoso embrio- fetale, ma le funzioni tiroidee si sviluppano lentamente fino a raggiungere una quasi completa autonomia solo alla fine del primo trimestre. La madre è l'unica fonte di ormoni tiroidei prima della 13^o settimana, quando anche l'asse ipotalamo- ipofisi- tiroide diventa effettivamente funzionale. Dal concepimento fino a questo periodo il cervello fetale è strettamente dipendente dalla deiodinazione locale della tiroxina materna, e la carenza di ormoni tiroidei può causare danni del sistema nervoso centrale e periferico, con difetto della differenziazione e migrazione cellulare e della sinaptogenesi. Quindi eventi che coinvolgano l'equilibrio tiroideo materno, soprattutto l'ipotiroidismo nel primo trimestre di gravidanza, possono risultare in gravi ritardi neurologici .

Anatomia macroscopica

La tiroide è il più voluminoso organo endocrino del corpo umano, nell'adulto sano raggiunge un peso di 15-20 g, ma le variazioni interpersonali sono enormi e legate a fattori sia genetici che ambientali, in particolare alla disponibilità di iodio nell'alimentazione.

La tiroide normale è composta da 2 lobi uniti da un istmo sottile, che contribuiscono al tipico aspetto a farfalla, occasionalmente è possibile ritrovare il lobo piramidale come prolungamento superiore dell'istmo (figg. 1,2). Si estende mediamente dalla quinta vertebra cervicale alla prima vertebra toracica e l'istmo appoggia ai primi 2-3 anelli tracheali (fig.3). Le dimensioni medie per ogni lobo nell'adulto sono di 1.5-2.5cm di spessore nel punto massimo per un'altezza di circa 3-4 cm.

Sezioni orizzontali del collo mettono in evidenza i rapporti principali stabiliti in prima linea con l'asse laringo-tracheale, praticamente avvolto dal tessuto tiroideo a semicerchio, e appena posteriormente con l'esofago, raggiunto dalle estremità laterali dei lobi (fig. 4)

Strutture di sostegno

La ghiandola è solidale con la struttura laringo-tracheale e si sposta nei movimenti di deglutizione o di estensione del capo. Una guaina fibroconnettivale, derivata dalla fascia cervicale e solidale quindi con la laringe, avvolge tutta la tiroide. Una capsula propria connettivale aderisce al parenchima tiroideo e invia sepimenti all'interno della ghiandola dividendola in lobuli. Lo spazio virtuale tra la guaina fibroconnettivale e la capsula propria costituisce un piano di clivaggio naturale: in questo piano scorrono le grosse vene tiroidee e i rami arteriosi prima di penetrare nella capsula propria della ghiandola, quindi nella asportazione chirurgica della tiroide la dissezione tra guaina e capsula propria è sconsigliabile o va comunque eseguita con molta cautela per il rischio di emorragie o di lesione dei nervi ricorrenti.

Dalla superficie posteriore della guaina peritiroidea si formano ispessimenti fibrosi, che vengono chiamati legamenti:

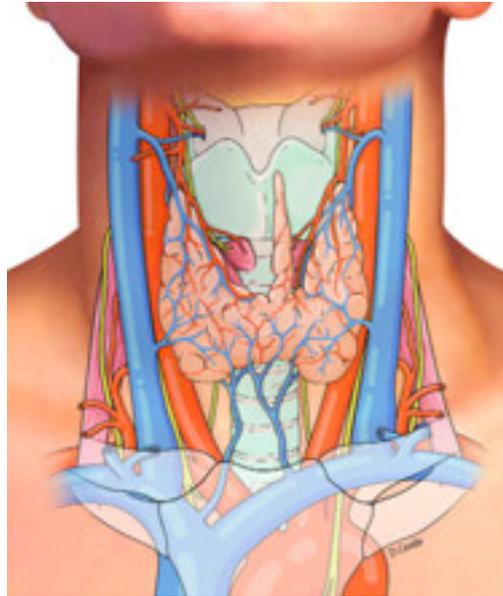


Figura 1: Ghiandola tiroide in visione anteriore

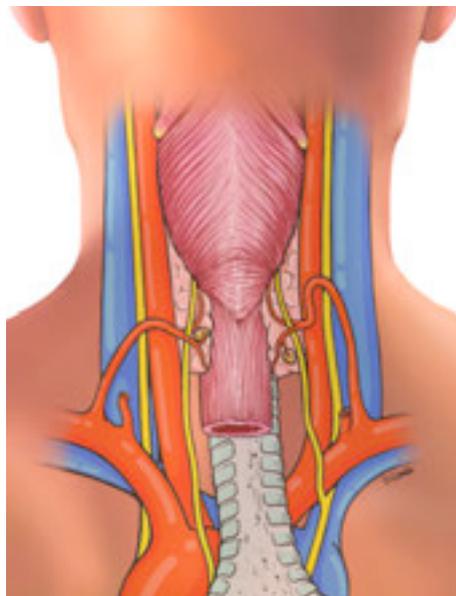


Figura 2: Ghiandola tiroide in visione posteriore

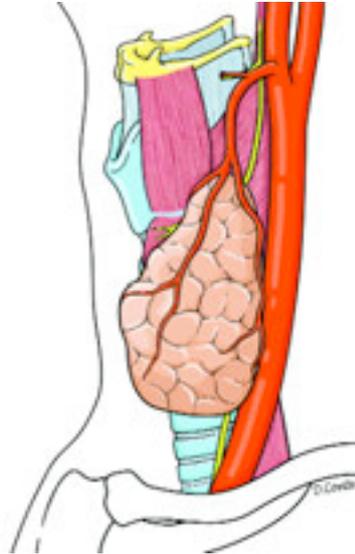


Figura 3: Ghiandola tiroide in visione laterale

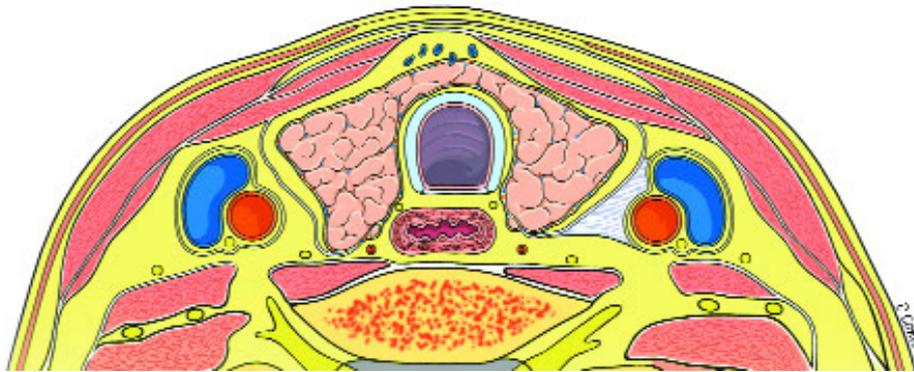


Figura 4: Ghiandola tiroide e strutture del collo in sezione trasversale

- 1) il più robusto è il legamento mediano di Gruber, dalla faccia posteriore dell'istmo alla faccia anteriore della cartilagine cricoide, tra i due muscoli cricoidei
- 2) i legamenti laterali esterni di Sebileau tra i margini laterali della tiroide e i fasci neurovascolari del collo

3) i legamenti laterali interni o legamenti sospensori di Barry / Gruber, dalla faccia posteriore dei lobi tiroidei al pericondrio della cartilagine cricoidea e ai primi anelli tracheali

La faccia anteriore della tiroide è in rapporto con i muscoli sottoioidei (sterno-ioideo, sterno-tiroideo e omoioideo) avvolti dalla fascia cervicale media il cui foglietto profondo forma la parte anteriore della loggia tiroidea. I muscoli sottoioidei sono coperti dal muscolo sternocleidomastoideo rivestito dalla fascia cervicale superficiale.

L'approccio chirurgico della tiroidectomia avviene sulla linea mediana ove si riconosce una struttura ad asse verticale, limitata lateralmente dai muscoli sterno-ioideo e sterno-tiroideo, definita "linea alba cervicale" derivante dalla unione dei foglietti della fascia cervicale superficiale e media.

vasi

La tiroide è un organo molto vascolarizzato: il flusso ematico calcolato per la ghiandola normofunzionante varia da 4 a 6 mL/minuto per g, (quasi doppio del flusso renale) ma può superare 1L/minuto nel gozzo tossico diffuso / m. di Basedow. Il principale apporto vascolare è fornito bilateralmente dalle arterie tiroidee 1) superiore, ramo della carotide esterna e 2) inferiore, ramo dell'arteria succlavia. Il plesso venoso è costituito dalle vene tiroidee superiori che seguono le rispettive arterie e terminano direttamente nella giugulare interna, assieme alle vene tiroidee medie e al quelle inferiori che affluiscono al tronco brachio-cefalico.

linfatici

La tiroide possiede una ricca rete linfatica sottocapsulare e intralobulare caratterizzata da numerose anastomosi. La rete linfatica drena verso la capsula confluendo poi nelle stazioni linfonodali con tre vie preferenziali:

- 1) i rami superiori drenano verso il linfonodo iugodigastrico e ai linfonodi giugulari interni superiori (II - III livello)
- 2) i linfatici medi drenano seguendo la vena giugulare media ai linfonodi giugulari medi, ricorrenziali paratracheali e spinali (III, IV, V, VI livello)
- 3) i rami inferiori drenano ai linfonodi mediani pretracheali (VI, VII livello)

Le colorazioni vitali hanno mostrato in modo chiaro l'intricata rete linfatica tiro-tracheale e l'importanza delle stazioni linfonodali retro-viscerali o toraciche. Di fatto i due lobi non sembrano avere in realtà un distretto linfatico compartimentato, in quanto i linfatici possono avere anche una destinazione controllata. Questo comportamento deve essere considerato nelle programmazioni chirurgiche, perchè di fatto il comparto centrale del collo drena linfa che giunge da entrambi i lobi tiroidei.

nervi

Il nervo laringeo esterno, ramo inferiore del nervo laringeo superiore, incrocia l'arteria tiroidea superiore vicino all'apice del lobo, nella maggior parte dei casi decorre medialmente ai vasi tiroidei, sub-capsulare, ma può trovarsi tra muscolo sternotiroideo e laringe o più raramente tra i rami dell'arteria tiroidea

superiore (fig. 5). I due muscoli crico-tiroidei sono detti anche muscoli tensori estrinseci delle corde vocali, in quanto contraendosi avvicinano cricoide e tiroide in modo da tendere le corde vocali quando le aritenoidi sono in adduzione. Per evitare lesioni del nervo la legatura dell'arteria durante un intervento di tiroidectomia deve essere all'emergenza dalla carotide.

Il nervo laringeo inferiore o laringeo ricorrente origina dalla porzione toracica del nervo vago e risale verso la faccia posteriore della laringe, innervando tutti gli altri muscoli laringei. Normalmente a sinistra circonda l'arco aortico e risale nel diedro tra esofago e trachea, mentre a destra aggira l'arteria succlavia e risale obliquamente verso il margine destro dell'esofago. Nel suo decorso incrocia l'arteria tiroidea inferiore, ma il rapporto con l'arteria si presenta con numerose varianti anatomiche individuali, legate sia a particolarità congenite del nervo o del vaso che a possibili modifiche per condizioni fisiologiche o patologiche della ghiandola. Nel suo percorso si dirama in branche collaterali e anastomotiche per il nervo laringeo superiore (ansa di Galeno) o per il nervo ricorrente controlaterale e in rami per la muscolatura laringea intrinseca. Il percorso variabile e a volte imprevedibile suggerisce l'isolamento del nervo in corso di tiroidectomia fino al suo ingresso nella muscolatura (fig.6).

Paratiroidi

Si tratta normalmente di due coppie di ghiandole di circa 40 mg ciascuna,

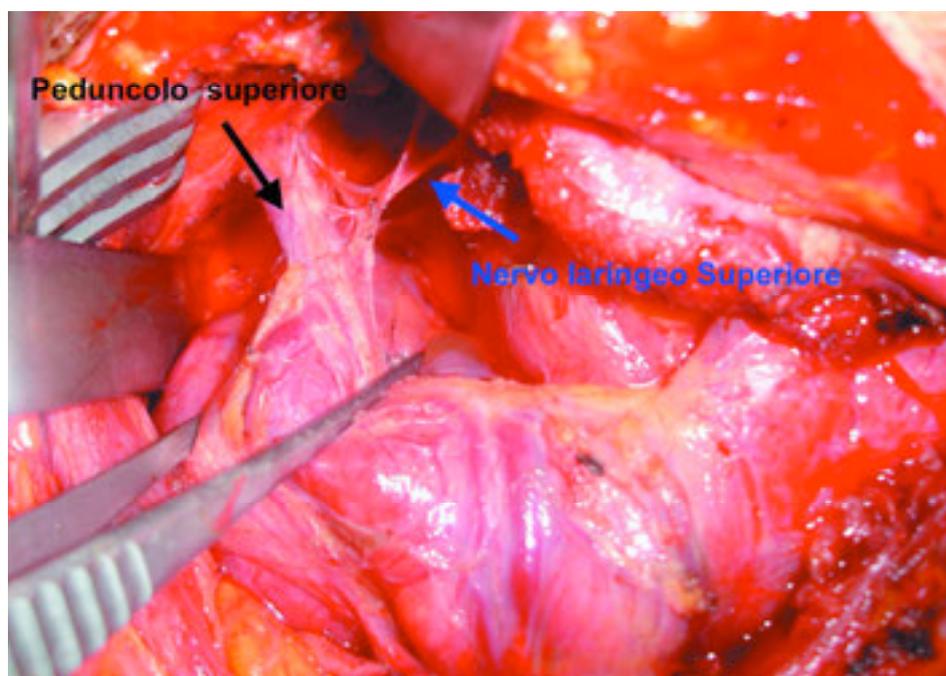


Figura 5: Peduncolo superiore e nervo laringeo esterno

situate ai poli inferiori e superiori di entrambi i lobi tiroidei; sono tuttavia frequenti varianti numeriche e sede. Le due ghiandole superiori sono generalmente situate in corrispondenza della faccia posteriore della capsula tiroidea, mentre la posizione di quelle inferiori è piuttosto variabile, con localizzazioni anche nel timo, nel mediastino antero-superiore, o in sede intra-tiroidea e retro-esofagea. Non è rara la possibilità di localizzazione ectopica o la presenza ghiandole soprannumerarie.

Le piccole dimensioni e la struttura di tessuto poco denso rendono le paratiroidi di difficile riconoscimento in corso di tiroidectomia ma l'impossibilità di prevedere la risposta funzionale dopo il trauma chirurgico suggerisce di risparmiare più tessuto possibile. Si ritiene comunque che per mantenere l'equilibrio calcio-fosforo sia sufficiente la funzione di 1/2 ghiandola o meno.

Anatomia microscopica

La tiroide è composta da unità sferiche, i follicoli, strettamente agglomerati fra loro, vascolarizzati con una ricca rete capillare. I follicoli contengono colliide che è il maggior costituente della massa tiroidea totale. In sezione il tessuto tiroideo appare composto da strutture anulari adiacenti, di diametro molto variabile anche nella stessa ghiandola, ma con una media attorno ai 200 μm . costituite da un singolo strato di cellule tiroidee che circondano il lume. Nel lume folli-

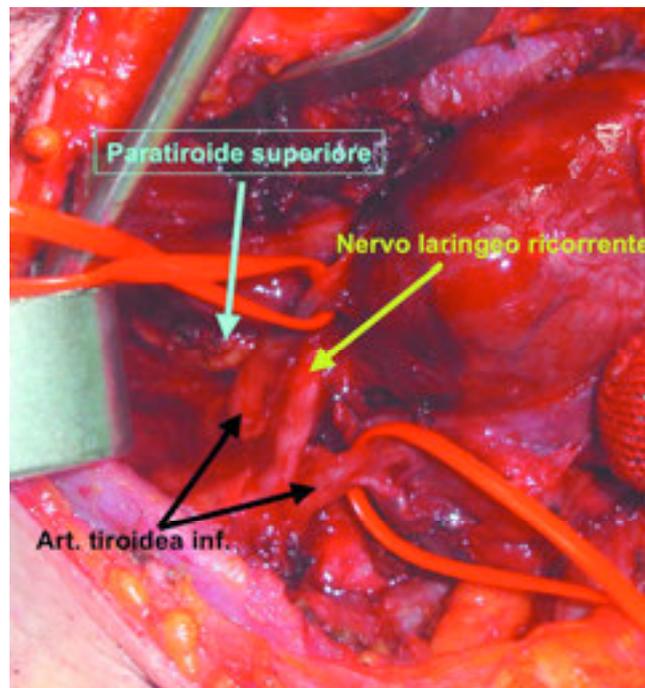


Figura 6: Arteria tiroidea inferiore, nervo laringeo ricorrente, paratiroide superiore

colare si trova la colloide, costituita da tireoglobulina, una molecola glicoproteica di 660.000 D, nella cui sequenza peptidica vengono immagazzinati gli ormoni T3 e T4. L'altezza e l'aspetto delle cellule follicolari varia secondo l'attività e la stimolazione del tessuto: sono colonnari le cellule in attività e appiattite o cuboidi le cellule inattive. L'epitelio follicolare appoggia su una membrana basale ricca di glicoproteine, che separa i follicoli dai capillari adiacenti. Gruppi di 20-40 follicoli, circondati da setti connettivali formano l'unità funzionale del lobulo, alimentata da una sola arteriola che modula le funzioni strettamente legate all'apporto ematico.

In microscopia elettronica i tireociti presentano le comuni caratteristiche delle cellule secernenti: numerosi microvilli estesi verso la sostanza colloide contenuta nel lume responsabili dell'attività di iodinazione, di exocitosi e di riassorbimento della colloide. Il citoplasma contiene un reticolo endoplasmatico ricco di tubuli irregolari che contengono i precursori della tireoglobulina. La stimolazione da parte del TSH determina un aumento dell'apparato del Golgi e la comparsa di pseudopodi apicali e microgocce di colloide assorbite dal lume follicolare.

Accanto alle formazioni follicolari si ritrovano le cellule parafollicolari (o cellule C), che corrispondono approssimativamente all'1% delle cellule del tessuto tiroideo. Esse sono caratterizzate da una morfologia variabile: possono infatti essere larghe con citoplasma chiaro, ovvero piccole con citoplasma basofilo e nucleo ricco di cromatina; producono e secernono direttamente nei vasi sanguigni l'ormone ipocalcemizzante calcitonina, i suoi precursori (procalcitonina, CGRP) ed altre molecole del sistema neuroendocrino diffuso quali la sostanza P, VIP, la neurotensina, la serotonina e la somatostatina.

Fisiologia

La tiroide è uno dei trasduttori neuroendocrini meglio conosciuti, caratterizzata da almeno 2 percorsi indipendenti:

1) cellule follicolari: VEGF -> tiroxina -> ossigeno tissutale. La tiroxina interagisce con la corteccia cerebrale e attraverso i differenti meccanismi di feedback delle vie ipotalamo-ipofisarie regola termogenesi, angiogenesi ed attività metabolica dei tessuti. Secrezione e sintesi della tiroxina sono modulati dalla presenza di VEGF e angiostatina, dalla tiroxina stessa e dall'ossigenazione dei tessuti.

2) cellule parafollicolari: calcitonina e CGRP (calcitonin gene related peptide) -> calcio. Agiscono in differenti modi sull'attività intestinale e sul metabolismo osseo e glucidico.

Entrambi questi percorsi sono attivati nella tiroide e funzionano simultaneamente ed indipendentemente.

Lo spazio connettivale e lo stroma con una ricchissima rete capillare e una rete di fibre nervose (anche parasimpatiche) con terminazioni sui vasi o in apposizione alle cellule follicolari e con la sintesi-liberazione di VEGF entrano in gioco come modulatori dell'attività di entrambi i percorsi.

1) Follicolo e cellule follicolari

La componente follicolare della tiroide in condizioni di normalità ha la capacità di metabolizzare lo iodio e di organificarlo per la produzione degli ormoni tiroxina (T4) e triiodotironina (T3) e “organizza” il loro trasporto attivo al circolo ematico e ai tessuti periferici per mantenere un apporto adeguato alle necessità definite dal controllo metabolico.

La formazione di normali quantità di ormoni tiroidei richiede una sufficiente disponibilità di iodio per permettere l'utilizzo a livello tiroideo di almeno 60 μg al giorno; l'apporto alimentare di iodio e l'assorbimento gastro-entrico sono critici per la formazione degli ormoni tiroidei e considerando l'eliminazione urinaria e fecale sono necessari almeno 100-150 μg di iodio al giorno per evitare segni e sintomi carenziali. L'apporto giornaliero di iodio con la dieta varia moltissimo secondo le aree geografiche e dipende dalla composizione delle acque, dalle abitudini alimentari (consumo di pesce, alghe o proteine animali ricche di iodio, ovvero ampio consumo di cavoli o di altri vegetali che ne riducano l'assorbimento). Lo iodio assunto con gli alimenti viene assorbito rapidamente come ioduro dall'intestino tenue, passa in circolo e si distribuisce prevalentemente nel compartimento extracellulare, raggiungendo i tireociti come iodio inorganico o ioduro.

A questo punto il laborioso percorso di sintesi-secrezione degli ormoni T3 e T4 può essere semplificato in 4 tappe:

- 1) trasporto attivo dello iodio nel tireocita, con un gradiente rispetto alla concentrazione plasmatica che varia da 25 a 500 volte. Il trasporto attivo dipende dall'attività del NIS (sodium-iodide symporter) di cui il TSH è il principale regolatore.
- 2) ossidazione-organificazione degli ioni ioduro garantita dalla perossidasi e successiva biosintesi di monoiodotirosina (MIT) diiodotirosina (DIT) triiodotironina (T3) tiroxina (T4) e di tireoglobulina e “accoppiamento” delle tirosine alla molecola di tireoglobulina .
- 3) exocitosi della tireoglobulina sintetizzata verso il lume follicolare dove viene immagazzinata in attesa di utilizzo
- 4) riassorbimento: pinocitosi della colloide con formazione di goccioline legate ai lisosomi dove la colloide viene idrolizzata per liberare poi tironine libere (fT3, fT4) nel circolo ematico.

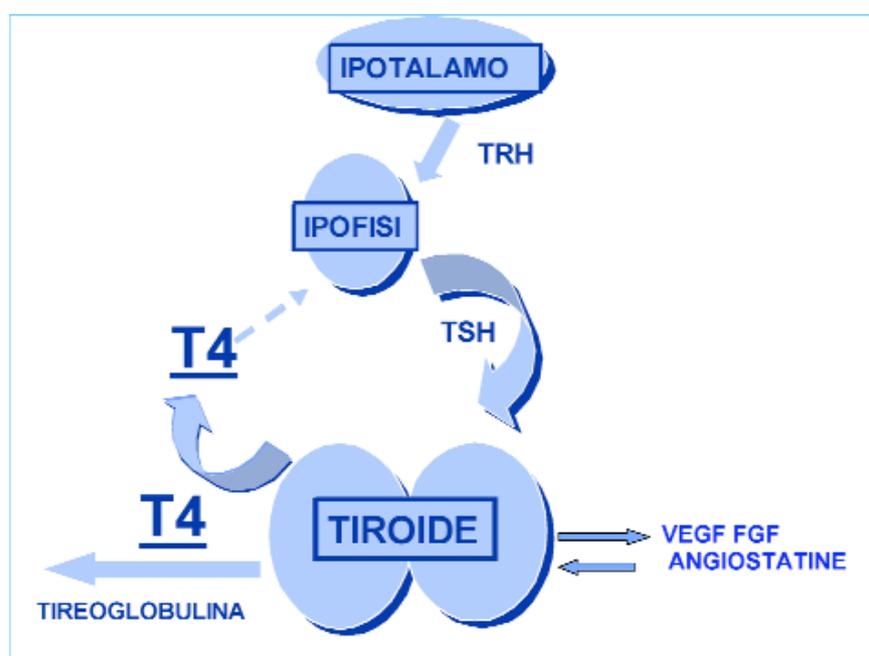
Nel plasma gli ormoni tiroidei sono legati per oltre il 99% a specifiche proteine di trasporto, in particolare la TBG (Thyroxine binding globulin) e la TBPA (Thyroxin binding prealbumin) solo lo 0.04% di T4 e lo 0.4% di T3 restano come quote libere e costituiscono le frazioni ormonali metabolicamente attive.

Tutto questo avviene sotto costante controllo da parte di un efficiente sistema di feed-back multiplo, lungo (T4 ->corteccia->ipotalamo /TRH ->ipofisi /TSH->tiroide /T4), breve (T4-> ipofisi/TSH->T4) o brevissimo (T4 stessa, ossigenazione, VEGF e vascolarizzazione dello stroma, somatostatina delle cellule C) capace di garantire l'apporto adeguato degli ormoni tiroidei a tutti i tessuti nelle varie funzioni e nel variare delle necessità.

Gli ormoni tiroidei agiscono a livello intracellulare mediante uno specifico recettore nucleare legato al DNA, espresso in differente modo nei vari tessuti. In relazione quindi alla specifica sensibilità recettoriale minime variazioni di T4 possono innescare azioni quantitativamente differenti a livello muscolare, vascolare, intestinale, cerebrale o cardiaco (fig.7).

2) Cellule parafollicolari o cellule C

La Calcitonina è un ormone polipeptidico di 32 aminoacidi, il peptide matu-



ro assieme ad un precursore di 116 amino-acidi (pro-calcitonina) viene secreto dalle cellule parafollicolari della tiroide che producono CGRPs (calcitonin gene related peptides), somatostatina, cromograninaA e altri frammenti molecolari, la cui secrezione è amplificata nelle neoplasie, ma anche nei processi flogistici cronici. L'azione meglio conosciuta delle cellule C è la modulazione del metabolismo e delle scorte del calcio, mediante riduzione dell'attività degli osteoclasti, in antagonismo con il paratormone. Diminuendo quindi il rimaneggiamento osseo e il passaggio di calcio dall'osso al sangue raggiunge un effetto ipocalcemizzante. L'azione si esercita anche a livello renale, aumentando l'eliminazione di calcio e fosforo. Effetti biologici importanti possono riscontrarsi nel sistema nervoso centrale nelle vie respiratorie e nel tratto gastrointestinale. Il principale elemento regolatore della secrezione di calcitonina è la concentrazione plasmatica degli ioni calcio: la calcemia elevata stimola la secrezione mentre l'ipocalcemia

la inibisce, ma anche corticosteroidi, glucagone, enteroglucagone, CGRP, gastrina, pentagastina e sostanze α -adrenergiche sono in grado di stimolare la secrezione di calcitonina in condizioni fisiologiche o patologiche. La calcitonina e i suoi precursori possono aumentare oltre che in presenza di neoplasie conclamate (carcinoma midollare della tiroide o carcinoma neuroendocrino del polmone) di situazioni pre-cancerose (iperplasia delle cellule C tiroidee) ovvero in pazienti sottoposti a dialisi od in corso di patologie acute quali pancreatici, shock settico o flogosi acute.

Lecture consigliate (riferimenti bibliografici)

- Larsen R Davies T.F. Schlumberger M.J. "Thyroid physiology and diagnostic evaluation" in: Williams Textbook of Endocrinology :331-372. Larsen, Kronenberg, Melmed, Polonsky eds. Saunders 2002
- Carrasco N. "Thyroid Hormone Synthesis " in: Werner & Ingbar's The Thyroid : a fundamental and clinical text.: 37- 50 Braveman, Utiger eds 9th ed. 2005
- Maurizi M, Rocco A. I nervi laringei. Atlante anatomico-chirurgico a colori. Mediserve, 1996
- Redon H. Dupas M. Singier J.M. Fasano J.J Salle' P. Chirurgie du corps thyroide in : Nouveau traité de technique chirurgicale – tête et cou : 172-184 Patel , Leger eds Masson Paris 1972
- Vigili M.G. Ruscito P. Radici M. Biccio G. "La tiroide e le paratiroidi" in: La chirurgia oncologica della testa e del collo: 501-503 De Campora, Marzetti eds. Elsevier Italia Milano 2006
- Warofsky L. Diseases of thyroid in: Harrison's principles of internal medicine: 1930-1953 Isselbacher Braunwald Wilson Martin Kasper eds. McGraw-Hill New York 1994
- Whang K.T., Steinwald P.M. , White J.C., Nysten E.S., Snider R.H., Simon G.L., Goldberg R.L., Becker K.L. Serum Calcitonin Precursors in Sepsis and Systemic Inflammation JCEM Vol. 83, No. 9: 3296-3301 1998

GENETIC ALTERATIONS AND PATHOGENETIC MECHANISMS IN THYROID TUMOURS

R. Poli, F. Michelon, G. Boccuzzi

Introduction

The thyroid gland is composed of two distinct hormone producing cell types: follicular cells and parafollicular C cells. The former are responsible for iodine uptake and thyroid hormone synthesis, while the latter are also known as “neuroendocrine” cells and are involved in the production of calcitonin.

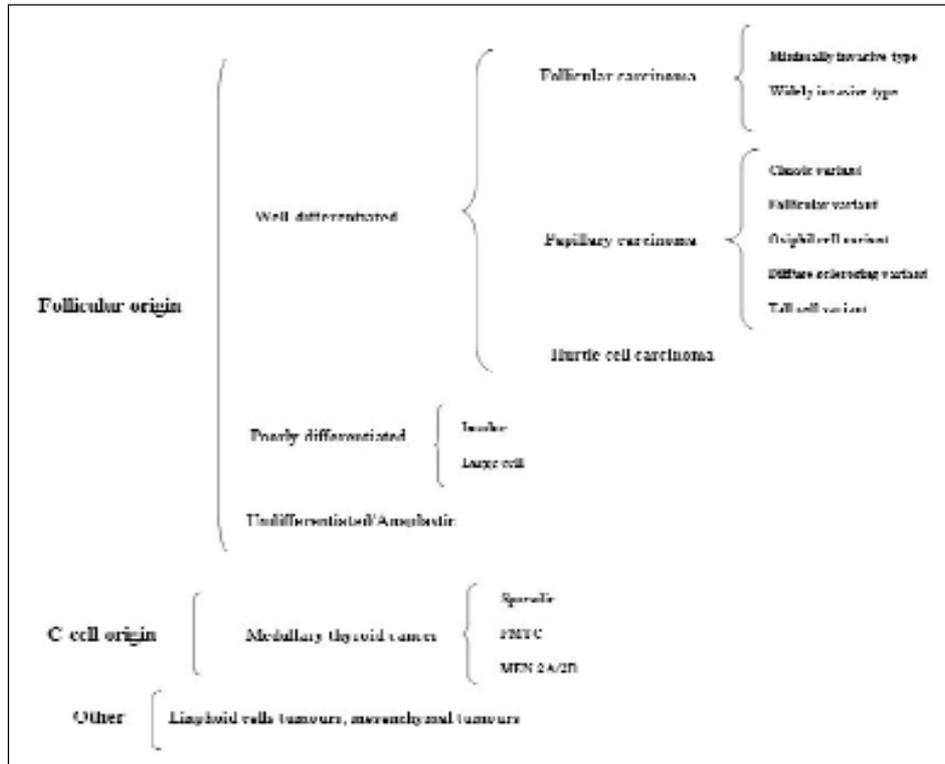
Thyroid cancers are the most common endocrine malignancies, their annual incidence is estimated to be 0.5 to 10 cases per 100.000 population with a higher prevalence in women (5 to 9 per 100.000) as compared with men (2 to 4 per 100.000) ^(1,2). More than 95% of thyroid carcinomas are derived from follicular epithelial cells and are divided into well differentiated thyroid carcinoma (WDTC), which includes papillary (PTC) and follicular types, poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) and anaplastic thyroid carcinoma (ATC) ⁽³⁾ (Table 1). Pathogenesis and genetic features of medullary carcinoma, which derives from parafollicular C-cell as well as familial thyroid cancers associated with tumour syndromes, are not included.

Clinical, epidemiologic, and pathologic evidence indicates that follicular cell-derived thyroid carcinomas constitute a biological continuum, proceeding in this stepwise progression model, from the highly curable WDTC, through PDTC acting as intermediate entities, to the often fatal ATC (Figure 1) ⁽⁴⁾.

Pathogenesis: role of iodine intake, radiation exposure and hormonal factors

The pathogenesis of thyroid cancers includes genetic alterations, environmental and inherited features. Radiation exposure and reduced iodine intake are the most common, however the role of immunological and hormonal factors is also interesting. The Chernobyl disaster has led to an increase in the number of thyroid cancers, particularly papillary types. These are more pronounced in children, because their thyroid gland is more susceptible to radiation damage. In childhood also external beam-radiation exposure for the treatment of head and neck lesions (thymus enlargement and Hodgkin’s disease), results in a life-long risk of the development of benign and malignant thyroid nodules ⁽¹⁾. On the other hand, therapeutic doses of I-131, such as those used to treat hyperthyroidism, have not been shown to increase risk of subsequent tumour occurrence ⁽¹⁾.

Department of Clinical Pathophysiology, University of Turin - Via Genova 3, 10126 Turin, Italy;
Corresponding author: Prof. Giuseppe Boccuzzi e-mail: giuseppe.boccuzzi@unito.it



Adapted, revised from Cancer Control 2005 H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute, Inc.

Table 1. Thyroid tumours classification

The main functions of the thyroid gland are synthesis, storage and secretion of thyroid hormones and iodine is important for these. The role of iodine is clear in areas of its deficiency, in which there is an elevated incidence of nodular pathology. Endemic goiter and thyroid nodules are the result of thyroid cells proliferation as compensatory mechanism. A reduced iodine intake is also associated with an increase of WDTC, in particular follicular type, and ATC ^(3,5). Indeed, a large portion of ATC cases develop in longstanding goiters and are commonly associated with pre-existing papillary or follicular thyroid cancers ^(6,7). On the contrary, PTC is the most frequent type in iodine sufficient regions ^(5,8).

Recent studies have described the presence of lymphocytic infiltration in some PTC, and recent molecular analyses have indicated Hashimoto's thyroiditis as potential precursor of thyroid cancer, but the real role of lymphocytic infiltration remains to be determined, because it could be a reactive response or a prerequisite tumorigenic event ^(5,9,10,11).

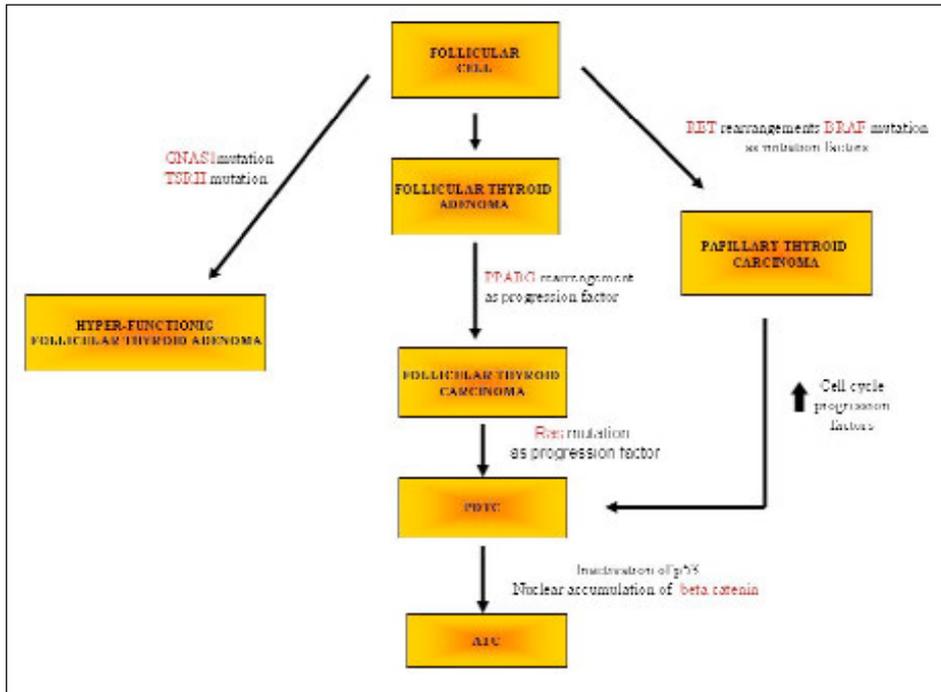


Figure 1. Model of stepwise progression of thyroid carcinoma

The incidence age of thyroid carcinomas is variable according to the different histological types and subtypes. Certain subtypes, such as the tall and columnar cell variants of PTC, and insular variants, are more common in older patients. The six to seventh decade of life is also the development target of ATC^(8,12). On the contrary, the solid variant of papillary cancer has been described in children exposed to radioiodine after the Chernobyl nuclear incident. The sex and age distribution of WDTC indicates a possible role of female hormones in the regulation of thyroid carcinogenesis. Indeed, oestrogens induce the proliferation of thyroid follicular cells through oestrogen receptor, that is expressed by these, but the causal relationship between thyroid cancer and pregnancy or exogenous sex hormones is not yet clear⁽⁵⁾. Finally, in thyroid follicular-cell-derived carcinoma there is a genetic component. This could explain the increased risk of its development in a family where a parent or a sibling has had thyroid cancer.

Genetic considerations

It is well-known that carcinogenesis is a multi-step process consisting of a pattern of cumulative genetic events that play an important role in tumour initiation, progression and de-differentiation⁽⁵⁾.

Recently, it has become clear that genomic instability has a crucial role in the

development of thyroid neoplasms. In particular, radiation exposure can induce genomic instability through direct and indirect mechanisms, resulting in early genetic alterations, such as RET/PTC rearrangements and BRAF mutation, which involve the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway and act as initiation events of thyroid-cell transformation. Oncogenic activation of MAPK signalling leads to later genetic alterations that affect growth-factors signalling pathways, cell-cycle regulators and various adhesion molecules.

On the basis of clinical, histological and molecular observations, alterations in key signalling effectors have been proposed as regulators of the behaviour of proliferating thyroid cells, inducing both nodular hyperplasia and tumour transformation⁽⁵⁾. The most important molecular defects, that seem to be the hallmark of distinct forms of thyroid carcinomas, will be reviewed below.

Gain-of-function mutations of TSH receptor

Thyroid stimulating hormone (TSH) activates the G α -adenylyl cyclase-cyclic-AMP (cAMP) cascade on binding to the TSH-receptor (TSHR), thereby regulating thyroid hormone synthesis and follicular cells growth. TSHR is a classical seven-membrane-domain-G protein-coupled receptor.

Gain-of-function mutations of TSHR occur in hyper-functioning thyroid adenomas while they are rare in thyroid malignancies. This is consistent with the clinical observation that hyper-functioning thyroid nodules are unlikely to be malignant. All these data suggest that constitutive activation of cAMP cascade alone is insufficient for the malignant transformation of thyroid follicular cell⁽⁵⁾.

Mutations in genes encoding MAPK pathway effectors as activating events in cancer progression

Early mutations that involve RET, BRAF and Ras genes, leading to constitutive activation of MAPK signalling pathways, are detectable in nearly 70% of WDTC (Figure 2).

RET/PTC rearrangements

The RET proto-oncogene encodes a tyrosine kinase receptor and is involved in the regulation of cell growth and differentiation; it is not normally expressed in follicular thyroid cells. By contrast, chimeric oncogenes, designated RET/PTC, are implicated in the development of papillary carcinoma. RET/PTC1, RET/PTC2, RET/PTC3 account for most of the rearrangements found in PTC⁽¹³⁾. Somatic chromosomal rearrangement leads to fusion of the 3'-terminal sequence of RET, which encodes the tyrosine kinase domain, with the 5'-terminal sequences of a "housekeeping" gene; under the control of the newly acquired promoters the constitutive, ligand-independent, activation of RET receptor occurs.

The overall prevalence of RET-induced papillary carcinomas ranges from 2.6 to 34% with a high incidence in children exposed to radiation after the Chernobyl nuclear accident or to external radiation for treatment of head and neck diseases^(4,5).

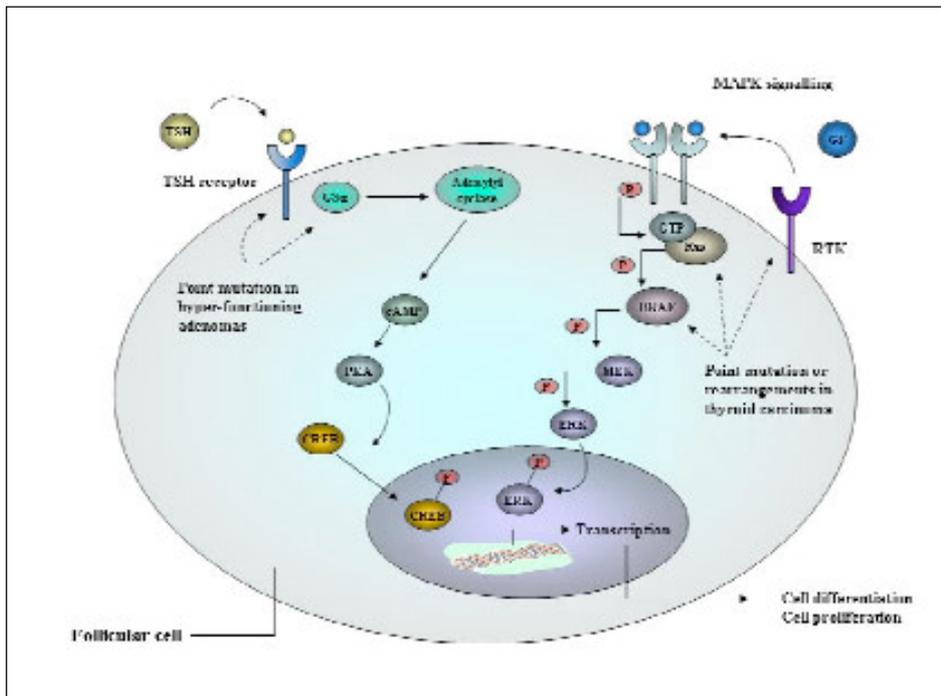


Figure 2. Cell signalling pathways in follicular cells
Kondo et al. Nature Rev. Cancer 2006;6:292-306

BRAF mutations

The proto-oncogene BRAF encodes a serine/threonine kinase that transduces regulatory signals through the Ras-Raf.MEK-ERK. There are three isoforms of Raf in mammals cells: ARAF, BRAF, CRAF. BRAF is the predominant isoform in thyroid follicular cells⁽⁴⁾.

Gain-of-function BRAF mutation provides an alternative route for the aberrant activation of ERK signalling, which is implicated in the genesis of several human cancers, such as melanoma and colon carcinoma⁽¹⁴⁾. Among point-mutations, the thymine-to-adenine transversion, leading to a valine-to-glutammate substitution at residue 600 (V600E) is the most common alteration in sporadic papillary carcinoma⁽¹⁵⁾. This mutation induces the destabilization of the B-Raf kinase domain inactive conformation, therefore promoting its constitutive activation^(16, 17).

Recent studies have reported a prevalence of BRAF mutations in 29-69% of PTC, in up to 13% of PDTC, and in 35% of ATC, except for the follicular cancer (FTC), which does not seem to harbour this mutation^(14, 15, 18, 19, 20). Papillary carcinomas with BRAF mutation seem to carry a poor prognosis and correlate

with more advanced clinical stage⁽²⁰⁾. This has been pointed out by the high prevalence of BRAF mutation in the aggressive tall-cell variant (55-100%), compared with the relatively lower prevalence reported in the follicular papillary thyroid carcinoma (7-14%)⁽¹⁵⁾. It is also well-documented that the frequency of BRAF point-mutation in undifferentiated thyroid carcinomas with a papillary component is significantly higher (60-78%) than in those without such a component (0-4%)^(18, 21). Further studies have shown that a subset of papillary microcarcinomas harbours the BRAF mutation, indicating that this oncogene, as well as RET/PTC rearrangements, may be a tumour initiating early event in PTC^(4, 5).

Ras mutations

Three RAS genes, H-RAS, K-RAS, and N-RAS, encode a family of proteins involved in conveying signals originating from tyrosine membrane receptors to a cascade of mitogen-activated protein kinases (MAPK). Oncogenic RAS activation results from point mutations, affecting the GTP-binding domain or the GTPase domain, which fix the protein in the activated state, thus resulting in chronic stimulation of downstream targets and malignant transformation⁽²²⁾.

The RAS mutations are among the most common mutations found in transformed cells. Mutation in all three cellular RAS genes have been identified in benign and malignant thyroid tumors.. They seem to be common in follicular carcinoma, PDTC, and ATC and occur less frequently in PTC^(23, 24).

The role of oncogenic RAS activation in thyroid tumor progression is still unclear. Some studies suggest that RAS activation may represent an early event⁽²³⁾, whereas others have shown that these point mutations are involved in tumour progression and aggressive clinical behavior⁽²⁵⁾. A recent study by Garcia-Rostan et al. demonstrated that the presence of RAS mutations predicted a poor outcome for WDTC, regardless of tumor stage; they have also shown that PDTC and ATC often harbour multiple RAS mutations. This evidence seems to be consistent with their involvement as intermediate events in the progressive thyroid carcinoma dedifferentiation.⁽⁴⁾

PAX8-PPAR- γ rearrangements in follicular thyroid adenoma progression to follicular carcinoma

The paired-box gene 8 (PAX8) encodes a transcription factor essential for the genesis of thyroid follicular cell lineages and regulation of thyroid specific gene expression. The peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ) is a member of the steroid nuclear-hormone receptor superfamily that includes thyroid hormone, retinoic acid, and androgen and estrogen receptors. It is best known for its differentiating effects on adipocytes and insulin-mediated metabolic functions.

The PAX8-PPAR- γ rearrangements lead to a fusion oncoprotein that contributes to malignant transformation by targeting pathways normally engaged by PPAR γ . They almost seem to be restricted to follicular thyroid carcinomas (25-63%) with vasculo-invasive phenotype; their presence in follicular variant papil-

lary thyroid carcinoma is still controversial, while they have not been detected in undifferentiated thyroid cancers ⁽²⁶⁾.

Role of the cell-cycle regulation in thyroid tumour progression

The impairment of the cell-cycle regulation seems to play an important role in tumorigenesis, cancer progression and dedifferentiation. Cell-cycle progression factors, such as cyclin D1 and cyclin E1 are commonly overexpressed in thyroid carcinomas, whereas proteins that inhibit the G1-S transition (p21, p27) are down-regulated up until their loss with advancing tumour stage.

The tumour suppressor gene P53 is a crucial gate-keeper of progression from indolent to lethal thyroid cancers, as evidenced by the restricted mutations of P53 in aggressive lesions (about 25 % of PDTC and 70 % of ATC) (5). As the policeman of the genome, it can lead to cell-cycle arrest and apoptosis, preventing replication of cells with damaged DNA^(4, 5). Conversely, loss of-function mutation of P53 induces genomic instability, owing to weakened DNA repair systems, with subsequent cancer progression.

Cell-cell interactions in thyroid cancer cells: growth factors signaling

Signalling through growth factors and their receptors is considered essential for cancer progression, and some of them have been identified as modifiers of the behaviour of the transformed thyroid cells ⁽⁴⁾.

Fibroblast growth factors and FGF receptors are important regulators of angiogenesis and tumorigenesis. Expression of FGF is increased in thyroid cancer and it has been shown to induce mitogenic activity of rat thyroid follicular cells ⁽⁵⁾.

Also MET, the main signalling receptor for hepatocyte growth factor (EGF), is often overexpressed in papillary carcinomas, but is rare in other histological types of thyroid tumours.

The vascular endothelial growth factor (VEGF) ligands -VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD- bind their receptors and induce proliferation of endothelial and/or lymphocytic cells. VEGFA and VEGFB are angiogenic factors, whereas VEGFC and VEGFD are lymphangiogenic proteins. Furthermore, overexpression of VEGFC and VEGFD has been reported in papillary thyroid carcinoma and it correlates with the density of lymphatic and lymph-node metastasis. ⁽⁵⁾

Cell-matrix interactions and thyroid cancer progression: cadherines and β -catenin

Tumor cells are held together by direct cell-cell contact and by adhesion to the extracellular matrix. Loss of adhesion is thought to promote tumor invasiveness and increase the metastatic potential of many human carcinomas ⁽⁴⁾.

Among adhesion molecules, cadherins, that belong to a family of single-membrane calcium-dependent proteins, seem to be involved in thyroid cancer progression. Three classical cadherins are known: neuronal (N), placental (P), and epithelial (E)-cadherin, which is highly expressed in normal thyroid and

benign adenomas, and it is maintained in some well-differentiated thyroid carcinomas. Conversely, the expression of E cadherin is down-regulated or absent in widely invasive cancers as well as in undifferentiated ones. Moreover, there is evidence for neo-expression of cadherins, a well-documented phenomenon in cancer, called “cadherin switching”.

Also, β -catenin, a protein encoded by CTNNB1 gene, plays an important role in E-cadherin-mediated cell adhesion, binding the cytoplasmic tail of cadherins⁽⁴⁾. Normal thyroid cells express membranous β -catenin, the expression of which is progressively reduced with loss of tumour differentiation⁽²⁷⁾. CTNNB1 point mutations, by stabilizing the protein, make it insensitive to its degradation and lead to increased β -catenin cytoplasmic and nuclear localization. Since β -catenin also acts as a transcription factor of several proliferation genes, the nuclear accumulation of this protein promotes their constitutive expression

Therefore, β -catenin mutations probably represent a late event in thyroid tumour progression model, triggering the transition from PDTC to ATC.

Conclusions

Thyroid neoplasms show a wide range of biological behaviours from indolence to highly aggressive cancers. The progression of normal follicular thyroid cells to WDTC, PDTC, and finally ATC is associated with environmental risk factors and abnormalities in critical genetic pathways. However, the progression is not necessarily linear⁽⁴⁾.

Genetic mutations that involve RET, BRAF and Ras result in signaling abnormalities in the mitogen-activated protein kinase pathway (MAPK), and particularly BRAF alterations promote early or initiating events that induce neoplastic transformation of WDTC. Loss-of-function p53 mutations are implicated in the development and progression of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinomas.

These molecular alterations may represent prognostic markers and potential biological therapeutic strategies for the treatment of thyroid cancers^(3,4,5).

Abstract

Thyroid cancers are the most common endocrine malignancies and are divided into well differentiated thyroid carcinoma (WDTC), which includes papillary (PTC) and follicular types, poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) and anaplastic thyroid carcinoma (ATC). They seem to constitute a biological continuum, in which environmental, immunological and genetic factors act triggering the progression from the highly curable differentiated types to the lethal undifferentiated ones. Less than 5% of thyroid carcinomas derived from parafollicular C-cells (medullary carcinoma).

Radiation exposure correlates with an increased prevalence of PTC, especially in childhood, while the incidence of follicular carcinoma in areas of iodine deficiency is higher than in iodine sufficient regions. Also lymphocytic infiltration, which is a typical feature of Hashimoto's thyroiditis, is often observed in papillary carcinomas, suggesting that it might represent a potential precursor of malignancy, although it remains to be determined.

Over the last few decades many molecular abnormalities associated with the development of specific thyroid lesions have been described. As far as hyperfunctioning thyroid adenomas are concerned, the most common molecular events are activating mutations of TSH receptor that lead to the up-regulation of the downstream adenylyl cyclase-cyclic-AMP (cAMP) cascade. Most of the genetic alterations, involved in the genesis of thyroid cancers, exert their oncogenic effect partially through the activation of the mitogen-activated kinase (MAPK) pathway. In papillary thyroid carcinomas, RET/PTC rearrangements, as well as gain-of-function BRAF mutations, may act as a tumour initiating early event. Conversely, genetic changes in follicular carcinomas include PAX8-PPAR- γ translocations and constitutive RAS activation. Furthermore, p53 inactivation, and the down-regulation of various adhesion molecules as well as β -catenin mutations have been implicated as later events in the stepwise progression and gradual de-differentiation to PDTC and ATC. Therefore, all these findings may provide novel biological approaches to thyroid tumours treatment and represent useful markers for prognostic assessment.

Riassunto

ALTERAZIONI GENETICHE E MECCANISMI PATOGENETICI NEI TUMORI DELLA TIROIDE

I tumori della tiroide sono la neoplasia endocrina più frequente. Più del 95% di questi è costituito da carcinomi ben differenziati, sia di tipo papillare (il più frequente), sia follicolare. Meno del 5% è costituito dai carcinomi midollari, che prendono origine dalle cellule parafollicolari C della tiroide e sono da considerare tra i tumori a fenotipo neuroendocrino. Una percentuale inferiore all'1%, infine, è rappresentata dal carcinoma indifferenziato (o anaplastico), generalmente derivato dalla de-differenziazione di un istotipo ben differenziato. In questo continuum biologico s'inseriscono, i tumori cosiddetti scarsamente differenziati che presentano ancora alcune delle caratteristiche fenotipiche del tireocita normale (captazione e organificazione dello iodio, sintesi di tireoglobulina).

Nella patogenesi delle neoplasie tiroidee, un ruolo importante è rivestito dall'esposizione a radiazioni ionizzanti (sia ambientale sia iatrogena, per effetto di trattamenti pregressi). L'effetto dell'apporto iodico sembra correlare con l'aumento di incidenza di un determinato istotipo; nelle zone di carenza di iodio, sembra essere più frequente il carcinoma follicolare, mentre il papillare lo è in quelle iodio-sufficienti.

Più recente è l'evidenza del ruolo patogenetico delle alterazioni genetiche, la maggior parte delle quali comporta l'attivazione costitutiva della cascata delle MAP-chinasi, quale substrato molecolare della carcinogenesi tiroidea.

Nei carcinomi papillari, le traslocazioni RET/PTC e le mutazioni puntiformi del proto-oncogene B-RAF sembrano agire come eventi precoci della trasformazione tumorale. Le mutazioni attivanti a carico di BRAF sono state riscontrate nel 29-69% dei carcinomi papillari, in particolar modo in quelli con un comportamento maggiormente aggressivo e quindi con una prognosi più infausta. Nei carcinomi follicolari, invece, le alterazioni molecolari più frequentemente riscontrate sono rappresentate dai riarrangiamenti genici coinvolgenti i PPAR- γ (peroxisomal-proliferator-activated receptors).

Alcuni fattori coinvolti nella regolazione del ciclo cellulare assumono importanza nel progressivo processo di de-differenziazione dei tumori tiroidei ed in particolare nella transizione da neoplasie scarsamente differenziate ad indifferenziate. Mutazioni inattivanti il gene oncosoppressore p53, agenti come "second hit", sono presenti in circa il 25% dei tumori scarsamente differenziati e nel 70% dei carcinomi anaplastici.

Nel contesto della modulazione delle interazioni intercellulari e nel rapporto cellule-matrice extra-cellulare, l'alterata espressione di alcune molecole di adesione (caderine), sembra rappresentare un ulteriore elemento condizionante il potenziale metastatico delle neoplasie tiroidee.

Pertanto, la definizione ulteriore di tali meccanismi molecolari può rappresentare il substrato per nuove strategie terapeutiche.

References:

- ¹ Kinder B.K. Well differentiated thyroid cancer. *Current Opinion in Oncology* 2003; 15:71-77
- ² Schmutzler C, Koerle J. Innovative strategies for the treatment of thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology* 2000; 143:15-24
- ³ Delellis R.A. Pathology and Genetics of Thyroid Carcinoma. *J. Surg. Oncol.* 2006; 94:662-669
- ⁴ Patel K.N, Singh B. Genetic considerations in thyroid cancer. *Cancer Control* 2006; 13:2
- ⁵ Kondo T, Ezzat S, Asa SL. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nature Rev. Cancer* 2006; 6: 292-306
- ⁶ Ain K.B. Anaplastic Thyroid Carcinoma: Behavior, Biology, and Therapeutic Approaches. *Thyroid* 1998; 8:8
- ⁷ Pasieka J.L. Anaplastic Thyroid Cancer. *Current Opinion in Oncology* 2003; 15:78-83
- ⁸ Harach H.R, Escalante D.A, Day E.S. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40 yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr. Pathol.* 2002; 13:175-181
- ⁹ Gasbarri A et al. Detection and molecular characterisation of thyroid cancer precursor lesions in a specific subset of Hashimoto's thyroiditis. *Br. J. Cancer* 2004; 91:1096-1104
- ¹⁰ Prasad M, Huang Y, Pellegata N.S, De La Chapelle A, Kloos R.T. Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma (PTC)-like nuclear alterations express molecular markers of PTC. *Histopathology* 2004; 45:39-46.
- ¹¹ Thea G.A. Strieder, Prummel M. F, Jan G.P, Tijssen, Endert E. and Wiersinga W. N. Risk factors for and prevalence of thyroid disorders in a cross-sectional study among healthy female relatives of patients with autoimmune thyroid disease. *Clin Endocrinol.* 2003; 59: 396-401.
- ¹² Ringel M.D, Ladenson P.W. Controversies in the follow-up and management of well-differentiated thyroid cancer. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11:97-116.
- ¹³ Tallini G, Asa S. L. *RET* oncogene activation in papillary thyroid carcinoma. *Adv. Anat Pathol.* 1998; 8, 354-354.
- ¹⁴ Davies H. et al. Mutations of the BRAF genes in human cancer. *Nature.* 2002; 417: 949-954.
- ¹⁵ Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat. Cancer.* 2005; 12:245-262.
- ¹⁶ Fugazzola L., Puxeddu E., Avenia N., Romei C., Girello V., Cavaliere A., Faviana P., Mannavola D., Moretti S., Rossi S., Sculli M., Bottic V., Beck-Peccoz P., Pacini F., Pinchera A., Santeusano F. and Elisei R. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13, 455-464.
- ¹⁷ Wan PTC, Garnett M.J., Roe S.M., Lee S., Niculescu-Duvaz D., Good V.M, Cancer Genomic Project, Jones C.M., Marshall C.J., Springer C.J. et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of BRAF. *Cell* 2004; 116, 855-867.
- ¹⁸ Nikiforova M.N. et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 20003; 5399-5404.
- ¹⁹ Soares P. et al. BRAF mutations typical of papillary carcinoma are more frequently detected in undifferentiated than in insular and insular-like poorly differentiated carcinomas. *Virchows Arch* 2004; 444: 572-576.
- ²⁰ Namba H. et al. Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4393-4397.
- ²¹ Quiros M. N., Ding H.G., Gattuso P., Prinz R. A. & Xu X. Evidence that one subset of anaplastic thyroid carcinomas are derived from papillary carcinomas due to BRAF and p53 mutations. *Cancer* 2005; 103: 2261-2268.
- ²² Finney RE, Bishop JM Predisposition to neoplastic transformation caused by gene replacement of H-ras1. *Science* 1993; 260; 1524-1527.
- ²³ Lemoine NR, Mayall ES, Wyllie FS et al. High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis. *Oncogene* 1989;4: 159-164.
- ²⁴ Suarez HG, du Villard JA, Severino M et al. Presence of mutations in all three ras genes in human thyroid tumors. *Oncogene* 1990; 5: 565-570.

- ²⁵ Vasko V, Ferand M, DiCristofao J et al. Specific pattern of RAS oncogene mutations in follicular thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:2745-2752.
- ²⁶ Zhu Z., Gaandhi M., Nikiforova M. N., Fisher A. H. & Nikiforov Y. E. Molecular profile and clinical pathologic features of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. An unusually high prevalence of mutations. *Am J Clin Pathol* 2003; 120:71-77.
- ²⁷ Garcia-Rostan G et al. β -catenin dysregulation in thyroid neoplasms: down-regulation, aberrant nuclear expression, and CNNB1 exon 3 mutations are markers for aggressive tumor phenotypes and poor prognosis. *Am J Pathol* 2001; 151: 987-996.

ISTOPATOLOGIA E CLASSIFICAZIONE DELLE NEOPLASIE EPITELIALI BENIGNE E MALIGNI DELLA TIROIDE

C. Ondolo, S. Aversa, L. Gubetta, S. Conticello, M. Volante

Le neoplasie benigne e maligne della tiroide hanno incidenza contrapposta; diversamente dalle benigne, la cui frequenza è notevole, quelle maligne sono relativamente rare, 1% di tutti i tumori maligni, sebbene rappresentino i tumori maligni più frequenti delle ghiandole endocrine.

Le conoscenze istogenetiche, la storia naturale, la diagnosi e il trattamento del carcinoma tiroideo, hanno subito uno sviluppo straordinario, tale da definire numerose ed eterogenee entità istologiche, che devono essere tenute distinte fra loro per comportamento biologico, prognosi e modalità di trattamento ⁽¹⁾.

I tumori della tiroide sono solitamente ben differenziati, a lenta crescita, e raramente mortali; possono essere indotti da uno stimolo iperplastico prolungato (ad esempio su base ormonale) e dalle radiazioni.

I progressi nella correlazione tra genotipo e fenotipo di questi tumori sono essenziali se si vuole capirne la carcinogenesi e ottenere migliori metodi di diagnosi e trattamenti più appropriati ⁽²⁾.

A tale scopo occorre avere una classificazione ed un linguaggio comune a tutti i ricercatori.

E' preferibile suddividere le neoplasie tiroidee in tumori epiteliali e non epiteliali. I tumori non epiteliali sono estremamente rari, così come i linfomi primitivi della tiroide. I tumori epiteliali, più frequenti, si suddividono in tre categorie maggiori sulla base del tipo cellulare coinvolto: tumori ad istogenesi follicolare, tumori ad istogenesi dalle cellule C, tumori ad istogenesi mista.

I carcinomi che originano dalle cellule follicolari superano di gran lunga quelli che originano dalle cellule C, comprendendo il 95% delle neoplasie; la gran parte sono poco maligni con sopravvivenza a 10 anni maggiore del 90%. Possono mostrare una gran varietà di istotipi distinti, con caratteri clinici diversi, mentre quelli che derivano dalle cellule C sono di un solo tipo, con vari stadi di differenziazione, crescita e potenziale maligno.

Un tipo di tumore, il carcinoma a cellule miste parafollicolari e follicolari pone un problema particolare a causa dell'origine embrionale diversa dei due tipi di cellule ⁽³⁾.

Una delle classificazioni maggiormente seguite è quella istopatologica del WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) nella sua ultima edizione del

Clinica Otorinolaringoiatrica - Polo San Luigi - Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino (Direttore: Prof. S. Conticello) e-mail: salvatore.conticello@unito.it

S. C. D. U. Anatomia Patologica - Polo San Luigi - Dipartimento Scienze Cliniche Biologiche, Università degli Studi di Torino (Direttore: Prof. M. Papotti) e-mail: marco.volante@unito.it

2004, che mostra la tradizionale suddivisione dei tumori della tiroide in 4 grandi gruppi, basata sulla morfologia ed i caratteri clinici: papillare, follicolare, midollare e indifferenziato; tale classificazione è fortemente supportata da studi molecolari che dimostrano l'implicazione di geni distinti in questi quattro gruppi, con una piccola sovrapposizione (TAB. 1).

Vengono tuttavia apportate alcune modifiche basate su ulteriori aspetti. Per esempio, alcuni tumori classificati come variante follicolare del carcinoma papillare condividono mutazioni degli oncogeni con i tumori follicolari.

Il raro carcinoma della tiroide, che è stato trovato in una minoranza di pazienti con la poliposi adenomatosa familiare (FAP), forma un gruppo distinto morfologicamente che mostra una varietà di patterns che includono componenti papillari. Per convenienza, la FAP associata ai tumori della tiroide è inclusa nel gruppo dei tumori papillari.

Altri tumori rari come lo squamoso e il mucoepidermoide non possono essere considerati come un sottogruppo dei gruppi maggiori e devono essere trattati separatamente.

Il carcinoma scarsamente differenziato può o non può mostrare gli aspetti di differenziazione del carcinoma papillare o follicolare ed è meglio trattato come tumore separato in ragione della sua diversità istopatologica e comportamento clinico. Analogamente, i carcinomi misti midollari e follicolari restano di incerta istogenesi e richiedono una classificazione separata.

I tumori oncocitari della tiroide pongono un problema particolare. Tradizionalmente appartengono al gruppo dei tumori tiroidei follicolari in quanto si presentano per lo più con un'architettura follicolare o solida ma quando mostrano un'architettura papillare sono classificati come carcinomi papillari. I tumori con aspetto completamente oncocitario sono stati considerati come entità separate (mostrando per altro diversi aspetti genetici), ma sono oggi considerati una variante (oncocitaria) dei tumori follicolari⁽²⁾.

STADIAZIONE E FATTORI PROGNOSTICI.

Il sistema TNM è strutturato dall' UICC (International Union Against Cancer) e dall'AJCC (American Joint Commission on Cancer). La revisione recente del TNM (6th edizione del 2002) ha cambiato la definizione di T1 da un tumore di 1 cm o meno di diametro, in uno di 2 cm o meno (TAB 2-3).

Il primo sistema proposto per definire i gruppi di rischio in pazienti con carcinoma tiroideo, il sistema EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) si basa sul punteggio determinato da gruppi di età, sesso, tipo di tumore, estensione extratiroidea e metastasi a distanza.

Molti altri sono stati proposti: tra questi ve ne sono tre maggiormente usati: AGES (età, grado, estensione, dimensione), AMES (età metastasi a distanza, estensione dimensioni) e MACIS (metastasi a distanza, età, radicalità della resezione chirurgica, invasione locale, dimensioni)⁽²⁾.

Il progetto oncologia del CNR/MIUR cita una classificazione dei tumori epiteliali di derivazione follicolare in base alla differente prognosi:

A) Carcinoma papillare

- 1) Prognosi favorevole: microcarcinoma < 1 cm, capsulato, variante follicolare, oncocitario, stroma esuberante
- 2) Prognosi sfavorevole: follicolare variante solida, sclerosante diffuso, cellule colonnari/alte

B) Carcinoma follicolare

- 1) Prognosi favorevole: capsula conservata, solo invasione capsulare, < 4 vasi sede di emboli neoplastici (minimamente angio-invasivo)
- 2) Prognosi sfavorevole: capsula non conservata, > 4 vasi sede di emboli neoplastici (estesamente angio-invasivo)

B) Altri istotipi

- 1) Prognosi favorevole: Carcinoma a cellule chiare, Carcinoma mucoepidermoide, Carcinoma a cellule di Hürthle
- 2) Prognosi sfavorevole: Carcinoma squamoso, Carcinoma poco differenziato, Carcinoma Indifferenziato

Prendiamo ora in considerazione i vari istotipi dei tumori della tiroide seguendo la classificazione istopatologica del WHO (Tab. 1).

CARCINOMA PAPILLARE

E' un tumore epiteliale maligno con differenziazione follicolare e aspetti nucleari particolari ⁽²⁾.

E' il più frequente dei carcinomi tiroidei poiché rappresenta dal 65 all'80% dei cancri della tiroide. Colpisce spesso la donna adulta giovane, con un rapporto femmine-maschi da 2:1 a 4:1.

Macroscopicamente può avere dimensioni variabili e può presentare un colorito dal bianco al grigio, con frequenti fenomeni degenerativi cistico-emorragici.

Da un punto di vista citologico, la diagnosi in generale è agevole. Si tratta quasi sempre di un agoaspirato a cellularità ricca, che racchiude degli ammassi tridimensionali a bordi irregolari, costituiti da cellule di dimensioni da piccola a media, citoplasma basofilo al May-Grunwald-Giemsa, con nuclei di dimensioni regolari, poco voluminosi e le cui sole anomalie sono dei contorni nucleari più angolati, con talora un aspetto solcato, più spesso con un netto ipercromatismo. La presenza di inclusioni citoplasmiche intranucleari fornisce un contributo diagnostico fondamentale. La colloide è poco abbondante, se non assente. Si possono riscontrare cellule giganti macrofagiche del tipo da corpo estraneo in numero abbastanza elevato. Questo aspetto citologico corrisponde alla forma classica del carcinoma papillare, che sia infiltrante o non infiltrante.

Da un punto di vista istologico, questo carcinoma è caratterizzato dalla presenza di papille (asse connettivale ricoperto da uno strato di cellule epiteliali). Sono in genere facilmente riconoscibili e associate a un contingente di follicoli in quantità variabile. Gli assi papillari sono spesso tenui e ramificati, ma la presenza di rimaneggiamenti edematosi o lipofagici o anche di microfollicoli negli assi papillari non è eccezionale. Le cellule tumorali sono cubiche o cilindriche basse, con citoplasma debolmente eosinofilo. I nuclei sono più voluminosi di

quelli delle cellule normali, ovoidali o a contorni angolati. Si ritrovano le stesse incisioni e inclusioni citoplasmatiche eosinofile e le stesse cellule giganti presenti all'esame citologico ⁽⁴⁾. La cromatina è condensata lungo la membrana nucleare che sembra ispessita e il centro del nucleo assume un aspetto chiaro, a vetro smerigliato. I nuclei sono spesso sovrapposti (Fig. 1).

Nessuno di questi caratteri nucleari è da solo patognomonic. Si possono osservare dei nuclei chiari o incisuri nelle tiroiditi o nella malattia di Basedow, negli adenomi, nei carcinomi follicolari, nei tumori oncocitari, nei noduli iperplastici ^(5,6).

Le inclusioni nucleari e la presenza di calcosferiti (calcificazioni concentriche probabilmente sviluppatesi intorno a cellule necrotiche) sembrano più specifiche; sono state descritte solo di rado nei carcinomi follicolari o midollari ^(6,7).

Nella loro forma classica, i carcinomi papillari sono mal delimitati, in quanto infiltrano il tessuto tiroideo adiacente. Si osservano in circa il 20% dei casi dei piccoli focolai carcinomatosi omo- o controlaterali ^(7,8), interpretati come delle estensioni linfatiche o come delle lesioni primitive multifocali ^(7,9). La frequenza delle metastasi linfonodali si attesta tra il 40 e il 50% ^(8,9).

Sono individuabili varianti istologiche con differente prognosi ; tra le lesioni a prognosi favorevole si possono evidenziare:

- Il microcarcinoma, definito dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come un carcinoma papillare di meno di 1 cm di diametro, di aspetto stellato o incapsulato, può essere a sua volta suddiviso in carcinoma "minuscolo" (minute carcinoma >5<10 mm) e infinitesimale (tiny carcinoma <5mm). Questi microcarcinomi sono esclusivamente dei carcinomi diagnosticati al

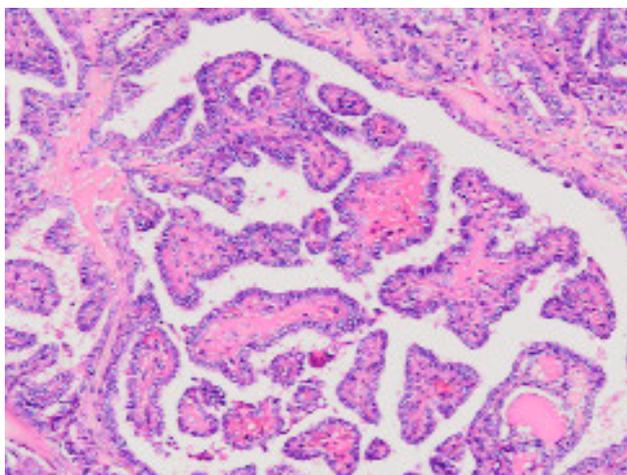


Fig. 1 **Carcinoma papillare:** cellule neoplastiche con le caratteristiche alterazioni nucleari (nuclei otticamente vuoti, a profilo irregolare, con incisure), con pattern architetturale papillare (variante classica)
(Ematossilina ed eosina, 200x)

momento dell'esame istologico, spesso scoperti in modo fortuito, in vicinanza di una altra lesione, di dimensioni più grandi, per la quale è stata posta indicazione a una lobectomia. La diagnosi di questi microcarcinomi è dunque di pertinenza istologica, poiché un nodulo inferiore a 10 mm, di norma, non dovrebbe essere oggetto di citoaspirato con ago sottile ⁽¹⁰⁾. La prognosi di questi microcarcinomi è eccellente, ma bisogna anche ricordare che alcuni di questi microcarcinomi possono essere svelati da metastasi linfonodali.

- Carcinoma papillare varietà capsulata : lesione totalmente circondata da una capsula; può essere associato a metastasi linfonodali, ma con scarsa possibilità di metastasi a distanza.

- Carcinoma papillare varietà follicolare: con caratteristiche nucleari tipiche del carcinoma papillare, ma con architettura follicolare. Comportamento clinico analogo al carcinoma papillare con possibilità di metastasi linfonodali. Questi carcinomi sono talvolta capsulati. In questo caso, il problema diagnostico è più difficile al momento dell'esame istologico dove le anomalie dei nuclei sono talvolta discrete oppure sono modificate dalle tecniche di fissazione, per cui la distinzione da un adenoma può non essere semplice.

- Carcinoma papillare a cellule ossifile/oncocitario: conserva le caratteristiche nucleari tipiche, le cellule hanno abbondante citoplasma granulare ed il pattern architetturale può essere papillare o follicolare.

- Carcinoma papillare morulare-cribriforme: presenza di pattern di crescita architetturale cribriforme con formazioni morulari. Può associarsi ad alterazioni geneticamente determinate quali la mutazione del gene APC ed essere riscontrabile nelle poliposi familiari del colon.

- Carcinoma papillare con stroma esuberante tipo fasciite nodulare: in questa variante la caratteristica principale è la prevalenza della reazione stromale, che può oscurare la componente epiteliale.

Tra le lesioni a comportamento biologico più aggressivo si osservano:

- Carcinoma papillare, variante diffusa sclerosante: si caratterizza per il totale coinvolgimento di uno o di entrambi i lobi con sclerosi massiva, numerosi corpi psammomatosi, focolai solidi, metaplasia squamosa e marcato infiltrato infiammatorio linfocitario. Frequenti le metastasi linfonodali e polmonari; intervallo libero da malattia inferiore a quello del carcinoma papillare classico.

- Carcinoma papillare variante a cellule alte (tall-cell carcinoma): strutture papillari rivestite da cellule con abbondante citoplasma simil oncocitario, di dimensioni doppie in altezza rispetto alle cellule neoplastiche del carcinoma papillare variante classica, senza le caratteristiche nucleari tipiche. Insorge in pazienti in età più avanzata ed ha comportamento biologico aggressivo.

- Carcinoma papillare varietà follicolare solida: più frequente nei bambini, costituito da nidi solidi di forma rotonda, mantiene le caratteristiche nucleari tipiche del carcinoma papillare.

- Carcinoma papillare a cellule cilindriche/colonnari (columnar-cell carcinoma), che presenta una stratificazione nucleare marcata, un citoplasma talvolta chiaro e un aspetto endometriode all'esame istologico.

CARCINOMA FOLLICOLARE

È un tumore epiteliale maligno con differenziazione follicolare senza le caratteristiche nucleari del carcinoma papillare⁽²⁾.

Il carcinoma follicolare è, per ordine di frequenza, il secondo cancro della tiroide dopo il carcinoma papillare. Anche questo tipo di cancro è prevalente nella donna, in un'età media di dieci anni più elevata.

Il carcinoma follicolare, sia minimamente invasivo (carcinoma follicolare incapsulato) che estesamente invasivo, presenta un aspetto istologico comparabile, e, eccetto che nel secondo tipo, la diagnosi di malignità non risulta problematica in ragione del suo carattere manifestamente localmente infiltrante.

Questi carcinomi sono spesso ipercellulari, con architettura follicolare o più compatta, trabecolo-follicolare. I nuclei sono più grandi che negli adenomi con un nucleolo spesso visibile e alcune mitosi. La diagnosi di malignità deve basarsi esclusivamente sull'evidenza di invasione vascolare e/o sulla rottura completa della capsula. L'invasione vascolare deve essere ricercata all'esterno della capsula, nei vasi capillari o venulari, deve essere costituita da gettoni cellulari alcuni dei quali almeno siano in continuità con la parete del vaso. Questi gettoni endovascolari sono spesso tappezzati da endotelio. L'invasione della capsula deve interessare tutto il suo spessore fino al contatto con follicoli tiroidei normali o tessuti peritiroidei adiacenti (Fig. 2).

Il riscontro di multipli focolai di penetrazione capsulare incompleta è insufficiente per porre una diagnosi di carcinoma follicolare e rischia di condurre a una diagnosi per eccesso. La molteplicità dei prelievi e dei livelli di taglio permette

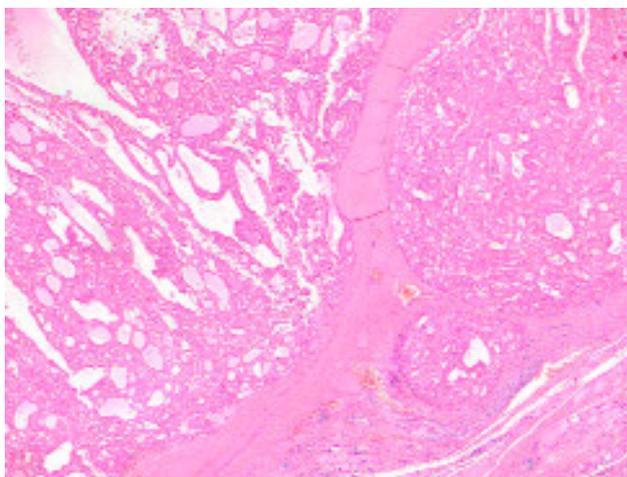


Fig. 2 **Carcinoma follicolare di cellule ossifile:** nodosità capsulata composta da cellule con ampio citoplasma eosinofilo granulare, a crescita follicolare e trabecolare, con invasione vascolare e penetrazione capsulare.

(Ematossilina ed eosina, 100x)

talvolta di risolvere il problema diagnostico. La diagnosi differenziale si pone essenzialmente con gli adenomi follicolari e talvolta con i carcinomi papillari capsulati, ad architettura follicolare ^(1,11).

Al momento dell'esame citologico, i criteri architettonici di diagnosi, vale a dire la rottura capsulare e le invasioni vascolari, non sono valutabili. Di conseguenza, la diagnosi di carcinoma follicolare, in citologia, è una diagnosi molto difficile, addirittura impossibile. Tuttavia, il carattere riccamente cellulare o l'architettura micro follicolare / trabecolo follicolare, riscontrati all'esame istologico, si traducono citologicamente in una ricchezza cellulare più importante sugli strisci, nella presenza di ammassi tridimensionali che racchiudono strutture microfollicolari e nella disposizione in arcate con dei fenomeni di deformazione reciproca delle cellule. Si ritrovano anche delle alterazioni nucleari, i nuclei sono globalmente un po' più voluminosi, più ipercromatici, con contorni irregolari, deformati e talvolta con aspetto solcato. Quando viene riscontrato questo aspetto citologico di insieme o quando, punto essenziale, uno di questi elementi diagnostici è presente su un materiale di citoaspirato con ago sottile, secondo alcuni Autori deve essere sospettata la diagnosi di carcinoma follicolare o, perlomeno, una diagnosi di benignità non può essere assicurata. Sono essenzialmente queste le lesioni che corrispondono, citologicamente, alla categoria diagnostica delle "lesioni a malignità indeterminata". Così, anche se non si può porre diagnosi formale di carcinoma follicolare, le anomalie architettoniche e citologiche riscontrate sono sufficienti per porre una diagnosi citologica di prudenza, che richiede imperativamente un controllo istologico ^(12,13).

CARCINOMA SCARSAMENTE DIFFERENZIATO

Di norma, i tumori della tiroide vengono classificati in base al grado di differenziazione in differenziati o anaplastici. Esiste un gruppo di lesioni che si pone a cavallo tra queste due entità, sia per morfologia che per comportamento biologico. Questa variante ha notevole aggressività biologica locale ed a distanza ed insorge ad una età più avanzata rispetto alle classiche varianti differenziate. ⁽¹⁴⁾ Rappresenta il 4% circa dei tumori tiroidei, più comune nella donna di età maggiore di 50 anni. Il pattern architettonico di crescita è solido, talora con aggregati microfollicolari composti da cellule piccole ed uniformi. Sono frequenti le figure mitotiche. Il comportamento è estremamente aggressivo, con metastasi linfonodali ed ematiche precoci ⁽¹⁵⁾.

Tra i carcinomi follicolari poco differenziati che, citologicamente, pongono minori problemi diagnostici poiché le anomalie citologiche sono più marcate, bisogna distinguere il carcinoma insulare. Questo carcinoma rappresenta solamente il 3,5% dei cancri della tiroide. Citologicamente, si nota, come per i carcinomi follicolari precedentemente descritti, una ricchezza cellulare importante, un arrangiamento trabecolare o microfollicolare, ma non ci sono atipie citonucleari. Le cellule sono spesso di piccola taglia con un nucleo arrotondato e un citoplasma poco abbondante. E' dunque sulla base della sola architettura osservata citologicamente che dovrà essere posta la diagnosi, almeno di nodulo sospetto di malignità.

All'esame istologico, la diagnosi è più agevole, perché questo carcinoma presenta un'architettura lobulata, costituita da isole compatte, talvolta contenenti microfollicoli. Le cellule sono di piccola taglia e regolari, con nuclei rotondi. Esistono talvolta delle mitosi ed eventualmente del materiale necrotico. I lobuli sono delimitati da capillari talvolta dilatati, rievocando l'aspetto dei paragangliomi e le invasioni vascolari sono frequenti (Fig. 3 a,b).

Questi carcinomi insulari sono considerati come dei tumori aggressivi con una prognosi sfavorevole. Altri studi recenti rilevano una prognosi analoga a quella dei carcinomi follicolari invasivi⁽¹⁶⁾. Infine, anche se certi autori considerano che il carcinoma insulare corrisponda a un carcinoma follicolare poco differenziato, la natura follicolare del carcinoma insulare è rimessa in causa, in quanto alcuni carcinomi papillari possono recidivare sotto forma insulare. La frequenza dell'estensione ai tessuti peritiroidei, delle metastasi linfonodali e a distanza è nettamente maggiore in questo tipo istologico rispetto ai carcinomi papillari ed anche follicolari ben differenziati^(2, 11,16,17).

CARCINOMA INDIFFERENZIATO (ANAPLASTICO)

I carcinomi indifferenziati sono tumori molto maligni con comportamento clinico estremamente aggressivo che istologicamente appaiono completamente o parzialmente composti da cellule indifferenziate⁽²⁾.

Colpisce soggetti di età maggiore di 50 anni e rappresenta dal 5 al 10% dei tumori maligni tiroidei; si accresce rapidamente con invasione delle strutture iuxtiroidee quali l'esofago e la trachea comportando disfagia e dispnea, con metastasi linfonodali ed ematiche. Questo carcinoma si presenta clinicamente come una tumefazione a rapida evoluzione della regione cervicale e si sviluppa classicamente su una lesione preesistente.

Citologicamente, questo carcinoma non pone alcun problema di diagnosi per

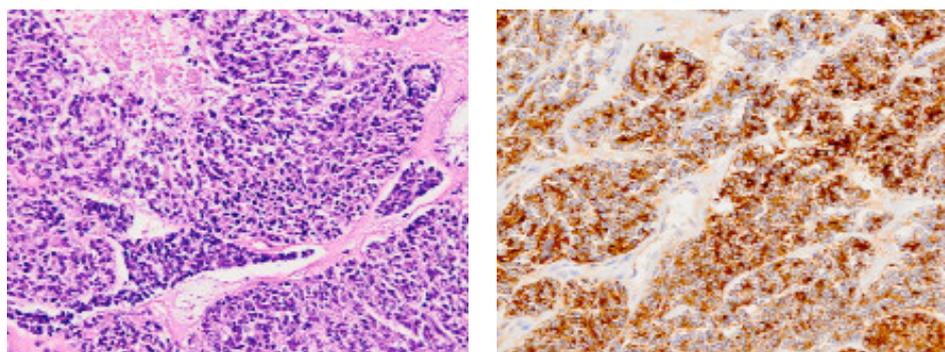


Fig. 3 **Carcinoma scarsamente differenziato:**

a) cellule neoplastiche di piccola taglia, con crescita solida/insulare ed aree di necrosi (in alto) (*Ematossilina ed eosina, 200x*)

b) tali cellule neoplastiche sono positive in immunohistochimica per la tireoglobulina (*Immunoperossidasi, 200x*).

ciò che riguarda la malignità. Le cellule sono di grandi dimensioni con nuclei molto voluminosi, irregolari, addirittura mostruosi. Si possono associare fenomeni di necrosi. Da un punto di vista architettonico, le cellule sono isolate o raggruppate in ammassi⁽¹⁾.

Possono porsi due problemi di diagnosi: innanzitutto essere certi del carattere primitivo di questo tumore, perché può trattarsi di metastasi tiroidea di un carcinoma indifferenziato d'altra origine; l'altra trappola diagnostica è di porre una diagnosi di carcinoma indifferenziato, mentre in realtà si tratta della forma poco differenziata, in generale, di un carcinoma follicolare o di un carcinoma midollare. Bisogna cercare allora di ritrovare degli elementi cellulari più differenziati, che ricordino una delle due diagnosi citate precedentemente. Questo punto è particolarmente importante quando si è in presenza della forma poco differenziata di un carcinoma midollare.

All'esame istologico, si tratta di un tumore di aspetto molto polimorfo, nel quale si associano zone con grandi cellule, e talvolta una differenziazione malpighiana, e zone sarcomatoidi, che possono simulare un fibrosarcoma, un istiocitofibroma maligno, un sarcoma osteogenico. Esistono spesso delle cellule tumorali giganti mostruose e multinucleate (Fig. 4).

Questi tumori, spesso, non esprimono né la tiroglobulina, né la calcitonina, ma la positività alla citocheratina permette di caratterizzare istogeneticamente queste lesioni⁽¹⁾.

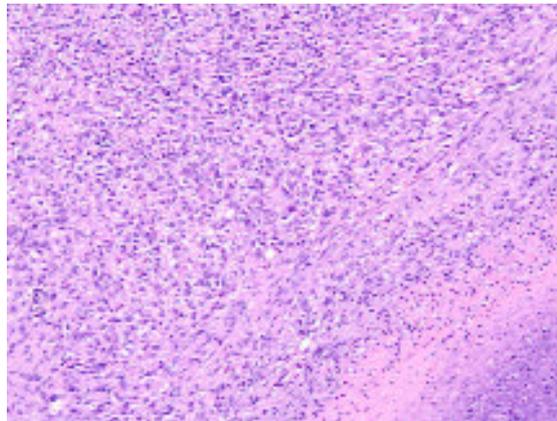


Fig. 4 **Carcinoma anaplastico:** cellule neoplastiche con spiccate atipie e pattern di crescita storiforme (varietà sarcomatoide), in rapporto a ampie aree di necrosi (in basso a destra) (*Ematossilina ed eosina, 200x*)

CARCINOMA SQUAMOSO

È un tumore maligno epiteliale composto da cellule con differenziazione squamosa. Rappresenta l'1% dei tumori maligni della tiroide, è più comune nelle donne anziane⁽²⁾. L'aspetto clinico è simile a quello del carcinoma indifferenziato, si accresce rapidamente e spesso presenta i sintomi da compressione tracheale ed esofagea. Sono comuni le metastasi linfonodali, più rare (20% circa) quelle a distanza. Carcinomi ad istotipo squamoso possono insorgere a seguito della persistenza del dotto tireoglossso o possono derivare da residui delle tasche branchiali. Sono eccezionali i carcinomi squamosi puri⁽¹⁸⁾. Frequentemente possono essere rilevati quale componente di carcinomi indifferenziati. Citologicamente l'aspetto è uguale ai carcinomi squamosi di altre sedi⁽²⁾.

CARCINOMA MUCOEPIDERMOIDE

È un tumore epiteliale con grado di malignità variabile (forme di basso e di alto grado), che combina componenti epiteliali e mucinose.

Rappresenta lo 0,5% dei tumori maligni della tiroide ed ha le stesse caratteristiche epidemiologiche del carcinoma papillare. Microscopicamente si presenta come un nodo anche di notevoli dimensioni ben circoscritto spesso con aree mucinose o cistiche. Frequenti sono le metastasi linfonodali. Istologicamente presenta le stesse caratteristiche del carcinoma mucoepidermoide delle ghiandole salivari. È caratterizzato da gruppi di cellule epidermoidali e cellule ghiandolari supportate da uno stroma fibroso. Gli spazi cistici contengono materiale mucinoso⁽²⁾.

CARCINOMA MUCOEPIDERMOIDE SCLEROSANTE CON EOSINOFILIA

È un tumore maligno raro con differenziazione epidermoide e ghiandolare, accompagnato da sclerosi ed infiltrazione eosinofila e linfocitica. Colpisce per lo più donne adulte e si presenta come una massa a lento accrescimento. Macroscopicamente presenta margini mal definiti e raramente aree cistiche⁽²⁾.

CARCINOMA MUCINOSO

È caratterizzato da gruppi di cellule neoplastiche circondate da un deposito extracellulare mucinoso. È molto raro e si presenta come nodulo freddo a rapida o lenta crescita. La diagnosi differenziale si pone con gli altri rari tumori della tiroide che producono mucina⁽²⁾.

CARCINOMA MIDOLLARE

Il carcinoma midollare è un carcinoma che si sviluppa a partire dalle cellule C della tiroide che sintetizzano la tirocalcitonina. Rappresenta il 5-10% dei carcinomi tiroidei e presenta una discreta predominanza nel sesso femminile pari a 1,3:1. La localizzazione è tipicamente nel terzo medio del lobo, che corrisponde all'area dove predominano normalmente le cellule C. Nei due terzi dei casi si tratta di una malattia sporadica ad eziologia sconosciuta. In un terzo dei casi, invece, questi carcinomi midollari corrispondono o a carcinomi midollari fami-

liari isolati, o a carcinomi midollari che rientrano nel quadro di una poliendocrinopatia ereditaria: Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) di tipo IIa o IIb nella quale si associano il carcinoma midollare, l'iperplasia a cellule C, il feocromocitoma e un'iperplasia paratiroidea (Ia) oppure neuromi mucosi e ganglioneuromi intestinali (IIb). I casi familiari sono in relazione con la mutazione del gene RET localizzato sul cromosoma 10. Il tasso sierico di tirocalcitonina è in generale elevato ed aumenta dopo stimolazione con la pentagastrina⁽¹¹⁾.

Da un punto di vista citologico, nella forma più classica, la diagnosi di carcinoma midollare è abbastanza agevole: si tratta di materiale riccamente cellulare, costituito da cellule isolate o raggruppate in piccoli ammassi. Queste cellule sono di taglia piccola o media, con un citoplasma piuttosto basofilo e un nucleo eccentrico, arrotondato, con una cromatina accentuata (tipico aspetto plasmocitoide). Certi elementi cellulari possono essere bi- o addirittura multinucleati. Nei casi più tipici, i citoplasmici racchiudono delle granulosità eosinofile al May-Grunwald-Giemsa e sono identificabili minute aree di sostanza eosinofila pallida, corrispondenti a sostanza amiloide. Talvolta, il carcinoma midollare è costituito da cellule di dimensioni maggiori, con citoplasma ampio, allungato. Sono abbastanza frequenti forme miste con cellule rotonde e cellule fusiformi. Esistono infine rare inclusioni citoplasmatiche intranucleari, morfologicamente simili a quelle osservate nei carcinomi papillari. La diagnosi di carcinoma midollare è difficile quando la popolazione cellulare è costituita esclusivamente da piccole cellule e non si ritrova l'immagine di granulosità eosinofile. Bisogna allora porre attenzione all'aspetto dei nuclei, che restano abbastanza caratteristici⁽¹¹⁾.

All'esame istologico, questi tumori presentano lo stesso polimorfismo cellulare e architetonico. Le cellule possono essere cubiche o poligonali, allungate, addirittura fusiformi con un citoplasma eosinofilo o amfifilo, raramente chiaro. Si dispongono in ponti, in lobuli o in cordoni in uno stroma fibroso contenente nell'80% dei casi depositi di amiloide in quantità variabile⁽⁷⁾. Si osservano raramente alcuni calcosferiti. Il polimorfismo citologico e architetonico associato allo stroma amiloide è molto suggestivo (Fig. 5).

CARCINOMA A CELLULE MISTE MIDOLLARE E FOLLICOLARE

Questi tumori, eccezionali, chiamati talvolta anche "intermedi", presentano una doppia differenziazione midollare e follicolare⁽¹⁹⁾ o midollare e papillare⁽²⁰⁾, esprimendo al tempo stesso la tirocalcitonina e la tiroglobulina. Una co-localizzazione di queste due sostanze è stata descritta talvolta nella stessa cellula.

La casistica maggiore comprende 11 casi in due sedi nell'arco di 20 anni. Si presenta come un nodo freddo, con metastasi linfonodali già al momento della diagnosi e la prognosi è simile a quella del carcinoma midollare^(2,21).

L'esistenza di questi tumori conduce a interessanti problemi istogenetici e pone in discussione la possibilità di tumori di collisione, l'esistenza eventuale di un precursore comune ai tireociti e alle cellule C, o ancora la manifestazione di capacità di multidifferenziazione delle cellule tumorali⁽¹¹⁾.

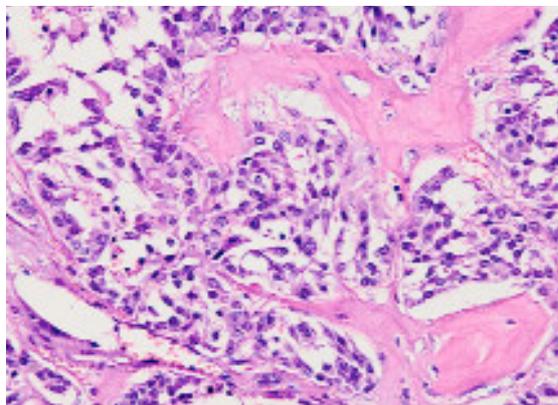


Fig. 5 **Carcinoma midollare:** cellule neoplastiche di aspetto cuboidale, con nuclei atipici e cromatina finemente dispersa, immerse in uno stroma denso contenente sostanza amiloide. (*Ematossilina ed eosina, 400x*)

TUMORE A CELLULE FUSATE CON DIFFERENZIAZIONE TIMICA

È un tumore raro, maligno caratterizzato da un'architettura lobulata che colpisce maggiormente i giovani con età media intorno ai 20 anni. Si presenta per lo più come una massa indolore presente da tempo variabile, e più raramente a rapida evoluzione con compressione tracheale e segni di tiroidite; il nodo è scintigraficamente freddo, macroscopicamente incapsulato. Possono svilupparsi metastasi polmonari, linfonodali, renali e dei tessuti molli, che compaiono anche a distanza di molti anni⁽²⁾.

CARCINOMA CON DIFFERENZIAZIONE TIMICA

È un carcinoma molto raro della tiroide con architettura simile ai tumori epiteliali timici maligni. Può essere nel contesto della ghiandola, al polo inferiore solitamente o nei tessuti peritiroidei. È localmente invasivo con precoci metastasi linfonodali⁽²⁾.

ADENOMA FOLLICOLARE

È definito come neoplasia a differenziazione follicolare benigna, capsulata ed è la più comune neoplasia tiroidea. L'adenoma si presenta in generale sotto forma di un nodulo unico, di varia dimensione, ben delimitato⁽²⁾.

Da un punto di vista istologico gli adenomi si presentano sotto varie forme:

- adenoma follicolare semplice dove i follicoli hanno dimensioni simili al normale,
- adenoma macrofollicolare con follicoli di grandi dimensioni, dilatati, detti anche colloidi,
- adenoma microfollicolare o fetale, dove i follicoli sono di piccole dimensioni,
- adenomi trabecolari o compatti, detti embrionali dove non ci sono praticamente più lumi follicolari identificabili.

Si tratta di varianti morfologiche che non hanno nessuna incidenza prognostica o terapeutica⁽¹¹⁾. Le cellule che costituiscono questi adenomi sono di taglia media con un nucleo arrotondato. In generale, questi nuclei sono regolari. Possono esistere dei fenomeni di anisocitosi, di ipercromatismo che non hanno nessuna conseguenza diagnostica. Gli adenomi sono delimitati da una sottile capsula fibrosa. Possono essere rimaneggiati da fenomeni di fibrosi, talvolta emorragici, altre volte da fenomeni necrotici con presenza allora di macrofagi, di siderofagi ed eventualmente di cristalli di colesterolo (Fig. 6).

Solitamente, non presentano difficoltà diagnostiche, tuttavia, possono causare confusione con il carcinoma follicolare, quando esistono una grande densità cellulare, atipie citonucleari importanti, eventualmente mitosi e soprattutto una spessa capsula fibrosa.

Questa deve allora far ricercare con attenzione e su multipli livelli di taglio, eventuali immagini di invasione e/o di rottura capsulare.

Esistono alcune varianti istologiche degli adenomi follicolari.

Sono descritti adenomi con iperplasia papillare (chiamati talvolta adenomi papillari). I follicoli sono molto contorti, festonati e con proiezioni dell'epitelio follicolare all'interno del lume. Le papille sono tappezzate sempre da cellule cilindriche estremamente regolari con nuclei rotondi e regolari, senza nessuna immagine di accavallamento o di inclusione.

Un'altra variante è l'adenoma trabecolare ialinizzante, forma rara di adenoma, caratterizzato da una architettura trabecolare o lobulata in un tessuto interstiziale molto fibroso, ialino. Le cellule sono di grandi dimensioni e si dispongono spesso in modo perpendicolare all'asse delle arcate connettivali. Il citoplasma è abbondante, eosinofilo, vitreo. I nuclei sono allungati, talvolta appuntiti e

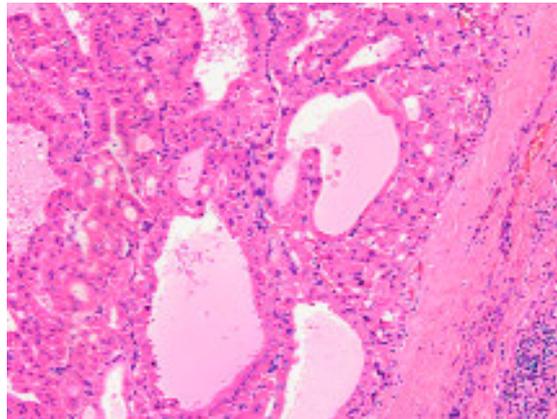


Fig. 6 **Adenoma follicolare di cellule ossifile:** nodosità capsulata composta da cellule con ampio citoplasma eosinofilo granulare, a crescita follicolare, senza segni di invasione vascolare o superamento capsulare a tutto spessore.
(Ematossilina ed eosina, 200x)

può essere riconosciuto un alone chiaro perinucleare. Possono essere riscontrati solchi, inclusioni citoplasmatiche intranucleari e calcosferiti, che creano delle analogie con i carcinomi papillari. Molti studi prendono in considerazione la relazione tra questo tumore e i carcinomi papillari e per questo sono stati descritti dei casi con immagini di invasione capsulare o vascolare e associazioni con un carcinoma papillare. Infine consideriamo l'adenoma tossico che corrisponde in effetti a un'entità clinica piuttosto che istologica. E' secernente e si accompagna clinicamente a segni di ipertiroidismo.

TERATOMA

E' una neoplasia che presenta tessuti maturi o immaturi derivanti dall'ectoderma, dall'endoderma e dal mesoderma. Un tumore della regione cervicale si definisce teratoma tiroideo se: occupa una porzione della ghiandola, c'è continuità o stretta correlazione con la ghiandola o se vi è totale assenza della ghiandola stessa. Vi sono circa 300 casi riportati che rappresentano meno dello 0,1% di tutti i tumori della tiroide. Per lo più interessano i neonati, e in questo caso più del 90% sono benigni, ed è più raro negli adulti, dove però più del 50% sono maligni.

Si presenta come una massa cervicale spesso di grandi dimensioni (6 cm) e spesso associato a sintomi (dispnea, tirage). Macroscopicamente è multiloculata con spazi cistici e materiale ectopico (cerebrale, osseo e cartilagineo). Vengono classificati in base alla presenza di tessuto neuroectodermico immaturo (da grado 0 a grado 3)⁽²⁾.

LINFOMA PRIMITIVO E PLASMOCITOMA

Rappresentano circa il 5% dei tumori tiroidei e si sviluppano preferenzialmente su una tiroidite linfocitaria. Si tratta in generale di linfomi non Hodgkin, di fenotipo B con i caratteri morfologici e immunoistochimici dei linfomi del tessuto linfoide associati alle mucose (mucosa-associated lymphoid tissue: MALT)⁽¹⁾. All'esame citologico, questa diagnosi è talvolta molto difficile. Se si tratta di un linfoma B costituito da grandi cellule con una popolazione cellulare molto monomorfa, la diagnosi sarà relativamente agevole. (Fig. 7)

Questa diagnosi sarà ovviamente molto più difficile se si tratta di un linfoma a piccole cellule o di un linfoma follicolare. In questo caso, solo degli studi complementari immunocitochimici o tecniche di citoflussimetria possono permettere di precisare la diagnosi. Il problema non è assolutamente più semplice al momento dell'esame istologico. La diagnosi differenziale tra le lesioni infiammatorie e i linfomi maligni a piccole cellule del MALT può essere molto difficile e può necessitare dell'apporto di tecniche di biologia molecolare. Le lesioni linfoepiteliali sembrano non avere la stessa specificità nella tiroide rispetto a quelle dell'apparato digestivo⁽²⁾, anche se l'esistenza di ammassi intrafollicolari di cellule linfoidei centro-cito-simili resta un aspetto diagnostico importante⁽¹⁾.

Il plasmocitoma è raro nella tiroide. La diagnosi si avvale di elementi clinici, laboratoristici e radiologici⁽²⁾.

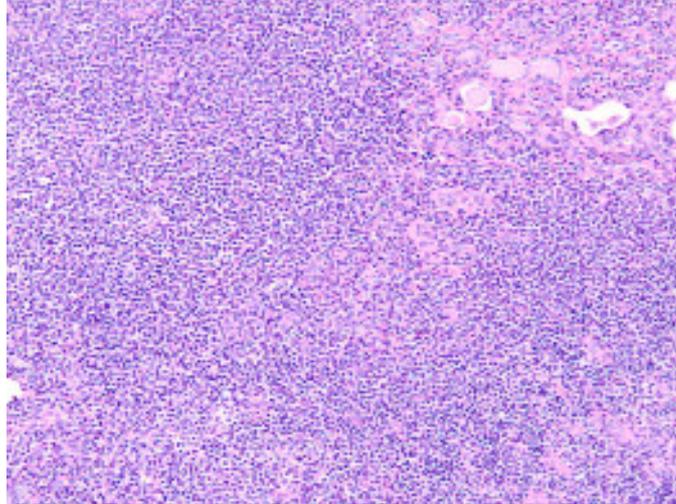


Fig. 7 **Linfoma diffuso di cellule B:** il parenchima tiroideo è estesamente infiltrato da una densa popolazione di linfociti B di piccola e media taglia, con crescita diffusa senza formazione di centri germinativi.
(Ematossilina ed eosina, 200x)

ANGIOSARCOMA

Questi tumori sono rari. Bisogna escludere un carcinoma indifferenziato, sarcomatoide o l'estensione di un sarcoma dei tessuti vicini. L'esistenza di angiosarcomi della tiroide è stata discussa per molto tempo. La diffusione dei metodi immunohistochimici ha confermato l'espressione dei marker endoteliali nella maggior parte di questi tumori. Esistono tuttavia dei tumori angiosarcomatoidi che co-esprimono marker epiteliali (cheratina, antigene epiteliale di membrana -EMA- e tireoglobulina) e marker endoteliali, ponendo di nuovo la questione dell'esistenza di carcinomi a differenziazione angiosarcomatoide (carcinomi angiomatoidi) rispetto ad angiosarcomi veri e propri^(2, 23).

TUMORE DEL MUSCOLO LISCIO

Deriva dal muscolo liscio delle pareti vascolari nella capsula della tiroide. Può essere benigno o maligno, ma solitamente si osservano leiomiomi con buona prognosi⁽²⁾.

TUMORE DELLA GUAINA NERVOSA PERIFERICA

E' un tumore benigno (schwannoma) o maligno che si sviluppa dalla guaina dei nervi del simpatico o parasimpatico tiroideo (plesso cervicale), o dai nervi sensoriali⁽²⁾.

PARAGANGLIOMA

Molto raro e benigno, è un tumore neuroendocrino intratiroideo che origina dalle cellule paraganglioniche⁽²⁾.

TUMORE FIBROSO SOLITARIO

Anch'esso molto raro, è un tumore mesenchimale indistinguibile dagli altri tumori fibrosi solitari della pleura o extrapleurici⁽²⁾.

TUMORE A CELLULE DENDRITICHE FOLLICOLARI

Normalmente è un tumore linfonodale, ma eccezionalmente può insorgere nella tiroide. Sono descritti in letteratura pochi casi con prognosi incerta⁽²⁾.

ISTIOCITOSI CELLULE DI LANGERHANS

La localizzazione tiroidea è eccezionale⁽²⁾.

TUMORI SECONDARI

Le metastasi, rappresentano dal 2 al 20% dei cancro tiroidei, a seconda delle casistiche. L'origine delle metastasi è più comunemente il rene (33%), il polmone (16%), l'utero (7%) e il melanoma (5%) (2).

La diagnosi citologica è difficile. La conoscenza del contesto clinico favorisce nettamente le prestazioni diagnostiche. Se esiste un cancro noto in un altro sito, bisognerà ricercare, quando si trovano cellule anormali, dei criteri citologici che corrispondano al tumore inizialmente conosciuto. Istologicamente, la diagnosi di metastasi è più facile; bisogna distinguere la metastasi di un carcinoma a cellule renali da un eventuale tumore a cellule chiare primitivo della tiroide o la metastasi di un carcinoma epidermoide dai tumori tiroidei primitivi anaplastici con componente epidermoide, casi tuttavia abbastanza rari⁽¹¹⁾.

APPORTO DIAGNOSTICO DELLE NUOVE TECNOLOGIE

Negli ultimi cinque anni, sono stati sviluppati un certo numero di anticorpi diretti contro degli antigeni o delle lectine che dovrebbero permettere, in certe condizioni, di migliorare le prestazioni diagnostiche morfologiche. Questi anticorpi possono essere utilizzati sia in citologia che in istologia. Le tecniche necessitano solamente di un adattamento⁽²⁴⁾. In generale, per la citologia, gli anticorpi sono più diluiti rispetto alle tecniche anatomo-patologiche convenzionali. Qualunque sia il metodo utilizzato, il principio è lo stesso, vale a dire che le raccolte di cellule in mezzo liquido permettono di ottenere numerosi vetrini. Uno di essi serve, in generale, alla diagnosi morfologica, gli altri possono essere utilizzati per le tecniche complementari. La realizzazione e l'interpretazione delle tecniche immunocitochimiche risultano grandemente facilitate dal fatto che le cellule sono raggruppate su uno spot o su una zona rettangolare limitata del vetrino e il fondo delle preparazioni è ripulito dalle emazie e dagli elementi infiammatori. Si evitano le confusioni e i problemi di interpretazione talvolta osservati

nelle preparazioni convenzionali. A seconda del metodo di raccolta delle cellule in ambiente liquido che si utilizza, i tempi di fissaggio, i fissativi e i trattamenti possono essere diversi. Occorrerà tuttavia tener presente, malgrado l'esistenza di alcune pubblicazioni molto entusiaste, che non esiste al momento un anticorpo che permetta di risolvere, in ogni caso, i problemi di diagnosi incontrati^(25, 26, 27). Come è abituale in anatomia e citologia patologica, bisogna utilizzare in generale un panel di anticorpi per tentare di porre una diagnosi.

MARKER DI ORIGINE TIROIDEA

Si tratta essenzialmente dell'anticorpo antitiroglobulina che si rivela positivo in tutte le lesioni tiroidee che si sviluppano a partire dalle cellule follicolari⁽²⁸⁾. Questo anticorpo è dunque nettamente positivo nei carcinomi follicolari; può essere positivo nei carcinomi poco differenziati ma non negli anaplastici. E' positivo nei tumori oncocitari. E' negativo nei carcinomi midollari. Però, questo anticorpo è positivo anche in tutte le lesioni follicolari benigne. Questa immunomarcatura è dunque utile solo quando si pone un problema di diagnosi differenziale tra tumori primitivi o secondari. Bisogna segnalare peraltro che la sua specificità è lontana dal raggiungere il 100%, poiché più recentemente altri tumori, oltre a quelli di origine tiroidea, si sono rivelati positivi con questo anticorpo; in particolare, esistono dei carcinomi mammari tiroglobulina-positivi⁽¹¹⁾.

LESIONI FOLLICOLARI

Come noto, di fronte a lesioni follicolari, in citologia come in istologia, il problema della diagnosi differenziale si pone tra adenoma e carcinoma follicolare.

L'anticorpo da maggior tempo conosciuto è l'anticorpo antitiroperossidasi (TPO) che è positivo negli adenomi follicolari e negativo nei carcinomi qualunque sia la loro natura: follicolare, ma anche papillare o addirittura indifferenziata. È stata determinata una soglia pari all'80% di cellule significativamente positive per fissare il limite sotto il quale si trova il 98% dei carcinomi papillari e follicolari. Se questa soglia è rispettata, la sensibilità è dell'ordine del 97-98% e la specificità varia dall'83 al 99%. Al momento dell'esame citologico, la immunomarcatura permette di risolvere circa il 60% dei casi di diagnosi difficile tra adenoma e carcinoma follicolare; all'esame istologico, questo anticorpo può essere utilizzato nei carcinomi follicolari o nei carcinomi papillari con architettura follicolare, capsulati^(29, 30).

Un'altro anticorpo, più recente, si è dimostrato efficace nella diagnosi delle lesioni follicolari. Si tratta dell'anticorpo HBME-1 che è in origine un anticorpo anti-cellule mesoteliali, ma che è anche positivo nel 90% circa dei carcinomi follicolari e nel 70% dei carcinomi papillari. La positività di questo anticorpo è un elemento dunque molto in favore della malignità. Occorre tuttavia sapere che può esistere una marcatura positiva focale negli adenomi o nei noduli di gozzo. Attualmente, si considera che occorre più del 25% di cellule positive per porre una diagnosi di malignità^(31, 32).

Numerosi articoli si sono interessati a una lectina, la Galectina-3 (Gal-3).

Questa galectina è una proteina di adesione cellulare che è espressa dalle cellule tiroidee maligne. La sua sensibilità varia dall'87 al 100% e la sua specificità resta elevata, in generale superiore al 94%. La validità di questa immunomarcatura riguarda essenzialmente i carcinomi follicolari⁽³³⁾. Certi carcinomi papillari possono essere negativi e la maggior parte dei carcinomi midollari o poco differenziati non risulta marcata. Infine, bisogna segnalare che il 10% circa degli adenomi follicolari presenta una positività per Gal-3.

PAX8-PPAR gamma 1 è una proteina generata dalla fusione genomica di PAX 8, gene di trascrizione delle cellule tiroidee e di PPAR gamma o peroxisome proliferator-activator-receptor. L'iperespressione di PAX 8-PPAR gamma 1 sembra abbastanza costante nei carcinomi follicolari e non sarebbe stata riscontrata né negli adenomi, né nei carcinomi papillari. Attualmente, e secondo la letteratura, la sua sensibilità è valutata dal 40 al 78% e dal 10 al 30% degli adenomi follicolari possono presentare una immunoreattività diffusa specifica. Invece, finora, non è stata riscontrata una positività negli altri tumori della tiroide^(34, 35).

CARCINOMI PAPILLARI

Questa diagnosi è abbastanza agevole sia in citologia che in istologia, tuttavia, in certi casi, possono presentarsi problemi di riconoscimento, ed è necessario un complemento immunoistochimico.

Per un certo tempo la citocheratina CK19 è stata considerata come molto specifica dei carcinomi papillari⁽²⁷⁾. La sua sensibilità varia dal 92 al 100% dei casi e la sua specificità resta elevata a circa il 97%. I carcinomi follicolari sono altrettanto positivi. Tuttavia, è stato dimostrato che negli adenomi così come nelle tiroiditi croniche, fino al 30% delle cellule potevano esprimere questo anticorpo. Di conseguenza, solo una marcatura diffusa e netta dovrà essere considerata come positiva. Questo anticorpo può essere utile, dunque, al momento di un esame istologico; la sua interpretazione è più aleatoria negli esami citologici.

Attualmente, alcuni Autori si interessano in modo particolare al riarrangiamento del proto-oncogene RET. Questo gene codifica per il recettore di membrana di un fattore di crescita di cellule nervose. Si tratta di un enzima ad attività di tirosin-kinasi, capace di trasformare le cellule tiroidee nelle quali è iperespresso. Questa iperespressione è legata a riarrangiamenti genici. La sua espressione è assente o molto debole nelle cellule tiroidee normali o benigne. In pratica, bisognerà considerare che l'immunomarcatura è positiva quando è presente in almeno il 25% delle cellule. In questo caso, esso appare molto specifico dei carcinomi papillari; la sua sensibilità, in compenso, è inferiore al 35-55%. Da notare che, recentemente, sono stati segnalati riarrangiamenti di tipo RET anche negli adenomi trabecolari ialinizzanti. Ciò confermerebbe l'ipotesi che l'adenoma trabecolare ialinizzante è in realtà una forma di carcinoma papillare capsulato.

CARCINOMI MIDOLLARI

Il carcinoma midollare ha la particolarità di offrire un anticorpo molto specifico che è l'anticorpo antitirocalcitonina poiché questo tumore si sviluppa a par-

tire dalle cellule C della tiroide, responsabili della secrezione di questa sostanza.

Bisogna segnalare anche che l'anticorpo antiantigene carcinoembrionario (CEA) presenta un'affinità molto alta per il carcinoma midollare. Tuttavia, non è specifico, poiché è anche positivo in altri tumori e, in particolare, in tumori di natura non tiroidea⁽¹¹⁾.

CARCINOMI POCO DIFFERENZIATI E ANAPLASTICI

Per queste lesioni, l'anticorpo spesso proposto è l'anticorpo anti-thyroid transcription factor (TTF-1). Si tratta di una proteina di trascrizione inizialmente descritta nell'epitelio respiratorio ma anche presente nella tiroide. Questo marker è presente nella maggioranza dei tumori tiroidei, che si tratti di carcinomi follicolari, papillari o poco differenziati. Può essere positivo in certi carcinomi midollari. È stato descritto anche come positivo nei tumori oncocitari, benigni o maligni. Resta negativo nei carcinomi anaplastici⁽²⁸⁾. Questo anticorpo non permette dunque di determinare formalmente il tipo di lesione né di escludere l'ipotesi di una metastasi di origine bronco-polmonare.

DIAGNOSI PREOPERATORIA DEL CARCINOMA TIROIDEO

Da sempre il problema clinico principale è stato quello di ridurre il più possibile gli interventi chirurgici inutili, cioè non giustificati da malignità biologica della lesione o da necessità funzionali o estetiche.

Fino a metà degli anni '70 le metodiche diagnostiche per individuare il rischio di malignità del lobo tiroideo erano limitate prevalentemente al giudizio scintigrafico.

Il nodo "freddo", soprattutto se unico, era considerato potenzialmente maligno. L'atteggiamento terapeutico da molti adottato di intervento chirurgico sistematico portava ad un numero elevato di interventi inutili (80-90%)⁽³⁶⁾.

Tentativi di pervenire alla diagnosi preoperatoria mediante l'esame di una piccola parte del nodo prelevato mediante agobiopsia ed erano stati fatti presso la Cleveland Clinic (1948), da Soderstrom (1952)⁽³⁷⁾ e da Einhorn (1962) ma tale pratica non incontrava molto favore per una serie di motivi che sono stati così sintetizzati da Wang (1976)⁽³⁸⁾:

- a) l'insuccesso della tecnica di prelievo per cui non si otteneva materiale sufficiente per l'esame;
- b) il timore di disseminazione di cellule maligne lungo il tragitto dell'ago
- c) la riluttanza degli anatomo-patologi di formulare la diagnosi su di una piccola quantità di tessuto.

In seguito la maggiore esperienza acquisita dagli operatori (clinici e patologi) e l'uso di ecografi, più perfezionati, per centrare meglio l'agobiopsia hanno consentito il superamento di quelle obiezioni. Ora l'aspirazione mirata in ecografia dei nodi tiroidei è metodica di routine, che si propone come obiettivo principale quello di identificare le lesioni sicuramente benigne, per le quali è possibile un atteggiamento conservativo, differenziandole da quelle sospette o francamente maligne da avviare al chirurgo.

Il ricorso alla terapia chirurgica utilizzando la metodica della FNAB in ecografia, secondo le maggiori casistiche e secondo la nostra stessa esperienza si è ridotto di almeno il 60 %.

Se prendiamo in considerazione le forme più frequenti di carcinoma della tiroide, gli aspetti diagnostici principali per la diagnosi citologica sono i seguenti.

Carcinoma papillare: è il carcinoma più frequente e anche l'istotipo più facile da diagnosticare.

Quando si aspirano frammenti di papille con asse fibrovascolare, rivestite da cellule cilindro-cubiche con nuclei tipici del carcinoma papillare, la diagnosi è certa, ma ciò accade raramente nei preparati citologici da FNAB.

Di solito la diagnosi è basata su aggregati di cellule o su cellule sfaldate con nuclei "chiari" con aspetto "ground-glass" o con inclusioni nucleari con aspetto di "vacuoli" (39, 40).

Caratteristiche sono anche certe incisive della membrana nucleare definite "grooves" (41, 42); questi caratteri nucleari se presenti in numerose cellule sono in molti casi definitivamente diagnostici per carcinoma papillare. Si possono osservare in almeno 85% dei casi (41) e sono presenti anche nella variante follicolare del carcinoma papillare (40) (Fig. 8, 9).

Carcinoma follicolare: la diagnosi di carcinoma follicolare in FNAB è assai più problematica. Raramente il reperto citologico è definitivamente diagnostico. Solo in casi di forme poco differenziate, di solito carcinomi insulari, se si osservano in uno striscio ipercellulare atipie nucleari evidenti, l'ipotesi di carcinoma follicolare poco differenziato può essere molto probabile.

Come è noto la diagnosi di carcinoma follicolare differenziato è basata sulla dimostrazione dell'invasione capsulare e dell'angioinvasività, criteri che ovviamente non è possibile soddisfare sui preparati citologici perché richiedono l'esame istologico del nodo su sezioni seriate che comprendano la capsula.

Tuttavia se l'obiettivo principale della FNAB è quello di discriminare i nodi sicuramente benigni da quelli che possono essere maligni, il risultato dell'esame citologico può soddisfare questo obiettivo selezionando per il trattamento chirurgico quei casi che l'esperienza ampiamente documentata nella letteratura specialistica, fa considerare a rischio per malignità. Si tratta di reperti citologici caratterizzati da strisci ipercellulari con cellule fittamente addensate in gruppi solidi o microfollicolari, con scarsa o assente colloidale e con nuclei "scuri" ipercromatici. Questi casi sono da indirizzare al chirurgo con la definizione interlocutoria di "lesione follicolare indeterminata da verificare all'esame istologico" (43).

La diagnosi definitiva nella maggioranza dei casi sarà quella di adenoma microfollicolare oppure quella di carcinoma follicolare differenziato, microinvasivo o francamente invasivo.

Recentemente la sensibilità diagnostica dell'esame citologico nel caso di lesioni follicolari iperplastiche è stata migliorata dall'identificazione di marcatori evidenziabili in immunocistochimica, che appaiono particolarmente espressi nelle "lesioni produttive tiroidee", sia papillari sia follicolari. In questa categoria di lesioni sono compresi sia gli adenomi follicolari nelle fasi iperplastiche, che

peraltro potrebbero essere considerati lesioni precancerose, sia i carcinomi follicolari, anche ben differenziati, micro o macro invasivi.

I marcatori più usati sono galectina-3⁽⁴⁴⁾ e l'HBME-1.

La positività citoplasmatica per questi antigeni è marcata nella maggioranza dei casi di carcinoma della tiroide⁽⁴⁵⁾ e può esserlo anche, con intensità ed estensione varia, negli adenomi microfollicolari molto iperplastici. Peraltro questi ultimi non si differenziano morfologicamente dai carcinomi follicolari differenziati che per i caratteri di invasività capsulare e vascolare. Dunque secondo la nostra esperienza un reperto citologico indicativo per "lesione ipercellulare microfollicolare" risulta rafforzato, nell'indicazione predittiva di lesione a rischio per malignità, dalla positività per galectina-3 o HBME-1^(45, 46) (Fig. 10, 11).

ESAME MICROSCOPICO INTRA-OPERATORIO PER ESTEMPORANEA AL CONGELATORE

Negli ultimi anni si assiste ad un serrato dibattito sull'utilità della diagnosi intra-operatoria nelle lesioni tiroidee.

La diagnosi intra-operatoria delle neoplasie tiroidee presenta un'alta specificità (dal 90% al 97%) ed una scarsa sensibilità (60%); tralasciando le lesioni a *pattern* non follicolare, dove non esistono di norma difficoltà diagnostiche, l'attenzione va posta sulle lesioni a *pattern* follicolare. Infatti, l'impossibilità di campionare in diagnosi intra-operatoria l'intera capsula del nodulo con sezioni seriate, comporta il differimento obbligatorio della stessa diagnosi all'esame definitivo, poiché risulta improbabile individuare, in una singola sezione esaminata, un'eventuale invasione della capsula e dei vasi sanguigni da parte delle cellule neoplastiche. Inoltre, non sono da sottovalutare gli artefatti legati alle tecniche di congelamento e fissazione del parenchima tiroideo. Numerosi studi, anche non recenti, hanno dimostrato la scarsa utilità della diagnosi intra-operatoria nelle lesioni follicolari tiroidee^(47, 48, 49). Inoltre, si deve considerare che la maggioranza delle lesioni follicolari risulta essere benigna e, nei casi di carcinomi ben differenziati, una emitiroidectomia può essere ritenuta terapia elettiva. Da ultimo, il completamento della tiroidectomia può essere eseguito in tempi successivi al primo intervento senza significativa morbidità. Nell'era del contenimento dei costi, il ricorso sistematico alla diagnosi intra-operatoria delle neoformazioni tiroidee non sembra giustificato, a maggior ragione se in presenza di una biopsia ad ago sottile (FNA) preoperatoria positiva per neoplasia maligna tiroidea.

TAB. 1

CLASSIFICAZIONE ISTOLOGICA DEI TUMORI DELLA TIROIDE (WHO 2004)
CARCINOMA TIROIDE
CARCINOMA PAPILLARE
CARCINOMA FOLLICOLARE
CARCINOMA SCARSAMENTE DIFFERENZIATO
CARCINOMA INDIFFERENZIATO (ANAPLASTICO)
CARCINOMA SQUAMOSO
CARCINOMA MUCOEPIDERMIOIDE
CARCINOMA MUCOEPIDERMIOIDE SCLEROSANTE CON EOSINOFILIA
CARCINOMA MUCINOSO
CARCINOMA MIDOLLARE
CARCINOMA MISTO MIDOLLARE E FOLLICOLARE
TUMORE A CELLULE FUSATE CON DIFFERENZIAMENTO TIMICO
CARCINOMA CON DIFFERENZIAMENTO TIMICO
ADENOMA TIROIDE
ADENOMA FOLLICOLARE
TUMORE TRABECOLARE IALINIZZANTE
ALTRI TUMORI
TERATOMA
LINFOMA PRIMITIVO E PLASMOCITOMA
TIMOMA ECTOPICO
ANGIOSARCOMA
TUMORE MUSCOLO LISCIO
TUMORE DELLA GUAINA NERVOSA PERIFERICA
PARAGANGLIOMA
TUMORE FIBROSO SOLITARIO
TUMORE A CELLULE DENDRITICHE FOLLICOLARI
ISTIOCITOSI CELLULE DI LANGERHANS
TUMORI SECONDARI

TAB. 2

STADIAZIONE DEI TUMORI DELLA TIROIDE SECONDO IL TNM.	
T TUMORE PRIMITIVO	
TX	il tumore primitivo non può essere valutato
T0	non evidenza del tumore primitivo
T1	tumore < 2 cm del diametro maggiore limitato alla tiroide
T2	tumore > 2 cm ma < 4 cm nella dimensione maggiore, limitato alla tiroide
T3	tumore > 4 cm nella dimensione maggiore, limitato alla tiroide o con una minima estensione extratiroidea (allo sternocleidomastoideo, o ai tessuti molli peritiroidei)
T4a	tumore di ogni dimensione che oltrepassa la capsula e invade i tessuti molli sottocutanei, laringe, trachea, esofago o i nervi ricorrenti
T4b	tumore invade la fascia prevertebrale, la carotide, o i vasi del mediastino
Tutti i tumori anaplastici (indifferenziati) sono considerati T4	
T4a	carcinoma anaplastico intratiroideo chirurgicamente resecabile
T4b	carcinoma anaplastico extratiroideo- extrachirurgico
N LINFONODI REGIONALI	
I linfonodi regionali sono quelli del compartimento centrale, laterocervicali, e del mediastino superiore	
Nx	linfonodi regionali non sono valutabili
No	assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	metastasi nei linfonodi regionali
N1a	metastasi a livello VI (pretracheale, paratracheale, prelaringeo)
N1b	metastasi ai linfonodi cervicali unilaterali, bilaterali o controlaterali, o del mediastino superiore
M METASTASI A DISTANZA	
Mx	metastasi non valutabili
M0	assenza di metastasi a distanza
M1	metastasi a distanza

TAB. 3

STADIAZIONE			
carcinoma follicolare o papillare (età < 45 anni)			
stage I	ogni T	ogni N	M0
stage II	ogni T	ogni N	M1
carcinoma follicolare o papillare (età > 45 anni)			
stage I	T1	N0	M0
stage II	T2	N0	M0
stage III	T3	N0	M0
stage IVA	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
	T4a	N0	M0
stage IVB	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
stage IVC	T4a	N1b	M0
stage IVB	T4b	ogni N	M0
stage IVC	ogni T	ogni N	M1
carcinoma midollare			
stage I	T1	N0	M0
stage II	T2	N0	M0
stage III	T3	N0	M0
stage IVA	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
	T4a	N0	M0
stage IVB	T4a	N1a,b	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
	T3	N1b	M0
stage IVC	T4b	ogni N	M0
stage IVC	ogni T	ogni N	M1
carcinoma indifferenziato (anaplastico) (sono considerati tutti stadio IV)			
stage IVA	T4a	ogni N	M0
stage IVB	T4b	ogni N	M0
stage IVC	ogni T	ogni N	M1

Riassunto

La storia naturale, la diagnosi, le conoscenze istogenetiche ed il trattamento del carcinoma tiroideo, grazie allo sviluppo degli ultimi anni, permettono di definire numerose ed eterogenee entità istologiche, distinte fra loro per comportamento biologico, prognosi e modalità di trattamento.

I tumori della tiroide sono solitamente ben differenziati, a lenta crescita, e raramente mortali; si suddividono in tumori epiteliali e non epiteliali, questi ultimi estremamente rari, così come i linfomi primitivi della tiroide.

I tumori epiteliali, più frequenti, si suddividono in tre categorie maggiori sulla base del tipo cellulare coinvolto: tumori ad istogenesi follicolare (95% delle neoplasie, con gran varietà di istotipi distinti), ad istogenesi dalle cellule C (di un solo tipo con vari stadi di differenziazione, crescita e potenziale maligno), ad istogenesi mista.

La classificazione istopatologica del WHO 2004 mostra la tradizionale suddivisione dei tumori della tiroide in 4 grandi gruppi, basata sulla morfologia ed i caratteri clinici: papillare, follicolare, midollare e indifferenziato, su questa guida abbiamo descritto le caratteristiche citologiche ed istologiche dei tumori della tiroide.

Negli ultimi anni, sono stati sviluppati un certo numero di anticorpi diretti contro antigeni che dovrebbero permettere, in certe condizioni, di migliorare le prestazioni diagnostiche morfologiche: ad esempio l'anticorpo antitiroglobulina (nettamente positivo nei carcinomi follicolari), l'anticorpo antitiroperossidasi (positivo negli adenomi follicolari e negativo nei carcinomi qualunque sia la loro natura), l'anticorpo HBME-1 (positivo nel 90% circa dei carcinomi follicolari e nel 70% dei carcinomi papillari), la Galectina-3 (positivo nei carcinomi follicolari), la PAX8-PPAR (iperespressa nei carcinomi follicolari), la citocheratina CK19 (molto specifica dei carcinomi papillari), l'anticorpo antitirocalcitonina (specifico dei carcinomi midollari) ecc.

Questi marcatori evidenziabili in immunocitochimica possono essere utilizzati sia in citologia che in istologia.

Da sempre il problema clinico principale è stato quello di ridurre il più possibile gli interventi chirurgici inutili, cioè non giustificati da malignità biologica della lesione o da necessità funzionali o estetiche; lo FNAB (Fine- Needle aspiration biopsy) dei nodi tiroidei, attualmente metodica di routine, si propone di identificare le lesioni sicuramente benigne, per le quali è possibile un atteggiamento conservativo, differenziandole da quelle sospette o francamente maligne da avviare al chirurgo.

Numerosi studi, anche non recenti, hanno dimostrato la scarsa utilità della diagnosi intra-operatoria nelle lesioni follicolari tiroidee. Nell'era del contenimento dei costi, il ricorso sistematico all'esame estemporaneo delle neoformazioni tiroidee non sembra giustificato, a maggior ragione se in presenza di una biopsia ad ago sottile (FNA) preoperatoria positiva per neoplasia maligna tiroidea.

Abstract

HISTOPATHOLOGY AND CLASSIFICATION OF THYROID BENIGN AND MALIGNANT EPITHELIAL TUMOURS

The natural history, the diagnosis, the histogenetic knowledge and the handling of the thyroid carcinoma, thanks to the development of the last few years, allow to define numerous and heterogeneous histological entities, distinguished among them for biological behaviour, prognosis and treatment.

Thyroid tumours are usually well differentiated, slowly growing, and seldom mortal; they are divided into epithelial and non epithelial tumours, these latter extremely rare, like the primitive thyroid lymphomas.

The epithelial tumours, most frequently, are divided into three categories on the basis of the involved cellular type: follicular cell histogenesis (95% of the neoplasias, with distinct histological varieties), C- cell histogenesis (of a single type with several degrees of differentiation, growth and malignant potential) and mixed cell histogenesis.

The WHO histological classification (2004) shows the traditional thyroid tumour subdivision in 4 groups, based on morphology and the clinical features: papillary, follicular, medullary and undifferentiated. On this line the cytologic and histological thyroid tumour features have been described.

In the last few years, a certain number of antibodies have been developed against antigens which should allow, in certain conditions, to improve the morphological diagnostic performances: for instance thyroglobulin (definitely positive in the follicular carcinoma) thyro-peroxidase antibodies (positive in the follicular adenomas and negative in carcinomas) the HBME-1 antibody (positive in about 90% of the follicular carcinoma and the 70% of the papillary carcinoma), Galectin-3 (positive in the follicular carcinoma), PAX8-PPAR (highly expressed in the follicular carcinoma), cytokeratin 19- CK19 (very specific of the papillary carcinoma), calcitonin (specific of the medullary carcinoma) etc.

These markers in immunohistochemistry can be used both in cytology and histology specimens. The main clinical problem has been to reduce as much as possible useless surgical treatment, not justified by malignant lesions or functional or aesthetic necessities; FNAB (Fine-Needle aspiration biopsy) of the thyroid, at present a routine procedure, suggests a conservative attitude for benign lesions, differentiating them from the suspicious ones or frankly malignant ones to be addressed to the surgeon.

Several studies, have shown the limited intraoperative diagnosis usefulness in use thyroid follicular lesions. In the era of the cost reduction, the systematic recourse to the frozen-section analysis of the thyroid tumor does not seem justified, especially in the presence of a preoperative fine needle biopsy (FNA) positive for malignancy diagnosis.

Bibliografia

- ¹ Beltrami CA, Pizzolitto S. Istopatologia del carcinoma della tiroide. In: Miani P. Il carcinoma della tiroide. Relazione ufficiale LXXIX Congresso Nazionale SIO 1992
- ² Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Heng C. Pathology and genetics: Tumours of endocrine organs; WHO classification of tumours series. IARC. Press:Lyon 2004
- ³ Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Vol. 1 Ninth Edition Mosby Elsevier 2004;529-594
- ⁴ Chan JK, Carcangiu ML, Rosai J. Papillary carcinoma of thyroid with exuberant nodular fasciitis-like stroma. Report of three cases. Am J Clin Pathol 1991;95:309-314.
- ⁵ Rosai J, Carcangiu ML. Pitfalls in the diagnosis of thyroid neoplasms. Pathol Res Pract 1987;182:169-179.
- ⁶ Scopa CD, Melachrinou M, Saradopoulou C, Merino MJ. The significance of the grooved nucleus in thyroid lesions. Mod Pathol 1993;6:691-694.
- ⁷ Rosai J, Carcangiu ML, Delellis RA tumor of the thyroid gland. Washington: Armed Forces Institut of Pathology, 1992;343
- ⁸ McConahey Wm, Hay ID, Woolner LB, Van Herden JA, Taylor WF. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. Mayo Clin Proc 1986;61:978-996.
- ⁹ Livolsi VA. Papillary neoplasms of the thyroid. Pathologic and prognostic features. Am J Clin Pathol 1992;97:426-434.
- ¹⁰ Anaes. Ann Endocrinol 1996;57:526-535.
- ¹¹ Cochand-Priollet B, Wassef M, Dahan H, Polivka M, Guillausseau PJ. Tumori della tiroide: correlazioni citologiche e istologiche; apporto delle nuove tecnologie. In: Enciclopedia Medico-Chirurgicale 2004; 20-878-A-10
- ¹² Baloch ZW, Fleisher S, Livolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of follicular neoplasm: a gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. Diagn Cytopathol 2002;26:41-44
- ¹³ Goldstein RE, Nettekville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for a malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. Ann Surg 2002;235:656-662.
- ¹⁴ Yamashita H, Noguchi Y, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Ogawa T, Murakami T. Significance of an insular component in follicular thyroid carcinoma with distant metastasis at initial presentation. Endocr Pathol 2005;16(1):41-8
- ¹⁵ Falvo L, Catanai A, D'Andrea V, Grilli P, D'Ercole C, De Antoni E. Prognostic factors of insular versus papillary/follicular thyroid carcinoma. Am Surg 2004;70(5):461-6
- ¹⁶ Collini P, Sampietro G, Rosai J, Pilotti S. Minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland is the low-risk counterpart of widely invasive follicular carcinoma but not insular carcinoma. Virchows Arch 2003;442:71-76.
- ¹⁷ Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta m, Codegone A, Torchio B, Papotti MG. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. Cancer 2004;100(5):950-7.
- ¹⁸ Sahoo M, Bal CS, Bhatnagar D. Primary squamous-cell carcinoma of the thyroid gland: new evidence in support of follicular epithelial cell origin. Diagn Cytopathol 2002;27(4):227-31
- ¹⁹ Holm R, Sobrinho-Simoes M, Nesland JM, Sambade C, Johannessen JV. Medullary Thyroid carcinoma with thyroglobulin immunoreactivity. A special entity? Lab Invest 1987;258-268.
- ²⁰ Lax SF, Beham A, Kronberger-Schonecker D, Langsteger W, Denk H. Coexistence of papillary and medullary carcinoma of the thyroid gland. Mixed or collision tumor? Clinicopathological analysis of three cases. Virchows Arch B Pathol 1994;424:4441-447.
- ²¹ Papotti M, Negro F, Carney JA, Bussolati G, Lloyd RV. Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid. A morphological, immunohistochemical and in situ hybridization analysis of 11 cases. Virchows Arch 1997;430:397-405.
- ²² Matiasguiu X, Esquiú J. Lymphoepithelial lesion in the thyroid. A non specific histological finding. Pathol Res Pract 1991;187:296-300.

- 23 Cutlan RT, Greer JE, Wong FS, Eltorky M. Immunohistochemical characterization of thyroid gland angiomatoid tumors. *Exp Mol Pathol* 2000;69:159-164.
- 24 Cochand-Priollet B, Fabre M, Cytologie non gynecologique. Recueil en milieu liquide. Paris : Elsevier,2003
- 25 De Micco C, Vassko V, Henry JF. The value of thyroid peroxidase immunohistochemistry for pre-operative fine needle aspiration diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid cancer. *Surgery* 1999;126:1200-1204.
- 26 Raphael SJ. The meaning of markers: ancillary techniques in diagnosis of thyroid neoplasia. *Endocr Pathol* 2002;13: 301-311.
- 27 Tallini G. Molecular pathobiology of thyroid neoplasms. *Endocrin Pathol* 2002; 13:271-288.
- 28 Beajareno PA, Nikiforov YE, Swenson ES, Biddinger PW. Thyroid transcription factor-1, thyroglobulin, cytocheratin 7 and cytochetratin 20 in thyroid neoplasms. *Appl Immunochem Mol Morphol* 2000;8:189-194.
- 29 De Micco C, Kopp F, Vassko V, Grino M. In situ hybridization and immunohistochemistry study of thyroid peroxidase expression in thyroid tumors. *Thyroid* 2000;10:109-115.
- 30 De Micco C. Marqueurs de malignité en cytologie thyroïdienne. *Ann Pathol* 2001 ;21 :s67-69
- 31 Guyetant S, Michalak S, Valo I, Saint-Andre JP. Diagnosis of the follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Significance of immunohistochemistry. *Ann Pathol* 2003;23:11-20.
- 32 Van Hoeven KH, Kovatich AJ, Miettinen M. Immunocytochemical evaluation of HBME-1, CA 19-9 and CD15 in fine needle aspirates of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 1998;18:93-97.
- 33 Saggiorato E, Cappia S, De Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P et al: Galectin-3 as a presurgical immunocytodiagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5152-5158.
- 34 Marques AR, Espadinha C, Catarino AL, Moniz S, Pereira T, Sobrinho LG et al. Expression of PAX8-PPAR gamma rearrangements in both follicular thyroid carcinomas and adenomas. *J Endocrinol Metab* 2002; 87:3947-3952.
- 35 Nikiforova MN, Biddinger PW, Caudill CM, Kroll TG, Nikiforov YE. PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors. RT-PCR and immunohistochemical analyses. *Am J Surg Pathol* 2002;26:1016-1023.
- 36 Kendall LW, Condon RE. - Prediction of malignancy in solitary thyroid nodules. *Lancet*. 1969;31.1(7605):1071-3.
- 37 Soderstrom N. Puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med Scand*. 1952;144(3):237-44.
- 38 Wang C, Vickery AL Jr, Maloof F. - Needle biopsy of the thyroid. *Surg Gynecol Obstet*. 1976 Sep;143(3):365-8.
- 39 Miller JM, Hamburger JI, Kini SR. The needle biopsy diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *Cancer*. 1981;15;48(4):989-93.
- 40 Rosai J, Zampi G, Carcangiu ML. - Papillary carcinoma of the thyroid. A discussion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant. *Am J Surg Pathol*. 1983 Dec;7(8):809-17.
- 41 Rupp M, Ehya H. Nuclear grooves in the aspiration cytology of papillary carcinoma of the thyroid. *Acta Cytol*. 1989 Jan-Feb;33(1):21-6.
- 42 Kini SR. Guide to clinical aspiration biopsy thyroid. 2nd Ed. Igaku-Shoin. New York 1996.
- 43 Lowhagen T, Sprenger E.-Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear. A review of 60 cases. *Acta Cytol*. 1974 May-Jun;18(3):192-7.
- 44 Saggiorato E, Aversa S, Deandreis D, Arecco F, Mussa A, Puligheddu B, Cappia S, Coticello S, Papotti M, Orlandi F. Galectin-3: presurgical marker of thyroid follicular epithelial cell-derived carcinomas. *J Endocrinol Invest*. 2004 Apr;27(4):311-7.
- 45 Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, Inohara H, Marandino F, Orlandi F, Nardi F, Vecchione A, Tecce R, Larsson O; Thyroid Cancer Study Group. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet*. 2001 May 26;357(9269):1644-50
- 46 Miettinen M, Karkkainen P. Differential reactivity of HBME-1 and CD15 antibodies in benign and malignant thyroid tumours. Preferential reactivity with malignant tumours. *Virchows Arch*. 1996 Nov;429(4-5):213-9.

- ⁴⁷ Hamburger JI and Hamburger SW. Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules. *Surgery* 1985; 98 (2):307-12
- ⁴⁸ Carling T and Udelsman R. Follicular neoplasms of the thyroid: what to recommend. *Thyroid* 2005; 15 (6):583-7
- ⁴⁹ Dosen D, Turic M, Smalcelj J, Janusic R, Grgic MP, Separovic V. The value of frozen section in intraoperative surgical management of thyroid follicular carcinoma. *Head Neck* 2003; 25 (7):521-8



QUADRO CLINICO-OBIETTIVO E LABORATORISTICO

G.L. Fadda, S. Ferlito, F. Garino°, M. Martinese°, E. Saggiorato°, C. Ondolo

STORIA FAMILIARE

I dati rilevabili dalla storia personale di un paziente portatore di patologia nodulare tiroidea possono risultare di notevole aiuto nell'iter diagnostico di accertamento della natura benigna o maligna della lesione stessa.

L'esposizione a radiazioni ionizzanti nella regione del collo rappresenta uno dei più importanti fattori di rischio per carcinoma della tiroide, tanto che la progressa irradiazione esterna sul collo in età infantile è aspetto centrale della raccolta anamnestica. Una maggiore incidenza di carcinoma tiroideo a istotipo papillare è stata infatti osservata in soggetti sottoposti in età pediatrica a radioterapia del collo o del mediastino superiore per iperplasia del timo, delle tonsille, delle adenoidi^(1,2) o per linfoma di Hodgkin⁽³⁾.

L'età di irradiazione e la dose radiante sono fattori di particolare criticità, mentre il sesso sembra di minore importanza, pur essendo riportata una maggiore suscettibilità del sesso femminile rispetto a quello maschile. In particolare, il rischio di sviluppare un carcinoma tiroideo decresce con l'avanzare dell'età in cui è avvenuta l'irradiazione, con un periodo di latenza stimato in circa 10-20 anni⁽⁴⁾.

Quest'ultimo risulta essere invece di appena 6-7 anni in caso di esposizione diretta o indiretta (ingestione di alimenti contaminati) a isotopi radioattivi dello iodio a brevissima emivita (I123), come si è verificato successivamente al disastro nucleare di Chernobyl nel 1986, in cui si è assistito a un notevole incremento dell'incidenza di carcinoma in età pediatrica di almeno 5 volte rispetto a quella riscontrata normalmente⁽⁴⁾.

Il rilievo anamnestico di familiarità per carcinoma midollare della tiroide (CMT) deve indurre a escludere quelle pur rare forme familiari, inquadrabili nell'ambito delle Neoplasie Endocrine Multiple (MEN) 2A, 2B o del Carcinoma Midollare Familiare isolato (FMTC). Di minore impatto epidemiologico, ma di notevole rilevanza clinica, è il riscontro anamnestico di rare malattie familiari, quali la poliposi multipla del colon, la sindrome di Gardner, la malattia di Cowden, e la sindrome di Carney, che possono essere associate a una elevata prevalenza di noduli tiroidei e di cancro della tiroide, specialmente di tipo papillare⁽⁵⁾.

Il sesso e l'età di comparsa di un nodulo tiroideo non sono considerati importanti fattori di rischio di malignità, sebbene alcuni studi epidemiologici dimostrino come la probabilità che un nodulo tiroideo sia maligno aumenti quando

Clinica Otorinolaringoiatrica - Polo Universitario San Luigi - Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università degli Studi di Torino (Direttore: Prof. S. Conticello) e-mail: gl.fadda@libero.it
Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università di Catania (Direttore Prof. A. Serra)
e-mail: serra@policlinico.unict.it

° Department of Clinical and Biological Sciences, University of Turin e-mail: enrico.saggiorato@unito.it

questo venga riscontrato in un soggetto di sesso maschile e di età >60 anni o <25 anni⁽⁶⁾. Importante ai fini di una corretta diagnostica è inoltre l'evoluzione clinica del nodulo nel tempo: deve essere considerata sospetta una crescita rapida nell'arco di settimane o mesi, in particolare se in terapia con levotiroxina (L-T4). Poco influente è invece il fatto che il nodo si presenti come lesione unica o nel contesto di un gozzo multinodulare.

Deve essere valutata attentamente anche l'eventuale sintomatologia compressiva che può esprimersi con dispnea, disfagia e/o disfonia, quest'ultima particolarmente sospetta per malignità se associata a paresi omolaterale della corda vocale⁽⁴⁾. Nei riguardi del rapporto fra il carcinoma tiroideo e le tireopatie autoimmuni va tenuto presente che nella tiroidite di Hashimoto il rischio di malignità non appare aumentato, mentre è frequente il rilievo di "pseudo-noduli" che impongono attenta valutazione ecografica. Un pur lieve incremento di patologia maligna è stato invece riportato nei noduli freddi inseriti nel contesto della Malattia di Basedow⁽⁷⁾.

ESAME OBIETTIVO

L'esame obiettivo della tiroide assume un'importanza fondamentale nella diagnosi delle neoformazioni benigne e maligne della tiroide, fornendo una prima impressione della patologia in esame, tenendo anche conto della facilità di accesso della regione.

Infatti si possono apprezzare in prima istanza i caratteri generali della regione tiroidea ed in particolare il carattere nodulare apparentemente unico o multiplo, il carattere tumorale (come diagnosi differenziale con i gozzi semplici), o al contrario, in qualche caso, l'invasione massiva della ghiandola. (Fig 1 e 2)



Fig. 1 Carcinoma differenziato della tiroide



Fig. 2 Carcinoma papillifero in struma

Si rileverà il carattere eventualmente immerso e la presenza di segni associati indicatori ad esempio di ipertiroidismo o di carcinoma midollare della tiroide.⁽⁸⁾

L'ispezione del collo va eseguita di profilo, facendo estendere il capo al paziente e quindi invitandolo a deglutire la saliva, o, preferibilmente, facendogli bere un bicchiere d'acqua a piccoli sorsi: l'osservazione dello spostamento in alto di una massa della regione anteriore del collo è elemento caratteristico per ritenere che essa sia di natura tiroidea, ciò perché durante la deglutizione la tiroide si innalza insieme alla laringe.⁽⁹⁾

Quindi bisogna considerare i caratteri della cute: aspetto, colore, valutare la temperatura e altre caratteristiche come eventuali pulsazioni e dermografismo quale espressione di vasodilatazione; in caso di tiroidite acuta, ad esempio, la cute presenta i caratteri della flogosi.

La palpazione in condizioni normali, non fa rilevare la ghiandola tiroide.

Il rilievo palpatorio della ghiandola è per solito espressione di patologia. La palpazione deve essere attenta, con il paziente seduto, e aiutandosi con movimenti di deglutizione.⁽⁸⁾

L'esaminatore si pone generalmente a lato del paziente oppure dietro nel caso di palpazione bimanuale; in questo secondo modo però spesso non si ottiene il completo rilasciamento dei muscoli pretiroidei: per far sì che la muscolatura del collo si rilasci, si pone la mano sinistra sul capo del paziente e se ne determina la flessione passiva; la mano destra è utilizzata per la palpazione.

Se la tiroide è aumentata di volume si effettua la palpazione facendo flettere passivamente il capo.

Per rendere palpabile un nodulo in posizione laterale, al di sotto del muscolo sternocleidomastoideo, si può spostare la trachea premendola sul lato opposto al lobo da esplorare: il nodulo può così scivolare lateralmente al muscolo sternocleidomastoideo e rendersi palpabile.

Con la palpazione si valuta innanzi tutto la motilità della cute sovrastante e la motilità della ghiandola sui piani profondi, in blocco con la laringe.

Quindi si apprezza la consistenza della massa, le sue dimensioni, la dolorabilità alla palpazione e la dolenza.

Alla palpazione la massa tiroidea può presentare superficie liscia (gozzo parenchimoso) oppure bitorzoluta (gozzo multinodulare).

Per quanto riguarda la consistenza va ricordato che la tiroide, quando iperplastica, come nel gozzo, ha consistenza parenchimatosa; noduli calcifici costituiscono eccezione; un nodulo maligno può presentarsi più consistente e talvolta ligneo. Tuttavia quest'ultimo dato non ha caratteri di generalità per far diagnosi di tumore. Una massa tiroidea può anche presentarsi di consistenza tesoeastica (cisti tiroide).⁽⁹⁾

Si dovrà cercare la presenza di linfonodi cervicali.⁽⁸⁾

Quindi si passa alla valutazione delle corde vocali; è raccomandabile valutare sempre la motilità delle corde vocali, a scopo diagnostico (se vi è una paralisi di una o entrambe le corde vocali, segno di infiltrazione dei nervi ricorrenti, si tratterà verosimilmente di una neoformazione maligna aggressiva e localmente avanzata), e a scopo medico legale prima di un intervento chirurgico, per escludere una preesistente paralisi di una corda vocale, a maggior ragione se si tratta

di un reintervento. Al termine dell'esame obiettivo può essere effettuata una prima classificazione che permette di distinguere le varie tipologie di neoplasia:

1. Tumori benigni

Si presentano sotto vari aspetti clinici: nodo isolato, gozzo multinodulare ecc.

- Gozzo semplice: è definito dal suo carattere omogeneo più o meno elastico alla palpazione.

- Nodi isolati: le precisazioni su dimensione, sede, consistenza (un nodulo molto duro è particolarmente sospetto) e sensibilità, permettono di distinguere:

- Cisti: nei casi tipici presentano consistenza dura o più o meno elastica alla palpazione; questa impressione però può essere mascherata dallo spessore del parenchima vicino. L'evoluzione può essere contraddistinta da un accrescimento improvviso, spesso in relazione con un'emorragia intracistica in grado, almeno in teoria, di provocare una compressione, in realtà molto rara.

- Adenomi: tendenza ad aumentare di volume lentamente; un aumento improvviso di volume corrisponde il più delle volte a un ematocele

- Nodulo caldo (si definisce per il suo carattere iperfissante alla scintigrafia) è un nodulo che non presenta alcuna particolarità. Sembra esistere una correlazione tra le dimensioni del nodulo e la sua attività funzionale. I noduli tossici sono generalmente uguali o superiori a 4 cm.

- Nodo tossico: già dal primo esame obiettivo è possibile fare la diagnosi di nodulo tossico sulla base di segni clinici di ipertiroidismo, o di gozzo multinodulare ipertiroideo, che è la causa più frequente di tireotossicosi dopo il morbo di Basedow.

- Gozzo multinodulare: può essere voluminoso con noduli palpabili di consistenza eterogenea che succede, in un certo numero di casi, a un gozzo semplice già presente da tempo.

- Gozzi immersi il cui polo inferiore non può essere agganciato con le dita in posizione d'estensione estrema della testa; gli esami strumentali permetteranno di distinguere i gozzi immersi veri da quelli che sfiorano lo stretto cervicotoracico. In caso di sviluppo endotoracico possono essere presenti segni di compressione.

2. Tumori maligni

Si presentano sotto diverse forme cliniche. Alcuni elementi clinici permettono di pensare a questa possibilità: la crescita rapida del nodulo, l'irregolarità, la paralisi di una corda vocale, la fissazione alle strutture adiacenti, un nodulo isolato in un uomo, la presenza di adenopatie cervicale, e inoltre caratteri anamnestici quali l'età del paziente (la maggior parte dei tumori tiroidei si verifica tra i 40 e i 60 anni, ma il rischio è massimo per i pazienti con età inferiore ai 20 anni), l'esposizione, soprattutto durante l'infanzia, a radiazioni ionizzanti, precedenti familiari di neoplasia tiroidea.

Si distinguono:

- Carcinoma differenziato:

• Carcinoma papillare: l'aspetto clinico tipico è di un nodo isolato a livello del lobo tiroideo. Talvolta si riscontra adenopatia laterocervicale per lo più sovraclaveare.

- Carcinoma follicolare: si presenta classicamente come un nodulo isolato superiore a 1 cm di diametro

- Carcinoma midollare: La diagnosi parte dalla presenza di un gozzo mono o bilaterale, accompagnato a volte a una sintomatologia caratteristica che comprende diarrea e vampate. Nella forma familiare, può essere scoperto in uno stadio subclinico, durante un'indagine familiare o la valutazione di un feocromocitoma, in presenza di uno pseudo-Hirschprung (legata a un'iperplasia dei plessi nervosi del colon), una sindrome paraneoplastica di tipo Cushing, o in presenza di segni clinici che fanno sospettare la sindrome di Gorlin. Questa si costituisce per lo più in modo progressivo e diviene tipica durante la crescita, con la comparsa di dimorfismo dello scheletro: grosse labbra, radice del naso allargata, palpebre spesse e rovesciate, gengive ipertrofiche, palato ogivale; il soggetto ha morfologia longilinea, marfanoide, con iperlassità dei legamenti, piedi cavi, ginocchio valgo, lordosi, scoliosi, torace a imbuto, muscolatura poco sviluppata. La neuromatosi è diffusa con interessamento labiale, linguale e palpebrale sotto forma di bolle di dimensioni variabili; nelle forme familiari possono esistere anche lesioni cutanee, macchie pigmentarie o lichen.

- Carcinoma indifferenziato: la manifestazione clinica più frequente è la comparsa di una massa cervicale ad evoluzione rapida, accompagnata da disfonia, disfagia, o addirittura dispnea. In un terzo dei casi è riferito dolore cervicale. All'esame iniziale il nodo è spesso duro, fisso, bilaterale, che misura più di 5 cm e accompagnato ad adenomegalie. Un'invasione locoregionale e metastatica è stata riscontrata nel 60% dei pazienti. (Fig. 3)

- Linfoma primitivo della tiroide: si tratta di un tumore rapidamente evolutivo, più spesso nodulare che diffuso, spesso doloroso, e responsabile di una sindrome compressiva. Nel 20% dei casi vengono riscontrate delle adenopatie cervicali satelliti durante il primo esame.^(10,11,12)



Fig. 3. Carcinoma anaplastico

ESAMI DI LABORATORIO

Il dosaggio sierico del TSH e degli ormoni tiroidei (FT3 e FT4) non è di particolare utilità ai fini della diagnostica differenziale del nodulo tiroideo. Tuttavia, valori di TSH ridotti o francamente soppressi possono indicare la presenza di noduli autonomi, solo eccezionalmente di natura maligna.

il dosaggio degli auto-anticorpi anti-tiroide (anti-tireoglobulina, anti-tireoperoxidasi, anti-microsomi) è consigliato al momento della prima valutazione del paziente allo scopo di identificare la possibile presenza di una tireopatia autoimmune⁽¹³⁾.

Tenendo presente che il carcinoma papillare della tiroide, nel 20% dei casi può essere associato alla tiroidite linfocitaria (per l'effetto della aumentata secrezione del TSH con conseguente possibile crescita abnorme dei tireociti) la presenza degli autoanticorpi antitiroide non esclude la possibilità di una forma neoplastica, mentre la classica tiroidite di Hashimoto (struma linfocitario) con titoli elevati di anticorpi, raramente è associata al carcinoma della tiroide⁽¹³⁾.

- dosaggio degli anticorpi anti-recettore per il TSH presenti, per solito, nei pazienti affetti da morbo di Basedow. In particolare, la frequenza di neoplasie differenziate della tiroide osservate in corso di morbo di Basedow è maggiore rispetto alle frequenze attese e con un indice di malignità e di aggressività più elevato rispetto a quelle insorte in pazienti eutiroidei o ipertiroidei non basedowiani. Esiste un'importante analogia funzionale tra il TSH e gli anticorpi anti-recettore per il TSH (famiglia eterogenea di immunoglobuline tireostimolanti), infatti anch'essi, occupando il sito recettoriale per il TSH attivano l'adenilato-ciclastasi e, in ultima analisi, determinano l'iperplasia e l'iperfunzione del tessuto tiroideo. Le immunoglobuline tireostimolanti giocherebbero pertanto un ruolo nel promuovere la crescita e la diffusione metastatica dei carcinomi tiroidei differenziati nei pazienti affetti da morbo di Basedow.

La tireoglobulina (Tg), costituita da una glicoproteina di alto peso molecolare che riveste un ruolo fondamentale nella sintesi degli ormoni tiroidei, è il maggior prodotto di secrezione delle cellule follicolari della tiroide.⁽¹³⁾

Sebbene la TG sia in massima parte contenuta all'interno dei follicoli tiroidei, una piccola quantità, dell'ordine di pochi ng/ml, viene immessa in circolo, dove può essere misurata mediante metodi di dosaggio altamente specifici e sensibili⁽¹³⁾.

In particolare i moderni metodi di dosaggio della TG sono in grado di rilevare concentrazioni molto basse dell'ordine di 0,5-1 ng/ml. Il risultato della TG può essere falsato dalla presenza in circolo di autoanticorpi anti-TG (presenti nel 10-20% dei pazienti) che possono produrre una interferenza nel dosaggio della TG, producendo risultati falsamente positivi o negativi a seconda del metodo di dosaggio utilizzato. In genere nei metodi di dosaggio radioimmunologico (RIA) si possono avere risultati sia falsamente positivi (sovrastime della TG) che falsamente negativi (sottostime), mentre con i metodi immunoradiometrici (IRMA) la direzione dell'interferenza è solo nel senso di falsi negativi. Per tale motivo, la maggior parte dei laboratori, specialmente in Europa, utilizza metodi di dosaggio immunoradiometrici. Ai fini pratici, in presenza di anticorpi un valore dosabile

di TG con metodica IRMA va considerato sicuramente positivo, al contrario un valore indosabile non può essere considerato negativo ma non informativo^(13,14).

La concentrazione di TG circolante è aumentata in diverse condizioni patologiche associate ad un aumento della stimolazione della ghiandola (morbo di Basedow, adenoma tossico, gozzo multinodulare tossico), ad una distruzione delle cellule tiroidee (tiroidite sub acuta) o ad un aumento di volume o a compressione del tessuto tiroideo (gozzo nodulare), ivi compreso il carcinoma della tiroide⁽¹³⁾. Per tale motivo il dosaggio della TG circolante non può essere utilizzato nella diagnosi differenziale tra nodulo benigno o maligno⁽¹³⁾ e, pertanto, la determinazione della tireoglobulina non può essere applicata in programmi di screening per la diagnosi precoce di cancro tiroideo differenziato.

L'utilità del dosaggio della TG nel carcinoma della tiroide è invece fondamentale nel paziente già sottoposto a tiroidectomia. In particolare, dopo intervento di tiroidectomia (totale o parziale) e ablazione del residuo tiroideo con terapia radiometabolica con ¹³¹I, per carcinoma tiroideo differenziato, un aumento dei livelli dosabili di TG diviene un marcatore specifico e sensibile della persistenza di parenchima tiroideo neoplastico residuo o della comparsa di metastasi e/o recidiva, in quanto anche le cellule follicolari tumorali conservano la proprietà di produrre e rilasciare in circolo la TG.^(13,15)

La scoperta di questa proprietà dei carcinomi differenziati della tiroide, che risale agli anni '70, ha fatto del dosaggio della TG circolante uno dei cardini fondamentali nel monitoraggio post-chirurgico dei pazienti con questa malattia.

Il dosaggio della Tg risulta anche di ausilio nei casi di tireotossicosi factizia, dove, diversamente che nelle forme di ipertiroidismo, i suoi valori sono normali o bassi e nella distinzione delle ectopie e dei difetti ormonogenetici da situazioni di agenesia tiroidea nel quadro dell'ipotiroidismo congenito.

In presenza di metastasi, la TG sierica, sia sotto trattamento con LT4 che in sospensione, è generalmente dosabile. In particolare è più elevata nei pazienti con carcinoma follicolare rispetto a quelli con carcinoma papillare, nei casi di metastasi ossee rispetto a quelli con interessamento polmonare isolato e nei casi con metastasi polmonari macronodulari rispetto a quelli con micronoduli o con radiografia del torace negativa.

Livelli dosabili di tireoglobulina circolante sotto terapia soppressiva con L-tiroxina, anche in assenza di qualsiasi altro elemento di sospetto devono indurre a procedere nelle indagini diagnostiche ad eseguire una scintigrafia corporea totale dopo somministrazione di alte dosi di I¹³¹. Con questa metodica, la maggior parte delle metastasi viene identificata correttamente. In pochi casi, in cui la scintigrafia post-dose è negativa si dovrà procedere ad altre indagini di localizzazione quali la TAC o la RMN, la scintigrafia ossea ed eventualmente la PET^(13,15).

Il dosaggio della calcitonina sierica è risultato altamente sensibile e specifico nel discriminare precocemente l'iperplasia delle cellule C e il carcinoma midollare⁽¹⁶⁾, per cui è stato proposto da più Autori l'uso routinario di questo dosaggio nella diagnostica del nodulo tiroideo^(17, 18, 19). Tale argomento è tuttavia ancora oggetto di dibattito in funzione dell'incremento dei costi e dell'identificazione di

condizioni patologiche e terapie farmacologiche in grado di determinare risultati falsamente positivi. Tra queste l'insufficienza renale⁽²⁰⁾, lo pseudoipoparatiroidismo⁽²¹⁾ e l'uso di inibitori di pompa protonica⁽²²⁾. Il dosaggio della calcitonina dopo somministrazione acuta di pentagastrina presenta maggiore accuratezza diagnostica e può essere impiegato nei casi dubbi.

PROTOCOLLO DIAGNOSTICO

L'iter diagnostico del nodulo tiroideo ha subito un'evoluzione nel tempo, correlato con i progressi scientifici, le conoscenze di fisiopatologia (l'immunoistochimica con i marcatori biologici: tireoglobulina, calcitonina, galectina 3 e i farmaci: TSH ricombinante umano) ed inoltre le innovazioni tecnologiche: citospirato ecoguidato (la metodica è notevolmente migliorata grazie al supporto adattato alla sonda ecografica per la mira) e la PET.

Negli anni '90 l'indagine di prima scelta era la scintigrafia, seguita dai test di funzionalità e/o dall'ecografia e successivamente dallo FNAB.⁽²³⁾ (Fig.4)

Attualmente in presenza di un nodulo tiroideo clinicamente manifesto l'esame di prima scelta è l'ecografia insieme ai test di funzionalità. L'ecografia è diventata elemento indispensabile per la diagnostica e può altresì essere utilizzata durante l'agobiopsia. (Fig.5)

I protocolli diagnostici proposti dagli Autori italiani, o citati nelle Linee Guida nazionali ed internazionali (CNR/MIUR, NCCN) per la diagnostica del nodulo tiroideo clinicamente manifesto, evidenziano un percorso sovrapponibile che privilegia l'ecografia ed i test funzionali. (Fig. 6, 7)

In primis si effettua una valutazione anamnestica e clinica, quindi l'ecografia e il dosaggio degli ormoni tiroidei, del TSH degli anticorpi antitiroide e della calcitonina.

In base ai risultati si decide di effettuare la scintigrafia che ci permette di distinguere nodi caldi o freddi.

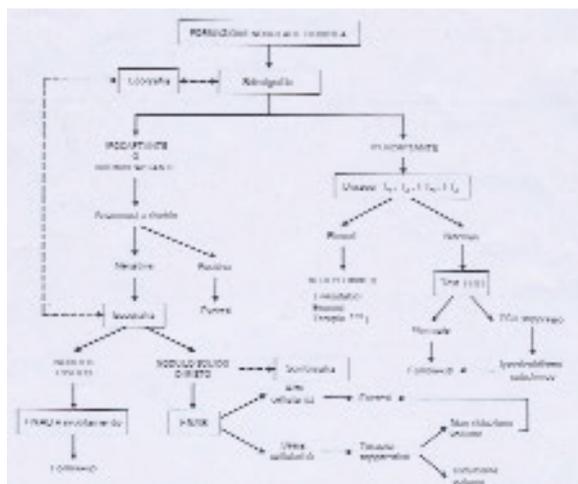


Fig. 4. Conticello 1993

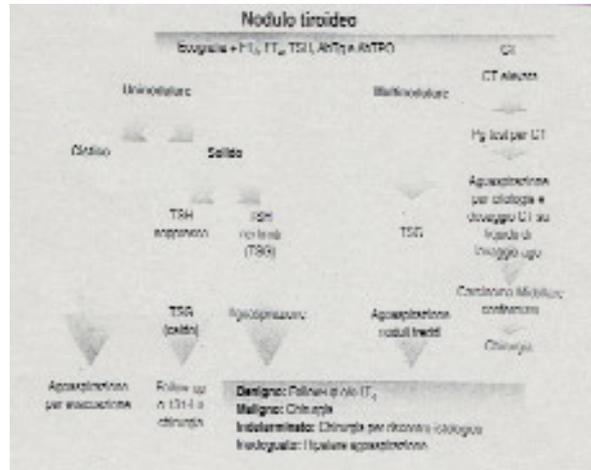


Fig. 5. Pacini e al. 2003

Se il nodulo è caldo alla scintigrafia, viene generalmente esclusa la presenza di patologia tumorale ed il successivo iter dipende dalla presenza segni clinici o biochimici di tireotossicosi e dalle dimensioni del nodulo; se il nodo è scintigraficamente freddo e cistico si effettuerà una FNAB diagnostica mediante citologia sul sedimento del liquido centrifugato e terapeutica (grazie all'evacuazione).

Se il nodulo è freddo e solido, o solo parzialmente cistico, le decisioni terapeutiche dipenderanno dal risultato della citologia.

La citologia, oggi consigliata in tutti i maggiori centri, ha importanza fondamentale in quanto in definitiva la valutazione diagnostica di un nodulo tiroideo si basa principalmente sul risultato della citologia.

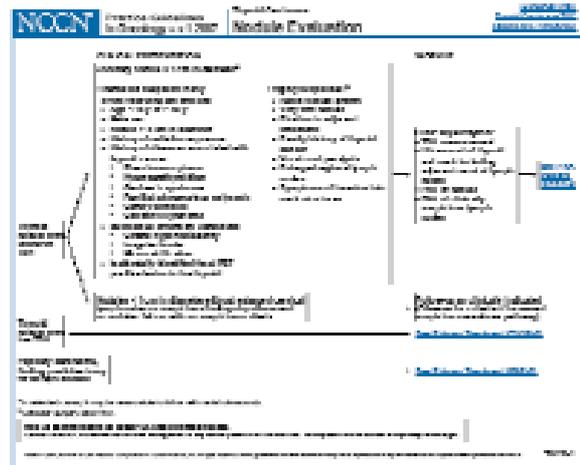


Fig. 6. Linee guida NCCN 2007



Fig. 7. Hegedus et al., Endocrine Reviews 2003 e ripreso da Progetto Oncologia CNR/MIUR Linee Guida Tiroide Ott. 2006

Questa deve essere eseguita sistematicamente in tutti i noduli tiroidei superiori ad un centimetro di diametro e deve essere interpretata da un citologo esperto.

In base al risultato della citologia si porrà eventuale indicazione chirurgica. Solo in casi selezionati si effettueranno TAC e RMN.

Il dosaggio degli anticorpi anti-tiroide circolanti, della calcitonina e della calcemia è consigliabile solo in occasione della prima valutazione del paziente. Sottolineiamo l'importanza della calcitonina come marcatore tumorale specifico del carcinoma midollare, non raccomandata dagli Autori americani che ritengono questa pratica non economica.

L'esecuzione di altri esami dipende dalle abitudini di ciascun centro e dalla possibilità pratica di eseguirli, questo fattore determina spesso le differenze di comportamento tra centri diversi.^(13, 24, 25, 26)

Riassunto

I dati rilevabili dalla storia personale di un paziente portatore di patologia nodulare tiroidea sono di notevole aiuto nell'iter diagnostico. In particolare, fattori di rischio sono rappresentati dall'esposizione a radiazioni ionizzanti, la familiarità per carcinoma midollare della tiroide, la crescita rapida del nodulo tiroideo, l'eventuale sintomatologia compressiva.

L'esame obiettivo della tiroide - ispezione, palpazione - assume notevole importanza nella diagnosi delle neoformazioni benigne e maligne della tiroide, fornendo una prima impressione della patologia in esame, tenendo anche conto della facilità di accesso della regione. E' altresì raccomandabile valutare sempre la motilità delle corde vocali, sia scopo diagnostico sia medico legale prima di un intervento chirurgico, per escludere una preesistente paralisi di una corda vocale.

Tra gli esami di laboratorio assumono particolare importanza il dosaggio degli auto-anticorpi anti-tiroide allo scopo di identificare la possibile presenza di una tireopatia autoimmune; il dosaggio degli anticorpi anti-recettore per il TSH presenti, per solito, nei pazienti affetti da morbo di Basedow, va considerata poiché, la frequenza di neoplasie differenziate della tiroide osservate in corso di morbo di Basedow è maggiore rispetto alle frequenze attese; il dosaggio della tireoglobulina nel carcinoma della tiroide è fondamentale nel paziente già sottoposto a tiroidectomia, infatti, dopo intervento di tiroidectomia (totale o parziale) e ablazione del residuo tiroideo con terapia radiometabolica con ^{131}I , per carcinoma tiroideo differenziato, un aumento dei livelli dosabili di TG diviene un marcatore specifico e sensibile della persistenza di parenchima tiroideo neoplastico residuo o della comparsa di metastasi e/o recidiva; il dosaggio della calcitonina sierica è risultato altamente sensibile e specifico nel discriminare precocemente l'iperplasia delle cellule C e il carcinoma midollare. Il dosaggio sierico del TSH e degli ormoni tiroidei (FT3 e FT4) non sono invece di particolare utilità ai fini della diagnostica differenziale del nodulo tiroideo.

Infine, oltre ai suddetti test di funzionalità tiroidea, i protocolli diagnostici per la diagnostica del nodulo tiroideo clinicamente manifesto, richiedono l'ecografia, la scintigrafia che permette di distinguere nodi caldi o freddi, ed in particolare il citoaspirato ecoguidato, attualmente consigliato in tutti i maggiori centri. Solo in casi selezionati si effettueranno TAC e RMN.

Abstract

Noticeable data from personal history of a patient with thyroid lesions are of remarkable aid in diagnostic management. In particular, risk factors are represented by radiations exposure, familiarity for medullary carcinoma, rapidly growing masses, and compression symptoms.

The objective examination of the thyroid - inspection, palpation - under investigation assumes remarkable importance in the diagnosis of the benign and malignant neoplasms, providing a first impression of disease, considered the easy access of the region. It's recommendable always to estimate the vocal cord motility, for diagnostic and legal reasons before a surgical treatment, in order to exclude a vocal cord paralysis.

Among laboratory examinations takes special importance the level of antithyroidal antibodies in order to identify the possible presence of autoimmune thyroid disease; it must be considered the level of autoantibodies against the TSH-receptor in the patients with Basedow's disease, because the frequency of thyroid differentiated carcinoma in patient with Basedow's disease is greater regarding the frequencies attended; thyroglobulin levels in thyroid carcinoma is useful in patients who have undergone thyroidectomy, in fact, after total or near total thyroidectomy and ^{131}I ablation of the residual, for differentiated thyroid carcinoma, an increase of levels of TG become a specific and sensitive marker of the persistence of thyroid cancer or of recurrent or metastatic thyroid cancer;

Measurements of serum calcitonin levels have elevated sensitivity and specificity in diagnosis of C-cells hyperplasia and medullary carcinoma.

Levels of TSH and thyroid hormones (FT3 and FT4) is not instead of particular utility in the differential diagnosis of the thyroid nodule.

At last, beyond the thyroid functional status, the diagnostic management of clinical palpable nodule, requests ultrasound, scintigraphy that allows to distinguish hot or cold nodes, and echo-guided FNAB, currently used.

TAC and RMN will be carried out only in selected patients

Bibliografia

- ¹ Ron E, Modan B, Preston D, Alfandry E, Stovall M, Boyce JD Jr. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat Res* 1989, 120 : 516-531
- ² Shore RE, Hildreth N, Dvoretzky P, Andersen N, Moseson M, Pasternack B. Thyroid cancer among persons given X-ray treatment in infancy for an enlarged thymus gland. *Am J Epidemiol* 1993, 137 : 1068-1080
- ³ Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991, 325 : 599-605
- ⁴ Schlumberger MJ & Pacini F. *Thyroid Tumors*, edn 2. Paris: Editions Nucleon 2003.
- ⁵ Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a metareview of case series. *Thyroid* 1997, 7:107-113
- ⁶ Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, Vigneri R, Filetti S. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989, 121 : 197-202
- ⁷ Pacini F, Elisei R, Di Coscio GC, Anelli S, Macchia E, Concetti R, Miccoli P, Arganini M, Pinchera A. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest* 1988, 11 : 107-12
- ⁸ J. Trotoux, D. Aidan. Tumori del corpo tiroideo. In: *Encycl Med Chir; Otorinolaringoiatria*, 20-875-A-10,2002.
- ⁹ Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2006 Jul;7(4):309-19.
- ¹⁰ AAACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract*. 2006 Jan-Feb;12(1):63-102.
- ¹¹ Antonaci A, Anello A, Aucello A, Consorti F, Della Rocca C, Giovannone G, Scardella L. Microcarcinoma and incidental carcinoma of the thyroid in a clinical series: clinical behaviour and surgical management. *Clin Ter*. 2006 May-Jun;157(3):225-9.
- ¹² Torre GC, Ansaldo GL, Borgonovo G, Varaldo E, Meola C, Bottaro P, Minuto M, Mattioli FP. Cervico-mediastinal extension of thyroid cancer. *Am Surg*. 2000 May;66(5):487-90.
- ¹³ Pacini F, Pinchera A. *Tumori della tiroide*. Ed. Mediserve, 2003.
- ¹⁴ Mariotti S, Cupini C, Giani C, Lari R, Rolleri E, Falco A, Marchisio M, Pinchera A. Evaluation of a solid-phase immunoradiometric assay (IRMA) for serum thyroglobulin: effect of anti-thyroglobulin autoantibody. *Clin Chim Acta*. 123:347-55, 1982
- ¹⁵ Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980, 3 : 283-292
- ¹⁶ Elisei R, Bottici V, Lucchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Impact of routine measurement of serum calcitonine on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer. Experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89 : 163-168
- ¹⁷ Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, De Micco C, Saint André JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B and the French Medullary Thyroid Cancer Study Group. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82 : 338-341
- ¹⁸ Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78 : 826-829
- ¹⁹ Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Winhausl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82 : 1589-1593
- ²⁰ Kotzmann H, Schmidt A, Scheuba C, Kaserer K, Watschinger B, Soeregi G, Niederle B, Vierhapper H. Basal calcitonin levels and the response to pentagastrin stimulation in patients after kidney transplantation or on chronic hemodialysis as indicators of medullary carcinoma. *Thyroid* 1999, 9 : 943-947
- ²¹ Vlaeminck-Guillem V, D'herbomez M, Pigny P, Fayard A, Bauters C, Decoulx M, Wemeau JL. Pseudohypoparathyroidism Ia and Hypercalcitoninemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86 : 3091-3096.
- ²² Erdogan MF, Guellue S, Baskal N, Uysal AR, Kamel N, Erdogan G. Omeprazole: calcitonin stimulation

-
- test for the diagnosis follow-up and family screening in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997, 82 : 897-899
- 23 Conticello S. Malattie delle ghiandole tiroide e paratiroidi. In: Catalano G., Conticello S., et al *Clinica Otorinolaringoiatrica*. 1993 Ed. Monduzzi .
- 24 Caraci P, Aversa S, Mussa A, Pancani G, Ondolo C, Conticello S. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules. *Br J Surg*. 2002 Jun;89(6):797-801.
- 25 Aversa S, Pivano G, Vergano R, Mussa A, Gonzatto I, Ondolo C, Orlandi F. The accuracy of the fine needle aspiration biopsy in 1250 thyroid nodules. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1999 Oct;19(5):260-4.
- 26 Hegedus L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. *Endocr Rev*. 2003 Feb;24(1):102-32.

AGOBIOPSIA TIROIDEA CON AGO SOTTILE

M. Martinese, F. Garino, G. Favatà, S. Aversa, C. Ondolo, E. Saggiorato

La biopsia con ago sottile (FNAB) dei noduli tiroidei è uno strumento diagnostico di estrema importanza⁽¹⁻⁴⁾. Si tratta di un esame sostanzialmente privo di complicanze (rari ematomi), relativamente economico e di facile esecuzione⁽⁵⁾.

E' stato dimostrato che, se il sospetto di un nodulo tiroideo maligno, sulla base della valutazione clinica e delle indagini scintigrafiche ed ecografiche, si traduce in un reperto operatorio effettivo di cancro della tiroide con un'incidenza variabile dal 10 al 15%, tale incidenza raggiunge il 20-50% quando l'iter diagnostico preoperatorio contempla anche l'FNAB.

Tale indagine riduce inoltre sensibilmente il numero di interventi chirurgici alla tiroide, permettendo di definire molti casi clinici come patologie benigne prive di indicazione chirurgica^(6,7). L'FNAB presenta un'elevata accuratezza diagnostica con valori di sensibilità e di specificità prossimi al 95%.

La valutazione citologica permette di classificare le lesioni nodulari in quattro gruppi: campione inadeguato (non diagnostico); lesione benigna; lesione maligna e neoformazione follicolare (Tab. 1)⁽⁷⁾, o secondo le più recenti linee guida della British Thyroid Association in 5 differenti gruppi diagnostici: THY1, THY2, THY3, THY4 e THY5 (Tab. 2)⁽⁸⁾.

La percentuale di citologia non diagnostica varia tra il 2 ed il 25%⁽⁹⁻¹³⁾. Diversi fattori possono concorrere a determinare l'inadeguatezza del campione, come gli errori dovuti all'esperienza dell'operatore, il grado di vascolarizzazione del nodulo, la presenza di una componente cistica e i medesimi parametri usati per valutare la stessa adeguatezza. Si dovrebbe considerare adeguato uno striscio contenente almeno 6 *clusters* di cellule ben conservate, ognuno dei quali composto almeno da 10, 15 cellule. Sebbene sia un dato assodato che aumentando il numero di prelievi aumenta parimenti la possibilità di ottenere un campione adeguato, rimane ancora oggetto di dibattito il numero di aspirazioni ottimali che dovrebbero essere eseguite per nodulo.

La maggior parte degli studi pubblicati indicano soddisfacente un numero variabile tra 2 e 4 aspirazioni effettuate in aree differenti dello stesso nodo.

Le diagnosi *false-negative*, cioè i rilievi di biopsie citologicamente benigne che all'esame istopatologico post-operatorio si dimostrano lesioni maligne, si verificano per campionamenti inadeguati in fase di prelievo o per errori interpretativi. Facendo una media delle varie indagini epidemiologiche effettuate a tale proposito, la frequenza dei falsi negativi risulta inevitabilmente compresa fra

l'1% e il 5%. Le limitazioni maggiori presentate dalla tecnica di FNAB risiedono, piuttosto, nei risultati non diagnostici e in quelli di difficile interpretazione. In particolare, i rilievi citologici non diagnostici derivano dalla difficoltà, e spesso dall'impossibilità, di operare una diagnosi differenziale tra le neoplasie follicolari benigne e le controparti maligne.

Risultati *false-positive* indicano diagnosi citologiche maligne all'FNAB che all'esame istopatologico post-operatorio si dimostrano lesioni benigne: la tiroidite di Hashimoto ne è la causa più frequente.

Di fronte a una diagnosi di benignità (gozzo, cisti, tiroidite) la scelta terapeutica potrà essere effettuata integrando il giudizio citologico con il dato clinico, in funzione del quale potrà essere proposto un programma di follow-up o, alternativamente, un provvedimento terapeutico, medico o chirurgico⁽¹⁴⁾.

In caso di diagnosi citologica di malignità (carcinoma papillare, carcinoma midollare, carcinoma anaplastico) la scelta elettiva è la chirurgia, con strategie diverse a seconda delle caratteristiche del tumore. (Fig. 1,2)

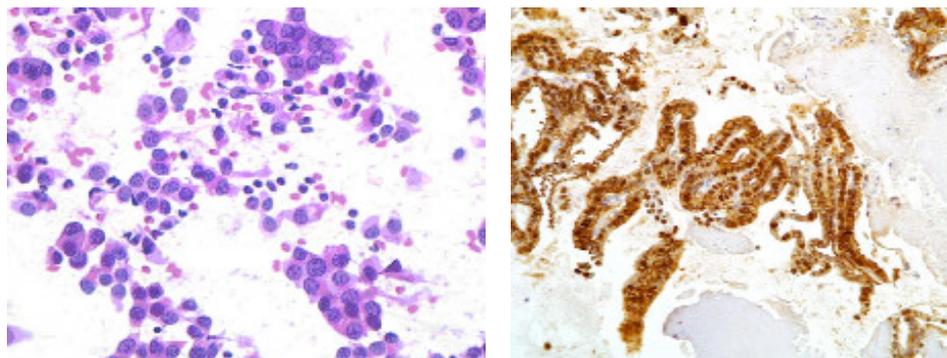


Fig. 1 a) Carcinoma papillare
b) Carcinoma papillare Gal-3 positivo

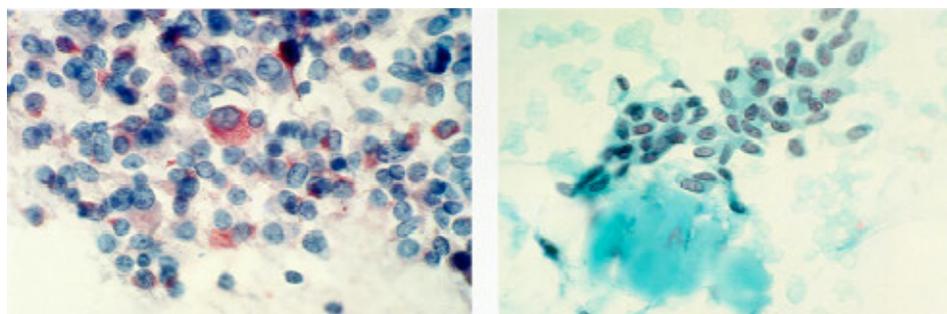


Fig. 2 Carcinoma midollare

Le neoformazioni follicolari rappresentano invece un gruppo di lesioni in cui l'esame citologico non è in grado di porre un giudizio diagnostico definitivo. Questo è la regola per la diagnosi differenziale tra adenoma e carcinoma follicolare: di fronte a una lesione follicolare la malignità è infatti definita dal riscontro morfologico di invasione a tutto spessore della capsula e/o vascolare, caratteristiche che la citologia non permette di valutare. Circa il 25% degli FNAB è rappresentato da neoformazioni follicolari, e di queste circa il 5% è una lesione maligna⁽¹⁵⁾ (Fig. 3).

Fino ad oggi tutti i casi di neoformazione maligna vengono inviati all'esame istologico definitivo. Il management dei pazienti con neoformazione follicolare porta quindi all'esecuzione di una tiroidectomia che si rivela non necessaria nel 95% dei casi.

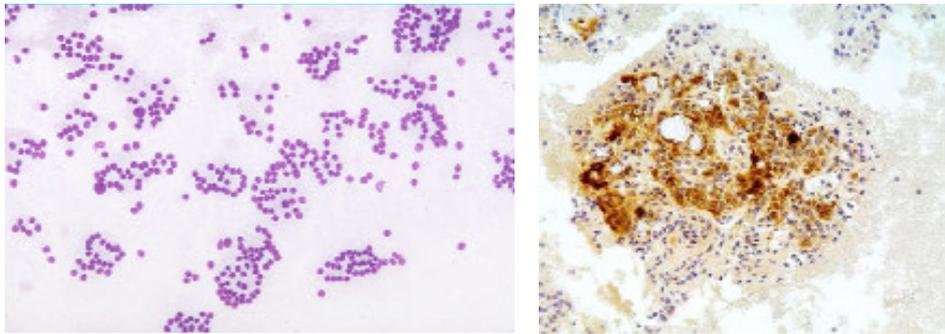


Fig. 3 a) Carcinoma follicolare
b) Carcinoma follicolare Gal-3 positivo

Sono stati proposti vari criteri per tentare di aumentare l'accuratezza diagnostica delle biopsie tiroidee su materiale citoaspirato, fra cui l'uso di aghi di grosso diametro, l'analisi quantitativa delle dimensioni e della forma nucleari e l'approccio combinato della citologia e delle indagini scintigrafiche. Nessuna di queste strategie ha tuttavia significativamente influenzato, alla verifica statistica su larga scala, i risultati della citologia per aspirazione⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Un nuovo approccio preoperatorio di tipo molecolare per mezzo, ad esempio, della valutazione di marcatori immunologici e molecolari, potrà nel prossimo futuro portare alla riduzione di questi interventi. Mentre la citologia da sola non è infatti capace di distinguere tra adenoma e carcinoma follicolare, specifiche molecole di superficie e riarrangiamenti genetici specifici possono offrire un valido aiuto in queste neoplasie: la presenza di molecole come la galectina-3, HBME1, la citokeratina-19, la tiroperossidasi, CITED1, la fironectina-1, CD44v6, e Ret valutate in varie associazioni su materiale citologico permette, ad esempio, di distinguere il carcinoma dall'adenoma con una specificità e sensibi-

lità prossime 90%, sia di tipizzare in sede preoperatoria il carcinoma a cellule di Hürthle e il carcinoma papillare variante follicolare^(19,22). (Fig. 4, 5, 6)

L'FNAB può essere infine utilizzata per la tipizzazione citologica di lesioni linfonodali del collo di sospetta origine tiroidea. L'FNAB in questo caso, può contemplare anche il dosaggio della tireoglobulina e della calcitonina sul liquido di lavaggio dell'ago⁽⁵⁾.

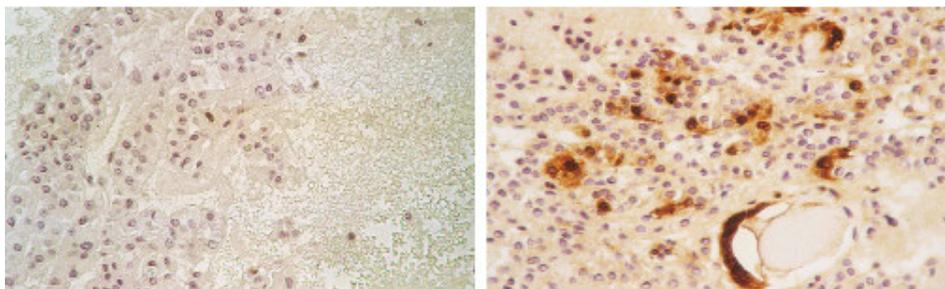


Fig. 4 a) Adenoma Gal-3 negativo
b) Adenoma Gal- 3 positivo

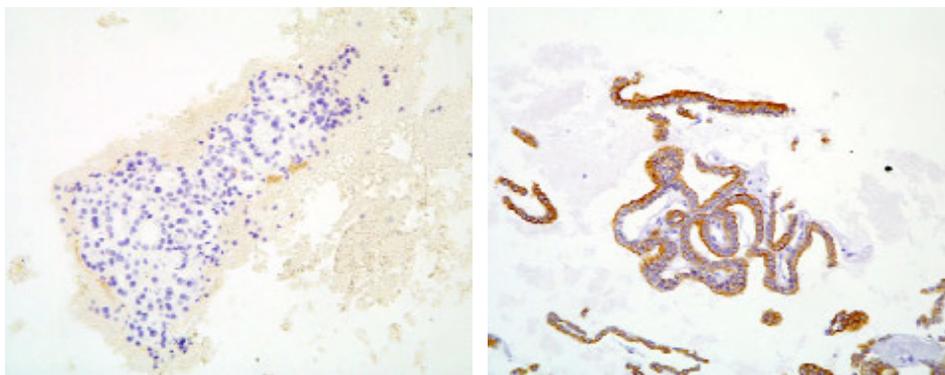


Fig. 5 Adenoma HBME-1 negativo

Fig. 6 Carcinoma papillare Ck 19 positivo

FNAB ECOGUIDATA.

In questi ultimi anni si è assistito sempre più all'utilizzo dell'ecografia quale mezzo di ausilio all'FNAB, così da consentire una migliore selezione del nodulo sospetto (ipoecogeno, margini irregolari, assenza di orletto periferico ipoecogeno, microcalcificazioni, ipervascolarizzazione intranodulare)^(24, 25) ed una più precisa centratura del nodulo da biopsiare. L'accuratezza diagnostica di questa metodica risulta superiore a quella dell'FNAB classica. Altri aspetti di rilievo derivano dalla possibilità di effettuare agoaspirazioni sia di noduli di diametro

minore di 1 cm e non palpabili che addirittura di aree selezionate all'interno del nodulo stesso (es. parete di una cisti).

L'FNAB ecoguidata può essere inoltre utilizzata a scopo terapeutico, per esempio per la evacuazione del liquido cistico o per l'alcoolizzazione di noduli tossici.

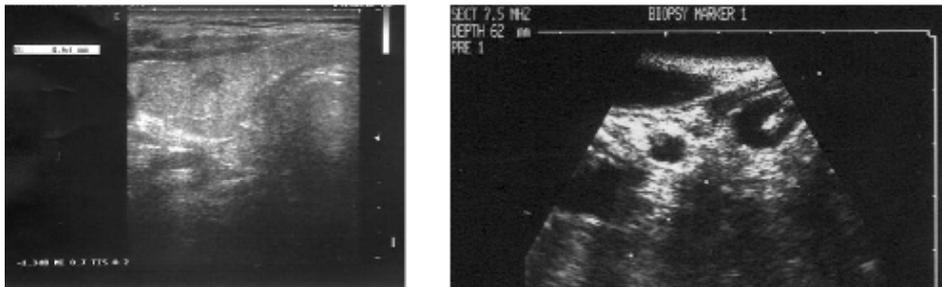


Fig. 7 a) Ecografia: nodo lobo dx di 4,2 x 4,6 mm
b) Agobiopsia ecoguidata

L'agobiopsia ecoguidata è indicata nei casi in cui viene riscontrata la presenza di:

- piccolo nodo in persona obesa o con massa muscolare elevata
- nodulo appena o non palpabile
- nodulo inferiore ad 1 cm
- nodulo localizzato in regioni posteriori della tiroide
- nodulo dominante nel contesto di gozzo multinodulare
- noduli difficili, risultati non diagnostici ad un FNAB precedente
- incidentaloma evidenziato ecograficamente in paziente con alto rischio per carcinoma (es. esposizione a RX)
- piccole linfadenopatie del collo

METODICA D' ESAME

L'FNAB viene eseguito utilizzando aghi da 22-27 gauge innestati su siringhe da 20-30 ml con il paziente supino a collo iperesteso. (Fig. 8) Il prelievo del materiale tiroideo si effettua mediante aspirazione continua od intermittente associata a piccoli movimenti avanti/indietro dell'ago campionando in differenti aree della lesione. Una volta ottenuto il materiale citologico, questo viene espulso dalla siringa e strisciato su vetrini portaoggetti. Nel corso della seduta stessa i vetrini allestiti vengono quindi fissati, colorati con differenti metodi e valutati immediatamente dal citopatologo per il giudizio di idoneità e successivamente per la diagnosi citologica⁽⁵⁾. Parte del materiale espulso dalla siringa può venire anche raccolto in provette da 50 ml contenenti sostanze fissative (alcool 95°, formaldeide) per la preparazione di inclusi cellulari in paraffina (*cell-blocks*) dopo

centrifugazione. Le sezioni seriate ottenute dal materiale incluso possono così essere utilizzate per l'indagine citomorfológica classica (H&E) ed eventualmente per la valutazione immunocitochimica dei marcatori molecolari di malignità tiroidea⁽²⁶⁾.

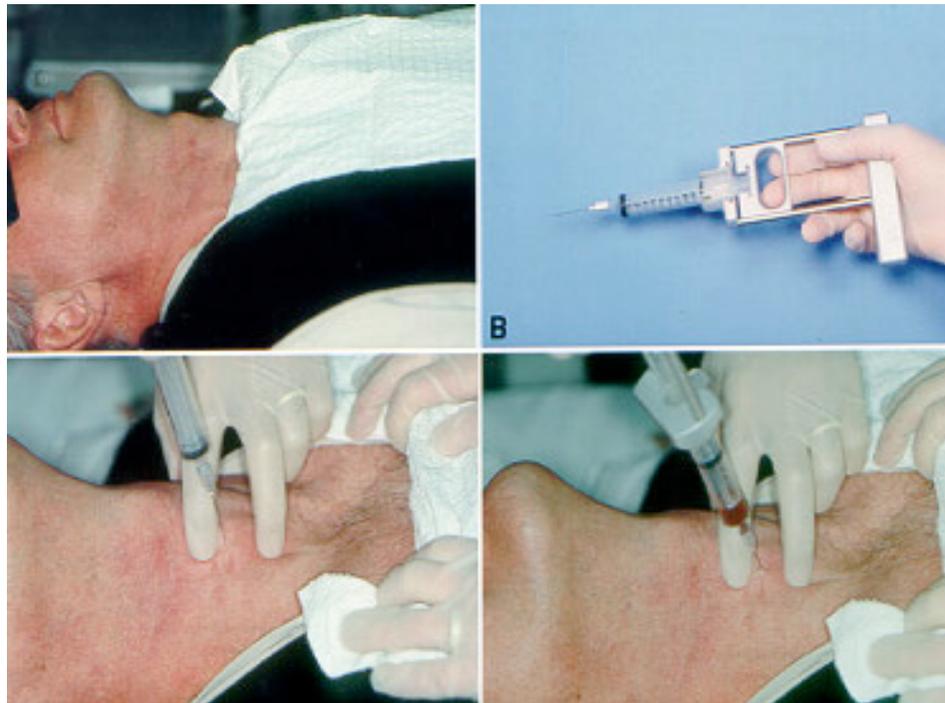


Fig. 8 Attrezzatura e metodica

Tabella 1. Diagnosi citologiche

Benignità

nodo di gozzo
tiroidite
cisti

Indeterminata (neoformazione follicolare)

normofollicolare
macrofollicolare
microfollicolare
trabecolare e solido
a cellule ossifile

Malignità

carcinoma papillare
carcinoma midollare
carcinoma indifferenziato (anaplastico)
linfoma
metastasi

Non diagnostica

Tabella 2. Categorie diagnostiche della *British Thyroid Association*

	<i>Descrizione</i>
Thy 1	Non diagnostico (materiale inadeguato o presenza di artefatti tecnici che precludono l'interpretazione, oppure materiale adeguato con anomalo rapporto tra cellularità e contenuto colloideo)
Thy2	Lesione sicuramente non-neoplastica (nodulo colloideo e tiroidite). Le lesioni cistiche vengono classificate Thy2 nel caso vengano riscontrate solo cellule benigne
Thy3	Neoformazione follicolare/Sospetta neoplasia follicolare. Questo gruppo comprende sia lesioni maligne, sia noduli tiroidei benigni alla diagnosi istologica definitiva
Thy4	Lesione sospetta di malignità (giudizio sospetto ma non diagnostico di carcinoma papillare, midollare, anaplastico o di linfoma)
Thy5	Lesioni di certa malignità (giudizio di inequivocabile carcinoma papillare, midollare, anaplastico, linfoma o tumore metastatico)

Riassunto

La biopsia con ago sottile (Fine Needle Aspiration Biopsy – FNAB) costituisce il perno essenziale della diagnosi dei noduli della tiroide.

L'FNAB presenta un'elevata accuratezza diagnostica con valori di sensibilità e di specificità prossimi al 95%.

L'esame citologico distingue le lesioni nodulari in: campione inadeguato, lesione benigna, lesione maligna e neoformazione follicolare.

I falsi negativi (1- 5%) sono dovuti a campionamenti inadeguati o ad errori interpretativi.

Le limitazioni maggiori di questa tecnica risiedono nei risultati non diagnostici (tra il 2 ed il 25%) e in quelli di difficile interpretazione, e in particolare nella diagnosi differenziale tra adenoma e carcinoma follicolare in quanto la citologia non permette di valutare l'invasione della capsula e/o vascolare, caratteristiche che definiscono la malignità.

Sono stati proposti vari criteri per aumentare l'accuratezza diagnostica dello FNAB fra cui l'uso di aghi di grosso diametro, l'analisi quantitativa delle dimensioni e della forma nucleari e l'utilizzo di marcatori immunologici e molecolari come la galectina-3, HBME1, la citokeratina-19, la CITED1, etc.

L'FNAB ecoguidata consente una maggiore accuratezza diagnostica selezionando il nodulo sospetto, soprattutto nei noduli di diametro inferiore ad 1 cm e non palpabili.

In conclusione si tratta di un esame sostanzialmente privo di complicanze, relativamente economico, di facile esecuzione e che riduce sensibilmente il numero di pazienti sottoposti a trattamento chirurgico per lesioni benigne.

Abstract

FINE NEEDLE ASPIRATION BIOPSY OF THE THYROIDE GLAND

The fine needle aspiration biopsy (FNAB) constitutes the essential hinge of the diagnosis of thyroid nodules.

The FNAB introduces an elevated accuracy with sensitivity and specificity next to 95%.

The cytological examination distinguishes the results in: nondiagnostic, benign, malignant and follicular neoplasm.

The false-negative rate (1 to 5%) have had to inadequate samplings or interpretation's errors.

The greater limitations of this technique reside in nondiagnostic results (2 to 25%) and in indeterminate results, and in particular in differential diagnosis between adenoma and follicular carcinoma since the cytology does not allow to estimate capsular and/or vascular invasion, characteristic that defines the diagnosis of malignant.

Several criteria have been proposed in order to increase the accuracy of the FNAB: use of needles of large diameter, the quantitative analysis of the nuclear dimensions and the use of immunological and molecular markers like galectin-3, HBME1, cytocheratin-19, CITED1.

Echo-guided FNAB concurs one greater accuracy selecting the suspicious nodule, above all in the nodules of inferior diameter to 1 cm, and not clinically palpable.

In conclusion FNAB has been established to have few complications, to be relatively economic, safe and it has decreased the number of patients treated for benign thyroid nodules.

Bibliografia

- 1 Bennedbæk FN, Perrild H, Hegedus L. Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule. Results of a European survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999, 50: 357-363
- 2 Bennedbæk FN, Hegedus L. Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85: 2493-2498
- 3 Bonnema SJ, Bennedbæk FN, Wiersinga WM, Hegedus L. Management of the nontoxic multinodular goitre: a European questionnaire study. *Clin Endocrinol* 2000, 53: 5-12
- 4 Bonnema SJ, Bennedbæk FN, Ladenson PW, Hegedus L. Management of the nontoxic multinodular goiter: a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 112-117
- 5 Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid Tumors*. 2nd ed. Paris: Éditions Nucléon; 2003, pp 18-24.
- 6 Korun N, Asci C, Yilmazlar T, Duman H, Zorluoglu A, Tuncel E, Erturk E, Yerci O. Total thyroidectomy or lobectomy in benign nodular disease of the thyroid: changing trends in surgery. *Int Surg* 1997, 82: 417-419
- 7 Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993, 328: 553-559
- 8 Guidelines for management of thyroid cancer. British Thyroid Association. Royal College of Physicians. 2006, pp 20-21
- 9 Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993, 118: 282-289
- 10 Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995, 24: 663-710
- 11 Cochand-Priollet B, Guillausseau PJ, Chagnon S, Hoang C, Guillausseau-Scholer C, Chanson P, Dahan H, Warnet A, Tran Ba Huy PT, Valleur P. The diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy under ultrasonography in nonfunctional thyroid nodules: a prospective study comparing cytologic and histologic findings. *Am J Med* 1994, 97: 152-157
- 12 Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998, 8: 15-21
- 13 Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS, van Heerden JA. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. The problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med* 1984, 101: 25-28
- 14 Hegedus L, Bonnema SJ, Bennadbaek FN. Management of Simple Nodular Goiter: Current Status and Future Perspectives *Endocrine Reviews* 2003, 24: 102-132
- 15 Silverman JF, West RL, Finley JL, Larkin EW, Park HK, Swanson MS, Fore WW. Fine-needle aspiration versus large-needle biopsy or cutting biopsy in evaluation of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 1986, 2: 25-30
- 16 Rehak NN, Oertel YC, Herp A, Chiang BT, Csako G. Biochemical analysis of thyroid cyst fluid obtained by fine-needle aspiration. *Arch Pathol Lab Med* 1993, 117: 625-630
- 17 Morita M, Noguchi S, Kawamoto H, Tajiri J, Tamaru M, Murakami N. Thyroglobulin and lactic dehydrogenase isozymes in cystic fluid of thyroid nodules. *Endocr J* 1994, 41: 227-233
- 18 Kotzmann H, Schmidt A, Scheuba C, Kaserer K, Watschinger B, Soeregi G, Niederle B, Vierhapper H. Basal calcitonin levels and the response to pentagastrin stimulation in patients after kidney transplantation or on chronic hemodialysis as indicators of medullary carcinoma. *Thyroid* 1999, 9: 943-947
- 19 Beesley MF, McLaren KM. Cytokeratin 19 and galectin-3 immunohistochemistry in the differential diagnosis of solitary thyroid nodules. *Histopathology*. 2002, 41: 236-43
- 20 Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod Pathol*. 2005, 18: 48-57
- 21 Asa SL. The role of immunohistochemical markers in the diagnosis of follicular-patterned lesions of the thyroid. *Endocr Pathol* 2005; 16: 295-309
- 22 Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, Orlandi F, Papotti M. Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 2005, 12: 305-317

- 23 Rossi ED, Raffaelli M, Minimo C, Mule A, Lombardi CP, Vecchio FM, Fadda G. Immunocytochemical evaluation of thyroid neoplasms on thin-layer smears from fine-needle aspiration biopsies. *Cancer* 2005, 105: 87-95
- 24 Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 1941-1946
- 25 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM; The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006, 16: 109-42
- 26 Saggiorato E, Cappia S, De Giuli P, Mussa A, Pancani G, Caraci P, Angeli A, Orlandi F. Galectin-3 as a presurgical immunocyto-diagnostic marker of minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001, 86: 5152-5158



PATOLOGIA NEOPLASTICA NODULARE BENIGNA E MALIGNA DELLA TIROIDE: DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

A. Cataldi, A. De Pascale, C. Fava

ECOTOMOGRAFIA

L'ecotomografia è attualmente considerata la metodica di prima scelta per lo studio della tiroide.

La favorevole situazione anatomica della ghiandola e l'alto grado di vascolarizzazione del parenchima tiroideo rendono particolarmente efficace tale metodica che è in grado di dimostrare, con estrema precisione, fini irregolarità strutturali a carattere nodulare o diffuso e, con l'utilizzo del *color-power-doppler* (CPD), ottenere una dettagliata mappa vascolare dei reperti rilevati (*Fig. 1*).

Ad accrescere l'importanza diagnostica dell'ecotomografia hanno contribuito recenti innovazioni tecnologiche con un'applicazione sempre più estesa di sistemi digitali nei processi di formazione ed elaborazione del segnale conducendo così ad un sensibile miglioramento della qualità dell'immagine.

Largamente diffusi sono i trasduttori "a larga banda" con frequenza variabile (5-12 MHz) mentre di recente introduzione sono le sonde "a matrice" dotate di un alto numero di più piccoli cristalli disposti secondo particolari orientamenti topografici in grado di favorire, nell'applicazione clinica, l'ottenimento di immagini ecotomografiche estremamente omogenee lungo tutto l'asse della profondità caratterizzate da ottima qualità per la riduzione del rumore di fondo e per il miglior rapporto contrasto-rumore.

Molte case costruttrici, inoltre, propongono tecniche di acquisizione dell'immagine particolarmente sofisticate (come il *compound*) in grado di migliorare ulteriormente la qualità dell'imaging con un più alto rapporto segnale-rumore e contrasto rumore.

In ultimo, oltre a più sofisticate modalità di presentazione dell'immagine, con campi di vista particolarmente estesi (*extended field of view*), l'utilizzo di mezzi di contrasto dedicati ecotomografici fornisce preziose informazioni diagnostiche aggiuntive utili alla caratterizzazione delle lesioni.

L'ecotomografia, da eseguire dopo accurato inquadramento clinico-laboratorio e sulla base di un preciso quesito clinico, ricopre un ruolo di notevole importanza anche in fase interventistica come guida a procedure di ago-aspirazione diagnostiche e terapeutiche.

Le patologie diffuse, con l'eccezione del raro impegno diffuso primario linfomatoso, e circa il 90-92% delle lesioni nodulari sono benigne. In particolare, è raro

il carcinoma tiroideo che rappresenta meno del 1% di tutte le neoplasie maligne.

In generale l'ecotomografia è più sensibile della palpazione clinica nel rilevare lesioni focali.

Secondo alcuni autori la prevalenza di nodularità ghiandolari, utilizzando solo la palpazione, è del 4-7% mentre risulta del 13-67% con lo studio ecotomografico^[1-5].

Nel contesto di una patologia diffusa tiroidea, accompagnata o meno a squilibrio funzionale, gli ultrasuoni sono particolarmente sensibili nel rilevare la presenza di piccoli noduli non palpabili (peraltro benigni in oltre il 90%) risultando quindi metodica di enorme utilità nel follow-up di tali patologie selezionando, anche sulla base della semeiotica strumentale, lesioni candidate ad un approfondimento diagnostico mediante ago-aspirato.

Negli ultimi anni, l'ecotomografia ad alta risoluzione ha confermato un dato emerso da studi anatomico-patologici secondo il quale l'interessamento multinodulare della tiroide non è necessariamente espressione di patologia benigna e risulta più frequente la coesistenza del carcinoma tiroideo a multiple nodularità benigne iperplastiche^[2, 6, 7].

In questo caso l'indagine ultrasonora, nel monitoraggio di tali patologie, può riconoscere l'insorgenza di lesioni focali, riconoscere eventuali incrementi dimensionali o modificazioni strutturali di lesioni focali preesistenti.

Nell'approccio diagnostico ed in corso di gestione della patologia nodulare tiroidea l'ecotomografia riveste un ruolo importante in diverse fasi:

- identificazione della lesione;
- diagnosi differenziale tra nodi benigni e maligni;
- valutazione prechirurgica locale della patologia maligna;
- nel *follow-up* post chirurgico e terapia ablativa con radioiodio;
- nella guida a procedure di ago-aspirazione.

In corso di identificazione e caratterizzazione dei noduli tiroidei l'indagine ecotomografica deve essere condotta valutando con attenzione le caratteristiche di ecogenicità della lesione rispetto al parenchima ghiandolare circostante, la presenza di reperti intranodulari, come le calcificazioni e le aree di colliquazione, l'aspetto dei margini, come la presenza di un omogeneo e sottile orletto periferico ipoecogeno (*halo-sign*), considerato reperto benigno di "sicurezza", e la distribuzione lesionale della vascolarizzazione con il *color-power-doppler*^[8].

La riconosciuta alta sensibilità dell'ecotomografia non si associa ad un'altrettanta brillante specificità. In sostanza l'ecotomografia, come detto, è capace di rilevare millimetriche lesioni focali ma non sempre risulta in grado di tipizzarle ed, in particolare, di distinguere con certezza la malignità o la benignità del reperto. In questo contesto, di grande ausilio è il completamento diagnostico con funzione *color-power-doppler*.

Negli ultimi anni, consolidati da numerosi studi comparati^[9-14], sono stati descritti dei *pattern* di vascolarizzazione nodulare che correlano con la natura della lesione talora integrati da valutazioni flussimetriche (*Fig. 2-5*):

- 1: completa assenza di segnale vascolare all'interno del nodulo;
- 2: segnale vascolare prevalentemente periferico, perilesionale;
- 3: segnale vascolare intralesionale con multipli poli a distribuzione disordinata in associazione o meno a flusso perinodulare.

Quest'ultimo è quello che sembra associarsi maggiormente con la natura maligna della lesione.

L'iperplasia ghiandolare è la più comune patologia tiroidea e può essere caratterizzata dalla presenza di uno o più lesioni nodulari, con distribuzione, dimensioni e struttura variabili determinando talora evidenti asimmetrie volumetriche con effetti compressivi e dislocativi su strutture adiacenti come la trachea e i grossi vasi del collo.

I nodi di iperplasia presentano struttura prevalentemente solida più spesso iso- ed iperecogeni rispetto al parenchima normale. L'aspetto ipoecogeno, poco frequente (5%), è solitamente rappresentato dal pattern "sponge-like", reticolare multiloculato, con piccole cavità ripiene di colloide.

Le zone colliquative intranodulari, presenti nel 60-70%, sono perlopiù espressione di fenomeni emorragici o di raccolte colloidee.

Nel 20-25% dei casi, più spesso in pazienti portatori di struma nodulare di vecchia data, si riscontrano grosse calcificazioni nei noduli con aspetto curvilineo, anulare o a distribuzione casuale, associate al tipico cono d'ombra distale.

I noduli di struma sono meno vascolarizzati del parenchima ghiandolare normale e presentano quindi un pattern CPD solitamente periferico. Da rilevare, però, che la crescente sensibilità per flussi lenti, ottenuta con la più recente ed innovativa tecnologia *color-power-doppler*, tende a riconoscere segnale vascolare anche in sede intralesionale determinando, paradossalmente, maggiori problemi diagnostici.

L'adenoma rappresenta il 5-10 % delle lesioni nodulari ed ecograficamente si manifesta con aspetto ipoecogeno, isoecogeno (come nel caso dell'adenoma follicolare) o iperecogeno. Più caratteristico è lo sfumato e spesso orletto esterno ipoecogeno corrispondente alla capsula fibrosa ed alla rete vascolare periferica.

Al CPD la lesione si manifesta come lesione ipervascolarizzata con segnale vascolare periferico e vasi a decorso centripeto a configurare un *pattern* "a ruota di carro". L'adenoma iperfunzionante, mediante ecotomografia bidimensionale e *color-power-doppler*, è diagnosticato con una sensibilità del 96% ed una specificità del 75%^[15].

Nell'ambito delle nodularità maligne i più comuni tumori sono rappresentati dal carcinoma papillare (60-70% di tutte le neoplasie tiroidee maligne) ed dal carcinoma follicolare (5-15%). Il primo presenta aspetto ecografico ipoecogeno solido talora (nel 20-30%) con aree similcistiche interne. Alla valutazione CPD si osserva nel 90% dei casi intensa vascolarizzazione intranodulare con disposizione disordinata del segnale in relazione alla tortuosità del decorso delle strut-

ture vasali ed alla presenza di *shunt* A-V. In lesioni con componente colliquata il segnale colore è rilevabile nel contesto dei setti che intersecano le zone fluide.

Di comune riscontro (85-90%) e di alto valore predittivo positivo sono le calcificazioni puntiformi riconoscibili nel contesto del tumore caratterizzate da minute immagini iperecogene con eco di riverbero posteriore e che corrispondono ai caratteristici corpi psammomatosi riscontrati alla valutazione anatomicopatologica.

I carcinomi follicolari insorgono nella maggior parte dei casi su preesistenti adenomi e nel 60-70% si associano a noduli ipoplastici / adenomatosi. L'ecotomografia dimostra noduli solidi iper- isoecogeni. I segni di malignità sono rappresentati dall'ispessimento irregolare della capsula, dalla disposizione, al CPD, peri- ed intranodulare del segnale vascolare e soprattutto dallo sconfinamento extramarginale che testimonia un atteggiamento particolarmente invasivo della lesione. In sostanza l'invasione capsulare e delle strutture vasali adiacenti sono i criteri diagnostici più significativi riconoscibili in istotipi di tumori follicolari più aggressivi localmente e metastatizzanti.

Meno frequenti sono il carcinoma anaplastico e midollare (rispettivamente 5-10 % e 5% di tutti i tumori maligni tiroidei); il primo è caratterizzato da comportamento molto aggressivo con rapido incremento volumetrico ed invasività locale, che ecograficamente presentano aspetto ipoecogeno con evidenza nel 78% dei casi di aree di necrosi, nel 58% di calcificazioni ed 80% di metastasi linfonodali o a distanza.

Il carcinoma midollare può avere insorgenza familiare e nel 20% si associa a MEN IIA. La crescita tumorale è lenta e si diffonde alle stazioni linfonodali cervicali. Quasi sempre risulta multicentrico e/o bilaterale. La semeiotica ecotomografica è del tutto simile a quella descritta per il carcinoma papillare rispetto al quale presenta prognosi peggiore.

Pur conoscendo i quadri ecografici classici dei principali tipi istologici di neoplasie maligne, nella pratica clinica emerge quotidianamente il problema di come l'ecotomografia possa offrire un valido contributo per giungere alla diagnosi di malignità selezionando quelle lesioni che, in un ben inquadrato contesto clinico-anamnestico, sulla base di segni ecotomografici sospetti, necessitano di controllo biotico (FNAB).

I reperti ecotomografici dotati di più alto valore predittivo positivo di malignità sono:

- consistenza solida del nodulo con aspetto ipoecogeno;
- margini irregolari con assenza, discontinuità o irregolarità di spessore dell'alone ipoecogeno periferico (*halo sign*);
- presenza di microcalcificazioni interne espressione dei corpi psammomatosi del carcinoma papillare e midollare;

- aggetti pseudopapillari all'interno di zone di colliquazione in noduli a struttura mista;
- variazioni morfologiche o rapido incremento dimensionale in corso di monitoraggio strumentale;
- segnale *color-power-doppler* (CPD) intranodulare (*pattern 3*).

Maggiore è l'associazione di tali segni di sospetto, maggiore è la probabilità di riscontro di una lesione maligna. In particolare, l'evidenza di microcalcificazioni interne e la struttura della lesione sembra la combinazione di segni caratterizzata da più alto valore predittivo di malignità [16, 17].

Dopo inquadramento clinico-laboratoristico, l'ecotomografia con il supporto *color-power-doppler* presenta sensibilità del 75-78%, specificità del 61-83% e valore predittivo positivo nella diagnosi di neoplasia tiroidea del 23-51%^[18].

Imprescindibile nel percorso diagnostico della patologia nodulare tiroidea è il ricorso all'esame citologico mediante aspirato con ago sottile (FNAB) di lesioni nodulari, che possono essere singole, nel contesto della ghiandola o rilevate in corso di monitoraggio di patologia multinodulare. L'opportunità o la tempistica del ricorso all'approfondimento diagnostico mediante ago-aspirato in presenza di un nodulo tiroideo è tuttora oggetto di controversie. La scuola del nord America, ove peraltro vi è una netta preponderanza di patologia uninodulare, considera la citologia come l'unico esame integrativo alla valutazione clinica riconoscendo all'ecotomografia l'esclusivo ruolo di metodica in grado di identificare lesioni molto piccole e profonde oltre che di guida in corso di ago-aspirazione. In Europa ed in Asia, ove è molto diffusa anche la patologia ghiandolare multinodulare, l'esame ultrasonoro rappresenta una tappa diagnostica fondamentale per selezionare le formazioni nodulari caratterizzate da semeiotica ecotomografica sospetta da sottoporre ad accertamento mediante FNAB^[19, 19-21].

La FNAB, eseguita nella maggior parte dei casi sotto guida US, presenta sensibilità di 65-98%, specificità del 72-100% e percentuali di FN e FP rispettivamente di 1-11% e 1-8%^[15, 22, 23].

L'ecotomografia, infine, è metodica di grande ausilio nella stadiazione locale di patologie avanzate, rilevando il coinvolgimento di organi o di strutture vascolari adiacenti con il possibile interessamento di catene linfonodali regionali cervicali, e nel follow-up post terapia chirurgica (*Fig. 6*) e dopo trattamento ablativo con radioiodio nel rilevare residui ghiandolari, recidive o metastasi linfonodali.

ICONOGRAFIA

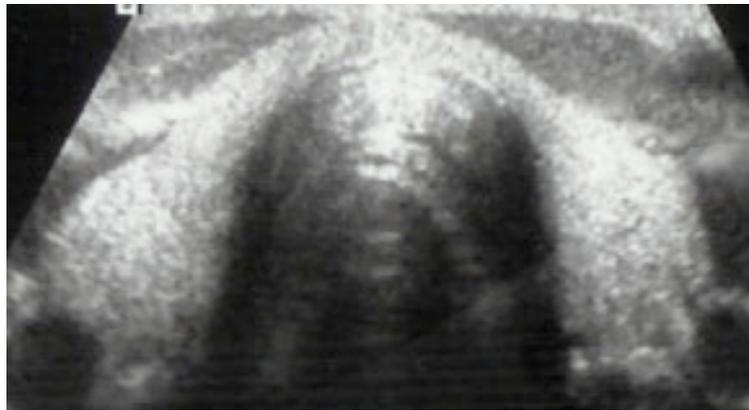


Fig. 1 *Tiroide normale. Tiroide con morfologia ed ecostruttura regolari. Evidenza della trachea.*

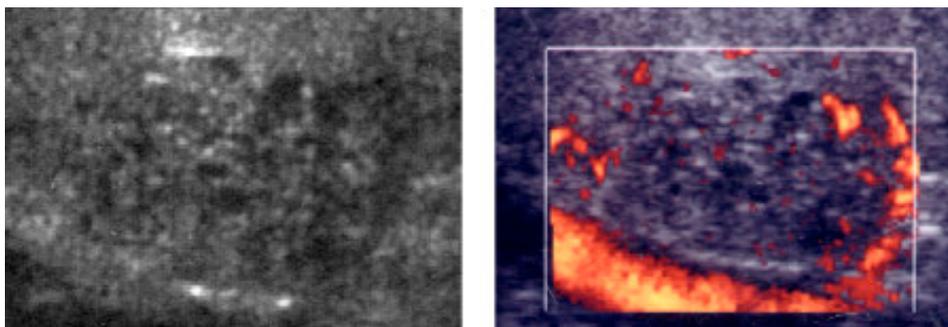


Fig. 2 *Nodo di iperplasia ghiandolare. Lesione nodulare con margini regolari con ecostruttura iso- ipoecogena rispetto al parenchima circostante. Al controllo Power-Doppler segnale vascolare di tipo I, quasi esclusivamente periferico.*

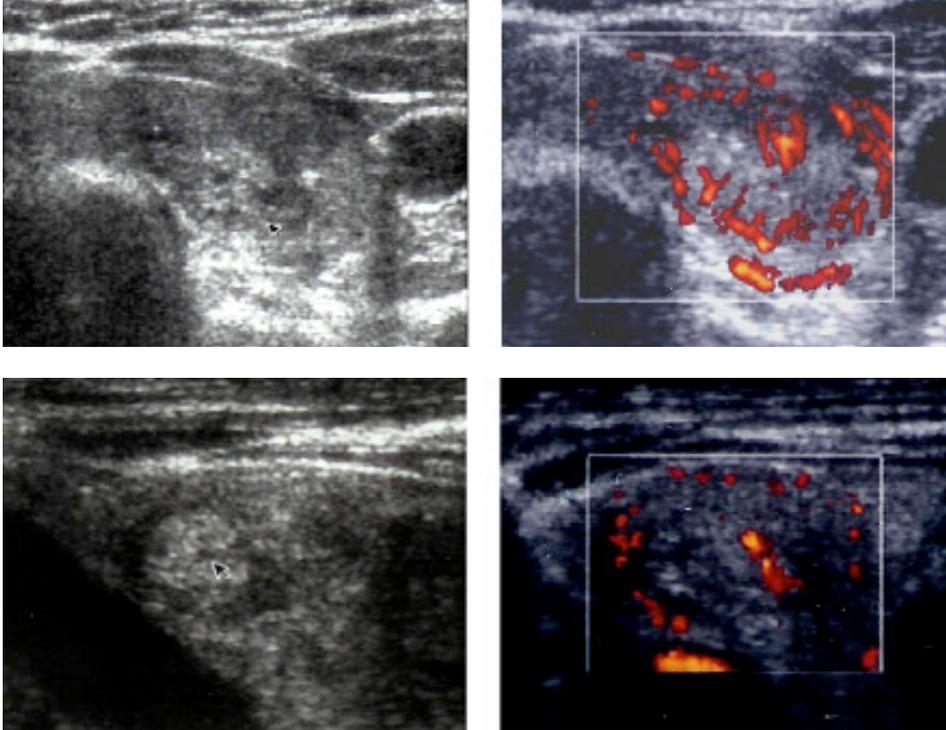


Fig. 3-4 *Nodo di iperplasia ghiandolare. Lesione nodulare singola, a margini definiti, con alone ipoecogeno. Al controllo Power-Doppler segnale vascolare di tipo 2, prevalentemente periferico.*

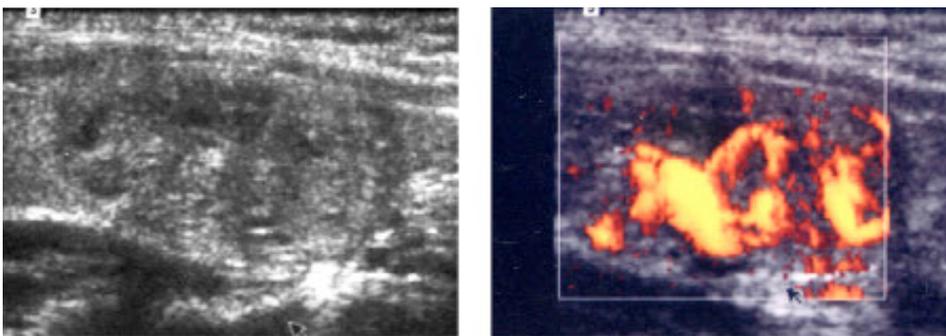


Fig. 5 *Carcinoma follicolare. Lesione nodulare singola, a margini definiti, iso- ipoecogena con microcalcificazioni al suo interno. Al controllo Power-Doppler segnale vascolare di tipo 3, prevalentemente centrale.*

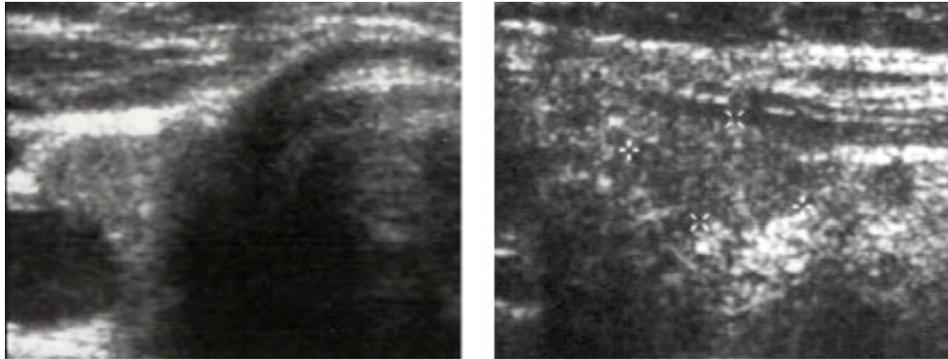


Fig. 6 Residuo ghiandolare. In esiti di tiroidectomia totale, evidenza di piccolo residuo di parenchima tiroideo situato a livello della loggia di resezione destra.

Bibliografia

- ¹ Caruso D, Mazzaferri EL. Fine needle biopsy in the management of thyroid nodules . *Endocrinologist* 1991; 194-202.
- ² Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126:226-231.
- ³ Ross DS. Editorial non palpable thyroid nodules-managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1938-1940.
- ⁴ Brander AE, Vikinkoski VP, Nickels Ji, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-years follow-up. *Radiology* 2000; 215:801-806.
- ⁵ Solbiati L, Osti V, Cova L, Tonolini M, Ultrasound of thiroid, parathyroid glands and neck lymph nodes. *Eur Radiol* 2001; 11:2411-2424.
- ⁶ Ahuja AT, Evans RM, Practical head and neck ultrasound, GMM Publ. London, 2000; 37-83.
- ⁷ Tan GH, Gharib H. Reading C. Solitary thyroid nodule, comparison between palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1995; 155:2418-2423.
- ⁸ Solbiati L, Charboneau JW, James EM, Hay ID, The thyroid gland. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW (eds) *Diagnostic ultrasound*, Mosby St. Louis, 1998; 703-729.
- ⁹ Kerr L, High resolution thyroid ultrasound: the value of colour-Doppler. *Ultrasound Q* 1994; 12:21-43.
- ¹⁰ Lagalla R, Caruso G, Midiri M, et al, Analisi flussimetrica nella patologia tiroidea: ipotesi di integrazione con lo studio qualitativo con color-doppler. *Radiol Med* 1993; 85:29-34.
- ¹¹ Lagalla R, Caruso G, Midiri M, Cardinale AE, Echo-doppler-couleur et pathologie thyroïdienne. *JEMU* 1992; 13 :44-48.
- ¹² Ahuja AT, Evans RM, Practical head and neck ultrasound. GMM Publ. London, 2000; 37-83.
- ¹³ Ahuja AT, Metraweli C, Ultrasound of thiroid nodules. *Ultrasound Querterly* 2000; vol 16, n 2: 111-121.
- ¹⁴ Giammarco M, Digesu G, Massenti MF, Trapani B, Vetri G, Role of Color flow doppler sonography in pre-operative diagnostics of the thyroid pathology. *Minerva Endocrinol* 2002; 27 (1): 1-10.
- ¹⁵ Bruneton JN, Normand F, Thyroid gland. In : Bruneton JN (ed) *Ultrasonography of the neck*. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1987 ; 22-50.
- ¹⁶ Frates MC, Benson CB, et al, Management of thyroid nodules detected at US. *Society of Radiologists in ultrasound Consensus Conference Statement* 2005; 237:794-800.
- ¹⁷ Kakkos SK, Scopa CD, Cholmoukis AK, et al, Relative risk of cancer in sonographically detected thyroid nodules with calcifications. *J Clin Ultrasound* 2000; 28 (7): 347-352.
- ¹⁸ Solbiati L, Osti V. In: Lagalla R, et al, *Tiroide: diagnostica per immagini e approccio clinico ragionato*. Ed. Idelson Gnocchi 2004; 175-183.
- ¹⁹ Bennedbaek FN, Perrild H, Management of the solitary thyroid nodule: results of a North American survey. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2493-2498.
- ²⁰ Bennedbaek FN, Perrild H, Diagnosis and treatment of the solitary thyroid nodule: results of a European survey. *Clin Endocrinol Metab* 1999; 50:357-363.
- ²¹ Grebe SKG, Hay ID, Follicular cell derived thyroid carcinoma. In: Arnold A (ed), *Cancer treatment and research*. Endocrine neoplasms. Kluwer, Boston, 1994; 91-140.
- ²² Gharib H, Goellner JR, Fine needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Inter Med* 1993; 118:282-289.
- ²³ Altavilla G, Pascale M, Nenci I, Fine needle aspiration citology of thyroid gland diseases. *Acta Cytol* 1990; 34: 251-256.

togliere pagina

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

Il ricorso alla TC (o, in alternativa, alla RM) è sempre successivo all'indagine ecotomografica nella stadiazione delle lesioni maligne, al fine di valutare l'integrità delle strutture anatomiche contigue nonché, unitamente agli accertamenti medico-nucleari, le stazioni linfonodali del collo e del mediastino ed eventuali localizzazioni a distanza, in particolar modo al torace^(3,6).

Il parenchima tiroideo normale presenta alla TC, per l'elevato contenuto di iodio, alti valori di attenuazione, i maggiori dell'organismo fatta eccezione per le strutture ossee (all'incirca 80-100 unità Hounsfield) i quali si accrescono ulteriormente dopo la somministrazione di mezzo di contrasto *ev*.

E' opportuno ricordare a tale proposito che il contrasto iodato (mdc) aumenta quasi sempre la resa diagnostica dell'indagine, ma per l'elevato contenuto di iodio ne satura completamente il "pool" per la successiva organificazione: in 100 ml di mdc, ai limiti inferiori della dose somministrata abitualmente, ne sono contenuti, nelle formulazioni in commercio più frequentemente in uso, fra i 30 ed i 40 grammi.

In particolare viene inibito l'uptake del radioiodio (¹³¹I) per 6-8 settimane, essendo quindi indispensabile fare precedere la TC dall'esame medico-nucleare o in alternativa ma con riduzione del contenuto diagnostico effettuare la TC in sole condizioni basali⁽¹⁾.

Con le attuali apparecchiature TC multidetettore la collimazione delle singole scansioni è submillimetrica, da cui consegue la possibilità di eccellenti ricostruzioni multiplanari o, per la valutazione dei vasi, MIP e/o VR.

L'indagine viene effettuata durante la somministrazione di mdc *ev*, salvo la presenza di controindicazioni o quando sia prevista nelle settimane successive l'effettuazione di esami medico-nucleari con radioiodio.

Per includere tutte le stazioni linfonodali possibile sede di malattia è opportuno estendere il campo di indagine dalla base cranica a tutto il mediastino superiore: per la valutazione di possibili localizzazioni polmonari, in aggiunta ai radiogrammi ortogonali, l'esame viene abitualmente esteso sino al diaframma.

L'esame TC basale preliminare non è ritenuto generalmente necessario, potendo tuttavia presentare il vantaggio di meglio dimostrare la presenza di calcificazioni linfonodali, di possibile riscontro nelle localizzazioni di alcuni istotipi.

La TC deve cercare di rispondere a tre quesiti:

- 1) estensione neoplastica extracapsulare, indicando le strutture interessate;
- 2) presenza di adenopatie;
- 3) presenza di localizzazioni metastatiche ai polmoni (e nei quadri assai avanzati e soprattutto ad esami di ristadiatione, ad altri organi).

L'estensione extracapsulare può essere attendibilmente diagnosticata in pre-

senza di tessuto neoformato infiltrante i piani adiposi e muscolari contigui (Fig. 1 e 2); relativamente all'esofago, ne è ipotizzabile l'infiltrazione in presenza di tessuto endoluminale, criterio valido anche nella valutazione della parete tracheale (con specificità pressoché pari al 100%) (Fig. 3).

La specificità della TC sia per l'esofago sia per la trachea è invece minore quando si riscontri unicamente contiguità fra la neoplasia: quando l'angolo di raccordo sia comunque superiore a 180°, l'infiltrazione della parete è assai probabile.

Gli stessi criteri della TC sono validi per la RM, la quale tuttavia permette per l'elevata risoluzione anatomica migliore valutazione sia della parete tracheale (con eccellente visualizzazione dei semianelli cartilaginei) sia degli strati della parete esofagea.

Relativamente agli assi carotidei, il criterio TC di maggiore specificità è costituito dal riscontro di contiguità della neoplasia per un angolo superiore a 270° e/o dalla presenza di tessuto endoluminale: per gli assi giugulari, la diagnosi di infiltrazione è possibile in presenza di trombosi del lume.

Nell'estensione extraghiandolare deve ancora essere posta particolare attenzione agli angoli tracheoesofagei, ove decorrono i nervi ricorrenti: il solo criterio clinico (soprattutto il riscontro di disfonia da paralisi cordale) non è infatti sufficiente poiché sono stati descritti quadri di infiltrazione ricorrentiale in assenza di paralisi cordale.

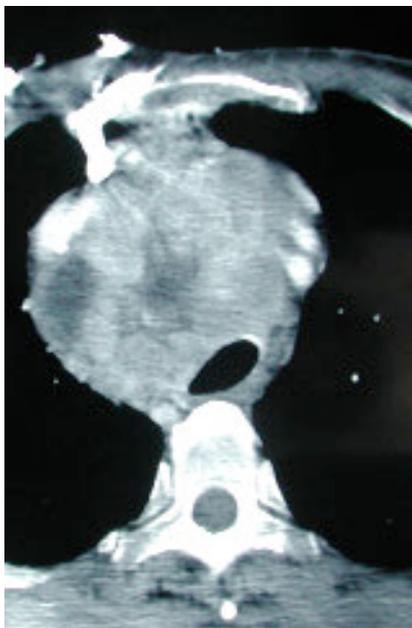


Figura 1 : voluminoso Ca follicolare con estensione mediastinica.

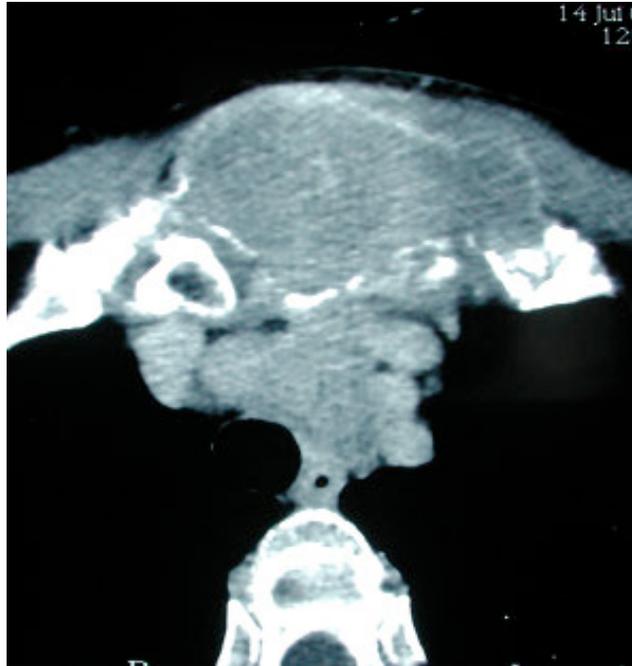


Figura 2: Ca anaplastico con estesa erosione ossea dello sterno

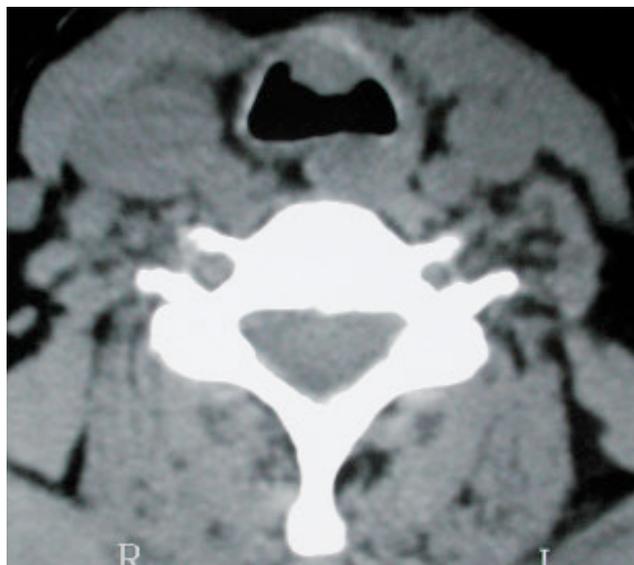


Figura 3: estensione endotracheale di Ca tiroideo

In particolare nella casistica di Takashima e coll.⁽⁹⁾ solo il 38% di 66 pazienti con invasione ricorrentiale comprovata all'esame anatomo-patologico presentavano sintomatologia clinica correlata.

La cancellazione del tessuto adiposo abitualmente presente, se superiore a 180°, rende assai probabile l'infiltrazione dell'asse nervoso.

Riguardo al quesito 2 (presenza di adenopatie) è nota la maggiore propensione delle neoformazioni papillari alla diffusione linfonodale.

I linfonodi più frequentemente coinvolti, secondo la classificazione in livelli ampiamente adottata, sono quelli di livello VI (linfonodi viscerali, situati fra il margine inferiore del corpo dello iode e cranialmente al manubrio sternale, collocandosi medialmente agli assi vascolari carotidei) (Fig. 5).

Anche frequentemente interessati sono i linfonodi di livello VII (mediastinici superiori, compresi fra il manubrio dello sterno ed i tronchi venosi brachiocefalici, medialmente agli assi carotidei).

E' tuttavia possibile l'interessamento anche di altre stazioni del collo: livello III (giugulari medi), e livello IV (giugulari inferiori).

Analogamente alla stadiazione di altre neoplasie del capo-collo, è controverso il valore dimensionale linfonodale da considerare quale soglia patologica tale da associare sensibilità e specificità accettabili (viene spesso proposto il diametro di 10 mm).

E' anche possibile identificare con attendibilità i quadri di sconfinamento extracapsulare (con peggioramento della prognosi) in presenza di infiltrazione dei contigui piani adiposi e muscolari e/o di trombosi degli assi venosi giugulari.

In aggiunta a tali criteri, che riguardano tutte le neoplasie tiroidee, sono presenti alcune caratteristiche "tipiche" delle localizzazioni linfonodali dei singoli istotipi.

Nelle localizzazioni di carcinomi papillari è possibile il riscontro di aspetti cistici (da accumulo di colloide e tireoglobulina o, in alternativa, da fenomeni emorragici) e di piccole calcificazioni (Fig. 4).

Tale aspetto viene ritenuto così caratteristico che per converso, in presenza di adenopatie cistiche, deve essere presa in considerazione, quale lesione primitiva, il Ca papillare tiroideo⁽⁵⁾.

Alcuni Autori hanno descritto, quali reperti suggestivi di localizzazioni linfonodali di carcinomi midollari (sia sporadici sia associati a MEN-II) la presenza di rilevante enhancement e di calcificazioni⁽⁷⁾.

Non sono invece descritti aspetti caratteristici relativi alle adenopatie da carcinomi follicolari, di cui è nota la maggiore propensione alla diffusione ematica con localizzazioni a distanza, soprattutto polmonari.

Nelle neoformazioni anaplastiche è frequente il riscontro di aspetti necrotici con sconfinamento extracapsulare: si tratta anche dell'istotipo con maggiore aggressività locale (frequente infiltrazione di esofago e trachea).

Nella descrizione dell'applicazione della TC nella patologia neoplastica maligna della tiroide abbiamo sinora preso in considerazione l'evenienza più fre-

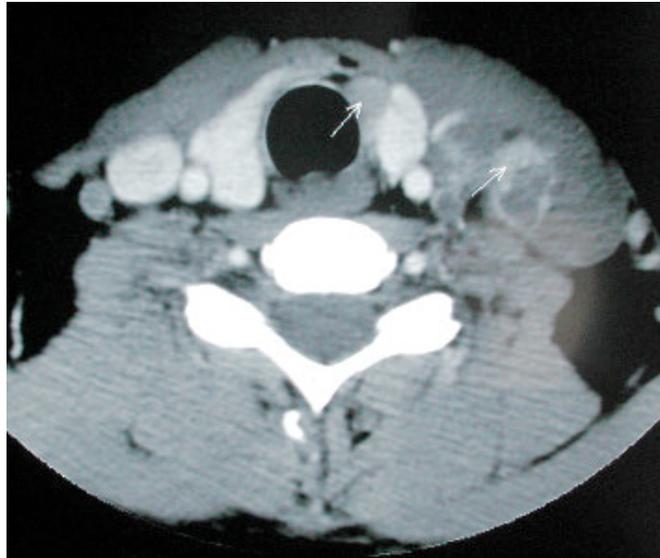


Figura 4: adenopatie parzialmente cistiche di livello IV a sinistra da diffusione di piccolo Ca papillare del lobo tiroideo omolaterale, apprezzabile in contiguità all'asse aereo tracheale.

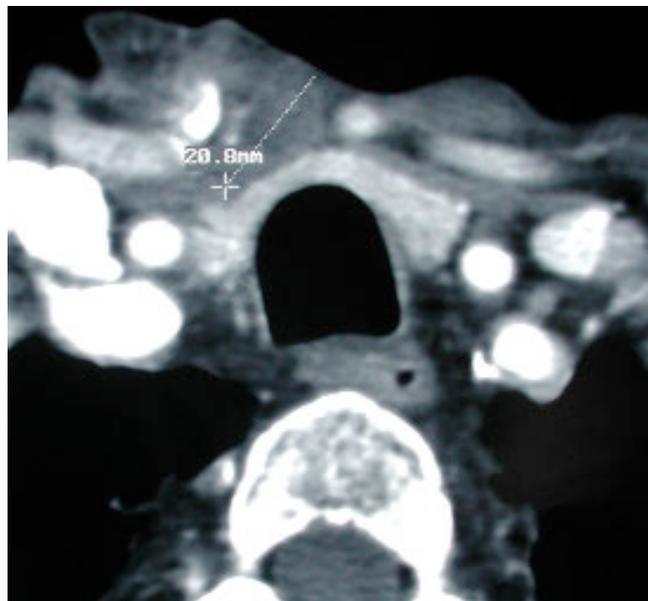


Figura 5: adenopatie di livello VI, di frequente riscontro nella diffusione linfatica delle neoformazioni tiroidee

quente, costituita dal completamento diagnostico a fini di stadiazione successivamente ad esame ecografico e biopsia mirata della lesione ghiandolare.

Anche se raramente, è tuttavia possibile evidenziare alla TC sia in studi già mirati sia effettuati per altre motivazioni evidenziare neoformazioni primitive ghiandolari non epiteliali sia localizzazioni secondarie parenchimali⁽²⁾.

I linfomi primitivi (esclusivamente di tipo non-Hodgkin) si presentano quali masse di aspetto omogeneo in assenza di estensione extracapsulare e con valori di attenuazione simili a quelli dei contigui gruppi muscolari, insorgenti in pazienti, spesso di sesso femminile ed in età non giovanile, portatori di tiroidite di Hashimoto⁽⁴⁾ (Fig. 6).

E' opportuno ricordare a tale riguardo che eventuali precedenti biopsie ghiandolari con ago sottile non risultano spesso dirimenti per la diagnosi per cui l'aspetto TC descritto potrebbe suggerire, quantomeno, di effettuare ulteriori campionamenti biotici accompagnati da opportuni esami laboratoristici.

E' infine raro il riscontro di lesioni secondarie tiroidee (più spesso da diffusione di neoformazioni polmonari e renali), di aspetto aspecifico ed identificabili quali nodularità quasi sempre multiple e con enhancement variabile in rapporto all'istotipo primitivo.



Figura 6: cospicuo ingrandimento della tiroide, diffusamente ipodensa, da linfoma primitivo (LNH)

RISONANZA MAGNETICA

La RM della tiroide presenta le stesse indicazioni della TC, venendo generalmente espletata dapprima in condizioni basali (T1 e T2 pesate, queste ultime con tecnica fast spin-eco e soppressione del grasso). Si procede successivamente alla somministrazione di mdc con Gadolinio (Gd), di solito 0.1 mmol/Kg, con scansioni T1 pesate, meglio se con soppressione del grasso.

Con pesatura T1 la tiroide presenta intensità di segnale omogenea e lievemente superiore in confronto ai muscoli del collo; alle immagini T2 pesate il segnale è invece nettamente inferiore in confronto ai gruppi muscolari.

La RM, secondo più Autori, presenta maggiore resa diagnostica in confronto alla TC nella valutazione dell'infiltrazione tracheale poiché, in aggiunta al criterio diagnostico di massa endoluminale, è possibile valutare il differente segnale delle cartilagini e della neoplasia: alle scansioni T1 pesate, sia basali sia dopo somministrazione di Gd, le cartilagini presentano bassa intensità di segnale, mentre il tessuto neoplastico risulta iperintenso⁽¹⁰⁾.

Relativamente all'interessamento linfonodale la RM presenta resa diagnostica analoga a quella della TC: sono comunque in corso di valutazione mdc a base di piccole particelle di ossidi di ferro (con diametro di circa 30 nanometri) conosciuti con l'acronimo di USPIO (ultrasmall superparamagnetic iron oxide) di interessante comportamento biologico.

Vengono infatti normalmente captati dal reticolo-endotelio dei linfonodi normali o infiammatori, determinando riduzione di segnale alle scansioni T2 pesate ma non nei linfonodi metastatici, con conseguente possibile maggiore resa diagnostica anche nella valutazione delle adenopatie di piccole dimensioni.

TC/RM nel follow-up delle lesioni maligne

Se nella stadiazione delle neoplasie la TC/RM sono effettuate successivamente all'esame ecografico ed associata agobiopsia, nel follow-up tali metodiche sono spesso successive ad indagini medico-nucleari, quando sia ipotizzabile in rapporto all'istotipo neoplastico la capacità di assumere radioiodio (Fig. 7).

Nel sospetto di recidiva non deve infatti essere somministrato mdc iodato nelle quattro settimane precedenti l'esame con ¹³¹I per evitarne saturazione del pool e conseguente abbattimento dei valori ematici di TSH.

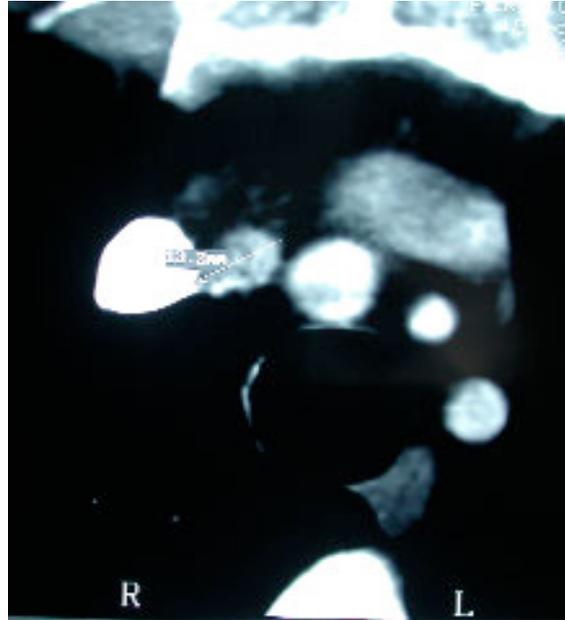


Figura 7: stesso caso della figura 3: a distanza di 24 mesi dall'intervento chirurgico, riscontro di piccola recidiva neoplastica mediastinica, captante ad indagine scintigrafica.

Bibliografia

- ¹ Clarke S:E.M., Rankin S.C.: The thyroid gland. *Imaging* 14, 103-114, 2002.
- ² Ferrozzi F., Bova D., Campodonico F., De Chiara F., Conti G.M., Bassi P.: US and CT findings of secondary neoplasms of the thyroid - A pictorial essay. *Clinical imaging* 22: 157-161, 1998.
- ³ Hopkins C.R., Reading C.C.: Thyroid and parathyroid imaging. *Seminars in Ultrasound, CT and MR* 16, 279-295, 1995.
- ⁴ Kim H.C., Han M.H., Kim K.H., Jae H.J., Lee S.H., Kim S.S., Kim K.H., Chang K. H.: Primary thyroid lymphoma: CT finding. *EJR* 46: 233-239, 2002.
- ⁵ King A.D., Ahuia A.T., To E.W.H., Tse G.M.K., Metreweli C.: Staging papillary carcinoma of the thyroid: magnetic resonance vs ultrasound of the neck. *Clinical Radiology* 5: 222-226, 2000.
- ⁶ Loevner L.A.: Imaging of the thyroid gland. *Seminars in Ultrasound, CT and MR* 17, 539-562, 1996.
- ⁷ Pombo F., Rodriguez E., Cao J.I., Martinez-Isla C.: Cervical lymph node metastases of medullary thyroid carcinoma: CT findings. *Eur Rad* 7: 99-101, 1997.
- ⁸ Takashima S., Sons S., Takayama F., Wang Q., Kobayashi T., Horii A., Yoshida J.I.: Papillary thyroid carcinoma: MR diagnosis of lymph node metastasis. *AJNR* 19: 509-513, 1998.
- ⁹ Takashima S., Takayama F., Wang J., Kobayashi S., Kadoya M.: Using MR to predict invasion of the recurrent laryngeal nerve by thyroid carcinoma. *AJR* 180: 837-842, 2003.
- ¹⁰ Wang J., Takashima S., Takayama F., Kawakami S., Saito A., Matsushita T., Matsuba H., Kobayashi S.: Tracheal invasion by thyroid carcinoma: prediction using MR imaging. *AJR* 177, 929-936, 2001.

Riassunto

ECOGRAFIA

L'ecotomografia è attualmente considerata indagine di prima scelta per lo studio della tiroide: La metodica, oltre a fornire informazioni diagnostiche morfo-volumetriche, è in grado di rilevare con precisione hni irregolarità strutturali di tipo nodulare o diffuso. L'utilizzo della funzione *color-powerdoppler* (CPD) ed eventualmente di mezzi di contrasto ecotomografici, consentono una dettagliata mappa vascolare della ghiandola e dei reperti nodulari rilevati. Il riconoscimento di caratteri semeiotici di malignità, oggi sempre più facilitato dal miglioramento tecnologico dell'immagine, consente un preciso orientamento diagnostico sulla natura delle lesioni nodulari che trova un necessario ed imprescindibile completamento dal costante confronto con dati clinico-laboratoristici .

I segni ecotomografici sospetti di malignità come l'aspetto ipoecogeno del nodulo, i margini irregolari, l'assenza, la discontinuità o l'irregolarità di spessore dell'alone ipoecogeno periferico (*halo sign*), la presenza di microcalcificazioni interne, gli oggetti solidi all'interno di zone di colliquazione, il segnale *color-powerdoppler* (CPD) di vascolarizzazione intranodulare oltre alle variazioni morfologiche ed al rapido incremento dimensionale in corso di monitoraggio strumentale, presentano un valore predittivo positivo di evolutività tanto significativo quanto maggiormente rappresentata è la coesistenza di tali reperti.

L'ecotomografia riveste dunque un ruolo di primaria importanza nel percorso diagnostico della patologia tiroidea ed in particolare nell'identificazione della lesioni nodulari e diffuse, nel follow-up, anche postchirurgico, nella diagnosi differenziale tra nodi benigni e maligni e costituisce guida fondamentale per procedure di ago-aspirazione specie per lesioni non rilevabili all'esame clinico.

Il ricorso alla TC (o, in alternativa, alla RM) è sempre successivo all'indagine ecotomografica (con agoaspirazione) nella stadiazione delle lesioni maligne, al fine di valutare l'integrità delle strutture anatomiche contigue nonché, unitamente agli accertamenti medico-nucleari, le stazioni linfonodali del collo e del mediastino ed eventuali localizzazioni a distanza, in particolar modo al torace .

La TC deve cercare di rispondere a tre quesiti

- 1) estensione neoplastica extracapsulare, indicando le strutture interessate;
- 2) presenza di adenopatie;
- 3) presenza di localizzazioni metastatiche ai polmoni (e nei quadri assai avanzati e soprattutto ad esami di ristadiazione, ad altri organi).

I linfonodi più frequentemente coinvolti sono quelli di livello VI (linfonodi viscerali) e VII (mediastinici superiori): é tuttavia possibile l'interessamento anche di altre stazioni del collo: livello 111 (giugulari medi), e livello IV (giugulari inferiori).

Anche se raramente é possibile evidenziare alla TC sia in studi mirati sia effettuati per altre motivazioni neoformazioni primitive ghiandolari non epitelia-

li (linfomi primitivi non-Hodgkin) o localizzazioni secondarie parenchimali.

Se nella stadiazione delle neoplasie la TC/RM viene effettuata successivamente all'esame ecografico ed associata agoaspirazione, nel follow-up tali metodiche sono quasi sempre successive ad indagini medicionucleari.

Nel sospetto di recidiva non deve essere somministrato mdc iodato nelle quattro settimane precedenti l'esame con ^{131}I per evitare saturazione del pool.

RM

La RM della tiroide presenta le stesse indicazioni della TC, venendo generalmente espletata dapprima in condizioni basali e successivamente dopo somministrazione di mdc con Gadolinio.

Abstract

NODULAR BENIGN AND MALIGNANT THYROID PATHOLOGIES: DIAGNOSTIC IMAGING

Ultrasound.

Ultrasound is at present the modality of first choice in thyroid evaluation, able to detect fine nodular or diffuse irregularities. Color-Power-Doppler (CPD) with possible implementation with US contrast media enable detailed glandular vascular mapping: diagnostic criteria of malignancy, often possible by recent technological breakthroughs, allow precise diagnostic orienteering of nodular lesions, always to correlate to clinical-laboratory data.

US criteria of malignancy (hypoechoogenicity, marginal irregularities, absence, discontinuity or irregularity of peripheral halo sign, internal microcalcifications, vegetations inside colliquative areas, CPD signals of vascularisation) together with fast growth and morphological changes at follow-up examinations have the most significant positive predictive value when many of them are associated.

US is also fundamental in post-surgical follow-up and in guiding needle-aspirations, especially in clinically non detectable lesions.

CT

CT (or, as an alternative, MR) are always applied after US with needle aspiration in ascertained malignant lesions in order to evaluate integrity of contiguous anatomical structures and, together with nuclear scans, neck/mediastinum lymph-nodes and possible distant secondary localization, especially in the lungs.

Three questions are to be answered:

- 1) extra capsular neoplastic extension, specifying involved structures;
- 2) presence of adenopathies;
- 3) presence of lung metastatic lesions (or in other localizations in advanced diseases). Most frequently involved nodes are level VI (visceral) and VII (superior mediastinum); other neck levels may be interested: level III (middle jugular) and IV (inferior jugular).

Even if infrequently CT may show either in targeted or non-targeted examinations primitive non-epithelial lesions (non-Hodgkin Lymphomas) or secondary glandular localizations.

If in malignancy staging CT/MR is to be executed after US with needle aspiration, in followup is to be preceded by nuclear-scans, always paying attention when a procedure with ¹³¹I is scheduled not to administer the previous four weeks iodine-containing contrast media in order to avoid iodine pool saturation.

MR

Thyroid MR has the same CT clinical indications and is generally performed in basal conditions, followed by administration of Gadolinium.

TECNICHE DIAGNOSTICHE MEDICO-NUCLEARI

T. Angusti, M. Giors, E. Trevisiol, V. Podio, C. Fava

Introduzione

Lo studio morfofunzionale della tiroide è stato per molti anni appannaggio quasi esclusivo della medicina nucleare, sia con studio della cinetica dello iodio (captazione tiroidea), sia con rappresentazione iconografica della distribuzione intraghiandolare di analoghi radioattivi dello iodio (scintigrafia).

La comparsa di metodiche più squisitamente morfostrutturali (in particolare l'ecografia) hanno ridimensionato questo rapporto esclusivo.

I primi trattamenti tiroidei con radionuclidi sono stati eseguiti già alla fine degli anni '30, grazie alla concomitanza delle particolarità metaboliche della tiroide (unico organo degli animali superiori che abbisogna di ioduro per il suo metabolismo e la sua attività) e della disponibilità, già agli albori dell'industria nucleare, di radioisotopi dello iodio.

Gli aspetti diagnostici sono stati sviluppati poco dopo.

Fisiologia

La tiroide necessita per il suo metabolismo di ioduro (I^-), presente come tale nella dieta o trasformato in tale forma chimica a livello gastrico e assorbito a livello intestinale. Lo ioduro viene "captato" dai tireociti che dispongono di un'apposita pompa sulla membrana citoplasmatica (NIS, sodium-iodide symporter) che opera sotto il diretto controllo del TSH ipofisario. Dopo essere stato captato viene, ad opera del tireocita, ossidato e coniugato a residui di tirosina della tireoglobulina mediante un sistema enzimatico citoplasmatico. Successivamente, con un rimaneggiamento della tireoglobulina, i residui di diiodotirosina vengono trasformati in residui di tiroxina (tetraiodotironina); questi vengono liberati in circolo, dove la tiroxina (pre-ormone) (T4) viene trasformato dal fegato nell'ormone attivo (T3, triiodotironina). La somministrazione di ioduro radioattivo permette di seguire dall'esterno, sia con immagini, sia con studi cinetici (la cosiddetta "curva di captazione") la funzione tiroidea. Questi studi, per molto tempo, sono stati eseguiti con iodio-131 (^{131}I) che, in virtù della sua ampia disponibilità e della specificità del suo metabolismo, veniva largamente utilizzato.

Le caratteristiche dello $^{131}I^-$ (dosimetria sfavorevole ed energia di emissione non idonea alle apparecchiature attuali) hanno indotto a ricercare un sostituto che è stato rapidamente individuato nello ione pertecnato (TcO_4^-): esso viene catturato dalla NIS per la sua "somiiglianza" con lo ioduro: ha infatti la stessa cari-

ca e si presenta anch'esso sostanzialmente sferico e di diametro simile. Lo ione pertecnetano non subisce ulteriore metabolismo e, dopo qualche tempo (poche decine di minuti) viene rilasciato dalla tiroide. Le sue caratteristiche di emissione e la sua dosimetria ne hanno fatto il radiofarmaco di scelta nello studio della tiroide: la sua disponibilità (pressoché illimitata, in qualunque servizio di Medicina Nucleare) ha costituito ulteriore ragione della sua universale adozione.

Strumentazione

L'indagine scintigrafica della tiroide può essere eseguita sia con lo scintigrafo lineare (cosiddetto "scanner"), sia con gammacamera. Lo studio con gammacamera presenta risoluzione spaziale migliore di quella offerta dallo scintigrafo lineare (ma, in ogni caso, di poco inferiore al centimetro) e consente, qualora necessario, di ottenere proiezioni diverse. L'indagine risulta di più rapida esecuzione, riducendo il tempo di immobilità richiesto al paziente; per contro, lo scintigrafo lineare garantisce il rispetto delle dimensioni delle strutture, mentre la gammacamera richiede, a tal fine, un'attenta taratura delle modalità di acquisizione e di stampa delle immagini.

Oltre alle consuete immagini "planari" (bidimensionali) viene talvolta proposta l'acquisizione tomografica (SPECT) che consente di ottenere rappresentazioni tridimensionali della distribuzione dell'attività: è da ritenere, però, che salvo casi particolari, le immagini continueranno ad essere ottenute con la consueta tecnica planare (bidimensionale).

Indipendentemente dalle particolarità tecnologiche adottate (radiofarmaco somministrato, strumento utilizzato, imaging bi- o tridimensionale), l'indagine scintigrafica si distingue per le sue valenze funzionali, mentre il dato morfologico viene ottenuto, con cattiva risoluzione spaziale, come estrapolazione del dato funzionale.

Anatomia

La tiroide normale presenta due lobi, un istmo, e talvolta si apprezza la presenza di un terzo lobo, il lobo piramidale.

Patologia

I quadri patologici includono

- anomalie congenite:
 - di sede (es residuo del dotto tireoglosso)
 - di forma (unico lobo tiroideo)
- gozzo diffuso (tossico o m. di Graves-Basedow e non tossico);
- gozzo nodulare: uni- o multinodulare
- tiroiditi

La valutazione scintigrafica della lesione tiroidea non può prescindere da valutazioni di tipo clinico, laboratoristico ed ecografico.

Quadri scintigrafici

I radiofarmaci cui abbiamo accennato sopra ci forniscono un'immagine del tessuto tiroideo funzionante, ove le aree ipoattive si presentano con minor evi-

denza (cosiddette “fredde”) e quelle iperattive (cosiddette “calde”) si delineano con particolare intensità.

Nel morbo di Graves Basedow l’esame scintigrafico pone in evidenza una ghiandola di diametri aumentati con una distribuzione intraparenchimale del tracciante omogenea. Si caratterizza inoltre per brevi tempi di acquisizione e per un elevato rapporto tiroide/ tessuti circostanti (fig 1).

Nel gozzo nodulare (fig. 2) lo scopo dello studio scintigrafico è quello di caratterizzare dal punto di vista funzionale le nodularità descritte dall’esame

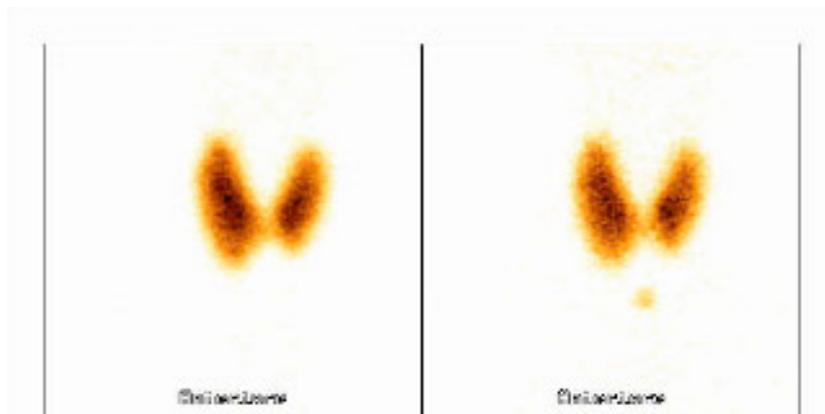


Fig. 1: quadro scintigrafico di morbo di Basedow. La tiroide si presenta di normale morfologia e dimensioni ai limiti superiori della norma; la distribuzione dell’indicatore appare omogenea, senza nodularità apprezzabili.

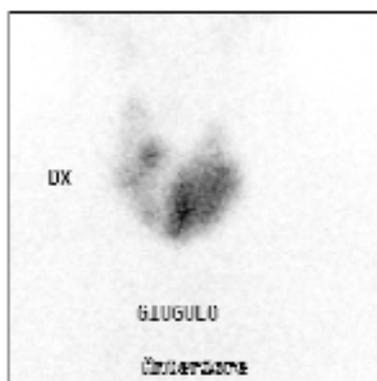


Fig. 2: quadro scintigrafico di struma plurinodulare. La morfologia appare sovvertita per la presenza di numerose aree nodulari a diversa intensità di captazione; in particolare, si riconosce un’area più intensamente captante al terzo medio-inferiore del lobo di sinistra, mentre nel lobo di destra, al polo superiore ed inferiore, si evidenziano due aree nettamente ipocaptanti.

morfologico (tradizionalmente l'ecografia) per valutare l'eventuale presenza di nodi iperfunzionanti (nodi di struma "autonomizzati" o veri e propri adenomi ipersecernenti), per decidere l'approccio terapeutico (terapia radiometabolica o intervento chirurgico) e per valutare se i nodi segnalati all'esame ecografico risultino "sospetti" e pertanto meritevoli di approfondimento diagnostico mediante esame citologico.

Nel caso di nodi iperfunzionanti (fig. 3) la scintigrafia pone in evidenza la presenza in loggia tiroidea di un'area di iperfissazione (cosiddetta "calda") mentre il restante parenchima ghiandolare risulta scarsamente o per nulla visualizzato. Nel caso invece di formazioni in cui l'esame ecografico non sia in grado di stabilire con ragionevole sicurezza la benignità della lesione, la scintigrafia viene richiesta per verificare se si tratta di una formazione ipocaptante (cosiddetta "fredda"); in questo caso il paziente viene inviato all'esecuzione di esame citologico o istologico (assai più raro); il reperto scintigrafico risulta particolarmente significativo quando le formazioni ipocaptanti appaiano "amputare" parti della tiroide.

Infatti se una formazione appare isocaptante (intensità nell'immagine paragonabile a quella del parenchima normale) e, ancor più, se una formazione risulta ipercaptante (intensità superiore a quella del parenchima circostante), la probabilità che sia una patologia neoplastica maligna è molto ridotta mentre quando la

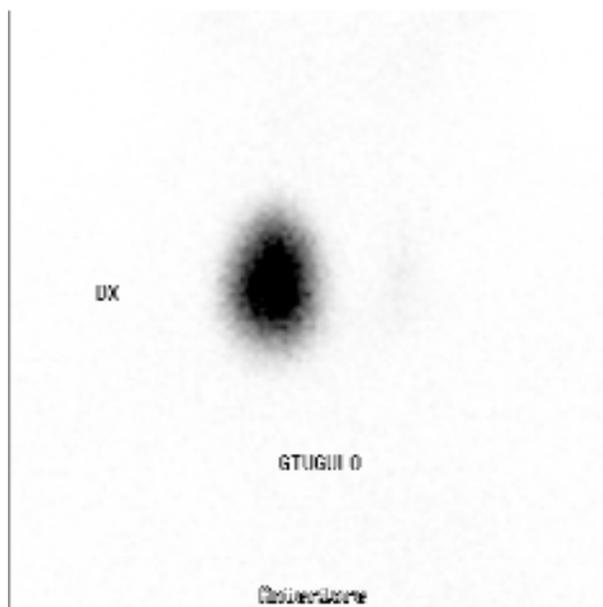


Fig. 3: quadro scintigrafico di adenoma di Plummer. L'indicatore si concentra esclusivamente in una grossa area ovale che occupa il lobo destro; il restante parenchima non è visualizzabile.

formazione nodulare si appalesa ipocaptante allora essa potrebbe essere correlabile, oltre che ad una neoplasia, anche ad un nodo cistico.

I pazienti con ipertiroidismo franco e in assenza di nodi all'esame ecografico sono inviati alla medicina nucleare per porre diagnosi differenziale tra tirodite sub acuta, ipertiroidismo factitio o morbo di Graves Basedow (anche in questo caso per una strategia terapeutica adeguata [antitiroidei o cortisone]). Nei primi due casi la ghiandola non viene visualizzata rispettivamente per danno cellulare e per "saturazione" dei siti di legame del pertecnatio.

Nella tirodite di Hashimoto caratterizzata dal punto di vista anatomico patologico da infiltrato linfocitario che distrugge le cellule tiroidee, il quadro scintigrafico è polimorfo ovvero si può apprezzare un'ipofissazione, un'iperfissazione o un normofissazione del tracciante alla ghiandola a seconda dello stadio della malattia.

Da molto tempo, la patologia nodulare tiroidea viene studiata anche con i cosiddetti indicatori positivi. Essi, a differenza di quanto indicato fino ad ora, si distribuiscono ai tessuti in quanto attivamente captati dalla pompa di membrana del potassio (^{201}Tl) o in quanto si legano ai mitocondri (il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI). Essi vengono considerati indicatori di "cellularità" e la loro distribuzione è correlata essenzialmente al flusso ematico (^{201}Tl) od alla respirazione cellulare ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI). Questi radiofarmaci vengono utilizzati per studiare l'attività metabolica delle formazioni nodulari e, come è ovvio, tendono a concentrarsi nelle porzioni più attive, in particolare di natura neoplastica (benigne o maligne).

Anche se non di pertinenza tiroidea in senso stretto, la valutazione delle paratiroidi (stati di iperplasia o neoplasie, solitamente benigne) si giova dell'uso delle tecniche proprie della Medicina Nucleare (fig. 4). E' opportuno ricordare che tali tecniche vengono utilizzate non tanto per la diagnosi della lesione, ma essenzialmente per la localizzazione preoperatoria di una lesione già "diagnosticata" sotto il profilo biochimico. L'iperparatiroidismo primitivo è nell'80-85% dei casi attribuibile ad adenoma singolo o doppio, nel 15% ad una iperplasia ghiandolare diffusa e nell'1-3% dei casi ad un carcinoma delle paratiroidi. La conseguenza dell'iperparatiroidismo non trattato è l'ipercalcemia di conseguenza una serie di sintomi e segni quali:

- calcolosi renale
- Sintomi psichiatrici (depressione, spossatezza, delirio)
- Sintomi muscolari (debolezza, ipotonia)
- Sintomi oculari (cheratiti, calcificazioni palpebrali)
- Sintomi gastro enterici (ulcera, pancreatiti)
- Calcificazioni ectopiche
- Crisi ipercalcemica (letargie, vomito, dolori, alterazioni ecocardiografiche).

E' pertanto importante da un lato "ricordarsi" dell'iperparatiroidismo, dall'altro fare una diagnosi bioumorale; non meno importante è comunque una corretta localizzazione preoperatoria sia per ridurre i tempi dell'intervento chirurgico o per mettere in atto la chirurgia radioguidata ma soprattutto per evitare "sorprese" quali ghiandole ectopiche o patologia multighiandolare.

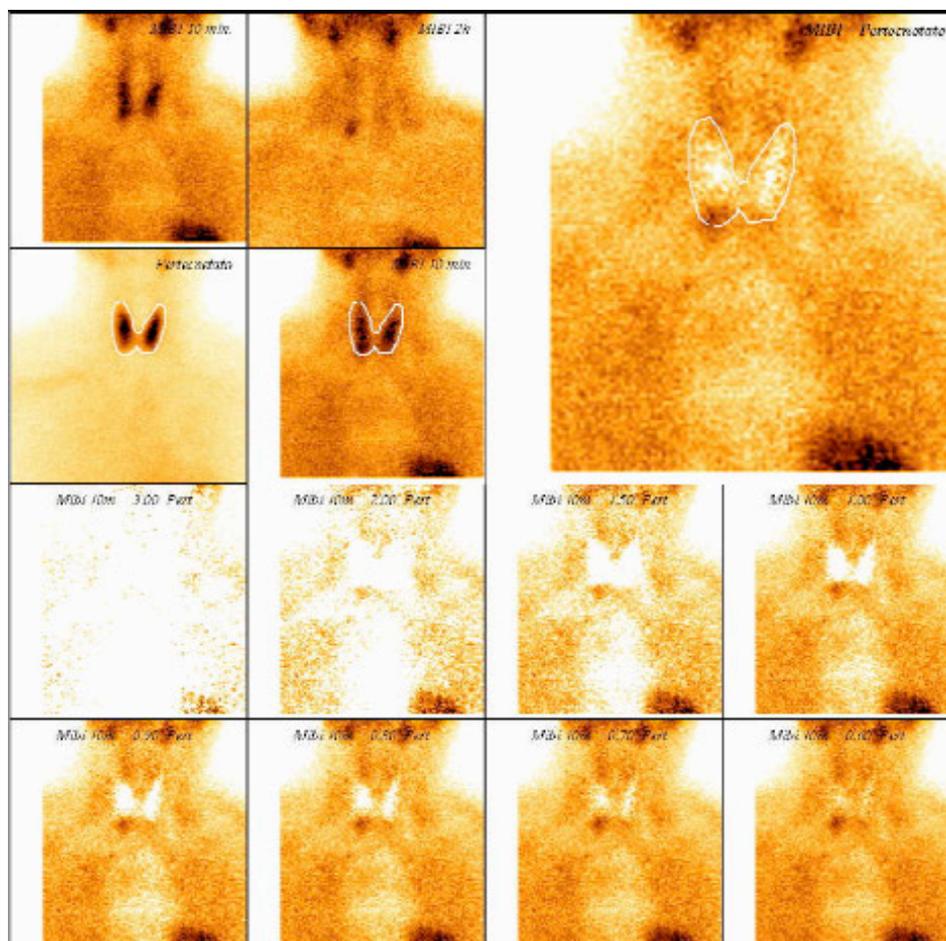


Fig. 4: la tecnica scintigrafica prevede la somministrazione di due traccianti e l'acquisizione di tre immagini. Partendo da sinistra in alto, la prima immagine è ottenuta dopo 10 minuti dalla somministrazione di ^{99m}Tc -MIBI e mostra una captazione diffusa a tutta la ghiandola. A due ore, si evidenzia un'area ovulare al polo inferiore di destra, in verosimile corrispondenza di una ghiandola paratiroidea iperfunzionante. L'immagine della seconda riga, a sinistra, ottenuta con pertecnetato, viene utilizzata per eseguire la sottrazione di immagini, (MIBI - pertecnetato), come si osserva nella grossa immagine in alto a destra. Tipi di sottrazione diversi da quelli presentati nell'immagine appena descritta possono essere osservati nelle immagini riportate nelle due righe in basso.

Le tecniche scintigrafiche sono essenzialmente due: la tecnica "dual phase" e la tecnica di sottrazione. In alcuni casi viene utilizzata la cosiddetta tecnica "mista". Tutte e tre le metodiche presentano ovviamente vantaggi e limiti e per

approfondimenti si rimanda a test specifici. I traccianti impiegati nello studio delle paratiroidi sono traccianti di cellularità (^{99m}Tc -MIBI, ^{99m}Tc -tetrafosmina e ^{201}Tl) e presentano la caratteristica comune di essere captati dalle paratiroidi iperfunzionanti, oltre che dalla tiroide (sono captati anche dalle paratiroidi normali che però sono troppo piccole per essere visualizzate). La tecnica dual phase si basa sul wash out differenziale tra tiroide e paratiroidi iperfunzionanti. Si inietta il tracciante per via endovenosa e vengono acquisite immagini a 5-10 minuti dalla somministrazione quando il radiofarmaco è al massimo della concentrazione in tiroide. A due/tre ore dalla somministrazione il tracciante si sarà allontanato in modo relativamente rapido dalla tiroide mentre persiste più a lungo nelle paratiroidi: nelle immagini tardive pertanto l'uptake rimane significativo solo in corrispondenza delle paratiroidi iperplastiche. La tecnica della sottrazione prevede invece l'acquisizione del tracciante di cellularità seguito (o preceduto a seconda delle varianti accreditate della metodica) dall'acquisizione di imaging tiroideo (con pertecnetato o ^{123}I). Successivamente, mediante opportuno riallineamento, normalizzazione e sottrazione digitale, permangono aree di captazione solo in corrispondenza delle paratiroidi. A tali tecniche si unisce quella "mista" ove vengono acquisite le immagini del sestamibi in fase precoce, in fase tardiva e le immagini con pertecnetato (di sola pertinenza tiroidea). In questo modo, nonostante l'impegno maggiore da parte di operatori e pazienti si valuta sia il wash out differenziale che la sottrazione digitale di immagini, superando quindi i limiti di ognuna delle due metodiche.

Riassunto

La patologia nodulare della tiroide è molto diffusa, particolarmente nel sesso femminile, e la sua prevalenza aumenta nettamente con l'età. Essa, in modo assolutamente preponderante, non si presenta di natura neoplastica (maligna).

L'elevata prevalenza della patologia nodulare tiroidea ne fa una patologia la cui corretta valutazione con metodiche di imaging non invasivo risulta indispensabile ai fini diagnostici e terapeutici. La specificità metabolica della tiroide (unico organo degli animali superiori che usa iodio per il suo metabolismo) ne ha fatto un "obiettivo" ideale per la valutazione morfofunzionale con tecniche di imaging con radiofarmaci.

Da non dimenticare, la patologia paratiroidea, la cui prevalenza è probabilmente ancora sottostimata.

Abstract

NUCLEAR-MEDICINE MODALITIES

Thyroid nodular disease is widely represented, particular in females, and its prevalence increases with age. Generally thyroid nodular disease is not a neoplastic (malignant) disease.

High prevalence of thyroid nodular disease requires complete evaluation by non invasive imaging for both diagnostic and therapeutic purposes. Metabolic characteristics of the gland (the only organ in superior animals utilizing iodine for its metabolism) made the thyroid an ideal target for radionuclide imaging.

Also parathyroid disease prevalence, probably underestimated, must be considered when assessing thyroid nodes.

Bibliografia

- ¹ Siegel R.D., Lee S.L. "Toxic nodular goiter. Toxic adenoma and toxic multinodular goiter" *Endocrinol Metab Clin North Am* 27: 151-168, 1998
- ² Hermus A.R., Huysman D.A. "Treatment of benign nodular thyroid disease" *N Engl J Med* 338: 1438-1447, 1998
- ³ Filetti S., Durante C., Torlontano M. "Nonsurgical approaches to the management of thyroid nodules" *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2(7):384-94, 2006 Jul.
- ⁴ Daneman D., Daneman A. "Diagnostic imaging of the thyroid and adrenal glands in childhood" *Endocrinology & Metabolism Clinics of North America*. 34(3):745-68, xi, 2005 Sep.
- ⁵ Orlandi A., Puscar A., Capriata E., Fideleff H. "Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up" *Thyroid*. 15(3):274-8, 2005 Mar.
- ⁶ Milakovic M., Berg G., Eggertsen R., Nystrom E. "Effect of lifelong iodine supplementation on thyroid ¹³¹I uptake: a decrease in uptake in euthyroid but not hyperthyroid individuals compared to observations 50 years ago" *European Journal of Clinical Nutrition*. 60(2):210-3, 2006 Feb.
- ⁷ Lorberboym M., Ezri T., Schachter PP. "Preoperative technetium Tc 99m sestamibi SPECT imaging in the management of primary hyperparathyroidism in patients with concomitant multinodular goiter" *Archives of Surgery*. 140(7):656-60, 2005 Jul.
- ⁸ Caglar M., Tuncel M., Alpar R. "Value of technetium scintigraphy and iodine uptake measurement during follow-up of differentiated thyroid cancer" *Annals of Nuclear Medicine*. 18(6):479-82, 2004 Sep.
- ⁹ Lumachi F., Varotto L., Borsato S., Tregnaghi A., Zucchetta P., Marzola MC., Cecchin D., Bui F. "Usefulness of ^{99m}Tc-pertechnetate scintigraphy and fine-needle aspiration cytology in patients with solitary thyroid nodules and thyroid cancer" *Anticancer Research*. 24(4):2531-4, 2004 Jul-Aug.
- ¹⁰ Smith J.R., Oates E. "Radionuclide imaging of the thyroid gland: patterns, pearls, and pitfalls" *Clinical Nuclear Medicine*. 29(3):181-93, 2004 Mar.

CLASSIFICAZIONE CLINICA E TNM

F. Chiesa, N. Tradati

Il carcinoma tiroideo differenziato dell'epitelio follicolare è caratterizzato da una prognosi assai favorevole, con ottimi indici di sopravvivenza. Tuttavia, in una piccola percentuale di pazienti la neoplasia si comporta in modo particolarmente aggressivo, sviluppando recidive loco-regionali (tiroidee e/o metastasi linfatiche) o diffusione metastatica sistemica. La capacità di identificare precocemente questi pazienti a rischio evolutivo consentirebbe l'adozione di strategie terapeutiche più adeguate alle caratteristiche biologiche della neoplasia.

Per molti decenni sono state proposte ed utilizzate classificazioni clinico-prognostiche basate sulla presenza o assenza di fattori considerati significativamente prognostici, per questo utili al riconoscimento precoce dei pazienti a rischio.

Classificazioni clinico-prognostiche

I principali sistemi di classificazione proposti per l'inquadramento prognostico del paziente con carcinoma tiroideo differenziato sono sintetizzati nella tabella 1. Per un approfondimento delle singole proposte rimandiamo alla letteratura, comunque il valore della maggior parte di queste classificazioni è oggi soprattutto storico.

I fattori presi in considerazione dalle varie classificazioni appartengono a due categorie:

a) Fattori correlati al paziente

Età: la maggioranza degli autori identifica un valore *cut-off* di 40-45 anni;

Sesso: alcuni lavori risalenti agli anni '80 segnalano l'appartenenza al sesso maschile come fattore prognostico peggiorativo. Tuttavia la maggior parte degli studi più recenti non conferma questo dato.

b) Fattori correlati alla neoplasia

Dimensioni: le dimensioni della neoplasia sono considerate da tutti gli autori un fattore prognostico significativo. E' stata dimostrata una correlazione lineare (r 0.92, $p < 0,001$) tra dimensioni della neoplasia, frequenza di recidiva e mortalità. Non esiste accordo in merito al *cut-off* dimensionale.

Invasività extracapsulare: La presenza di segni di invasività locale è associata ad una prognosi peggiore.

Plurifocalità: Pur costituendo un dato di frequente riscontro nel caso del car-

cinoma papillare, la plurifocalità è ritenuta un possibile fattore prognostico in un numero assai limitato di studi, con risultati non univoci.

Istologia: sono considerati significativi il grading ed alcune varianti istologiche, in particolare quella a cellule alte e quella follicolare

Metastasi linfatiche: A differenza di quanto avviene per ogni altra neoplasia epiteliale, la presenza o la comparsa differita di metastasi linfatiche loco-regionali non costituisce un sicuro fattore prognostico negativo.

Metastasi a distanza: esse sono considerate da tutti gli autori il fattore prognostico più importante per quanto riguarda la mortalità.

Tabella 1 Fattori prognostici e sistemi di classificazione del carcinoma tiroideo differenziato (da Frasoldati A, Valcavi R, Caroggio A. Neoplasie tiroidee in: Chiesa F e Squadrelli Saraceno M Eds, Fattori prognostici in Oncologia Cervico-facciale, pagg 83-96; Quaderni monografici AOOI di aggiornamento, Pacini Editore Pisa, 1998)

	EORTC	AGES	AMES	Chicago University	MACIS	Ohio University	SKMMC
Età	X	X	X		X		X
Sesso	X		X				
Dimensioni		X	X	X	X	X	X
Plurifocalità						X	
Grading istologico		X					X
tipo istologico	X	§	X		§		X
Estensione extratiroidea	X	X	X	X	X	X	X
Metastasi linfatica				X		X	X
Metastasi a distanza	X	X	X	X	X	X	X

§ solo per papillare

Classificazione TNM

Tutte queste classificazioni hanno diversi limiti nella pratica clinica, in particolare non possono essere utilizzate sistematicamente nella programmazione terapeutica in quanto alcuni dei più importanti fattori prognostici considerati sono disponibili solo dopo l'intervento chirurgico (invasività extracapsulare, grading, variante istologica, plurifocalità). L'affidabilità dei diversi sistemi di classificazione clinico prognostica proposti dalla letteratura risulta comunque essere inferiore a quella del TNM, che è oggi la più utilizzata (Tab 2)

Tabella 2 Confronto tra sistemi di classificazione clinica del carcinoma tiroideo (da Frasoldati A, Valcavi R, Caroggio A. Neoplasie tiroidee in: Chiesa F e Squadrelli Saraceno M Eds, Fattori prognostici in Oncologia Cervico-facciale, pagg 83-96; Quaderni monografici AOOI di aggiornamento, Pacini Editore Pisa, 1998)

PARAMETRO	Classificazioni maggiormente efficaci
Identificazione di una minoranza di pazienti a rischio	MACIS, AMES, TNM, EORTC
Separazione del tasso di mortalità tra pazienti ad alto e basso rischio	MACIS, AMES, EORTC, Ohio, TNM, EOD
Separazione delle curve di sopravvivenza tra le diverse classi di rischio identificate	TNM, Ohio, EORTC, EOD

Riportiamo di seguito (Tab 3) la classificazione TNM delle tre entità nosologiche tiroidee (carcinomi differenziati, midollari ed indifferenziati) proposta congiuntamente dalla AJCC e dalla UICC nel 2002. Essa per alcuni versi è costruita con i principi ispiratori delle classificazioni delle altre neoplasie del distretto cervico-facciale in quanto prende in considerazione le dimensioni della neoplasia ed il coinvolgimento dei tessuti ed organi circostanti. Va tuttavia segnalato che il carcinoma anaplastico è sempre classificato come T4: in particolare T4a se tecnicamente operabile e T4b quando è presente diffusione extratiroidea. Anche in questo caso la classificazione si basa su criteri prognostici, in quanto la prognosi del carcinoma indifferenziato (o anaplastico) tiroideo è infausta qualunque sia la sua iniziale estensione.

La classificazione delle metastasi linfonodali (N) si discosta notevolmente da quella delle altre neoplasie distrettuali, ed anche in questo caso ha un significato prognostico. Vengono infatti proposte solo due categorie: assenza o presenza di metastasi linfonodali. Quest'ultimo gruppo è suddiviso in due sottocategorie a seconda che siano coinvolti solo i linfonodi del compartimento centrale (VI livello) e/o anche quelli laterocervicali.

Tab 3: Classificazione TNM (UICC, AJCC 2002)

T (Tumore primitivo)

Tx	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Non evidenza di tumore primitivo
T1	Tumore uguale o inferiore a 2 cm nella sua dimensione massima, limitato alla tiroide
T2	Tumore superiore a 2 cm, inferiore a 4 cm nella sua massima dimensione, limitato alla tiroide
T3	Tumore superiore a 4 cm nella sua dimensione massima, limitato alla tiroide o qualunque tumore con minima estrinsecazione extratiroidea (es. estensione al muscolo sternotiroideo o ai tessuti molli peritiroidei)
T4a	Tumore di qualunque dimensione esteso oltre la capsula tiroidea ad invadere i tessuti molli sottocutanei, la laringe, la trachea, l'esofago, od il nervo laringeo ricorrente
T4b	Tumore che invade la fascia prevertebrale o ingloba la carotide od i vasi mediastinici <i>I tumori multifocali di qualunque istologia dovrebbero essere segnalati come (m) (la classificazione viene determinata dal nodulo più voluminoso) es T2 (m)</i> <i>Tutti i tumori anaplastici sono considerati T4</i>
T4a	Carcinoma anaplastico intratiroideo, operabile
T4b	Carcinoma anaplastico extratiroideo, non operabile

N (Linfonodi Regionali)

I linfonodi regionali sono quelli del compartimento centrale, i latero-cervicali ed i mediastinici superiori	
Nx	I linfonodi regionali non possono essere definiti
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi nei linfonodi regionali
N1a	Metastasi al VI livello (pretracheali, paratracheali e prelaringei/delfiani)
N1b	Metastasi unilaterali, bilaterali o controlaterali ai linfonodi laterocervicali o mediastinici superiori

M (Metastasi a distanza)

Mx	Metastasi a distanza non valutabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza

Per quanto riguarda la suddivisione in stadi è assai significativo che i carcinomi differenziati della tiroide vengano classificati a seconda dell'età: si tratta dell'unico esempio in oncologia a dimostrazione che l'età è l'unico fattore oggi sicuramente prognostico. Secondo questa classificazione le neoplasie che insorgono in persone di età inferiore ai 45 anni appartengono allo stadio I se non esistono metastasi a distanza ed allo stadio II quando sono presenti metastasi a distanza. Nelle persone al di sopra dei 45 anni la classificazione per stadi ricalca quella proposta per tutte le altre neoplasie con i classici quattro stadi a seconda della assenza o presenza di metastasi linfonodali e/o a distanza. Questa peculiarità è legata al fatto che nei giovani le potenzialità curative delle metastasi a distanza, in particolare le metodiche radio metaboliche, sono particolarmente efficaci e consentono lunghe sopravvivenze in un numero elevato di persone.

Queste considerazioni non valgono per i carcinomi midollari, la cui classificazione è fondamentalmente sovrapponibile a quella classica di tutte le altre neoplasie del distretto cervico-facciale. Al contrario è molto evidente nella suddivisione in stadi dei carcinomi indifferenziati, ove è stato introdotto lo stadio IV C per le neoplasie metastatiche a distanza, mentre nel IVa e nel IV b sono inseriti i carcinomi anaplastici rispettivamente intra- ed extra-tiroidei.

Tabella 4: Suddivisione in stadi

Carcinomi differenziati

	45 anni Papillari, Follicolari	>45 anni Papillari, Follicolari, Midollari
Stadio I	Ogni T, ogni N, M0	T1 N0 M0
Stadio II	Ogni T, ogni N, M1	T2 N0 M0
Stadio III	-	T1-T2 N1a M0 T3 N0-N1a M0
Stadio IVa	-	T1-T2-T3 N1b M0 T4a N0-N1 M0
Stadio IVb	-	T4b ogni N M0
Stadio IVc	-	Ogni T ogni N M1

Carcinomi indifferenziati

Stadio IVa	T4a ogni N M0
Stadio IVb	T4b ogni N M0
Stadio IVc	OgniT ogni N M1

Conclusioni

I criteri di classificazione delle neoplasie tiroidee hanno subito una significativa evoluzione nel corso degli anni: inizialmente si basavano su considerazioni esclusivamente clinico prognostiche oggi tengono conto delle dimensioni ed estensione agli organi circostanti (TNM). Esse sono sicuramente più simili alle classificazioni di tutte le altre neoplasie umane. Tuttavia la classificazione dei carcinomi tiroidei tiene conto anche di fattori prognostici importanti quali la tipizzazione istologica e l'età, diversamente dalle altre classificazioni. Queste modalità diagnostiche sono state trasferite dalle tradizionali classificazioni clinico-prognostiche nel recente TNM a dimostrazione della peculiarità clinica, oncologica e biologica di queste neoplasie. Nel prossimo futuro i cosiddetti marcatori genetico-molecolari ed immunostochimici, già oggi promettenti negli studi sperimentali, probabilmente rivoluzioneranno anche la classificazione di queste neoplasie sulla base delle acquisizioni sempre più approfondite e precise dei meccanismi di oncogenesi.

Bibliografia selezionata

- Frasoldati A, Valcavi R, Caroggio A. Neoplasie tiroidee in: Chiesa F e Squadrelli Saraceno M Eds, Fattori prognostici in Oncologia Cervico-facciale, pagg 83-96; Quaderni monografici AOOI di aggiornamento, Pacini Editore Pisa, 1998);
- AJCC Cancer Staging Handbook; TNM Classification of Malignant Tumors, VI ed Springer New York, 2002
- Thyroid and parathyroid glands in J Shah (Ed) Head & Neck Surgery & Oncology, 3rd Edition, pag 395-428; Mosby, Edinburgh 2003
- Chiesa F. Percorsi diagnostici e terapeutici delle neoplasie orali, orofaringee, laringee, salivary e tiroidee. Quaderni AOOI di aggiornamento, Toregraf, Lecce, 2003
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid carcinoma, VI 2007; www.nccn.org



FATTORI PROGNOSTICI E RISULTATI TERAPEUTICI NEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

G. Spriano, V. Manciooco, R. Pellini

Introduzione

Il carcinoma differenziato della tiroide ha una prognosi solitamente favorevole, ma estremamente variabile in base alla presentazione clinica alla diagnosi iniziale e alle caratteristiche del paziente. La sopravvivenza globale è stimata oltre il 95% a 20 anni, tuttavia un numero non trascurabile di casi, dal 5% al 20%, presenta persistenza di malattia o sviluppa recidive locali o regionali, circa il 10% di essi manifesta nel tempo metastasi a distanza e circa il 5% dei pazienti decede a causa della malattia^{1,2}. Appare pertanto fondamentale riuscire ad identificare la minoranza dei soggetti ad alto rischio di recidiva o di mortalità tumore-specifica al fine di intensificare la terapia per migliorare il risultato oncologico. Mediante analisi univariata e multivariata sono stati identificati alcuni fattori legati al paziente, come l'età e il sesso, o al tumore, come dimensione, tipo istologico, estensione extratiroidea, presenza di metastasi a distanza, che influenzano significativamente la prognosi dei pazienti^{1,2,3,4,5,6} (Tabella I).

Tabella I. Da A.R. Shaha. Implication of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. Laryngoscope 2004.

Factor	Univariate Analysis n (%)	P Value
Age \geq 45 y	476 (46)	<.001
M+	45 (4)	<.001
Extension	86 (8)	<.001
Size >4 cm	192 (18)	<.001
Follicular	228 (22)	<.001
Solitary	172 (17)	<.025
Male	337 (32)	<.025
N+	493 (47)	ns
Prior radiation therapy	58 (6)	ns

ns, not significant.

Negli ultimi venti anni sulla base dei diversi fattori prognostici individuati retrospettivamente, sono state proposte numerose classificazioni clinico-prognostiche utili al riconoscimento precoce dei pazienti 'a maggior rischio': gli acronimi come TNM, AMES, MACIS, AGES, EORTC, APES, DAMES^{3,4,7,8,9,10,11,12} sintetizzano le iniziali dei fattori considerati. I principali sistemi di classificazione proposti per l'inquadramento prognostico del paziente con carcinoma tiroideo differenziato sono indicati sinotticamente in tabella II. In tabella III è riportata la classificazione del National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry (NTCTCS) che considera la dimensione del tumore, l'istologia, l'età, l'invasività locale, e la presenza di metastasi regionali e a distanza.

Tabella II. Differentiated thyroid cancer: Prognostic factors by acronym.

MayoClinic, 1987	Lahey Clinic		SwedishGroup	MSKCC	Mayo Clinic,1993
AGES	AMES	APES	DAMES	GAMES	MACIS
Age	Age	Age	DNA	Grade	Metastasis
Grade	Metastasis (distant)	Ploidy	Age	Age	Age
Extracapsular tumor	Extracapsular tumor	Extracapsular tumor	Metastasis	Metastasis	Completeness of resection
Size	Size	Size	Extracapsular tumor	Extracapsular tumor	Invasion
			Size	Size	Size

Tabella III. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Staging Classification.

	Tumor type			
	Papillary carcinoma		Follicular carcinoma	
	Age < 45	Age > 45	Age < 45	Age > 45
Primary tumor size (cm)				
I	I	I	I	II
II	I	II	I	III
III	II	III	II	III
Primary tumor description				
Macroscopic multifocal	I	II	I	III
Macroscopic multifocal or macroscopic with capsular invasion	I	II	II	III
Macroscopic extraglandular invasion	I	II	I	III
Macroscopic extraglandular invasion with capsular invasion	II	III	II	III
Indeterminate differentiation	NA	NA	III	III
Metastases				
Cervical lymph node metastases	I	III	I	III
Extracervical lymph node metastases	III	IV	III	IV

L'Unione Internazionale Contro il Cancro (UICC) e l' American Joint Committee on Cancer (AJCC) hanno adottato ufficialmente la stadiazione del carcinoma tiroideo basata sul sistema TNM⁷, in analogia con quanto consigliato per le neoplasie di altri organi ed apparati. A differenza degli altri distretti corporei la classificazione TNM per il carcinoma tiroideo tiene in gran conto l'età dei pazienti. I soggetti con età inferiore ai 45 considerati a basso rischio di recidiva e mortalità tumore-specifica sono sempre classificati come stadio I e II anche se presentano metastasi linfonodali o a distanza.

Le classificazioni clinico-prognostiche proposte dai vari Autori attribuendo ad ogni singolo fattore un punteggio (“score prognostico”) permettono di stratificare i pazienti in “classi di rischio”. Nell’esperienza della Mayo Clinic e della Lahey Clinic i pazienti vengono stratificati in basso ed alto rischio di mortalità e recidiva tumore-specifica (Tabella IV,V,VI)^{1,3,4,8,12}. La classificazione della Mayo Clinic ha subito negli anni una modificazione (AGES 1987, MACIS 1993) relativa alla considerazione della “completeness of resection” e della presenza di metastasi linfonodali come fattori relativi al tumore con valore prognostico significativo.

Tabella IV. Prognostic factors in thyroid cancer. Based on Mayo Clinic data.

AGES 1987
Prognostic score=0.05 x age (if age ≥40 years) + 1 (if grade 2) +3 (if grade 3 or 4) +1 (if extra-thyroid) +3 (if distant spread) +0.2 x tumor size (cm maximum diameter)
Survival by AGES score (20 years) <3.99=99% 4-4.99=80% 5-5.99=67% >6.00=13%

Tabella V. Prognostic factors in thyroid cancer. Based on Mayo Clinic data.

MACIS 1993
Score = 3.1 (if age <40 years) or 0.08 x age (if age ≥40 years) + 0.3 x tumor size (cm maximum diameter) +1 (if incompletely resected) +1 (if locally invasive) +3 (if distant spread)
Survival by MACIS score (20 years) <6=99% 6-6.99=89% 7-7.99=56% ≥8.00=24%

Tabella VI. Prognostic factors in thyroid cancer. Based on Lahey Clinic data.

AMES
<p>Low risk Younger patients (men ?40, women ?50) with no metastases Older patients (intra-thyroid papillary, minor capsular invasion for follicular lesions) Primary cancer < 5.0 cm No distant metastases</p>
<p>High risk All patients with distant metastases Extra-thyroid papillary, major capsular invasion follicular Primary cancer ?5.0 cm in older patients (men >40, women >50)</p>
<p>Survival by AMES score (20 years) Low risk=99% High risk=61%</p>

L'ampia revisione retrospettiva condotta su 1038 casi di carcinoma differenziato della tiroide al Memorial Sloan Kettering Cancer Center^{1,13}, e la possibilità che i fattori di rischio si combinino in vario modo, ha permesso di identificare una classe di pazienti a rischio intermedio di mortalità tumore-specifica: età > ai 45 anni e tumore a basso rischio o età < ai 45 anni con tumore ad alto rischio (> 4 cm, scarsamente differenziato, con estensione extraghiandolare etc.) (Tabelle VII-VIII). La sopravvivenza globale riportata nei 3 gruppi è del 99% nei pazienti a basso rischio, del 85% nei pazienti a rischio intermedio e di 57% nei pazienti ad alto rischio (Tabella VIII).

Tabella VII. Risk groups in thyroid cancer. Based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center data.

<p>Low risk Low-risk patients/low-risk tumor</p>
<p>Intermediate risk Low-risk patients/high-risk tumor High risk-patients/low risk tumor</p>
<p>High risk High risk-patients/high risk tumor</p>
<p>Patients factors Age, gender</p>
<p>Tumor factors Grade, size, extra-thyroidal extension, distant metastasis</p>

Tabella VIII. Risk groups definitions. Based on Memorial Sloan Kettering Cancer Center data¹.

	Low risk	Intermediate risk	Intermediate risk	High risk
Age (years)	<45	<45	>45	>45
Distant metastasis	M0	M+	M0	M+
Tumor size	T1,T2 (>4 cm)	T3,T4 (>4 cm)	T1,T2 (<4 cm)	T3, T4 (>4 cm)
Histology and grade	Papillary	Follicular and/or high grade	Papillary	Follicular and/or high-grade
5 year-survival	100%	96%	96%	72%
20 year-survival	99%	85%	85%	57%

La tabella IX confronta la mortalità tra gruppi di rischio con i sistemi più usati.

Tabella IX. Differentiated Carcinoma of Thyroid: Impact of Risk Groups on Survival. Comparazione dei dati riportati da Memorial Sloan Kettering Cancer Center, Mayo Clinic, e Lahey Clinic¹.

	Number	Percent	Death rate
Memorial (GAMES)			
Low risk	364	40%	1%
Intermediate risk	357	38%	15%
High risk	210	22%	54%
Mayo (MACIS)			
Low risk	737	86%	2%
High risk	121	14%	46%
Lahey (AGES)			
Low risk	277	89%	1.8%
High risk	33	11%	46%

La stratificazione dei pazienti in classi di rischio guida la strategia terapeutica principalmente in merito all'estensione della tiroidectomia. Per i pazienti a basso rischio, la cui mortalità tumore specifica è inferiore a 1%-2%, se la malat-

tia è limitata ad un solo lobo, la loboistmectomia ed un attento follow-up può essere considerato un trattamento sufficiente condiviso da molti Autori^{1,14}. Nella chirurgia tiroidea il peso delle potenziali complicanze come la paralisi ricorrente e l'ipoparatiroidismo correlati all'estensione della tiroidectomia, va valutato relativamente alla prognosi dei pazienti. Nei pazienti a prognosi favorevole tali rischi, anche se percentualmente bassi, non appaiono giustificati da risultati oncologici identici che si ottengono con la loboistmectomia o con la tiroidectomia totale. Viceversa nei pazienti ad alto rischio nei quali la mortalità tumore specifica può arrivare fino al 46% (Tabella IX) e che possono giovare della terapia ablativa con radioiodio, la tiroidectomia totale è obbligatoria. Nei pazienti a rischio intermedio la strategia terapeutica sarà ogni volta determinata dall'analisi dei singoli fattori prognostici individuali considerando che l'età è il principale fattore prognostico correlato al paziente, e il grado di differenziazione, l'estensione extratiroidea e la presenza di metastasi a distanza, i principali fattori prognostici correlati al tumore^{1,14}.

Di seguito, verranno discussi separatamente i principali fattori di rischio legati al paziente ed al tumore per il carcinoma differenziato della tiroide.

Fattori prognostici nel carcinoma differenziato della tiroide

I fattori di rischio ai fini prognostici si possono suddividere fondamentalmente in tre gruppi:

- fattori relativi al paziente
- fattori relativi al tumore
- fattori relativi al trattamento primario

Fattori relativi al paziente

1) Età

L'età alla diagnosi è il principale fattore prognostico del carcinoma ben differenziato della tiroide

La sopravvivenza riportata in letteratura nei pazienti con età inferiore ai 45 anni è superiore al 98%-99% a 20 anni^{1,2,3,4}. La mortalità nei pazienti con età inferiore ai 45 anni è legata agli stadi avanzati di malattia e ad istologie particolarmente aggressive¹.

Il rischio di mortalità aumenta con l'aumentare dell'età particolarmente dopo i 45 anni e presenta un forte incremento nelle decadi più avanzate di vita. In una serie di 2.500 pazienti con carcinoma differenziato della tiroide della Mayo Clinic viene riportata una mortalità inferiore all'1% in pazienti con età < 50 anni, del 7% tra i 50 e i 59 anni, del 30% tra i 60 e i 69 anni e del 46% per i pazienti con età superiore ai 70 anni¹⁰.

I bambini e gli adolescenti presentano tipicamente una malattia più avanzata degli adulti: hanno una maggiore incidenza di recidive (nelle prime due decadi di vita circa il 40%) anche se la prognosi per la sopravvivenza è eccellente. Frankenthaler RA et al. dell'M.D. Anderson Cancer Centre riportano, in un

un gruppo di 117 pazienti di età inferiore ai 20 anni con carcinoma follicolare o papillare della tiroide, una sopravvivenza globale del 100% a 20 anni, ed una incidenza di recidive linfonodali del 24%¹⁵.

Una ampia revisione delle maggiori casistiche riportate in letteratura (Tabella X) da Witt et al.¹⁶ mostrano che la mortalità in pazienti con età inferiore ai 45 anni sia con carcinoma follicolare che papillifero, indipendentemente dalla grandezza del tumore, è statisticamente inferiore a quella dei pazienti con età superiore ai 45 anni di (1.3% vs 15.6% p<0.0001). Mentre la differenza di ricorrenza di malattia osservata nei due gruppi di età risulta non significativa. Recentemente Shah¹ ha definito il carcinoma differenziato della tiroide come “a unique human neoplasm”, infatti è l’unico tumore per il quale il sistema di stadiazione dell’AJCC e dell’UICC tiene conto dell’età del paziente: non ci sono pazienti di età inferiore ai 45 anni con stadio III e IV di malattia ed anche in caso di metastasi a distanza i pazienti con età inferiore ai 45 anni vengono classificati come stadio I-II.

I motivi della prognosi migliore nei soggetti più giovani non sono completamente chiariti: l’evoluzione istologica della neoplasia negli anni, che si manifesta con una progressiva “sdifferenziazione”, rende il tumore progressivamente più aggressivo e refrattario al trattamento.

Tabella X

AUTORE	MORTALITA'		RECIDIVE	
	< 45 aa	≥45 aa	< 45 aa	≥ 45 aa
<i>Cohn et al. 1984</i> ¹⁷	0/17	3/22	4/17	3/22
<i>Arnold et al. 1989</i> ¹⁸	-	-	-	0/2
<i>Sethi 1990</i> ¹⁹	0/48	10/32	0/48	-
<i>Mazzaferrri et al. 1994</i> ²⁰	14/909	46/222	202/909	52/222
<i>Lin et al. 1996</i> ²¹	7/362	23/207	-	-
<i>Segal et al. 1996</i> ²²	2/64	18/45	13/64	26/45
<i>Yasumoto et al. 1996</i> ²³	0/76	26/195	-	-
<i>Shaha et al. 1997</i> ¹³	4/465	-	62/465	-
<i>Tsang et al. 1998</i> ²⁴	-	-	17/171	23/211
<i>Delaware Cancer Registry</i>	0/130	5/117	-	-
Total	27/2.071 (1.3%)	131/840 (15.6%)	298/1674 (17.8%)	104/502 (20.7%)
	p<0.0001		p=0.73	

2) Sesso

L'identificazione del sesso maschile come fattore prognostico peggiorativo risale ad alcuni articoli degli anni '80, ma la maggior parte degli studi più recenti tende a limitarne il valore prognostico. Witt et al.¹⁵ riportano nelle donne affette da carcinoma differenziato della tiroide una percentuale di mortalità statisticamente inferiore rispetto agli uomini (5.6% vs 8.4% p<0.01), viceversa non vi è correlazione statistica tra il sesso e la percentuale di recidiva (Tabella XI). Recentemente Shaha A¹ ha affermato che l'incidenza del cancro della tiroide è maggiore nei soggetti di sesso femminile, ma il sesso di per se non ha implicazione diretta sulla prognosi dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide (p<0.25 tabella XI). Comunque, va sottolineato che solitamente il cancro della tiroide ha una aggressività maggiore nei soggetti di sesso maschile con età superiore ai 45 anni. Inoltre i noduli tiroidei singoli hanno una probabilità maggiore di essere maligni nei soggetti maschi con età superiore ai 45 anni¹.

Tabella XI

AUTORE	MORTALITA'		RECIDIVE	
	DONNE	UOMINI	DONNE	UOMINI
<i>Cohn et al. 1984</i> ¹⁷	4/50 pts	6/40 pts	10/50	6/40
<i>Balan. 1994</i> ²⁵	28/181	10/68	-	-
<i>Mazzaferrri et al. 1994</i> ²⁰	37/929	33/426	55/352	29/219
<i>Lin et al. 1996</i> ²¹	21/440	9/129	-	-
<i>Yasumoto et al. 1996</i> ²³	20/276	8/81	-	-
<i>Delaware Cancer Registry</i>	5/196	1/51	12/196	1/51
Total	116/2072	67/796	77/698	36/310
	p<0.01		p=0.6	

3) Familiarità

Il carcinoma papillare della tiroide si presenta solitamente in forma sporadica, raramente può presentarsi in più membri della stessa famiglia con una prevalenza variabile tra il 3.5% ed il 6.5%. Sono state descritte due diverse forme di carcinoma papillifero familiare: una associata ad altre forme familiari di malattie tumorali come la poliposi familiare del colon, la Sindrome di Gardner (poliposi intestinale associata a tumori multipli dei tessuti molli e dell'osso) e la malattia di Cowden (amartomi multipli, fibrosi cistica polmonare, e carcinoma mammario), l'altra non associata all'insorgenza di tumori in altri distretti corporei. I pazienti con forma familiare di carcinoma papillifero presentano una maggiore espressione degli antigeni HLA B7 e DR1. Le rare forme familiari di carcinoma

papillifero hanno un andamento peggiore rispetto alle forme sporadiche con una maggiore incidenza di multifocalità e una maggiore tendenza all'aggressività locale e pertanto necessitano di un trattamento più aggressivo e di un follow-up stretto^{26,27}. In particolare Lupoli et al. descrivono una percentuale di mortalità ad 1 anno del 14% ed una incidenza di recidiva locale del 14% rispetto al 4.5% osservato nei pazienti operati per forma sporadica²⁶ e Grossman et al. riportano una percentuale di recidiva del 50% dopo un intervallo temporale compreso tra 4 e 6 anni²⁷ ed una incidenza di multifocalità del 93%.

Fattori correlati alla neoplasia

1) Istologia

Gli aspetti istopatologici risultano determinanti per stabilire la prognosi della malattia. L'istotipo costituisce un elemento fondamentale ai fini della pianificazione della terapia e del follow-up^{1,2,3,4,28,29,30,31,32}. Il carcinoma della tiroide istologicamente viene definito come uno "spettro" di malattie con diverso impatto prognostico. Ad un estremo la forma papillare ben differenziata con la prognosi migliore, all'altro la forma anaplastica indifferenziata con la peggior prognosi tra i tumori umani. E' stata proposta una classificazione dei tumori epiteliali tiroidei allo scopo di correlare in modo ottimale gli istotipi con la prognosi. Tale classificazione, proposta da J. Rosai (2004), è sintetizzata nella tabella seguente³³

Tabella XII

Tumori Epiteliali della Tiroide di derivazione follicolare

- Adenoma Follicolare
- Carcinoma Papillare
- Carcinoma Follicolare
- Tumore a cellule di Hurtle
- Tumore a cellule chiare
- Tumore mucoepidermoide
- Carcinoma poco differenziato
- Carcinoma Indifferenziato

Gli istotipi elencati prevedono ulteriori sottogruppi a prognosi differente:

- a) Carcinoma papillare:
 - 1) Prognosi favorevole
 - Microcarcinoma < 1 cm
 - Capsulato
 - Variante follicolare
 - Oncocitario
 - Morulare cribriforme
 - Stroma esuberante

- 2) Prognosi sfavorevole
 - Follicolare variante solida
 - Sclerosante diffuso
 - Cellule colonnari/alte

b) Carcinoma follicolare

1) Prognosi favorevole

- Minimamente invasivo
- Invasivo
 - o Capsula conservata
 - o Solo invasione capsulare
 - o < 4 vasi sede di emboli neoplastici

2) Prognosi sfavorevole

- Capsula non conservata
- > 4 vasi sede di emboli neoplastici

c) Altri istotipi

1) Prognosi favorevole

- Tumore a cellule chiare
- Tumore mucoepidermoide
- Tumore a cellule di Hurtle

2) Prognosi sfavorevole

- Tumore a cellule chiare
- Carcinoma Squamoso
- Carcinoma poco differenziato (insulare)
- Carcinoma Indifferenziato

In generale, la mortalità è minore nel carcinoma papillifero che nel follicolare (4.4% vs 12.7% $p < 0.0001$)¹⁶. I pazienti con carcinoma follicolare hanno una percentuale di recidive significativamente inferiore rispetto ai pazienti con carcinoma papillifero (6.4% vs 12.9% $p=0.02$)¹⁶ ma una maggiore incidenza di metastasi a distanza (11.1% vs 1.7%) ed invasione capsulare (78.9% vs 31.1%)¹⁶

Nell'ambito del carcinoma papillifero una prognosi peggiore è associata ad alcune varianti istologiche maggiormente aggressive: a cellule alte, a cellule colonnari, variante sclerosante diffusa, variante follicolare solida. In letteratura numerosi Autori^{28,32,34,35,36} riportano una percentuale maggiore di recidive locali e metastasi linfonodali e a distanza in caso di variante sclerosante diffusa, variante a cellule alte e colonnari rispetto all'istotipo papillare classico (60% vs 21%). Il *grading* istologico, determinato sulla base di parametri quali: 1) presenza di atipie nucleari; 2) aree di necrosi tumorale 3) ed invasione vascolare, è associa-

to nel carcinoma papillare ad una prognosi peggiore²⁹. Le forme scarsamente differenziate come il carcinoma a cellule ossifile o carcinoma di Hurtle, il carcinoma a cellule chiare, il carcinoma squamoso ed il carcinoma insulare sono anch'esse associate a prognosi sfavorevole.

2) Ploidia, marcatori immunocitochimici e genetici

Il possibile valore prognostico della misurazione della ploidia è stato analizzato in numerosi studi apparsi nel decennio scorso, con risultati controversi³⁸. Più recentemente, la ploidia è stata riproposta come fattore prognostico indipendente in uno studio dedicato a pazienti con carcinoma tiroideo differenziato. In particolare, la percentuale di recidive di malattia risultava del 28% nei pazienti con tumore diploide e del 58% nei pazienti con tumore aneuploide³⁹.

Negli ultimi 20 anni numerosi studi immunocitochimici hanno identificato diversi markers molecolari in grado di condizionare la prognosi dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide: aumento della vascolarizzazione tumorale, presenza di recettori per EGF come RET e PTC, espressione di p53. Nel dettaglio, Schroder et al. hanno valutato l'espressione dell'antigene LEU-M1 in pazienti con carcinoma papillare, dimostrando un aumento della mortalità correlata alla marcata espressione di tale antigene⁴⁰. Asklen e Varhaug in una serie di 170 pazienti con carcinoma papillare hanno notato che un aumento dell'espressione del recettore per il fattore di crescita epidermico ed una riduzione dell'espressione del recettore per gli estrogeni correlano con una maggiore sopravvivenza libera da recidive⁴¹. Infine, Wasielewski et al.⁴² in una serie di 12 pazienti con carcinoma differenziato della tiroide mostrano che la mancanza del recettore per la caderina E è un fattore prognostico negativo. In tabella XIII vengono riportati i principali markers biologici identificati negli ultimi anni per il carcinoma differenziato della tiroide.

Tabella XIII

MARKERS BIOLOGICI ^{42,43,44}
Aumentata espressione di ras
Aumentata espressione di p21
Aumentata espressione di p53
Diminuita produzione di adenilato ciclasi in risposta al TSH
Aumentata espressione di MMP-1; angiogenesi
Aumentata espressione di MMP-9; angiogenesi
CD-34
CD-68
BAX, P27, Galectina, Telomerasi
BRAF
Overespressione di MUC-1

3) Dimensioni

Le dimensioni della neoplasia costituiscono un significativo fattore prognostico (Tabella XIV). Il rischio di recidiva e di mortalità correla con la grandezza del tumore e questa, a sua volta, con la multifocalità, con l'invasione extratiroidica, con le metastasi linfonodali e con le metastasi a distanza. Il cut-off dimensionale varia nelle diverse casistiche, ma la maggior parte degli Autori è concorde nel considerare i 4 cm come limite per definire i pazienti a basso (T1-T2 < 4cm) o ad alto rischio (T3-T4 > 4 cm)^{1,2,3,4,5,6,16}.

In particolare come descritto da Witt et al¹⁶, in un'ampia revisione delle maggiori casistiche riportate in letteratura, tra i pazienti con tumore inferiore ai 4 cm, indipendentemente dall'età, le percentuali di mortalità e di recidiva di malattia erano del 3% e del 11.1% rispettivamente. Mentre in pazienti con tumore tiroideo ≥ a 4 cm erano di 16.8 % e 33.3% (p=0.0001). La tabella XIV riassume la mortalità e le recidive in relazione alla dimensione del tumore in una revisione retrospettiva delle principali casistiche riportate in letteratura.

Anche nell'esperienza del Memorial Sloan Kettering Cancer Center¹, le dimensioni della neoplasia risultano inversamente correlate alla sopravvivenza. Gli 846 pazienti con tumore < a 4 cm mostrano una sopravvivenza del 97% a 5 anni e del 91% a 20 anni; viceversa i 192 pazienti con tumore > ai 4 cm hanno una sopravvivenza a 5 anni del 72% e a 20 anni del 57% (p<0.001). Nello stesso studio l'incidenza di metastasi linfonodali aumenta nei pazienti con tumore di maggiori dimensioni: 57% per T1 (<2cm), 61% per i T2 (2-4 cm). Inoltre nei pazienti con tumore di dimensione maggiore di 4 cm è descritta una maggiore incidenza di estensione extratiroidica^{2,10}.

Tabella XIV

AUTORE	MORTALITA'		RECIDIVE	
	<4cm	≥4cm	<4cm	≥4cm
Mazzaferrri et al. 1981 ⁴⁵	-	-	7/153	-
Cady et al. 1988 ⁴	-	20/63	-	-
Arnold et al. 1989 ¹⁸	-	-	3/16	-
Mazzaferrri et al. 1994 ²⁰	34/972	19/142	-	-
Lin et al. 1996 ²¹	3/252	-	-	-
Segal et al. 1996 ²²	31/610	21/118	77/610	48/118
Shaha et al. 1997 ¹³	4/465	-	62/465	-
Delaware Cancer Registry	3/170	0/35	8/170	3/35
Total	75/2469 (3.%)	60/358 (16.8%)	157/1414 (11.1%)	51/153 (33.3%)
	P<0.0001		p<0.0001	

4) Invasività extracapsulare

La presenza di invasione extraghiandolare è associata ad una maggiore incidenza di recidiva locali, metastasi linfonodali e metastasi a distanza^{46,47,48,49}. L'estensione extratiroidea è più comune nelle forme scarsamente differenziate (cellule alte, variante sclerosante, scarsamente differenziato) e nei pazienti anziani⁴⁸. Le strutture extratiroidee più comunemente interessate sono i muscoli prelaringei seguono i nervi ricorrenti, la trachea, l'esofago. I criteri utilizzati per designare l'invasività locale non sono uniformi nei diversi studi. Viene talora contrapposto uno stadio "regionale" di malattia (sconfinamento capsulare e/o metastasi linfonodali) ad uno stadio "locale" (intracapsulare) o sistemico (= metastasi a distanza). In altri studi, si fa riferimento al concetto di "invasione di strutture adiacenti", e quindi ad un criterio più restrittivo rispetto al semplice superamento capsulare. Nel caso del carcinoma follicolare e del carcinoma di Hurtle, è tradizionale la distinzione tra forme micro e macro-invasive sulla base dell'entità del superamento capsulare.

Invariabilmente l'invasione extratiroidea condiziona la radicalità dell'exeresi e di conseguenza influenza negativamente la prognosi con una mortalità che può raggiungere anche il 50%. Nella classificazione MACIS proposta dal MSKCC viene attribuito un valore prognostico determinate alla radicalità dell'exeresi "completeness of resection". Anderson et al. in una analisi di 79 pazienti arruolati al MSKCC in merito all'impatto dell'invasione extratiroidea sulla prognosi conclude che nei pazienti con età inferiore ai 45 anni, se il tumore viene completamente escisso anche nella sua componente extratiroidea, la sopravvivenza globale è del 99%. Nei pazienti giovani anche con estensione extratiroidea ogni sforzo deve essere fatto per preservare i nervi ricorrenti, poiché i residui tumorali sono molto responsivi alla terapia radioablativa. La prognosi peggiora nei pazienti con età superiore ai 45 anni nei quali la radicalità chirurgica macroscopica non può essere ottenuta e che solitamente hanno un tumore meno differenziato.

Una analisi retrospettiva dell'esperienza del Nostro Istituto dal 1988 al 2005, raccolta da Maini⁵⁰ riporta su 1.503 pazienti con carcinoma differenziato della tiroide una sopravvivenza globale a 10 e 20 anni rispettivamente di 93.5% e 74.5%. I 1503 pazienti sono stati stratificati in 2 sottogruppi: 1041 con tumore in stadio non avanzato (T1-T2N0M0) e 462 con tumore in stadio avanzato (T4N+M+) con una sopravvivenza a 10 e 20 anni rispettivamente del 98.5% e 94.5% per lo stadio non avanzato e del 85.5% e 58.7% per i pazienti in stadio avanzato di malattia. Il gruppo dei casi avanzati è stato ulteriormente suddiviso, mediante analisi multivariata, in tre sottogruppi: T4, N+, M+. Le sopravvivenze a dieci anni riportate per i tre sottogruppi sono state rispettivamente dell'89.8% per gli N+, del 53.1% per i T4 e del 67.5% per gli M+, dimostrando che la dimensione è il fattore che condiziona maggiormente la prognosi.

5) Multifocalità

Pur costituendo un dato di frequente riscontro nel caso del carcinoma papil-

lare (il 50% degli individui con carcinoma di un lobo tiroideo presenta un “microcarcinoma” nel lobo controlaterale), la plurifocalità è stata valutata come possibile fattore prognostico in un numero assai limitato di studi, con risultati non univoci. Shaha parla di “cancro di laboratorio” e riporta una incidenza di recidive nel lobo controlaterale in caso di loboistmectomia per nodulo maligno singolo pari al 5-10%¹, ritenendo la tiroidectomia totale in caso di nodulo tiroideo singolo un overtreatment.

6) Metastasi linfatiche

A differenza di quanto avviene per ogni altra neoplasia epiteliale, la presenza o la comparsa differita di metastasi linfatiche loco-regionali non costituisce, in termini di mortalità, un sicuro fattore prognostico negativo. Una conferma indiretta di questo può essere identificato nella scarsa considerazione rivestita dalle metastasi linfonodali come fattore prognostico dei carcinomi tiroidei ben differenziati: tre dei quattro più diffusi sistemi prognostici, e cioè gli indici AMES (Age, Metastases, Extent, Size), AGES (Age, Grading, Extent, Size) e EORTC (parametri multipli a punteggio) non considerano affatto N come fattore prognostico. Solo il sistema TNM attribuisce un certo rilievo alla presenza di metastasi linfonodali ma solo per i pazienti di età superiore a 45 anni, attribuendo lo stadio III ai tumori N1. Per motivi verosimilmente solo descrittivi divide gli N1 in N1a e N1b.

La letteratura più recente ha rivisto questa prospettiva, individuando nei pazienti con metastasi linfonodali un aumento del rischio di recidiva di malattia ed una aumentata mortalità in particolar modo nei soggetti con età superiore ai 45 anni¹. Secondo altri Autori, la metastasi linfonodale cervicale, quando clinicamente rilevante (>4 cm, bilaterale, fissa), costituisce il fattore prognostico di maggiore impatto^{49,51,52,53,54}. In particolare, la presenza di metastasi linfonodali da carcinoma papillifero alla diagnosi (40% negli adulti e fino al 70% nei giovani) non aumenta il rischio di morte ma aumenta il rischio di recidive. Invece nel carcinoma follicolare le metastasi linfonodali sono presenti solo nel 10% dei casi (25% nel caso di carcinoma di Hurtle), ma comportano una prognosi “quoad vitam” peggiore. Inoltre anche la tipologia della metastasi linfonodale (numero, sede, estensione della metastasi e invasione della capsula linfonodale) influenzano ulteriormente la prognosi^{11, 53, 54}.

La difficoltà di identificare correttamente il significato prognostico dei linfonodi cervicali nei pazienti con carcinomi tiroidei ben differenziati è legato a molteplici fattori tra i quali, in particolare, la elevata risposta terapeutica delle micro-metastasi linfonodali ad un adeguato trattamento post-operatorio con radioiodio. Risulta quindi molto difficile, anche in analisi statistiche multivariate, stabilire con certezza la reale incidenza e rilevanza clinica delle metastasi, che secondo alcuni Autori sarebbero presenti addirittura in più del 50% dei casi di carcinoma papillare¹.

In conseguenza di queste perplessità, si sono sviluppati ed affermati nel tempo diversi atteggiamenti chirurgici nei confronti dei linfonodi cervicali in

pazienti affetti da carcinoma tiroideo ben differenziato:

Astensione dal trattamento chirurgico dei linfonodi nel collo N0¹ (“follow-up”);

Svuotamento profilattico selettivo del compartimento centrale del collo;

Svuotamento laterocervicale (mono o bilaterale) profilattico;

Essendo evidente la stretta correlazione tra significato prognostico delle metastasi linfonodali loco-regionali e opportunità (o meno) di trattamento profilattico delle medesime stazioni linfonodali, le più recenti esperienze presentano una indiscussa tendenza ad atteggiamenti terapeutici prudentziali o modificamente aggressivi su N, almeno con riferimento al compartimento centrale del collo. Questa opzione terapeutica viene talora riservata solo ai carcinomi con estensione extratiroidea o di diametro superiore a 2 cm, perché comunque la dissezione del 6° livello è gravata da maggiore morbilità (ipoparatiroidismo). Shaha¹ ha recentemente affermato che la valutazione intraoperatoria del compartimento centrale va effettuata in tutti i casi di carcinoma tiroideo, ma solo in caso di presenza di malattia clinicamente evidente va eseguito lo svuotamento. Viceversa, lo svuotamento del compartimento centrale di routine, in assenza di metastasi clinicamente evidenti, va evitato in quanto gravato da una elevata incidenza di ipoparatiroidismo permanente. Lo svuotamento elettivo delle stazioni linfonodali laterocervicali non è indicato. Non sussiste invece alcun dubbio sulla necessità di attuare lo svuotamento dei linfonodi laterocervicali di tipo radicale modificato dei livelli II-V, con conservazione del muscolo sternocleidomastoideo, del nervo spinale e della vena giugulare interna in caso di linfonodi N+ all'esame clinico-strumentale preoperatorio o intraoperatorio. La dissezione così detta “berry picking” in caso di presenza di N+ è gravata da un alta percentuale di recidive locali.

7) Metastasi a distanza

Il polmone rappresenta la più comune localizzazione metastatica del carcinoma papillare della tiroide. Occasionalmente il cervello e l'osso possono essere sede di metastasi. Le metastasi ossee sono più comuni nella forma follicolare. Come è prevedibile, la comparsa di metastasi a distanza costituisce nella totalità degli studi il fattore prognostico più importante in termini di mortalità con un severo peggioramento della prognosi^{1,2,3,4,5,55,56}. Nella casistica della Mayo Clinic, la presenza di metastasi a distanza alla diagnosi si associa ad una diminuzione della sopravvivenza a 10 anni sia nel carcinoma papillare (81% vs 97%) che nel carcinoma follicolare (45% vs. 87%). Shaha¹ riporta un alta percentuale di micro-metastasi polmonari, non riconoscibili all’RX o alla TC, nei pazienti con età inferiore ai 45 anni con grandi linfoadenopatie metastatiche che condizionano parzialmente la prognosi essendo ben responsive alla terapia con radioiodio. Viceversa in caso di metastasi ossee o encefaliche la prognosi peggiora a causa della scarsa responsività alla terapia radioablativa. Le metastasi ossee da carcinoma follicolare conducono spesso a fratture patologiche. In tali casi la radioterapia alla dose di 4000 cGy può essere impiegata per ottenere un effetto antalgico.

co. Per i pazienti con metastasi encefaliche la prognosi peggiora notevolmente con una sopravvivenza media di 1-2 anni.

Fattori legati al trattamento ^{57,58,59}

La radicalità della chirurgia e la terapia radiometabolica con 131-I hanno effetti indipendenti sul rateo di recidive e sulla mortalità: i pazienti trattati con tiroidectomia totale o near-total più ablazione con 131-I e terapia ormonale soppressiva hanno un rateo di recidive loco-regionali e di metastasi a distanza significativamente più basso rispetto a quelli trattati in modo diverso.^{6,7} Non sono disponibili studi prospettici randomizzati in grado di dimostrare inequivocabilmente l'efficacia protettiva della terapia radiometabolica, né ne potranno essere fatti. La dimostrazione di una riduzione del 10% del tasso di mortalità a distanza di 25 anni dalla diagnosi in un soggetto femminile di 45 anni richiederebbe un trial clinico su almeno 4000 soggetti/braccio. Comunque, studi Retrospektivi indicano che i pazienti trattati con 131-I mostrano una riduzione significativa del tasso di recidiva (16% vs. 38%) e di mortalità (3% vs. 9%).

In altre casistiche viene unicamente dimostrato una significativo riduzione del rischio di recidiva. In pazienti con neoplasia > 15 mm, la terapia con 131-I si associa ad una significativa riduzione del numero di recidive e per quelli di età superiore a 40 anni, anche del numero delle morti per malattia. Resta oggetto di controversie la dose ottimale di 131-I da somministrare.

Conclusioni

L'identificazione dei fattori prognostici nel paziente con carcinoma tiroideo è stata oggetto negli ultimi due decenni di un numero consistente di studi. Variabili quali l'età del paziente, il sesso, il grado di differenziazione e l'estensione della neoplasia sono state indicate come elementi prognostici di riferimento. In ogni caso il peso di ciascuna variabile va valutato in relazione alle caratteristiche del singolo paziente e del suo tumore. In particolare va tenuto conto che il carcinoma differenziato della tiroide ha un comportamento biologico peculiare rispetto alle altre neoplasie umane con una tendenza alla progressiva sdifferenziazione (minore capacità di captare lo iodio, maggiore instabilità genetica) che aumenta con l'età del paziente. Infatti, in realtà, i fattori prognostici si concatenano tra loro. L'evoluzione nel tempo comporta il passaggio, con l'aumentare dell'età, da tumori piccoli, intracapsulari, ben differenziati, che captano lo iodio, a forme neoplastiche meno differenziate con maggiore tendenza all'aggressività locale, con sempre più numerose alterazioni genomiche, con minore capacità ad assimilare lo iodio, minore specificità della scintigrafia, per un più ragionevole impiego della PET, che si traduce in una progressiva riduzione della sopravvivenza, aumento delle recidive locali, e comparsa di metastasi a distanza. Per tali motivi negli anni più recenti l'attenzione si è focalizzata su marcatori genetico-molecolari ed immunoistochimici, al fine di identificare più precisamente le forme a maggior rischio in cui intensificare gli sforzi terapeutici, con risultati prometten-

ti che attendono conferma in studi clinici su larga scala.

Riassunto

L'analisi dei fattori prognostici è di cruciale importanza nella scelta della strategia terapeutica dei carcinomi differenziati della tiroide. La prognosi del carcinoma differenziato della tiroide varia in relazione alla presentazione clinica alla diagnosi e alle caratteristiche del paziente. La sopravvivenza globale nei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide è stimata oltre il 95% a 20 anni, tuttavia nel 5%-20% dei casi i pazienti presentano persistenza di malattia, recidive locali o regionali e metastasi a distanza con una mortalità in circa il 45% dei casi.

Mediante analisi univariata e multivariata sono stati identificati fattori prognostici legati al paziente ed al tumore, in base ai quali i pazienti sono stati stratificati in "classi di rischio" bassa, intermedia ed alta, che influenzano la prognosi ed indirizzano la scelta terapeutica.

L'età alla diagnosi inferiore ai 45 anni è il principale fattore prognostico legato al paziente. Le dimensioni del tumore inferiori ai 3 cm, il tipo istologico ben differenziato e l'assenza di estensione extraghiandolare e di metastatizzazione a distanza i principali fattori prognostici legati al tumore.

Abstract

PROGNOSTIC FACTORS AND THERAPEUTICAL RESULTS IN DIFFERENTIATED THYROID TUMOURS

The understanding of the prognostic factors and risk groups is crucial in the management of well differentiated thyroid cancer. The overall 20-year survival is estimated 95%, but there are certain patients with quite high mortality that present recurrences, persistent disease or distant metastases. The prognosis of patients affected by thyroid cancer depends on the tumor and patients characteristics at diagnosis. Based on the analysis of prognostic factors, differentiated thyroid cancers patients can be divided into low-intermediate and high risk with clear differences in long-term outcomes and treatment strategy. Age at first operation, is the most important prognostic in thyroid cancer. Young individuals (age < 45 years) with thyroid cancer respond very well to the treatment compared to older individual. The overall survival drops considerably in tumors larger than 3 cm with poorly differentiated histologic grade, extrathyroidal extension and distant metastases.

Bibliografia

- 1 Shaha AR. Treatment of thyroid cancer based on risk group. *J.Surg.Oncol.* 2006; 94:683-691
- 2 Shah JP et al. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992;164:658-661
- 3 Hay ID, Grant CS, Taylor WF, Mc Conahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*, 1987; 102: 1088-1095.
- 4 Cady B, Rossi R. An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-953.
- 5 Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995; 118:1131-36.
- 6 Shaha A, Loree TR, Shah JP. Intermediate-risk group for differentiated carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1994; 116:1036-1041.
- 7 AJCC Cancer Staging Manual, 6th edition. New York: Springer-Verlag, 2002.
- 8 Hay ID, Taylor WF, McConahey WM. A prognostic score for predicting outcome in papillar thyroid carcinoma. *Endocrinology* 1986; 119:1-15.
- 9 Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base Report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer* 1998; 83:2638-2648
- 10 Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: Initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 1998;8:1012-1021
- 11 Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, et al. Long term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1985;55(4):794-804
- 12 Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma : development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at our institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050-8.
- 13 Shaha AR, Shah JP, Loree TR: Low risk differentiated thyroid cancer: the need for selective treatment. *Ann Surg Oncol* 1997; 4:328-333.
- 14 Shaha A.R. Implication of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope* 2004; 114:393-402.
- 15 Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A et al. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am J Surg* 1990; 160:341-343.
- 16 Witt et al. Prognostic factors in mortality and morbidity in patients with differentiated thyroid cancer. *Ear Nose & Throat Journal*, 2002;81:856-863.
- 17 Cohn KH, Backdahl M, Forsslund Get al. Biologic consideration and operative strategy in papillary thyroid carcinoma: arguments against the routine performance of total thyroidectomy. *Surgery* 1984;96:957-971.
- 18 Arnold RE, Edge BK. A descriptive experience of total thyroidectomy as the initial operation for differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1989; 158:396-398.
- 19 Sethi VK. Differentiated thyroid cancer:outcome of treatment in 80 cases. *Ann Acad Med Singapore* 1990; 19:435-438
- 20 Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-428
- 21 Lin JD, Jeng LB, Chao TC et al. Surgical treatment of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Int Surg* 1996;81:61-66
- 22 Segal K, Raveh E, Lubin E et al. Well-differentiated thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol* 1996;17:401-406
- 23 Yasumoto K, Miyagi C, Nakashima T et al. Papillary and follicular thyroid carcinoma. The treatment results of 357 patients at National Kyushu Cancer Center of Japan. *J Laryngol Otol* 1996;110:657-662
- 24 Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ et al. The effects of surgery, radioiodine and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma *Cancer* 1998; 82: 375-88.

- 25 Balan KK, Raouf AH, Critchley M. Outcome of 249 patients attending a nuclear medicine department with well differentiated thyroid cancer: a 23 year review. *Br J Radiol* 1994;67:283-291
- 26 Luppoli G, Vitale G, Caraglia M et al. Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. *Lancet* 1999;353:637-639.
- 27 R. F. Grossman; S. H. Tu; Q. Y. Duh; A. E. Siperstein; F. Novosolov; O. H. Clark. Familial nonmedullary thyroid cancer. An emerging entity that warrants aggressive treatment. *Arch Surg*, 1995;130:892-897.
- 28 Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805-828.
- 29 Akslen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000; 88(8):1902-1908.
- 30 Godballe C, Asschenfeldt P, Sorensen JA et al. Papillary thyroid carcinoma: correlations between prognosis, age, and clinicopathological and histomorphological findings. *Laryngoscope* 1994; 104:747-751.
- 31 Rosai J, Zampi G, Carcangiu ML. Papillary carcinoma of the thyroid. A discussion of its several morphologic expressions, with particular emphasis on the follicular variant. *Am J Surg Pathol* 1983;7:809-817.
- 32 Moreno EA, Rodriguez JM, Sola J et al. Multivariate analysis of histopathological features as prognostic factors in patients with papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg*, 1995; 82: 1092-4.
- 33 Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. Ninth Edition Mosby Elsevier, 2004;529-594
- 34 De Groot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2946 - 2953.
- 35 Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 545-576.
- 36 Volante M, Landolfi S, Chiusa L, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas of the thyroid with trabecular, insular or solid patterns. *Cancer* 2004;100(5):950-957
- 37 Brian HHL, Chung YL, Wai FC et al. Prognostic factors in papillary and follicular thyroid carcinoma: their implication for cancer staging. *Ann Surg Oncol* 2006.
- 38 Salmon I, Gasperin P, Rimmelink M et al. Ploidy level and proliferative activity measurements in a series of 407 thyroid tumors or other pathologic conditions. *Hum Pathology* 1993; 24: 912-20.
- 39 Pasieka JL, Zedenius J, Auer G et al. Addition of nuclear DNA content to the AMES risk-group classification for papillary thyroid cancer. *Surgery* 1992;112:1154-1160.
- 40 Schroder S, Schwarz W, Rehpenning W et al. Prognostic significance of Leu-M1 immunostaining in papillary carcinoma of the thyroid gland. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1987;41435-439
- 41 Asklen LA, Varhaug JE. Oncoproteins and tumor progression in papillary thyroid carcinoma: presence of epidermal growth factor receptor, c-erb-B-2 protein, estrogen receptor related protein, p21-ras protein, and proliferation indicators in relation to tumor recurrences and patients survival. *Cancer* 1995; 76:1643-1654
- 42 Von Wasielewsky R, Rhein A, Wermer M et al. Immunohistochemical detection of E-cadherin in differentiated thyroid carcinomas correlates with clinical outcome. *Cancer Res* 1997; 57: 2501-7.
- 43 Shi Y, Zou M, Farid NR. Expression of thyrotropin receptor gene in thyroid carcinoma is associated with a good prognosis. *Clin Endocrinol* 1993; 39: 269-74.
- 44 Hara H, Fulton N, Yashiro T et al. N-ras mutation: an independent prognostic factor for aggressiveness of papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 1994; 116: 1010-6.
- 45 Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10-year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients *Am J Med* 1981;70:511-518.
- 46 Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma: a population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Result (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997;79: 564-73.
- 47 Grillo HC, Zannini P. Resectional management of airway invasion by thyroid cancer. *Ann Thorac Surg* 1986;42:287-298.
- 48 Anderson PE, Kinsella J, Loree TR et al. Differentiated carcinoma of thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg* 1995; 170:467-470
- 49 Dinneen SF, Valimaki M, Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 1997;80:2268-72.

- ⁵⁰ Maini C.L. Proceedings Book. XVIII IFOS World Congress, Rome 2005.
- ⁵¹ Beenken S, Guillamondegui O, Shallenberger R. et al. Prognostic factors in patients dying of well-differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989; 115:326-330
- ⁵² Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatte E. Survival and causes of death in thyroid cancer: a population based study of 2479 cases from Norway. *Cancer Res* 1991;51:1234-1241.
- ⁵³ De-Groot LJ, Kaplan EL, McCormick M and Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 71:414-424
- ⁵⁴ Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 1997;80(12):2268-72
- ⁵⁵ Bergstrahl EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2041-5.
- ⁵⁶ Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer* 1988;61:1-6.
- ⁵⁷ Pacini F, Cetani F, Miccoli P, et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg* 1994;18(4):600-604
- ⁵⁸ Mazzaferri EL. Thyroid remnant 131-I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7: 265-71.
- ⁵⁹ Wong JB, Kaplan MM, Meyer KB, Pauker SG. Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyroid carcinoma. A decision analytic perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 741-60.

CHIRURGIA DELLE NEOPLASIE EPITELIALI BENIGNE E MALIGNI DELLA TIROIDE

S. Conticello, S. Aversa, C. Ondolo, GL Fadda

INDICE

Introduzione alla chirurgia

Indicazioni
Estensione chirurgica
Classi di rischio
Attualità biologiche

Opzioni chirurgiche

Neoplasie epiteliali benigne
Neoplasie maligne differenziate
Carcinoma midollare
Carcinoma anaplastico
Carcinomi epiteliali rari
Chirurgia tiroidea classica
Tipologie chirurgiche
Preparazione del paziente

Loboistmectomia totale extracapsulare

Complicanze postoperatorie

Considerazioni conclusive

Riassunto

Abstract

Bibliografia

- a) introduzione alla chirurgia
- b) chirurgia tiroidea classica

INTRODUZIONE ALLA CHIRURGIA

Le neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide hanno quale terapia principale ed elettiva il trattamento chirurgico che ha per obiettivo la exeresi del tessuto neoformato, exeresi effettuata con atti chirurgici diversificati in base alla biologia e alla estensione della neoformazione.

La terapia chirurgica, il cui obiettivo è quello di armonizzare un approccio oncologicamente corretto con l'impegno ad evitare complicanze al paziente, è indiscussa, e riscuote unanimità di consensi^(20 21 35 37 51 56 79 93 112 146 147 165 171 174 178 199 209 232 244 245).

Indicazioni

L'indicazione all'approccio chirurgico delle neoformazioni benigne, adenomi e noduli, è ritenuta appropriata nel caso di lesioni uniche o associate a gozzo multinodulare, di dimensioni non inferiori ai 2 cm o causa di sintomi compressivi. Tenendo conto che la valutazione diagnostica di un nodulo, manifestazione anatomica di diverse patologie tiroidee, non può prescindere dal risultato citologico, l'approccio chirurgico della patologia è selezionato grazie al percorso diagnostico ed agli elementi clinico-anamnestici che permettono il sospetto di patologia neoplastica maligna.

L'indicazione e la realizzazione della chirurgia delle lesioni nodulari, nella maggior parte dei casi, è finalizzata ad ottenere una diagnosi istopatologica di lesioni il cui potenziale maligno è conosciuto e largamente documentato⁽³⁵⁾.

E' opportuno tenere presente che l'incidenza del carcinoma tiroideo è del 4-5% nei noduli clinicamente manifesti ed è dell'8-20% nelle casistiche chirurgiche di soggetti operati per nodulo tiroideo^(35 74 139 144 165). In età pediatrica l'incidenza di malignità nei noduli tiroidei è 3-10 volte maggiore rispetto a quella dell'età adulta⁽¹⁸⁹⁾.

In uno studio sulla correlazione tra segni clinici di sospetto e istologia del nodulo viene riportato il riscontro di un nodulo benigno soltanto nel 29% di soggetti con adenopatia cervicale, nel 50% di noduli duri alla palpazione, nel 29% di noduli fissi, nel 17% di paralisi cordale⁽⁸²⁾; rilievi simili seppure in percentuali diverse, possono essere desunti dai dati di uno studio effettuato su una casistica numerosa, dati che misero in evidenza la presenza di noduli benigni nel 66,2% di soggetti con adenopatia latero-cervicale, nel 47% dei casi con paralisi laringea ed inoltre l'assenza di valore predittivo di malignità deducibile dalle dimensioni ecografiche od alla disfunzione ormonale⁽³⁵⁾.

Va altresì sottolineato il fatto che la diagnostica preliminare non è sempre capace di offrire una precisa definizione istopatologica che può essere ottenuta solo in seguito all'esame definitivo; tale difficoltà diagnostica è presente non solo in alcune rare neoplasie tiroidee, ma anche in alcune tra le più frequenti come le neoformazioni follicolari nelle quali preliminarmente è difficile distinguere fra alcune forme benigne e maligne^(12 35 183).

L'indicazione alla tiroidectomia delle neoformazioni maligne accertate o sospette ha consenso unanime, in particolare nei casi di nodulo tiroideo "freddo"

che aumenta di volume nonostante la terapia soppressiva mediante TSH, in soggetti con anamnesi positiva per irradiazione sulla regione cervicale, nei casi di positività per cellule neoplastiche alla FNAB preoperatoria, all'esame istologico estemporaneo o a quello definitivo con successiva radicalizzazione. Il trattamento chirurgico è egualmente necessario in presenza di metastasi locoregionali o a distanza da neoplasie tiroidee e nei pazienti con elevati valori di calcitonina e quadro clinico suggestivo per carcinoma midollare ^(79 147 165 178 245).

Estensione chirurgica

Nonostante i diversi atti chirurgici siano stati da tempo standardizzati e precisati, il tipo di atto chirurgico ha presentato vedute non univoche sulla sua efficacia, spesso vivacizzate da motivazioni contrapposte tra le quali la prolungata sopravvivenza indipendentemente dal tipo di chirurgia effettuato, l'impossibile realizzazione di studi postoperatori randomizzati su soggetti trattati con differenti atti chirurgici, la possibilità di recidiva nei casi sottoposti a chirurgia parziale.

Nel ricordare che nel 1909 Theodor Kocher ricevette il premio Nobel per i suoi contributi nel campo della patologia, fisiologia e chirurgia della ghiandola tiroide, va tenuto presente che la problematica sulla scelta dell'intervento chirurgico, nonostante affrontata da tempo, ha lasciato spazi di aleatorietà o quanto meno spazi di decisioni personali. E' opportuno ricordare che i carcinomi differenziati della tiroide hanno una prognosi favorevole, avendo a 10 anni di follow-up un tasso di sopravvivenza del 90-95% nei soggetti con carcinoma papillifero e dell' 80-85% in quelli con carcinoma follicolare ^(64 141 208).

Anche le linee guida della Consensus Conference del 1988 sul trattamento di carcinomi tiroidei ben differenziati presentano spazi decisionali che, pur indicando la tiroidectomia totale in presenza di neoplasia maligna tiroidea, hanno riconosciuto validità alla emitiroidectomia sia nei carcinomi papillari localizzati a un lobo senza diffusione extracapsulare e adenopatia o con adenopatia omolaterale, sia in quelli follicolari, limitati a un lobo, con scarsa invasione capsulare e privi di adenopatie; in particolare è stato precisato che la radicalizzazione non era necessaria nel caso di carcinoma occulto, riscontrato "incidentalmente" dopo lobectomia per patologia tiroidea benigna di dimensioni inferiori a 1 cm, localizzata centralmente nel lobo, in condizione clinica N0-M0 ⁽²³⁶⁾.

Al riguardo è opportuno tenere presente alcuni aspetti particolari del carcinoma papillifero che fanno comprendere la filosofia conservatrice della terapia chirurgica. Tali caratteristiche peculiari del carcinoma papillifero, neoplasia differenziata più frequente (80%), riguardano il carcinoma microinvasivo, la presenza di adenopatia, la notevole linfonia (178). In particolare il carcinoma occulto o microscopico - dimensioni < 1-1,5 cm, riscontrato nel 5 - 36 % di indagini istologiche seriate di tiroide o di autopsie occasionali -, presenta nel 30% dei casi adenopatie che hanno scarso significato clinico, non manifestando progressione di malattia per diversi anni, né malattia metastatica significativa o morte ^(16 47 84 90 142 187 239 248).

.La presenza di adenopatia metastatica non sembra avere significativa

implicazione prognostica nei riguardi della sopravvivenza, facendo riscontrare scarso incremento del tasso di recidiva soprattutto nei pazienti anziani ^(58 142 186 207). La notevole linfofilia del carcinoma papillifero fa comprendere la frequente presenza di adenopatie cliniche (30%), il rilevante frequente riscontro istologico nei linfonodi regionali (50-80%) e nel lobo controlaterale (80 %), ma viceversa non offre spiegazione sulla scarsa incidenza di malattia clinica del collo (9%) e nel lobo controlaterale (5%); queste caratteristiche della malattia microscopica, probabilmente legate ad una “propria inattività” hanno fatto abbandonare le passate raccomandazioni sull’opportunità allo svuotamento latero-cervicale in soggetti N0 ^(8 137 158 188 229).

Nei riguardi dei carcinomi follicolari, aspetti peculiari presenta il carcinoma di Hürthle, neoplasia di questo gruppo; tali aspetti sono rappresentati sia dalle difficoltà relative alla diagnosi differenziale tra tumori benigni e maligni, sia dagli atteggiamenti controversi relativi alla strategia terapeutica ed al comportamento biologico; ciò in considerazione del fatto che la neoplasia sembra presentare notevole aggressività biologica e scarsa risposta alla terapia adiuvante, diversamente dai carcinomi follicolari. Nel ricordare le difficoltà nella diagnosi differenziale fra i tumori di Hürthle benigni e maligni, difficoltà legate alla non facile definizione relativa alla eventuale invasione vascolare o capsulare, si comprende l’incertezza delle strategie terapeutiche ed inoltre si capisce perché alcuni tumori di Hürthle, quelli considerati benigni, vengono trattati con chirurgia parziale e stretto follow-up post-operatorio e, viceversa, quelli maligni con chirurgia radicale e svuotamento latero-cervicale mono o bilaterale ^(52 76 118 121 143 147 178 219).

Evitando posizioni dogmatiche, e riconoscendo validità alle vedute eclettiche nei riguardi della estensione dell’atto chirurgico, le linee guida, in base alle caratteristiche delle neoplasie, lasciano al chirurgo la possibilità di diversificare il tipo di intervento in presenza di neoplasie benigne e maligne differenziate della tiroide, oppure indirizzano verso l’exeresi totale della ghiandola - T - e della possibile adenopatia - N – come nel caso del carcinoma midollare della tiroide.

E’ opportuno sottolineare che la chirurgia oncologica tiroidea deve essere una “chirurgia radicale” e pertanto rivolta alla asportazione completa della neoformazione indipendentemente dall’istotipo, dalla localizzazione e dalle dimensioni del tumore, ed altresì che l’atto chirurgico radicale minimo, oncologicamente corretto, è quello dell’emitiroidectomia totale e viceversa atti chirurgici più limitati (enucleoresezione, emitiroidectomia parziale, istmectomia) non sono ritenuti oncologicamente corretti e pertanto non accettabili ^(35 147 178).

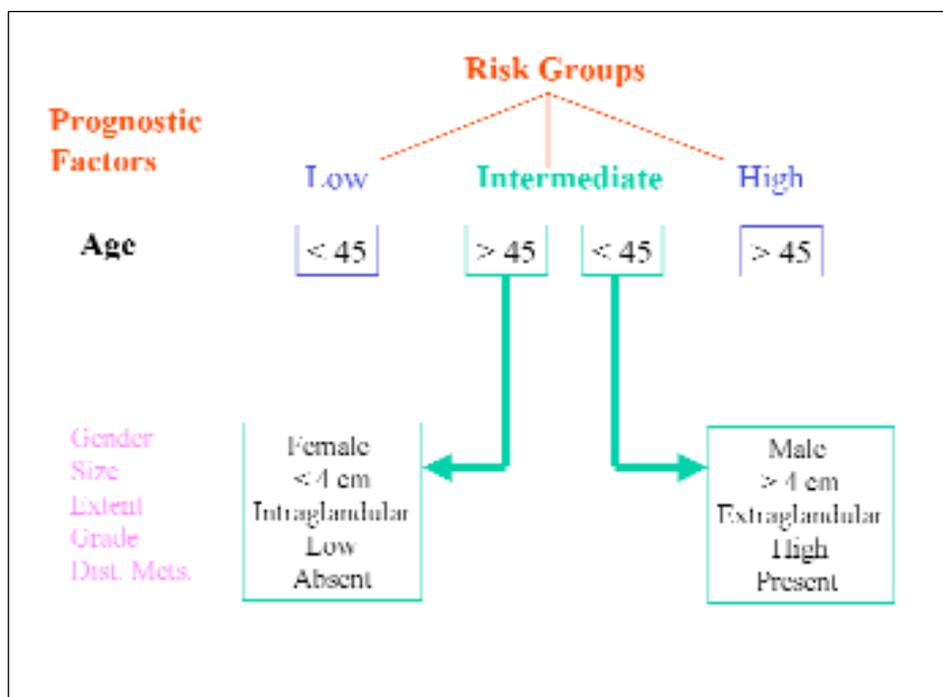
Le opinioni contrapposte sulla terapia chirurgica del carcinoma ben differenziato riguardano quindi l’estensione exeretica del parenchima che può essere totale o quasi totale, (tiroidectomia totale o quasi totale) oppure subtotale, parziale, emitotale (tiroidectomia subtotale, loboistmectomia, lobectomia), estensione che viene praticata in base ai vantaggi e agli svantaggi riscontrati nei diversi atti chirurgici.

Classi di rischio

Un indirizzo ragionato e sempre più accettato sulla scelta dell'atto chirurgico viene favorito dalle indicazioni derivate dalle cosiddette "classi di rischio" dei soggetti affetti da neoplasie tiroidee sulla base di fattori prognostici.

La distinzione in classi di rischio, proposta da Woolner nel 1960 solo in considerazione dell'età e del grado di invasione, è basata su vari fattori prognostici, pressapoco simili nei vari schemi, correlati alle caratteristiche del paziente - età, sesso - e del tumore - dimensione, estensione intra o extra tiroidea, grado istologico - .

Le classi di rischio raggruppano soggetti a rischio basso, intermedio o alto. In particolare sono considerati a basso rischio i soggetti di età inferiore ai 45 anni, di sesso femminile, affetti da neoplasia intraghiandolare inferiore ai 4 cm, con basso grado istologico, assenza di metastasi, e, viceversa, ad alto rischio i soggetti di età superiore ai 45 anni, di sesso maschile, con neoplasia superiore ai 4 cm, extraghiandolare, gradazione istologica alta, presenza di metastasi; soggetti con fattori prognostici compresi tra quelli a basso e ad alto rischio sono catalogati nella classe intermedia. Le classi dei gruppi a rischio sono state visualizzate da Randolph e Shah - 2003 - nel seguente schema.



Tra i diversi schemi proposti e più utilizzati, sono da riportare i seguenti:

AGES (Age, Grade, Extent, Size), AMES (Age, Metastases, Extent, Size), MACIS (Metastases, Age, Compli. resection, Imagination, Size), DAMES (DNA, Age, Metastases, Extent, Size), Indice a punti dell'European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (sesso, istotipo, estensione locale, metastasi a distanza) ^(3 28 29 30 33 78 81 85 87 91 114 140 191 213).

In età pediatrica il carcinoma tiroideo sembra caratterizzarsi per una maggiore aggressività biologica ^(174 189) e pertanto rientra nella classe ad alto rischio.

La stratificazione in classi di rischio offre indicazioni sulla sopravvivenza, permette un trattamento aggressivo più appropriato nei riguardi dei pazienti ad alto rischio e, viceversa, evita un trattamento eccessivo nel gruppo dei pazienti a basso rischio. La chirurgia conservativa – emitiroidectomia - può essere effettuata nei pazienti a basso rischio con risultati, nei riguardi della sopravvivenza, sovrapponibili a quelli ottenuti con chirurgia radicale - tiroidectomia totale - ; viceversa, nei pazienti ad alto rischio è opportuno eseguire chirurgia più aggressiva ^(21 22 30 34 35 40 53 54 147 178 196 210).

Tenendo presente l'impossibilità della previsione nei riguardi del comportamento biologico di una neoplasia nel tempo, la distinzione in classi di rischio è interessante nei riguardi del follow-up e della eventuale decisione sull'impiego di terapia adiuvante, ma non si deve considerare come informazione completa per la scelta dell'atto chirurgico e può essere di difficile inquadramento durante l'intervento tanto da rendere complessa la scelta dell'opzione chirurgica ^(178 245).

Attualità biologiche

L'introduzione evidenzia alcune più precise indicazioni ma non elimina del tutto le visioni contrapposte sulle diverse opzioni chirurgiche per cui sembra opportuno fornire ulteriori dati informativi per potere decidere scelte chirurgiche più mirate.

I risultati favorevoli nel trattamento delle neoplasie benigne e maligne della tiroide sono stati ottenuti anzitutto grazie alla terapia chirurgica e ai progressi chirurgici. Pur considerando le innovazioni nella tecnologia e nelle attrezzature che hanno consentito, oltre all'introduzione di una nuova tecnica chirurgica, quella mini invasiva, una più sicura e precisa esecuzione di alcuni passaggi chirurgici, va sottolineato tuttavia che le tecniche chirurgiche attuali nei più importanti dettagli hanno presentato non rilevanti modifiche per quasi 100 anni ⁽²¹⁾.

L'ulteriore miglioramento dei risultati nei riguardi delle neoplasie benigne e maligne della tiroide è dipeso e dipende dalle diverse valutazioni che accompagnano o seguono la terapia chirurgica, tra cui riteniamo opportuno considerare: la diagnosi precoce del processo morboso in base ai dati delle attività funzionali della ghiandola - captazione dello iodio, ed elaborazione della calcitonina impiegati come bio-marcatori - e a quelli della diagnostica per immagine capace di offrire informazioni sempre più dettagliate e precise; le possibilità offerte dal trattamento medico e radiometabolico post operatorio e, da non sottovalutare, l'utilizzo dei fattori prognostici clinici e anatomo patologici; questi ultimi, permetten-

do la stratificazione dei pazienti, hanno indicato la scelta di opzioni chirurgiche più precise e l'esecuzione di un follow-up più o meno accurato e ravvicinato.

Quanto sopra fa comprendere perché nei riguardi di ulteriori progressi ogni attenzione venga rivolta agli apporti delle ricerche di tipo immunologico e molecolare che, dall'inizio degli anni ottanta, continuano ad offrire numerose informazioni e diverse evidenze sulla cancerogenesi in generale e su quella tiroidea in particolare. La cancerogenesi è un processo multi-step in cui eventi genetici successivi si accumulano e sono capaci di svolgere un ruolo importante nella iniziazione, nella progressione e nella de-differenziazione del tumore^(83,115).

Le neoplasie differenziate della tiroide sembrano costituire un continuum biologico sul quale fattori ambientali immunologici e genetici agiscono provocando la progressione neoplastica, dal carcinoma ben differenziato a quello altamente differenziato, a causa di alterati meccanismi di regolazione della proliferazione cellulare – esaltata attività stimolatoria o ridotta attività del controllo inibitorio -^(166,169).

Dati recenti indicano una probabile sequenza di eventi alla base dell'insorgenza dei tumori della tiroide che sarebbero causati da una successiva, non del tutto precisata, serie di alterazioni geniche capaci di determinare il fenotipo maligno^(166,169). Il carattere monoclonale della maggior parte dei tumori benigni e maligni della tiroide suggerisce che la loro insorgenza e progressione sia da correlare ad alterazioni genetiche che riguardano l'attivazione di un oncogene o la inattivazione di un gene onco-soppressore⁽¹⁵⁶⁾; d'altra parte, numerose anomalie genetiche, mutazioni puntiformi o riarrangiamenti, sono state descritte a livello dei geni RAS, GSP p53, RET, TRK e del gene del recettore del TSH^(163,218).

Anche il microambiente tiroideo gioca il suo ruolo: numerose indicazioni vengono oggi riportate sulla regolazione degli scambi metabolici tra le cellule e il microambiente, sulla disposizione spaziale delle cellule grazie alle molecole di adesione- integrine e ligandi- che vengono espresse, sulle alterazioni dell'angiogenesi che si hanno in presenza di cellule neoplastiche, etc.

In particolare le vie attivate dai fattori di crescita e dai loro recettori sono da ritenere essenziali nelle interazioni fra le cellule cancerose tiroidee e fondamentali per la progressione neoplastica. Alcune di esse sono state identificate quali vie di trasduzione di segnali in grado di modificare il comportamento delle cellule tiroidee trasformate⁽¹⁶⁹⁾.

Nella regolazione della angiogenesi e della tumorigenesi particolare importanza hanno il Fibroblast growth factor - FGF - ed i suoi recettori, la cui aumentata espressione è stata osservata nei carcinomi tiroidei e sembra capace di indurre attività mitogena delle cellule follicolari tiroidee di ratto⁽¹¹⁵⁾.

Il principale recettore segnalatore dell'Epatocyte growth factor - EGF -, MET, è overespresso nel carcinoma papillare. I fattori di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF) e i ligandi – VEGFA,B,C,D- dopo avere legato ii loro recettori, inducono la proliferazione delle cellule endoteliali e/o linfocitarie⁽¹¹⁵⁾.

Particolare interesse viene dato di recente alla matrice extracellulare per la presenza in essa di caderine e di b-catenine che sembrano essere coinvolte nella

progressione dei carcinomi tiroidei; le cellule tumorali sono tenute insieme grazie al contatto diretto intercellulare ed alla adesione con la matrice extracellulare; una riduzione della capacità di adesione è ritenuta un evento promuovente l'invasione tumorale e in grado di incrementare la diffusione metastatica di numerosi carcinomi umani ⁽¹⁶⁹⁾.

Recenti evidenze indicano inoltre che le cellule tumorali prendono avvio da una cellula staminale trasformata capace di auto-rinnovarsi, proliferare e differenziare in una progenie eterogenea con caratteristiche differenti e ben precise. Le cellule staminali tumorali sono state ad oggi identificate all'interno della popolazione neoplastica leucemica (Bonnet), dei tumori della mammella (Al Haji), del sistema nervoso (Singh) e, più recentemente, dell'apparato digerente (De Maria). Evidenze dirette ed indirette, quali ad esempio il carattere monoclonale della maggior parte dei tumori tiroidei o il sommarsi di anomalie genetiche durante la progressione tumorale e l'elevata eterogeneità dei quadri istologici, supportano la presenza di cellule staminali tumorali anche nella tiroide (Conticello C.).

L'identificazione di una popolazione cellulare tumorigenica con caratteristiche di staminalità e la sua analisi molecolare potrebbe comportare importanti implicazioni in ambito terapeutico ma, soprattutto, amplierebbe le nostre conoscenze sui tumori tiroidei. In tal modo l'approccio al trattamento e le indicazioni sulla prognosi diventerebbero una scienza razionale in quanto sarebbe possibile sapere come e quali regimi di intervento avrebbero successo o no.

Numerosi lavori sostengono infine che le alterazioni molecolari debbano rappresentare i marcatori prognostici e devono essere indicati per lo studio di potenziali strategie biologiche per il trattamento dei carcinomi tiroidei ^(42 59 115 169).

Già le strategie terapeutiche in atto per il trattamento di alcune neoplasie tiroidee vengono scelte in questa ottica. In base a tali principi è possibile attuare tiroidectomie profilattiche anche in assenza di supporti clinici, ma in presenza di indicazioni fornite dalla genetica che, mediante l'analisi dell'espressione genica, consente di indagare il profilo di espressione genica e le eventuali anomalie genetiche. La possibilità di sviluppare farmaci indirizzati a contrastare specifici difetti molecolari responsabili della progressione della neoplasia comincia a trovare oggi realizzazione nella cosiddetta "targeted therapy".

In un'era nella quale le conoscenze sulla tumorigenesi permettono sempre più di comprendere le caratteristiche di proliferazione, di differenziamento, di protezione dell'apoptosi, etc, e addirittura di identificare una popolazione cellulare tumorigenica con caratteristiche di staminalità, non può non essere enfatizzata la necessità di proporre nuovi atteggiamenti.

In tale ottica è auspicabile che in futuro possano integrarsi nella fase diagnostica delle neoplasie benigne e maligne della tiroide, i dati offerti dagli attuali mezzi e quelli esaminati dall'indagine di genomica e proteomica, ottenuti dalla moderna tecnologia dei microarray e che tali informazioni siano decisive nella fase terapeutica.

OPZIONI CHIRURGICHE

La scelta dei diversi atti, in passato effettuata in base ai desideri del chirurgo e/o della équipe, è oggi più precisata e indirizzata grazie ai progressi conoscitivi e tecnologici tra cui le acquisizioni sulla tumorigenesi, le ricerche di biologia molecolare, l'accertamento patologico più sicuro grazie alla diagnostica per immagini, le precisazioni documentate sui fattori di rischio grazie a casistiche più indicative, e può essere facilitata nell'opzione chirurgica dalle nuove attrezzature.

L'atto chirurgico elettivo nei riguardi della diversa patologia neoplastica tiroidea trova indicazione nelle caratteristiche peculiari dei diversi tumori. È opportuno pertanto considerare le diverse neoformazioni: neoplasie epiteliali benigne, carcinoma papillare e follicolare, carcinoma midollare, carcinoma indifferenziato o anaplastico, carcinomi epiteliali rari.

a) Neoplasie epiteliali benigne

La mancanza di dati sicuri, nonostante alcuni studi prospettici sull'evoluzione dei noduli tiroidei, aspecifica espressione delle diverse manifestazioni patologiche della tiroide, fa comprendere le motivazioni dell'aumentata richiesta di atti chirurgici per neoformazioni benigne. La preoccupazione psicologica è legata a diverse motivazioni ed in particolare alla presenza di noduli tiroidei clinicamente manifesti nella popolazione, (4-9%), specie nei territori con carenza iodica responsabile di endemia gozzigena e, soprattutto, al riscontro di carcinoma tiroideo nei noduli manifesti con un'incidenza del 5%^(18 46 48 72 73 139 172 230).

Sono da segnalare le difficoltà nel differenziare la patologia neoplastica benigna da quella maligna nonostante i progressi in ambito diagnostico e le novità in campo conoscitivo.

Numerosi studi hanno suggerito l'uso di diversi markers biologici per differenziare l'adenoma follicolare e i noduli adenomatosi dalle neoplasie carcinoma-tose. Tenendo presente che tali ricerche mettono in evidenza differenze tra adenomi e carcinomi, va sottolineato però che tali differenze non sono specifiche. In particolare è stato osservato che l'adenoma follicolare non esprime la P53, il CA 19/9 e mostra bassi livelli di KI - 67 e bcl-2 rispetto al carcinoma follicolare. Inoltre, più del 45% degli adenomi follicolari, in pazienti con storie di esposizione a radiazioni, possono esprimere riarrangiamenti dell'oncogene RET similmente allo 85% dei carcinomi papillari radioindotti^(24 26 15 97 175 178 237).

Il trattamento chirurgico dei noduli benigni è indicato nelle lesioni benigne uniche e in quelle associate a gozzo multinodulare nel caso in cui le dimensioni del nodulo siano superiore a 2cm o se presentano segni di compressione. L'intervento di lobectomia totale con o senza istmectomia è indicato nel nodulo benigno unico, e quello di tiroidectomia totale o quasi totale in presenza di patologia nodulare estesa ad entrambi i lobi^(21 79 166).

L'“albero decisionale” per l'indicazione chirurgica assoluta riguarda i noduli palpabili dei soggetti di sesso maschile di età superiore ai 30 anni, segni clinici sospetti, alterazioni della funzionalità tiroidea, dimensioni superiore a 2 cm, e

i noduli non palpabili che necessitano di un bilancio decisionale complementare; viceversa indicazione chirurgica relativa nei soggetti con noduli inferiori a 2 cm, in assenza di fattori di rischio, antecedenti familiari e pregressa irradiazione cervicale e di noduli con caratteri regolari all' ecografia. ⁽³⁵⁾

La terapia chirurgica deve essere praticata nel nodulo freddo che, nonostante terapia con L-tiroxina, aumenta di volume in modo significativo e in breve tempo (aumento di volume viene considerato fattore di rischio per malignità). L' eventuale intervento chirurgico dei noduli caldi dipende dalla loro dimensione e dalla presenza di tossicosi e va effettuato dopo preparazione con antitiroidei di sintesi fino al raggiungimento di uno stato di eutiroidismo (di recente è stata proposta la alcolizzazione del nodulo allo scopo di determinare necrosi cellulare). In considerazione della non completa rimozione della ghiandola cui fanno seguito con frequenza elevata recidive nodulari (20%), è opportuna la somministrazione di L-tiroxina finalizzata ad avere un livello di TSH circolante ai limiti bassi del normale o subnormale, mentre in caso di tiroidectomia quasi totale è possibile praticare terapia sostitutiva anziché soppressiva ^(144 166).

Da quanto sopra emerge che, pur nella varietà degli atti chirurgici, nei riguardi dell' approccio eseguito non vi sono atteggiamenti contrapposti, mentre, nei riguardi dell' indicazione all' atto chirurgico sono opportune ulteriori precisazioni.

Va anzitutto segnalato che sulla definizione di adenoma follicolare vi sono vedute contrapposte, essendo per alcuni patologi tale definizione limitativa, non essendo facile distinguere noduli iperplastici adenomatosi dagli adenomi, e viceversa per altri patologi la definizione è ampia perché è possibile fare rientrare ogni proliferazione neoplastica ^(4 12 96 116 155 156 182).

E' altresì da tenere in considerazione che l'adenoma follicolare presenta diverse varianti tra le quali l'adenoma trabecolare ialinizzante che offre difficoltà nella diagnosi differenziale con il carcinoma midollare e papillare, anche per le variazioni cito-architettoniche e per il riarrangiamento ret/PTC ^(41 66 128 192).

Diversi elementi clinico – anamnestici del nodulo manifesto fanno intravedere rischi notevoli verso la possibile trasformazione maligna, ed in particolare, presentano rischi significativi i noduli tiroidei manifesti nei maschi di età superiore ai 60 anni e nei bambini e negli adolescenti, nei soggetti con pregressa irradiazione della testa e del collo, in quelli con familiarità per carcinoma midollare e papillare; nei casi che presentano rapido accrescimento del nodulo, specie durante terapia con L -tiroxina o se il nodulo presenta sintomi di compressione o nel caso in cui il nodulo sia palpabile o abbia consistenza dura. Va sottolineato che in presenza di fattori di rischio la chirurgia va considerata anche nel caso in cui la citologia è rassicurante ^(123 222).

Le indicazioni laboratoristiche offrono sicure informazioni solo nei riguardi del carcinoma midollare. In particolare il dosaggio del TSH e degli ormoni tiroidei offre informazioni sullo stato funzionale della tiroide ma non è utile a differenziare il nodulo benigno dal maligno; il dosaggio della tireoglobulina circolante, importante in un soggetto già operato, non offre informazioni sulla natura

benigna o maligna del nodulo; il dosaggio della calcitonina è fondamentale per la diagnosi preoperatoria del carcinoma midollare con un'accuratezza superiore all'esame citologico ^(35 157 162 164 240).

L'accertamento diagnostico del nodulo tiroideo ha l'obiettivo non solo di evidenziare i noduli indirizzati alla chirurgia ma anche di differenziare gli adenomi funzionanti o meno, le cisti tiroidee, i noduli associati ad altre patologie per programmare un appropriato trattamento.

La diagnostica per immagine offre oggi notevole possibilità grazie all'ecografia e alla scintigrafia. L'ecografia (sonde da 7.5 a 11 MHz) permette di distinguere i noduli veri dai pseudonoduli e altresì di precisare le dimensioni, per numerosi AA prive di valore predittivo per malignità (35) e le caratteristiche sulla vascolarizzazione ed invasività, più significative nel fornire informazioni sulla natura benigna o maligna della patologia. I noduli benigni possono essere solidi, cistici o misti. La scintigrafia tiroidea permette di distinguere i noduli funzionanti o caldi (20% dei noduli tiroidei) da quelli non funzionanti o freddi (80%). I noduli freddi possono essere cistici, solidi o misti; in particolare quelli cistici sono prevalentemente benigni e invece quelli solidi o misti possono presentare note di malignità (10%); la scintigrafia tiroidea non va utilizzata nei noduli inferiori ad 1 cm perché non sarebbero visualizzati e nei noduli ecograficamente cistici ^(35 166 181).

L'esame citologico mediante agoaspirazione con ago sottile (FNAB) è opportuno nei noduli di dimensioni superiori ad 1 cm e offre i veri elementi diagnostici, consentendo la diagnosi di natura con elevato grado di sensibilità e specificità ed altresì permette di indirizzare la scelta dell'atto chirurgico. In particolare la FNAB presenta un'accuratezza diagnostica globale superiore al 95% con una sensibilità tra il 45 e il 95% ed una specificità superiore al 95% ^(36 46 72 74 119 123 124 144).

A causa dell'esecuzione della FNAB, specie se ripetuta, alcuni noduli adenomatosi e alcuni adenomi, specie il tipo cellulare di Hürtle, possono mostrare modifiche post FNAB quali, emorragia, fibrosi, proliferazione endoteliale, invasione pseudo vascolare, infarto parziale o totale ^(11 126).

Il patologo gioca un ruolo chiave nella diagnosi, e nel management dei noduli tiroidei perché ha il compito di selezionare i soggetti che necessitano di chirurgia in base al sospetto neoplastico, anche se indeterminato, o alla diagnosi di malignità ottenuta con la FNAB o con la biopsia estemporanea o all'esame istopatologico post-operatorio e infine può indirizzare nei riguardi di una appropriata stadiazione e del management post operatorio ^(2 35 36 126 155 182).

b) Neoplasie maligne differenziate

Le neoplasie ben differenziate, carcinoma papillare e follicolare, rispettivamente il 79% e il 13% dei carcinomi tiroidei⁽¹⁰¹⁾ offrono oggi gli aspetti più controversi nei riguardi della scelta del tipo di chirurgia tiroidea in considerazione dei progressi conoscitivi sulla tumorigenesi, dei nuovi metodi diagnostici biotecnologici ed ecografici e delle nuove tendenze sociali.

Tenendo presente il concetto di radicalità chirurgica, la rimozione totale o parziale della ghiandola tiroide trova giustificazione nei vantaggi e negli svantaggi presenti nelle diverse metodiche che considerano la tiroidectomia totale o quasi totale, opzioni chirurgiche più largamente condivise, in presenza di ogni tipo di neoplasia, e la tiroidectomia subtotale o la loboistmectomia nelle neoplasie a basso rischio ^(21 22 34 37 51 55 100 105 114 117 118 121 125 134 142 147 160 166 176 178 185 219 245 252).

L'importanza della rimozione di residui neoplastici presenti dopo la chirurgia è stato talmente sentito da determinare nel periodo 1970 -1990 un notevole incremento dell'utilizzazione della ablazione metabolica post-operatoria. Tale impiego, in base allo studio su una casistica rilevante di carcinomi papillari della tiroide, non sembra essere giustificato nei carcinomi papillari tiroidei a basso rischio trattati con chirurgia estesa, in considerazione di non evidenti miglioramenti nei risultati ⁽⁹²⁾.

E' opportuno segnalare che la rimozione non radicale di tessuto ghiandolare con conseguenti residui rilevanti, esito di tiroidectomia subtotale, è concordamente ritenuta una exeresi non oncologicamente corretta, e viceversa la presenza di frustoli di tessuto tiroideo sottocapsulare, finalizzati al supporto vascolare di ghiandole paratiroidee o per evitare traumi al nervo ricorrente, essendo i frustoli di tessuto tiroideo al di sotto del nervo, è considerata una chirurgia oncologicamente corretta ^(147 166 178).

Studi retrospettivi hanno documentato l'importanza del tipo di chirurgia iniziale sulla sopravvivenza, risultando una migliore sopravvivenza con la tiroidectomia totale o con la tiroidectomia quasi totale, seguita dal trattamento radiometabolico ^(81 117 125 136 140 168 190 191 224).

Altri lavori, viceversa, hanno evidenziato che il tipo di chirurgia non ha influenza o tutto al più scarsa sulla sopravvivenza globale, sulla recidiva e sulle metastasi a distanza, al follow-up di diversi lustri, nei soggetti trattati con lobectomia o con tiroidectomia totale; in particolare, alcuni A.A. hanno fatto osservare che eventuali effetti benefici riguardano una ridotta percentuale di soggetti (10% - 15%) ^(31 45 54 69 81 89 194 204 206 209 233 243).

La controversia sull'estensione della chirurgia tiroidea in presenza di carcinoma papillare, giustificata dalla natura multifocale e dalla possibile presenza nel lobo controlaterale, non ha risparmiato il carcinoma follicolare, nonostante la caratteristica natura unifocale; nei confronti di questo carcinoma, diversi studi non hanno fornito dati significativi tra effetti benefici sulla sopravvivenza ed estensione chirurgica ^(28 54 224 252).

Nei riguardi della recidiva va sottolineato che la chirurgia più estesa presenta un tasso di recidiva inferiore con percentuali diverse fra i diversi Autori ed in particolare tra il 24% e il 14% dopo tiroidectomia subtotale e, viceversa, tra l'11% e il 2% dopo tiroidectomia totale ^(89 141 184).

Il rischio di recidiva locale sembra aumentare con la chirurgia tiroidea unilaterale rispetto a quella totale e viceversa diminuisce in seguito a chirurgia tiroidea aggressiva ^(14 78 142 186 233). Particolare attenzione viene data alla radicalità chirurgica finalizzata a ridurre le recidive del compartimento centrale dato che la mor-

talità del carcinoma papillare è correlata nel 40 – 50% dei casi alla presenza di malattia in tale compartimento^(44 191 229).

Altri Autori, viceversa, riportano che il tasso di recidiva locale dopo chirurgia parziale nei pazienti a basso rischio presenta scarso rilievo^(31 167 209 229 239 243).

Benché le metastasi a distanza e la malattia invasiva recidivata siano correlati alla prognosi, in base ai dati di numerosi lavori, non sembra che la comparsa di malattia linfonodale regionale abbia un' influenza significativa sulla sopravvivenza ed altresì che la malattia multifocale sia legata alla prognosi^(58 187 204 213).

Tenendo presente che dopo exeresi totale o dopo ablazione radiometabolica dei residui è importante eseguire la scintigrafia totale corporea e utilizzare la tireoglobulina come marker post operatorio, va segnalato che il dosaggio della tireoglobulina viene utilizzato anche in pazienti con residui tissutali, dato che valori elevati indicano la presenza di recidiva^(86 161 177 198).

Va sottolineato che dopo tiroidectomia totale in una percentuale significativa di pazienti è presente tessuto tiroideo residuo – legamento di Gruber, lobo piramidale di Lalouette, parte superiore dei lobi - che richiede l' ablazione radiometabolica^(10 135 178 220).

Chirurgia radicale

La tiroidectomia totale e tiroidectomia quasi totale vengono preferite dalla maggior parte degli Autori per i numerosi vantaggi legati alla più estesa rimozione e per gli scarsi svantaggi. Risultati sovrapponibili a quelli della tiroidectomia totale vengono riportati dagli Autori che preferiscono la tiroidectomia quasi totale per la inferiore incidenza di complicanze sulle paratiroidi e soprattutto nel caso venga eseguita l'ablazione radiometabolica post-operatoria con radioiodio^(3 35 43 53 56 58 79 109 121 136 138 141 166 178 195 201 226 231).

I vantaggi principali con tali approcci chirurgici riguardano:

- a) migliori risultati in termini di sopravvivenza;
- b) morbilità minima grazie alla scarsa incidenza di complicanze chirurgiche;
- c) reinterventi non richiesti, grazie alla pregressa radicalità chirurgica;
- d) inferiore percentuale di recidive;
- e) migliori possibilità di controllo e di terapia radiometabolica postoperatoria (la captazione di radioiodio da parte delle metastasi aumenta per la mancanza di tessuto tiroideo residuo che sarebbe competitivo nella captazione del radiometabolita; la secrezione di ormoni tiroidei da parte del tessuto tiroideo residuo deprime il TSH ipofisario con conseguente riduzione della captazione del radioelemento);
- f) agevolazione del follow-up post operatorio grazie al dosaggio della tireoglobulina (TG) – marcatore tumorale specifico e sensibile – e alla esecuzione della scintigrafia totale corporea con ¹³¹I per la localizzazione di eventuali metastasi (la TG viene prodotta soltanto dal tessuto tiroideo e pertanto è assente dopo tiroidectomia totale; la sua presenza dopo tiroidectomia totale è indicativa di recidiva o metastasi).
- g) necessità di terapia soppressiva con L-tiroxina anche dopo chirurgia non

radicale.

La radicalità chirurgica è opportuna sia per la frequente multicentricità delle neoplasie - 17-80% dei casi - (specie nel carcinoma papillifero, anche nei microcarcinomi e nei pazienti a basso rischio), sia negli istotipi di difficile precisazione istopatologica preoperatoria come ad esempio il carcinoma follicolare a componente trabecolare (in tali neoplasie può avvenire la possibile modifica post operatoria della stadiazione del tumore che da una classe a basso rischio preoperatoria, in base alle precisazioni sull'istotipo, passa ad una classe ad alto rischio con comportamento biologico aggressivo ^(43 44 166 170 195 199)).

La mancanza di tessuto ghiandolare conseguente alla tiroidectomia totale eviterebbe infine la possibile trasformazione dei carcinomi differenziati in carcinoma indifferenziato (1% dei casi); tale trasformazione, in passato ritenuta conseguenza della radioterapia, sembra viceversa priva di tale collegamento, essendo stato documentato che numerosi carcinomi indifferenziati sono associati a pregressa patologia tiroidea ^(60 80 101 145 147 223 241).

La chirurgia radicale presenta però svantaggi legati alle possibili complicanze causate dalla rimozione tissutale. La scarsa morbilità dell'exeresi totale in mano esperte e i vantaggi della rimozione totale non debbono essere utilizzati per mascherare le possibili complicanze chirurgiche la cui presenza è riportata nella maggior parte dei lavori, complicanze soprattutto nei riguardi dei nervi laringeo inferiore o ricorrente e laringeo superiore, nonché delle paratiroidi.

Il tasso di mortalità per tiroidectomia totale, in passato elevato, non ha oggi rilevanza o assai scarsa tanto da non essere riportato ^(35 49 56 67 178); l'incidenza di complicanze sui nervi ricorrenti e sulle paratiroidi viene riportato intorno al 3% soprattutto se l'atto chirurgico viene eseguito da operatori con ampia esperienza ^(8 49 103 122 147 203 226).

In particolare nei riguardi della paralisi del nervo ricorrente, diversi Autori riportano un tasso di complicanze alto sia in soggetti adulti sia in soggetti pediatrici (6% fino al 23%) ^(65 67 98 205), anche se il tasso di complicanze "normali", in mani esperte, sembra oscillare fra l'1 e il 3% ^(35 85 146 147 213). Tassi di complicanze elevati (10%) vengono riportati da diversi Autori sia in soggetti adulti, sia in quelli pediatrici.

Fattori di rischio per l'insorgenza della complicanza sono ritenuti l'esecuzione di exeresi tiroidea bilobare, i reinterventi, la chirurgia per tumori maligni, la riapertura della cervicotomia a causa di sanguinamento, la chirurgia per gozzi retrosternali, l'invasione extratiroidea del tumore e in età pediatrica le ridotte dimensioni delle strutture ^(35 61 94 109 112 147 174 249).

La presenza di paralisi bilaterale con conseguente tracheotomia è stata riportata da Autori esperti nel 2,2 e nel 2,4 % in soggetti sottoposti a tiroidectomia totale ^(44 85).

Il tasso di incidenza di paralisi ricorrentiali sembra essere sottostimata perchè la letteratura non riporta l'esecuzione post-operatoria di esame laringoscopico che documenterebbe la presenza di tale complicanza (6,6%) riconosciuta durante l'atto chirurgico soltanto nell'1,1%. ⁽¹²⁹⁾

Nei riguardi di tali complicanze va sottolineata l'utilità della identificazione e la dissezione del nervo ricorrente, identificazione nella maggior parte dei casi visiva, eventualmente migliorata dall'uso di lenti capaci di ingrandire 2 – 2,5, ma che può essere effettuata grazie al monitoraggio con stimolazione neuroelettrica che in caso di documentato danno neuroprassico del nervo, suggerisce il differimento della rimozione del lobo controlaterale^(178 179). Nei riguardi del monitoraggio è stato evidenziato, grazie alla comparazione fra monitoraggio ed identificazione visiva, che l'identificazione è a favore del dato visivo in quanto il monitoraggio non migliora il tasso di complicanze. Altri Autori viceversa raccomandano l'impiego del monitoraggio per l'identificazione soprattutto nei casi con situazione anatomica complicata da reintervento o nel caso di percorso aberrante del nervo. In età pediatrica va considerata la maggiore delicatezza delle strutture che fa richiedere delicate manipolazioni intraoperatorie e il possibile ricorso a supporti ottici di ingrandimento visuale (Loop-microscopio operatorio) in casi selezionati^(61 174 249).

Nei riguardi della possibile complicanza sulla funzione delle paratiroidi va anzitutto considerata la problematica dell'ipoparatiroidismo post-operatorio che necessita di adeguato monitoraggio giornaliero; ciò in considerazione della somministrazione di calcio e talvolta di vitamina D e di opportuno monitoraggio giornaliero dato che l'ipocalcemia può essere causa di notevoli disturbi fino alla morte e viceversa un eccesso di calcio può comportare danni renali.

Tassi di ipoparatiroidismo temporaneo (durata inferiore a 6 mesi) vengono riportati nel 17-40% di soggetti sottoposti a tiroidectomia totale, tassi di ipoparatiroidismo definitivo sono compresi fra lo 0,67% e il 6,5%^(35 70 130 131 136 147).

Il rischio di ipoparatiroidismo aumenta nell'esecuzione di chirurgia per neoplasia maligna e allorché lo svuotamento è eseguito contemporaneamente alla chirurgia tiroidea.

Tenendo conto del rischio di complicanze è opportuno riportare gli indirizzi di alcune Associazioni Americane; quelli della ATA e AACE raccomandano la exeresi bilobare nel carcinoma papillare della tiroide, e includono la tiroidectomia quasi totale riconoscendo l'incremento del rischio della tiroidectomia totale rispetto alla chirurgia unilaterale^(88 214); le linee guida della Società di Chirurgia e quella della SCCN (National Cancer Center Network) suggeriscono nel carcinoma papillare a basso rischio la loboistmectomia⁽²⁰⁹⁾.

Chirurgia meno estesa

La loboistmectomia viene indicata e ritenuta elettiva nel trattamento dei carcinomi papillari e follicolari ad estensione monolobare, in presenza di fattori prognostici a basso rischio^(31 32 34 54 65 69 79 89 91 100 194 203 204 206 209 210 243 244).

Nel tenere presente che la minima procedura chirurgica radicale è la loboistmectomia perché in caso di necessità alla totalizzazione evita la chirurgia ipsilaterale, va sottolineato che dimezza i rischi di complicazioni postoperatorie quali ipoparatiroidismo e paralisi dei nervi laringei^(35 147 168).

I vantaggi della esecuzione di atti chirurgici meno estesi – loboistmectomia -

sono stati evidenziati da vari Autori e ben precisati da Alcuni ^(35 147 178); in particolare, i vantaggi riguardano :

- a) risultati terapeutici pressoché sovrapponibili a quelli della tiroidectomia totale e con minore rischio di complicanze;
- b) rischio postoperatorio di ipoparatiroidismo pressoché nullo dopo emitiroidectomia, diversamente da quello riscontrato dopo tiroidectomia totale (2-29%);
- c) rischio di lesione ricorrente iatrogena dimezzata con la loboistmectomia;
- d) minore incidenza delle recidive locali nel carcinoma multicentrico bilaterale rispetto a quelle statisticamente attese;
- e) scarse conoscenze nei riguardi del comportamento biologico delle neoplasie occulte fanno ritenere non necessaria l'exeresi del lobo controlaterale.

Nei riguardi dell'estensione chirurgica ha particolare interesse la relazione tra recidiva regionale, sopravvivenza e chirurgia tiroidea iniziale. Una revisione della letteratura ha fatto riscontrare: un tasso di recidiva del 7% nel lobo controlaterale nei soggetti sottoposti a chirurgia tiroidea conservativa; la mortalità non era attribuita alla malattia recidivata nel lobo controlaterale dopo chirurgia conservativa; lo sviluppo di metastasi non sembra essere correlato alla recidiva del lobo controlaterale; la mortalità verificatasi nei pazienti con recidiva locale, non avrebbe potuto essere evitata da una iniziale chirurgia radicale; la recidiva dopo chirurgia conservativa era poco evidente nel lobo controlaterale e interessava i linfonodi latero-cervicali senza alcun impatto sulla sopravvivenza a lungo termine o i linfonodi a distanza con notevole influenza sulla sopravvivenza ^(35 78 167 184 187 239).

Dati favorevoli alla chirurgia conservativa riguardano lo scarso rilievo sul tasso di recidiva locale ^(31 167 209 229 239 243), la non sicura evidenza dell'impatto sulla sopravvivenza da parte della malattia recidiva linfonodale, come pure del legame tra malattia multifocale e prognosi ^(58 187 204 213), ed ancora l'insufficienza dei dati sui benefici offerti dalla rimozione sulla sopravvivenza nel carcinoma follicolare per solito neoplasia unifocale ^(28 224 252).

Contrapposizioni di vedute esistono anche nei riguardi di uno degli argomenti riportati a favore della chirurgia radicale, quello dell'utilità di eseguire la scintigrafia totale e l'impiego della TG come marker post-operatorio, indagini che hanno la necessità di non avere residui di tessuto tiroideo. In contrapposizione a quanto sopra, ricerche hanno permesso di accertare che lo studio della TG è utile anche in pazienti con residui tiroidei e che la presenza di recidiva tumorale veniva annunciata dall'aumento della TG sia nel gruppo sottoposto a chirurgia parziale che in quello sottoposto a chirurgia radicale. Va altresì sottolineato che presenza di residui di tessuto tiroideo possono essere presenti anche dopo chirurgia radicale ^(10 135 161 202 220).

Nei riguardi del comportamento biologico delle neoplasie occulte è opportuno ricordare le vedute contrapposte dato che per alcuni Autori sono accertati in tali pazienti lo sviluppo di recidiva tiroidea, la diffusione loco regionale e a distanza, mentre per altri Autori viene data una evoluzione aggressiva o metastatica ^(16 47 84 90 142 187 239 248). Dati a favore sono quelli che riportano la presenza di micro-

carcinomi occulti, in soggetti morti per patologie non tiroidee, specie in quelli di età superiore ai 40 anni ^(22 159 193 248).

Le problematiche sulla estensione chirurgica e sulla opportunità di un reintervento sono in particolare presenti nei casi in cui l'accertamento istologico di carcinoma viene fatto post-operatoriamente in soggetti sottoposti a lobectomia per neoplasia epiteliale benigna, in tale evenienza viene suggerita la chirurgia radicale in presenza di neoplasia superiore a 1 cm o nel caso in cui la diagnosi evidenzia un carcinoma follicolare, mentre nel caso in cui le dimensioni sono inferiori a 1 cm in presenza di focolai multipli per la frequente presenza di patologia neoplastica nel lobo controlaterale (44%) ^(147 165).

Una sintesi dei numerosi e contrapposti dati della letteratura trova riscontro nelle recenti linee guida per la clinica pratica elaborate nel 2001 dalla AACE/AAES (American Association of Clinical Endocrinologist and American Association of Endocrine Surgeons); queste linee guida raccomandano la lobectomia per noduli tiroidei sospetti (cellule neoplastiche follicolari o di Hürthle alla FNAB), per i carcinomi tiroidei differenziati scarsamente invasivi (< 1 cm) che non si estendono fuori dalla capsula tiroidea; la tiroidectomia totale o quasi totale è indicata nei soggetti ad alto rischio con carcinomi papillari e follicolari, allorché il tumore si estende fuori dalla capsula tiroidea o sono presenti metastasi locali o a distanza. La presenza di adenopatie nei compartimenti centrali o laterali pone indicazione alla loro asportazione con svuotamento latero cervicale modificato funzionale ⁽¹⁾.

c) Carcinoma midollare

La chirurgia radicale della tiroide – tiroidectomia totale -, dei linfonodi del compartimento centrale ed eventualmente di quelli laterocervicali rappresenta la terapia elettiva e precoce del carcinoma midollare, tenendo conto delle possibili limitazioni poste dai criteri di operabilità ^(5 17 43 51 79 109 121 148 219).

Il carcinoma midollare ha una incidenza compresa tra il 3 e 12% dei carcinomi tiroidei, raggiungendo come forma sporadica, cioè non familiare, il 60-70% (148); uno studio su 53.856 carcinomi tiroidei trattati negli U.S.A. fra il 1985 e il 1995 riporta un'incidenza fra 3-5% (101). La prognosi di questo carcinoma è meno favorevole rispetto a quello dei carcinomi differenziati (80-95%), essendo compresa fra il 65 e l'80% ⁽⁶²⁾.

Le linee guida della AACE – AAES nei riguardi del carcinoma midollare sporadico suggeriscono la tiroidectomia totale e la dissezione dei linfonodi del compartimento centrale e lo svuotamento latero cervicale modificato ipsilaterale ⁽¹⁾.

Individuato nel 1959 (Hazard e Coll), il carcinoma midollare, derivato dalle cellule C della tiroide (Williams, 1966), ha nella valutazione della calcitonina il marker tumorale di notevole specificità e sensibilità (Wellis, 1978); la valutazione dei livelli di calcitonina serica, utile alla diagnosi e al follow-up post-operatorio dei carcinomi midollari tiroidei sia sporadici che ereditari, ha fatto riscontrare in diverse ricerche risultati non del tutto univoci; in particolare in alcuni studi nei casi con livello basale di calcitonina superiore a 20 pg/ml venne istolo-

gicamente documentata la presenza di carcinoma midollare nel 96% dei soggetti, mentre in altri studi, nei casi con livello basale superiore a 10 pg/ml, la presenza neoplastica venne riscontrata nel 43% e nell' 11%^(63 75 134).

La predisposizione ereditaria al carcinoma midollare riguarda le sindromi familiari ed in particolare le forme sindromiche (neoplasie endocrine multiple - MEN tipo 2 A e MEN tipo 2B -) e la forma non sindromica (carcinoma tiroideo midollare familiare - FMTC -). (recentemente è stato identificato il carcinoma tiroideo non midollare familiare - FMNTC - che origina dalle cellule follicolari e si caratterizza per una trasmissione genetica autosomica dominante anch'essa nell' ambito dell' oncogene RET)⁽²³⁴⁾. In più del 95% di queste forme è stato riscontrata una mutazione genetica puntiforme del proto-oncogene RET, situato nella regione pericentrometrica del cromosoma 10 (10q 11.2). L' oncogene RET - Rearranged during Transfection - codifica per un recettore trans membrana con attività tirosin-kinasica. In base alla sede della mutazione, localizzata in codoni diversi a seconda della sindrome, è possibile conoscere il diverso grado di malignità che permette di distinguere il carcinoma tiroideo midollare familiare nei gruppi ad alto, medio e basso rischio^(25 77 120 133 235 251).

La terapia chirurgica radicale e quanto più precoce è giustificata dal comportamento biologico aggressivo del carcinoma midollare, spesso multifocale, a rapida diffusione metastatica, per solito poco sensibile alla terapia radiometabolica. Nei soggetti pediatrici, con familiarità per carcinoma midollare, la chirurgia radicale va eseguita non solo in presenza di alterazioni negli esami ematochimici (calcitonina, CEA, etc) o nella diagnostica per immagine, ma anche, pur in assenza di supporti diagnostici, nel caso in cui l' indagine genetica evidenzia le specifiche mutazioni dell' oncogene RET, perché predittive dell' insorgenza di neoplasia maligna^(147 174 189).

L' incidenza dei linfonodi positivi è correlata alla dimensione della lesione primitiva e al tempo della diagnosi; linfonodi positivi sono stati riscontrati soltanto nell' 11% dei pazienti nel caso di tumore più piccolo di 1 cm, mentre la positività aumenta al 60% per neoplasie di 2 cm: ciò fa comprendere perché vi sia l' indicazione allo svuotamento centrale, latero-cervicale e controlaterale⁽⁶²⁾.

La presenza di metastasi a distanza al momento della diagnosi è dipendente dall' inquadramento clinico ed aumenta dal 2 - 3% nei carcinomi midollari non MEN e nei MEN 2 A, al 12% in quelli sporadici e al 20% nei MEN 2 B⁽¹⁴⁸⁾.

Il coinvolgimento dei linfonodi metastatici latero cervicali e le linee guida relative alla dissezione per metastasi palpabili non sono bene stabiliti. Uno studio relativo a pazienti sottoposti a tiroidectomia e svuotamento laterocervicale evidenzia che nei riguardi del giudizio intraoperatorio sulle metastasi intranodali, la sensibilità del chirurgo sarebbe del 64% e la specificità del 71%, facendo così capire l' opportunità dell' esecuzione routinaria dello svuotamento laterocervicale bilaterale funzionale nei pazienti con linfonodi palpabili^(148 153).

La radioterapia e la chemioterapia non sembrano produrre risultati apprezzabili nel carcinoma midollare. In particolare la radioterapia ad alte dosi può comportare effetti collaterali negativi senza sostanziale riduzione sui tassi di recidi-

va. Alte dosi di radiazione sembrano attenuare in qualche modo l'incidenza della recidiva (86% vs 52% a 10 anni), allorché nel post operatorio erano sottoposti a radioterapia⁽¹⁴⁸⁾. Combinazioni chemioterapiche non sempre sono in grado di offrire effetti benefici di rilievo nei riguardi della incidenza^(106 107 132 200).

Infine va segnalata la mancanza di strategie sicure allorché si considerano pazienti con elevazione persistente del tasso di calcitonina basale o stimolato dopo exeresi della patologia macroscopica dato che anche con la dissezione latero-cervicale estensiva il tasso di successo dell'esplorazione chirurgica del paziente con metastasi occulta non è soddisfacente⁽²²⁸⁾.

Va infine sottolineato che il tasso di sopravvivenza dei carcinomi midollari a 5 – 10 anni è aumentato, essendo rispettivamente del 48 e del 12% nelle casistiche degli anni settanta, mentre del 90 e dell'80% in quelle più recenti riportate dalla letteratura⁽⁶²⁾. Sono considerati fattori prognostici favorevoli la giovane età, il sesso femminile, la familiarità, la localizzazione intratiroidea.

La valutazione del gruppo di studio francese dei tumori a calcitonina nei riguardi dei fattori coinvolti nella prognosi dei carcinomi midollari ha evidenziato, in un'indagine su 899 pazienti, che età e stadio hanno scarsa importanza prognostica sulla sopravvivenza, che il tasso di guarigione biochimica prevede una sopravvivenza del 97% a 10 anni e che nei soggetti non guariti la sopravvivenza era ancora buona essendo 80 e 79 % rispettivamente a 5 e 10 anni⁽¹⁵²⁾.

d) Carcinoma indifferenziato o anaplastico

L'atto chirurgico indicato nel trattamento del carcinoma anaplastico, il cui tasso di incidenza è compreso fra il 2 e il 5% dei carcinomi tiroidei^(62 101 238) è di difficile determinazione dato che esso presenta una notevole aggressività e capacità infiltrativa, elevata e rapida mortalità ed altresì, nell'attuazione chirurgica, deve essere adeguatamente valutata la possibile invasione delle strutture extratiroidee (laringe, trachea, ipofaringe ed esofago) e la presenza di eventuali metastasi.

Nel sottolineare che l'obiettivo primario dell'atto chirurgico è la protezione delle vie aeree per consentire la respirazione e delle vie digestive per permettere un adeguato supporto nutrizionale⁽¹⁵⁴⁾ e considerando la frequente presenza di metastasi al polmone, alle ossa, all'intestino^(173 211), è facile desumere le notevoli controversie sull'estensione chirurgica che richiede resezioni molto aggressive^(6 27 60 157 211).

Pur considerando che la terapia chirurgica è nella maggior parte dei casi palliativa, rivolta soprattutto alla tracheotomia e che il periodo di sopravvivenza è di breve durata, non più di 6 mesi, con o senza terapia chirurgica, non può non essere considerata la possibilità in caso di diagnosi precoce di praticare una tiroidectomia totale con intenti curativi^(5 17 27 147 197 219).

E' opportuno sottolineare che l'indagine istopatologica della tiroide ha dimostrato nel restante tessuto una notevole presenza (50-70%) di carcinomi ben differenziati follicolari o papillari, talvolta noduli o noduli adenomatosi, confermando l'impressione clinica che il carcinoma anaplastico possa prendere origi-

ne dai tumori a basso grado ^(110 126 155 182 216).

Nonostante la scarsa prognosi globale (10-15%), appare dai dati che i pazienti con sopravvivenza a lungo termine sono stati sottoposti a rimozione chirurgica totale e terapia post operatoria adiuvante; ed altresì nei sopravvissuti erano presenti solo piccole aree di foci anaplastici nel contesto di un carcinoma ben differenziato ^(80 101 145 223 241).

Numerosi studi retrospettivi hanno cercato di valutare il ruolo della chirurgia associato ad altre terapie adiuvanti anche nel tentativo di migliorare la sopravvivenza (7-12 mesi) ^(27 190). La valutazione di radioterapia accelerata finalizzata a migliorare la risposta locale con una dose di circa 60 Gy documentò, oltre ad un miglioramento rispetto al frazionamento standard, in qualche caso una completa risposta ma anche notevole tossicità con conseguente esofagite e disfagia ⁽¹⁴⁹⁾.

Diversi studi rivolti alla valutazione del controllo locale con radioterapia e chemioterapia concomitante (doxorubicina) e debulking chirurgico hanno documentato risultati dubbi ^(114 221 225).

Nuove modalità terapeutiche sembrano essere intraviste nel prossimo futuro. Effetti citotossici aumentati e una incrementata mortalità cellulare sono state osservate di recente impiegando una combinazione di manumycin e paclitaxel (probabilmente gli inibitori del gruppo FPT – farnesyl protein transferase -, come manumycin, prevengono la crescita grazie al blocco dell'attività dell'enzima ras oncogene) ^(114 221 225 250). Recenti acquisizioni sperimentali indicherebbero che gli inibitori del proteosoma, già validati nei protocolli terapeutici del mieloma multiplo e del tumore del polmone, hanno in vitro una elevata attività citotossica nei confronti del carcinoma anaplastico della tiroide ⁽⁵⁰⁾.

Da quanto sopra emerge che il carcinoma anaplastico necessita di un management multimodale che vede la chirurgia in un ruolo significativo alcune volte, soprattutto in caso di diagnosi precoce e di rimozione completa della neoplasia, e viceversa, altre volte, in un ruolo meno importante nei casi nei quali essa ha finalità di debulking chirurgico, specie se dopo chemioterapia o radioterapia per il controllo locoregionale.

e) Carcinomi epiteliali rari

Entità tumorali di diversa derivazione, varia aggressività, notevole per alcuni, debole per altri, di scarsa o rara incidenza, sono rappresentati da neoplasie con particolari caratteristiche citoarchitettoniche che permettono di distinguere i seguenti carcinomi: squamoso, mucoepidermoidale, mucoepidermoidale sclerosante con eosinofilia, mucinoso, misto midollare e follicolare, a cellule fusate con differenziazione timica, con differenziazione timica.

Il carcinoma squamoso è il più frequente con una incidenza dell'1%. Derivato dal dotto tireoglossale, è molto aggressivo e a prognosi non favorevole con tasso di mortalità superiore al 90% ^(23 34 95 102 104 111 113 121 127 242).. anche con chirurgia aggressiva del T o dell' N e terapia adiuvante radio e chemio terapeutica. La chirurgia risulta in genere esclusivamente palliativa, ed anche la terapia multimodale (chirurgia su T ed N, eventualmente “allargata”, radioterapia transcutanea e

chemioterapia) non sembra incidere significativamente sulla prognosi ⁽¹⁴⁷⁾

Il carcinoma mucoepidermoidale, incidenza 0,5%, si presenta sotto due aspetti, il carcinoma mucoepidermoidale – MEC – e quello mucoepidermoidale sclerosante con eosinofilia – SMECE -. Il primo – MEC –, più frequente nelle donne, si presenta come un nodulo solido tiroideo con aree di formazione cistica somiglia ai carcinoma mucoepidermoidali delle ghiandole salivari e mostra differenziazione squamosa e ghiandolare con produzione di mucina. Molti di questi tumori sono positivi per la tireoglobulina ^(7 13 68 150 180 246). Lo SMECE, simile nella presentazione clinica e biologica al MEC, ha caratteristiche morfologiche e immunostochimiche diverse. Questi tumori sono usualmente negativi per la tireoglobulina e la calcitonina ma viceversa positivi per la citocheratina^(38 71 212 215).

Il carcinoma mucinoso misto midollare e follicolare detto anche insulare sembra essere una variante più aggressiva del follicolare.

I carcinomi a cellule fusate con differenziazione timica, e i carcinomi con differenziazione timica sono simili ai tumori epiteliali del timo e presentano analoghi comportamenti ^(19 39 57 99 108 151 217).

Chirurgia tiroidea classica

Le tecniche chirurgiche finalizzate all'exeresi totale o parziale della tiroide comprendono metodiche cosiddette classiche o tradizionali o a cielo aperto e metodiche video assistite mini-invasive.

Le metodiche chirurgiche a cielo aperto, seppure da tempo codificate in Trattati di Chirurgia Otorinolaringoiatrica e della testa e collo, e in quelli di Chirurgia generale e di Endocrino-chirurgia, cui rimandiamo, meritano una rivisitazione per potere offrire precisazioni recenti, opportune notazioni di problematiche ancora presenti, rilievi utili verso aspetti innovativi.

L'inserimento di tali apporti ci è sembrato opportuno effettuarlo lungo il percorso descrittivo dei principali tempi di esecuzione della chirurgia tiroidea tradizionale. Per rendere più fruibile il percorso testuale, oltre a rimandare ai cenni di anatomia chirurgica presenti nel capitolo di anatomo-fisiologia, abbiamo ritenuto aggiungere disegni schematici di anatomia e di anatomia chirurgica.

Gli atti chirurgici possono riguardare la tiroide, la tiroide e i linfonodi rioscorrenziali-mediastinici e latero cervicali, la tiroide e le strutture vicine; la denominazione dell'atto chirurgico descrive l'estensione della rimozione effettuata sulla ghiandola tiroide. Procedendo da quelli meno estesi a quelli più radicali, vengono distinti i seguenti atti chirurgici, Lobectomia parziale, Istmectomia, Lobectomia, Emitiroidectomia, Tiroidectomia subtotale, Tiroidectomia quasi totale, Tiroidectomia totale con o senza svuotamento dei compartimenti centrale e latero cervicale e Tiroidectomia allargata. In particolare:

- Lobectomia parziale extracapsulare : comporta la rimozione di parte di un lobo e viene eseguita in rari casi. La richiesta di asportazione parziale a carico di uno dei poli grazie alla lobectomia polare o quella di asportazione subtotale di un lobo grazie alla lobectomia subtotale non è una richiesta appropriata e pertanto non accettabile in considerazione dei più frequenti tassi di complicità in caso

di reintervento.

- Istmectomia : la asportazione dell'istmo viene eseguita a scopo biotico (ad esempio per linfoma) o nel caso debba essere eseguita la tracheotomia (ad esempio in presenza di carcinoma anaplastico).

- Lobectomia : ha per oggetto la rimozione totale di un lobo senza la resezione dell'istmo.

- Emitiroidectomia : comporta la resezione di un lobo, della metà dell'istmo e del lobo piramidale.

- Tiroidectomia subtotale : prevede la conservazione di porzioni di tessuto tiroideo sano in un lobo, la parte latero posteriore per alcuni Autori, piccole parti a livello dei poli superiori per altri Autori. Tali frammenti non devono essere confusi con il così detto muro posteriore lasciato a protezione del ricorrente e delle paratiroidi.

- Tiroidectomia quasi totale - near total degli anglosassoni, minimum dei francesi - : prevede la loboistmectomia totale del lobo interessato e la lobectomia quasi totale dell'altro lobo del quale vengono lasciati in situ piccoli frammenti di tessuto tiroideo (< 2 grammi) a protezione delle paratiroidi; questo atto chirurgico presenta minore complicanze chirurgiche e viene più frequentemente eseguita nei centri che praticano l'ablazione del tessuto tiroideo residuo con radioiodio.

- Tiroidectomia totale : ha per oggetto la rimozione totale del parenchima tiroideo realizzando la lobectomia bilaterale e l'istmectomia extracapsulare, non dimenticando l'asportazione della piramide di Lalouette.

- Terapia chirurgica N. : l'esecuzione dello svuotamento profilattico o terapeutico dei linfonodi del compartimento centrale e di quello latero-cervicale ha di solito una programmazione preoperatoria. Non è infrequente però, in caso di riscontro metastatico all'istologico estemporaneo, eseguire l'exeresi tiroidea insieme a quella linfonodale.

Nel rimandare al capitolo relativo alla chirurgia dell'N desideriamo fin da ora sottolineare, in caso di sospetto, l'opportunità di accertare con esame istologico estemporaneo la presenza di eventuali metastasi a livello del compartimento centrale e in caso positivo di eseguire contemporaneamente lo svuotamento del compartimento centrale in considerazione della prognosi infausta in presenza di recidiva a tale livello ^(33,51).

Tiroidectomia allargata. – Le indagini cliniche radiologiche preparatorie consentono oggi di conoscere l'eventuale interessamento delle strutture anatomiche che circondano la tiroide: il trattamento chirurgico iniziale delle neoplasie maligne tiroidee difficilmente pone pertanto il problema di una chirurgia allargata.

Nel sottolineare che l'anatomia oncologica della tiroide è un sistema estremamente fragile e paragonabile a quello dei linfonodi latero-cervicali, in presenza di diffusione extracapsulare si determina l'interessamento delle strutture limitrofe (laringe, trachea o esofago, ricorrenti, muscoli, linfoghiandole) ⁽⁶⁶⁾ e si rende quindi necessario l'allargamento dell'atto chirurgico in modo da eseguire l'asportazione in monoblocco.

La tiroidectomia potrà essere così allargata all'asse laringo-tracheale, a quel-

lo faringo-esofageo, ai piani muscolari sottoioidei (vedi capitolo).

* * *

La conduzione chirurgica deve essere quanto mai attenta, con dissezione meticolosa, con ogni attenzione ai dettagli, avendo una esposizione ottimale del campo mantenuto esangue ^(10 45).

I principi chirurgici, semplici e rigorosi, sono applicabili ai diversi atti chirurgici sulla tiroide, sono stati da tempo codificati e vengono attuati sia nella metodica chirurgica classica, sia in quella mininvasiva recentemente proposta ^(4 8 21 34 38 43 44 53 74 76).

Lo svolgimento metodico dei diversi tempi chirurgici ha particolare importanza nei riguardi dell'insegnamento; la procedura, condotta seguendo una serie di step logici, ordinati e basati sulle conoscenze anatomiche, permette di anticipare o posticipare alcuni tempi rispetto ad altri; i diversi passaggi chirurgici, svolti con adeguata esposizione e campo esangue, hanno in particolare la finalità di evidenziare la ghiandola, di isolarla dai tessuti vicini, di individuare strutture nobili e di preservare la loro funzione, etc ^(9 11 13 14 15 18 19 20 23 25 26 27 28 29 30 32 33 35 40 42 47 50 52 54 56 57 58 59 60 62 65 68).

Preparazione del paziente – Rivestono particolare importanza gli accertamenti su possibili alterazioni della coagulazione, dell'apparato respiratorio e della deglutizione. Uno studio condotto con indagini anamnestico-clinici, e diagnostica per immagini (anamnesi, ispezione, palpazione, laringoscopia per lo studio della motilità cordale, indagine ecografica e scintigrafica, etc) offre i dati per la valutazione loco regionale preoperatoria.

La preparazione va eseguita allo stesso modo di quella per gli interventi chirurgici condotti in anestesia generale.

Pur essendo una chirurgia pulita è opportuna profilassi antibiotica preoperatoria.

Gli approcci chirurgici per le neoplasie benigne e maligne, tranne i casi di patologie disfunzionali, non necessitano di specifica terapia tireostatica preoperatoria.

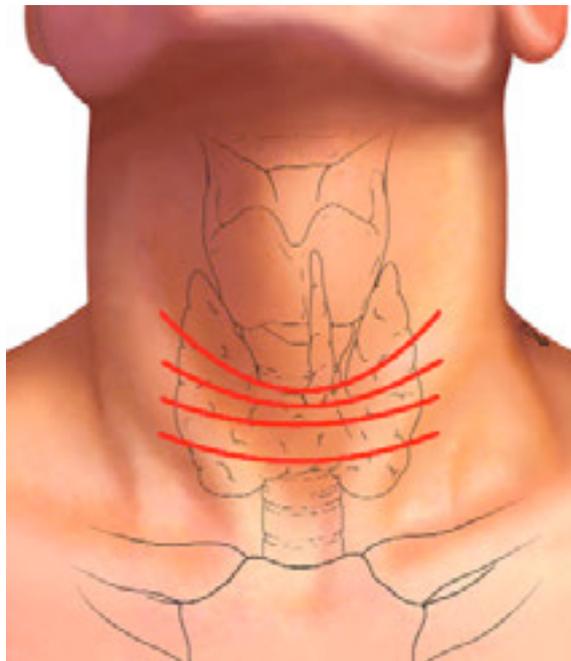
Posizionamento del paziente - Una adeguata posizione del paziente, supino, simmetrico, con il capo retroflesso grazie al sollevamento delle spalle con un rotolo o un cuscino, ha importanza per ottenere l'estensione del capo che permette la estroflessione della ghiandola tiroide dall'imbocco mediastinico. Il letto operatorio viene posizionato in anti-Trendelenburg per favorire una riduzione del sanguinamento.

Anestesia generale – La metodica con intubazione naso o oro-tracheale è quella attualmente preferita per l'esecuzione di chirurgia tiroidea anche se questa può essere eseguita in anestesia locale, oggi effettuata in casi particolari; l'anestesia locale, enfatizzata per la possibilità del controllo intraoperatorio della funzione del nervo ricorrente grazie all'attività fonatoria peroperatoria, non è accettata dalla maggior parte in quanto le variazioni intraoperatorie della voce evidenziano lesioni già presenti nel nervo ⁽⁵¹⁾.

Incisione. – La linea di incisione, simmetrica, disegnata circa 2 cm sopra la forchetta sternale, lungo una piega naturale del collo, poco più in alto nei soggetti a collo lungo alla Modigliani, ha per solito una lunghezza di 5 – 6 cm, potendo arrivare a 8 - 10 cm, e viene tracciata orizzontalmente al centro fra i due sternocleidomastoidei e lateralmente leggermente curvata a livello dei margini degli sternocleidomastoidei. La sezione interessa al centro la cute e il tessuto sottocutaneo, lateralmente anche il muscolo pellicciaio. L'emostasi è praticata con la bipolare per evitare reazioni cicatriziali secondarie. L' incisione può essere estesa verticalmente nel caso si debba procedere alla esecuzione dello svuotamento latero-cervicale.

Scollamento dei lembi. - Eseguito al di sotto del platisma per via smussa con batuffolo montato, con la forcice o con il bisturi, lo scollamento si estende, superiormente, fino all' incisura tiroidea e, inferiormente, quanto necessario; può essere preceduto o meno dalla legatura delle vene giugulari anteriori (la legatura può essere fatta successivamente in caso di rottura) e dalla sezione della fascia cervicale superficiale. La divaricazione dei lembi può essere fatta grazie a bac-khaus, a fili di trazione ancorati al campo operatorio, a divaricatore autostatico.

Esposizione del corpo della tiroide. – Una adeguata esposizione è fondamentale per il successo chirurgico. L' incisione viene eseguita lungo la linea alba, formazione anatomica costituita dalla riunione delle fascie cervicali superficiale e



Linee di incisione

media; la linea alba, superiormente ricercata al di sotto della cricoide ed inferiormente al di sotto dell' istmo sulla trachea cervicale, è aperta almeno dalla incisione tiroidea alla forchetta sternale. La dissezione sotto l' istmo, condotta accuratamente per la presenza del plesso venoso inferiore e per la possibile presenza dell' arteria anonima o dell' arteria ima, permette l'identificazione della trachea - costante orientamento sulla linea mediana - e della guaina peritiroidea. Questo tessuto fibro connettivo lasso fra i muscoli nastriformi e la capsula vera della tiroide circonda lateralmente la tiroide e continua ad avvolgerla in profondità, nella parte postero-mediale, chiamata in questo tratto dagli autori anglosassoni fascia cervicale profonda; in questo ultimo tratto la guaina si ispessisce ed aderisce alla capsula tiroidea, formando il legamento di Berry o legamento laterale interno di Gruber; ulteriore ispessimento si verifica sulla linea mediana della guaina tra istmo ed asse laringo-tracheale dove costituisce il legamento mediale di Gruber che si fissa in alto sulla cricoide tra i muscoli costrittori (legamento sospenditore della tiroide). Il tessuto connettivo lasso della guaina peritiroidea è lateralmente in continuità con il rivestimento connettivale della fascia vascolo nervosa del collo, guaina carotidea, con il quale costituisce il legamento laterale esterno di Sebileau. Aperta la guaina, scivolando fra questa e la capsula propria della tiroide, si espone la ghiandola; l'esposizione è favorita dal sollevamento dei muscoli nastriformi e dello sternocleidomastoideo grazie ai divaricatori di Faraboeuf. La medializzazione del lobo tiroideo permette l'esposizione dello spazio tra la ghiandola e l' asse vascolare giugulo-carotideo e facilita la sezione e la legatura della vena tiroidea media, ancoraggio della ghiandola alla vena giugulare, offrendo la possibilità di poter medializzare ulteriormente i lobi tiroidei fino a visualizzare la fascia prevertebrale. In presenza di piccoli vasi si esegue la cauterizzazione. La manovra viene eseguita bilateralmente, in caso di exeresi bilobare. La sezione dei muscoli nastriformi, a nostro parere non necessaria nella maggior parte dei casi, viene eseguita da alcuni Autori; la sezione, preferibilmente alta, va eseguita nel caso in cui la retrazione laterale dei muscoli nastriformi non permetta un' adeguata esposizione della ghiandola; in ogni caso essa non è causa di perdita di funzione o di inestetismi. In caso di sezione è opportuno fare attenzione all' ansa discendente dell' ipoglosso (penetra nei muscoli tra terzo medio e terzo inferiore), evitando di danneggiarla per le conseguenti alterazioni funzionali dei muscoli. Va segnalata la possibilità che il lobo piramidale possa essere mascherato da una densa fascia sopra la cricoide ed altresì la possibile presenza di linfonodi prelaringei o delfici. La presenza di difficoltà nell'isolamento del piano tra ghiandola e muscoli deve fare considerare la possibilità di infiltrazioni neoplastiche dei muscoli che, in caso di sospetto, dovrebbero essere inclusi nell' exeresi. La retrazione laterale dei muscoli nastriformi e quella mediale della tiroide permettono la completa esposizione della regione tiroidea laterale. La retrazione digitale con garza o con garza montata assicura l'esposizione evitando sanguinamento o rottura capsulare. Esposta la tiroide è buona regola eseguire la palpazione della lesione che consente di aggiungere ulteriori ragguagli al bilancio clinico e paraclinico, utili alla esecuzione della più

appropriata azione chirurgica, tenendo conto che l'estensione dell'exeresi tiroidea dipende dalla patologia presente e dalla opzione programmata.

Loboistmectomia totale extracapsulare : la conduzione dei diversi tempi, anticipati o posticipati a seconda dell'operatore o per eventuali necessità chirurgiche, ha per obiettivo la liberazione dei poli inferiore e superiore della ghiandola, l'individuazione e la dissezione del ricorrente, il reperimento e la preservazione delle paratiroidi, l'exeresi della ghiandola, l'accurata emostasi del campo, il drenaggio e la chiusura chirurgica della ferita.

Liberazione del polo inferiore del lobo tiroideo. – Grazie alla divaricazione ed al sollevamento del polo e dopo sezione e legatura delle vene tiroidee inferiori e delle arteriole (la legatura attenta dei vasi evita emorragie tardive), è possibile la mobilitazione del lobo che può essere lussato dalla doccia tracheo-esofagea: una buona esposizione del triangolo del ricorrente consente una comoda visione del campo nel quale decorre il nervo che può essere facilmente individuato; il nervo ricorrente, a volte superficiale e accollato alla trachea, può presentarsi già diviso a livello dell'arteria tiroidea inferiore e decorrere sotto, sopra o tra le branche dell'arteria. È possibile altresì individuare la paratiroide inferiore che spesso è allocata nel polo inferiore del lobo.

Liberazione del polo superiore del lobo tiroideo. – Il tempo chirurgico della dissezione del polo superiore viene eseguito a seconda dell'operatore, quale tempo iniziale, intermedio o finale. Divaricato lo spazio sterno-tiroideo-laringeo che è in stretto rapporto con i vasi tiroidei superiori e il nervo laringeo superiore, si esegue la sezione e la legatura separata dei rami di divisione della triforcuta arteria tiroidea superiore e delle vene, legatura separata non sempre possibile; la sezione, viene eseguita vicino al parenchima ghiandolare per proteggere il ramo esterno del nervo laringeo superiore la cui visione e l'eventuale stimolazione sono possibili nel 90% dei casi; è opportuno conservare il ramo posteriore della arteria tiroidea superiore per la possibile vascolarizzazione della paratiroide superiore da parte di questa arteria. L'abbassamento e la medializzazione del lobo tiroideo permettono l'individuazione e la dissezione del nervo ricorrente e la ricerca delle paratiroidi.

Dissezione del nervo laringeo o ricorrente – NLR -. – L'individuazione del nervo può avvenire a diversi livelli: a) in basso, all'imbocco del mediastino, in un'area detta triangolo del ricorrente⁽⁴⁸⁾ dove il tronco nervoso è singolo e decorre in un letto soffice; b) a livello medio, all'incrocio con l'arteria tiroidea inferiore – ATI - che, sollevato e medializzato il lobo, può essere osservata sul fondo del campo dove decorre senza componente venosa, in senso latero-mediale, come una salienza biancastra; grazie alla sua pulsazione permette il riconoscimento del nervo e anche della ghiandola paratiroide inferiore; l'arteria può essere incrociata dal nervo avanti, dietro o, se diviso, a forcilla; c) a livello alto, vicino al suo ingresso nella laringe; l'individuazione a tale livello è sconsigliata e deve essere preceduta dalla legatura del polo vascolare superiore.

L'individuazione del nervo va condotta preferibilmente con un batuffolo di garza montato. La dissezione viene favorita dalla divaricazione dell'asse caroti-

do-giugulare. Il nervo decorre a destra obliquamente da fuori in dentro e dal basso in alto fino alla trachea a livello dell'ATI; a sinistra nell'angolo diedro tracheo-esofageo il nervo può essere superficiale, attaccato alla trachea, presentarsi diviso prima di incrociare l'ATI. Il nervo può non ricorrere a destra (1%). Il decorso nella doccia tracheo-esofagea è pertanto più discosto dall'asse tracheo-esofageo a destra e pressoché verticale a sinistra. L'incrocio tra il nervo e l'arteria nello spazio retro tiroideo (delimitato dal legamento laterale di Sebileau e dalla faccia posteriore del lobo tiroideo anteriormente, dall'asse vascolare del collo lateralmente, dalla fascia cervicale profonda posteriormente, dall'asse laringo-tracheale medialmente) può avvenire nel modo più diverso potendo l'arteria decorrere davanti o dietro o, in caso di suddivisione precoce, fra i suoi rami terminali, che possono passare avanti o dietro il nervo ^(5 6 7 63) Vanno ricordati il ramo anastomotico fra il laringeo inferiore e superiore – ansa di Galeno – e quello fra i nervi laringei ricorrenti ⁽⁴⁹⁾. La dissezione, evitata possibilmente in basso prima dell'ATI, prosegue fino all'ingresso del nervo in laringe e viene favorita dalla dissezione del tessuto connettivo sovrastante senza recare danni al nervo; la dissezione condotta in modo atraumatico può a volte presentare difficoltà soprattutto in alto, lungo il tragitto tracheale, specie prima della penetrazione in laringe, allorché il nervo è a contatto con la capsula tiroidea o il legamento di Berry; tale legamento, detto legamento posteriore della tiroide o zona di aderenza, vede camminare il NLR sotto, oppure dentro le sue ali; esso è considerato una condensazione della capsula in questo tratto e può essere infiltrato da tessuto tiroideo; se l'infiltrazione è di una certa entità, simile ad un lobulo, prende il nome di tubercolo di Zuckerkandl ^(5 7 59 74 76). È ovvia l'attenzione da riservare ai vasi che possono essere trattati con lieve compressione di garza o utilizzando la bipolare.

La dissezione atraumatica, tranne casi particolari, è superiore al sistema del monitoraggio che necessita del contatto tra strumento e nervo. Al fine di proteggere la zona di ingresso (circa 1 cm) del nervo ricorrente in laringe e di evitare le legature arteriolari è stato proposto di lasciare un piccolo frammento di parenchima tiroideo a sua protezione, "mini muro" di Demard, soltanto nel lato privo di lesioni neoplastiche (il mini muro non va confuso con il cosiddetto muro posteriore, porzione di ghiandola lasciata con sezione tecnicamente non corretta e pericolosa per il nervo ricorrente e le paratiroidi); a carico del frammento di parenchima sovrastante il nervo l'esecuzione dell'emostasi va eseguita, a distanza, con la bipolare e con molta prudenza, oppure eseguendo legature con filo non riassorbibile 5/0. In caso di mancato riconoscimento del nervo (è opportuno utilizzare supporti ottici capaci di ingrandire 2 – 2.5) se ne suggerisce la ricerca, in allocazione mediale, vicino o sulla trachea, oppure laterale, vicino al nervo vago; va tenuto presente che il nervo può non ricorrere a destra e, in tale evenienza, viene ritrovato sopra l'ATI proveniente dal vago (è un'anomalia che si verifica a destra al di fuori del situs viscerum inversus dato che è legato all'assenza di sviluppo del quarto arco aortico). Nei riguardi dell'arteria tiroidea inferiore, ramo dell'arteria tiro-cervicale (succlavia), va sottolineato che passa posteriormente alla carotide comune prima di raggiungere la faccia posteriore del lobo

tiroideo, e pertanto si comprende la difficoltà del reperimento in caso di revisione del campo operatorio. Va altresì tenuta presente la possibile assenza dell'ATI che viene sostituita dall'arteria tiroidea ima, originata dall'aorta o dall'arteria anonima^(41 68). È opportuno ricordare le possibili alterazioni causate dall'uso di pinze, di coagulatori monopolari e della necessaria prudenza nell'uso del coagulatore bipolare per evitare danni al nervo, di cui vanno rammentate le suddivisioni precoci, le varianti anatomiche, le possibili dislocazioni.

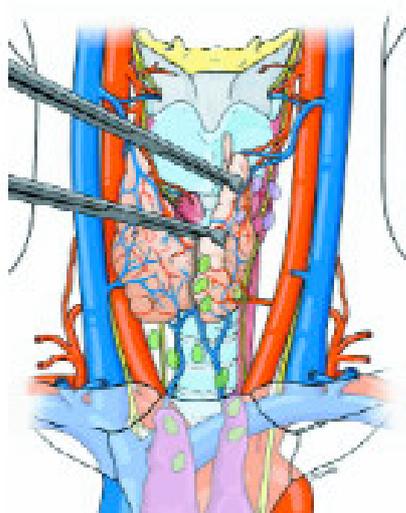
Dissezione del nervo laringeo superiore – NLS -. – Divaricato lo spazio sternotiroideo-laringeo, spazio compreso tra muscolo sternotiroideo, ala della cartilagine tiroidea e polo tiroideo superiore, è possibile osservare il ramo esterno del nervo laringeo superiore oltre all'arteria e alle vene tiroidee⁽⁷⁵⁾; tale ramo, destinato all'inervazione del muscolo crico-tiroideo decorre nel 79% posteriormente al peduncolo ma nei casi rimanenti può incrociare o ritrovarsi tra i rami^(3 16 17 39 52 55 58). La legatura separata delle arterie evita danni al nervo; in caso di non ottimale esposizione del NLS la sezione del muscolo sterno-tiroideo consente un notevole miglioramento.

La preservazione delle paratiroidi – PT -. L'individuazione delle PT, simili a lenticchie di colore giallo senape o bruno-giallastro e di dimensioni mm 5x3x1, irrorate da un proprio ilo vascolare, è legata alla conoscenza della topografia; la preservazione è legata alla esecuzione della dissezione esangue e alle legature dei vasi vicino al parenchima tiroideo; secondo alcuni Autori, l'individuazione e la preservazione sarebbero capaci di ridurre all'1% il rischio di ipoparatiroidismo definitivo quale conseguenza della tiroidectomia; è da tenere presente che l'autotrapianto non ha sicurezza assoluta ma deve essere visto come ultima risorsa.

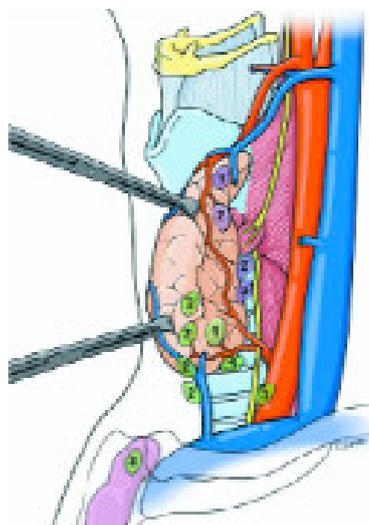
Le paratiroidi sono per solito in numero di quattro, allocate in modo simmetrico (80% per le PTS superiori, 70% per le PTI); è viceversa raro che esse possono essere tre o due ma talora più di quattro (1-5 %); considerando la possibile frammentazione di una ghiandola, nel 13% sono state trovate paratiroidi sovrannumerarie^(1 12 31 69 72).

Le paratiroidi superiori – PTS - , derivate dalla quarta tasca branchiale, emigrate con il complesso laterale della tiroide e delle cellule C, sono situate vicino al piccolo corno della cartilagine tiroide nel 77% dei casi, nel 20% sulla faccia posteriore del polo superiore del lobo⁽⁷²⁾. Nell'1% dei casi la PTS è ectopica, dietro faringe o esofago; talora intratiroidea 1/200⁽⁶⁹⁾ data l'origine comune delle PTS e del corpo ultimo branchiale.

Le paratiroidi inferiori - PTI - ed il timo (la cui discesa comune dei due abbozzi accollati, di derivazione dalla terza tasca branchiale, è documentata dal corno tiro-timico, residuo timico in degenerazione grassa) discendono verso il torace ed hanno una area di dispersione superiore alle PTS; sono allocate nel 43% dei casi dietro o sotto il polo inferiore del lobo tiroideo, nel 40% alla sommità del lobo timico o intratimiche, nel 15% nella massa connettivale para tracheo-esofagea, lungo il ricorrente, con la conseguente difficoltà ad individuarle e a conservarle in caso di svuotamento mediastino-ricorrentiale. Alcune volte sono in posizione ectopica alta, pre-laringea o retro-laringea.



Sede delle paratiroidi secondo le dissezioni cadaveriche di Wang
Paratiroide superiore – 77% sotto piccolo corno cart. tiroide e bordo inf. Costrittore inf; 20% parte post. polo lobo tiroideo; 1% ectopica – retro faringo-esofagea, intratir.
Paratiroide inferiore – 43% intorno al polo inferiore del lobo tiroideo; 40% intratimiche o in cima al polo timico; 15% inserite nel grasso paratracheoesofageo e ricorrentiale; 2% ectopiche



Sede delle paratiroidi secondo le dissezioni chirurgiche di Cannoni
Paratiroidi superiori – PTS, 1: 11%; PTS, 2: 71%; PTS, 3: 17%.
Paratiroidi inferiori – PTI peritiroidee, 1: 20%; PTI, 2: 60% a destra 50% a sinistra; PTI basse ricorrentiali o nel timo, 3: 15% a destra e 23% a sinistra.

Secondo lo studio di Cannoni le paratiroidi superiori sono allocate nell'88% dei casi in un'area di dispersione delimitata, in alto, dal piccolo corno della cartilagine tiroide e dal bordo inferiore del costrittore inferiore della faringe, in basso dal tronco dell'ATI e dalle sue divisioni, in dentro dal bordo postero-interno del lobo tiroideo; in particolare sono situate nella maggior parte dei casi - 71% - vicino al piccolo corno, nel 17% vicino all'ATI. In base al suddetto studio le paratiroidi superiori sono più facilmente reperibili perché meno circondate da grasso.

In base al suddetto Autore le paratiroidi inferiori - PTI - sono allocate, a destra, dietro o sotto il polo inferiore della tiroide - 60% -, a livello della divisione dell'ATI, e nel 25% a livello del timo e nel grasso ricorrentiale nel 15%; a sinistra, la PTI è nel 70% vicino al polo inferiore e intratimiche, o nel grasso ricorrentiale nel 23%; in una percentuale tra il 5% a destra e il 7% a sinistra non sono state visualizzate. Una situazione ectopica delle paratiroidi è presente nell'1,5% dei casi talvolta all'interno della ghiandola tiroide.

Particolare importanza ha la vascolarizzazione delle paratiroidi legata ad un'arteriola proveniente dall'ATI o da un ramo dell'arcata marginale posteriore (arcata di Alsted ed Evans) tesa tra una branca dell'ATI e il ramo posteriore dell'ATS; va tenuto presente che a volte la vascolarizzazione della PTS è assicurata dal ramo posteriore dell'arteria triforcata tiroidea superiore. Va sottolineato che per la preservazione funzionale delle paratiroidi deve essere preferita la legatura mediale dei diversi rami terminali dell'arteria, salvaguardando così l'irrorazione alle paratiroidi: la legatura laterale dell'ATI, più agevole e meno rischiosa è causa di compromissione del supporto vascolare alle paratiroidi; il differente sito di legatura dell'ATI fa comprendere la diversa filosofia chirurgica nel suo periodo storico iniziale ed in particolare per Kocher la legatura laterale, per Halstead quella mediale e per Lahey la resezione sub-totale.

La PTI in posizione bassa intratimica o nel grasso ricorrentiale può essere vascolarizzata da un ramo proveniente direttamente dall'arco aortico e/o dal tronco brachio-cefalico o dalla arteria mammaria interna. Le paratiroidi sono vascolarizzate in due terzi dei casi da due arteriole, nei rimanenti da una arteriola; raramente un'arteriola vascolarizza le due paratiroidi. Poiché la vascolarizzazione delle PTI ha direzione latero-mediale, durante la dissezione delle PTI la legatura o la cauterizzazione deve essere eseguita medialmente alle PTI, a livello della capsula tiroidea; la dissezione dei noduli sulla superficie tiroidea può fare confondere questi con le PTI che vengono individuate in base alla emorragia più cospicua allorché si esegue la dissezione dei noduli.

Tenendo conto che la paratiroide non riceve mai la sua vascolarizzazione dal corpo della tiroide è ovvio dedurre che può essere dissecata previa conservazione del peduncolo vascolare arterioso; va altresì sottolineato che è importante conservare la possibilità di un drenaggio venoso tanto che le ipocalcemie transitorie sembrano essere legate a tale cattivo drenaggio. In tali evenienze è opportuno eseguire sezioni sulla ghiandola per permetterne lo scarico.

Un'adeguata esposizione ha particolare importanza per diverse motivazioni: assicurare un'emostasi perfetta possibilmente con filo non riassorbibile, seguire

la direzione della rete venosa superficiale per conoscere l'ilo vascolare della ghiandola e, in caso di difficoltà, asportare qualche frammento di parenchima rispettando la rete venosa; proteggere la paratiroide con il suo peduncolo dopo la dissezione; proteggere il ramo posteriore dell'arteria tiroidea superiore. Nel caso in cui si abbia difficoltà ad evidenziare la paratiroide dal grasso circostante può essere eseguita una micro biopsia che permette di osservare l'aspetto omogeneo e sanguinante della sezione: il frammento sezionato posto in una capsula con soluzione fisiologica andrà a fondo mentre il grasso si ferma in superficie, o nel caso in cui si fermasse nel mezzo si dovrebbe pensare ad una paratiroide circondata da grasso. In caso di autotrapianto può essere a volte necessario un esame istologico estemporaneo. Va altresì tenuto presente che può a volte esistere confusione con un microcarcinoma differenziato o un microcarcinoma midollare. L'emostasi perfetta del campo operatorio evita il rischio del danno funzionale della paratiroide in caso di ematoma post-operatorio. Il riscontro di un infarcimento evidente dovrebbe far considerare la possibilità di una sezione della ghiandola per consentire il drenaggio.

Le ricerche di Wang e Cannoni permettono di sottolineare la possibilità di un reperimento e conservazione più agevole delle due paratiroidi superiori in considerazione della loro localizzazione in un'area più precisa; ciò non toglie la possibilità di preservazione delle PTI che deve essere perseguita anche nei casi di svuotamento del compartimento centrale o mediastinico.

Asportazione dell'emitiroide. – Il lobo tiroideo liberato dai peduncoli vascolari può essere medializzato sull'asse sagittale mediano grazie a dissezione per via smussa o con forbice delle aderenze con l'asse tracheo-laringeo. Durante tale dissezione ogni salvaguardia deve essere posta alle strutture nervose e ghiandolari che seppure isolate devono essere continuamente osservate per evitare lesioni accidentali. È opportuno sottolineare la particolare attenzione da riservare in alcuni punti dell'exeresi non solo per gli eventuali danni alle strutture nobili ma anche per la difficoltà della rimozione totale del tessuto tiroideo; queste regioni riguardano l'area del legamento di Berry e il tubercolo di Zuckerkandl⁽⁵⁷¹⁾, l'area lungo la piramide di Lalouette⁽⁴⁶⁾, e infine l'area del polo superiore dove possono persistere residui di tessuto in considerazione della legatura mediale dei vasi, quanto più vicina alla tiroide per evitare danni a carico del nervo laringeo superiore⁽¹⁶⁵⁵⁾. Va altresì ricordato che particolare attenzione va posta allo scollamento e alla dissezione del lobo piramidale, operando la dissezione dal piano tiro-cricoideo.

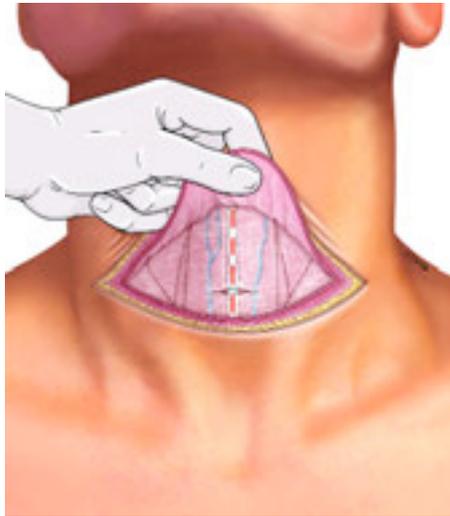
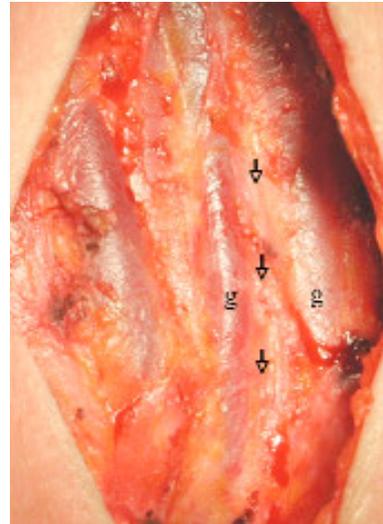


Fig. 1: scollamento dei lembi



g giugulari anteriori
↓ linea alba al centro

Fig. 1a: cervicotomia, scollamento dei lembi cutanei, visualizzazione della linea alba e delle vene giugulari anteriori (la vena giugulare destra ha una vena accessoria)

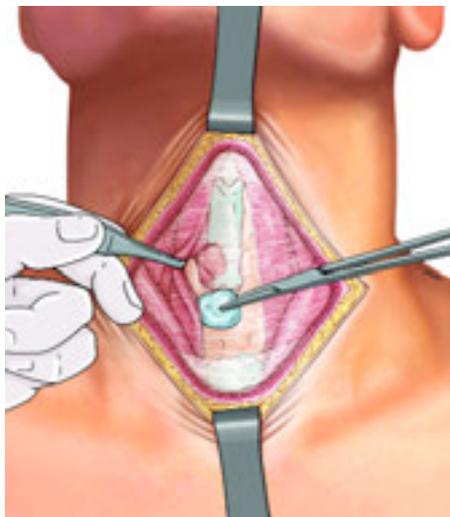
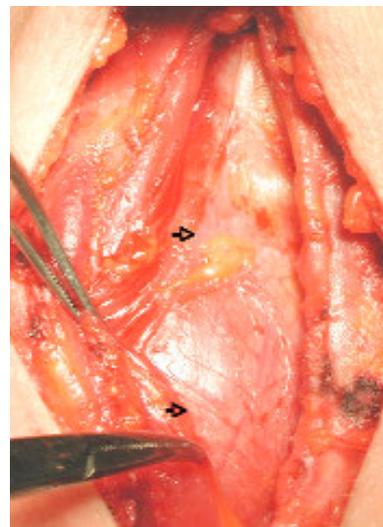


Fig. 2: separazione della fascia e dei muscoli pretiroidei



→ sezione linea alba
separazione muscoli pretracheali

Fig. 2 a: esposizione del corpo della tiroide previa divaricazione dei muscoli pretracheali. Si osserva la sezione della guaina peritiroidea.

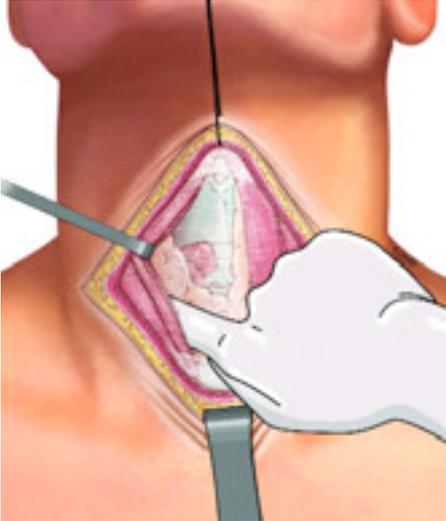


Fig. 3: esposizione corpo tiroide

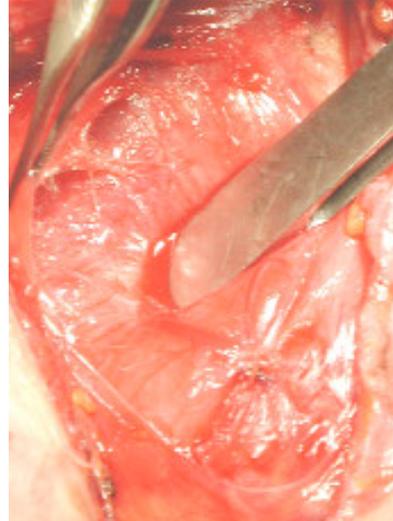


Fig. 3a: lo scollamento della guaina peritiroidea fa osservare la "ragnatela" fra capsula tiroidea e fascia dei muscoli nastroiformi.

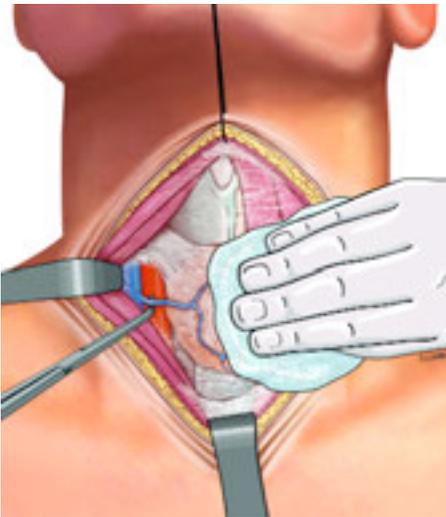
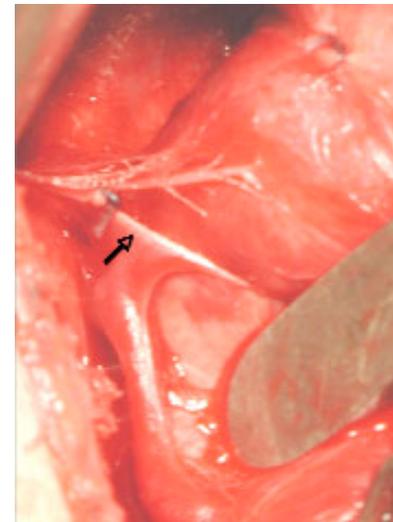


Fig. 4: identificazione e sezione vena tiroidea media



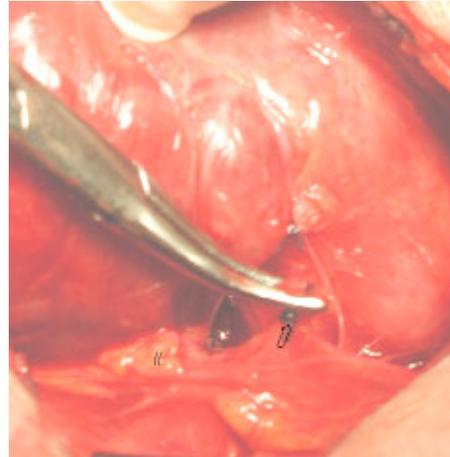
↗ vena tiroidea media

Fig. 4a: vena tiroidea media, sede del deflusso medio fra ghiandola tiroide e vena giugulare interna.



paratiroide inferiore

Fig. 5: divaricato in alto e medializzato il lobo destro è possibile osservare la paratiroide a livello del polo inferiore.



paratiroide inferiore

↗ isolamento vena tiroidea inferiore

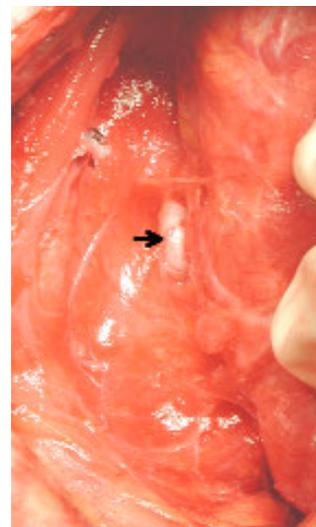
Fig. 5a: liberazione del polo tiroideo inferiore grazie alla sezione e alla legatura delle vene tiroidee.



paratiroide inferiore

* trachea
↗ sezione, legatura vena tiroidea inferiore

Fig. 6: esposizione della trachea: la trachea è repere anatomico basilare lungo il percorso chirurgico.



→ arteria tiroidea inferiore

Fig. 6a: l'arteria tiroidea inferiore è visualizzata grazie alla divaricazione mediale del lobo tiroideo e laterale dell'asse vascolare.

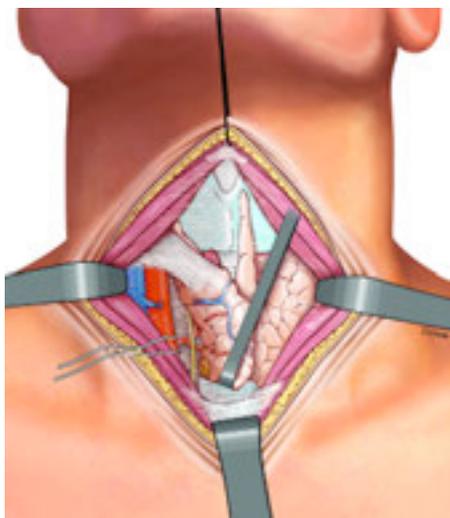
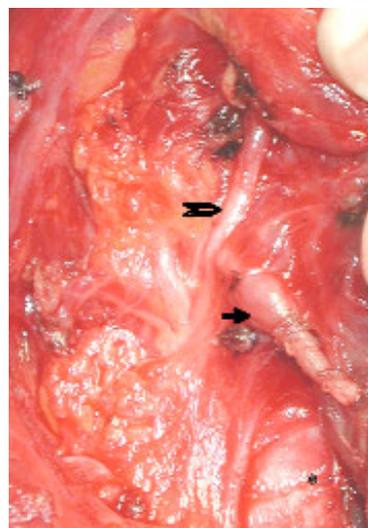


Fig. 7: la divaricazione e il sollevamento del polo inferiore destro permette l'esposizione dell'ATI, della ghiandola paratiroide, del nervo ricorrente.



→ a. tiroidea inferiore
⇨ n. laringeo inferiore

Fig. 7a: l'immagine offre la visione dal basso in alto della trachea, dell'arteria tiroidea inferiore, dell'angolo tracheo-esofageo, del nervo ricorrente che si divide in più rami.

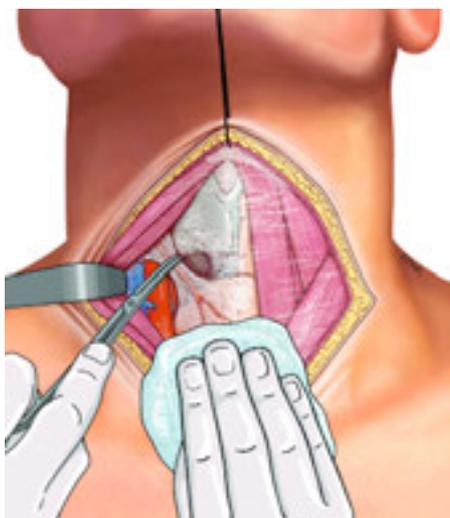
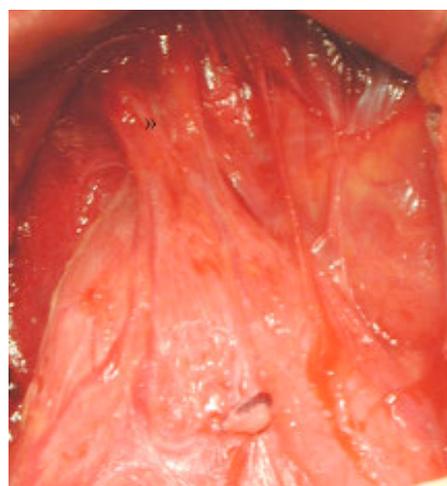


Fig. 8: divaricazione polo superiore ed esposizione ATS e nervo laringeo esterno.



⇨ polo superiore destr.

Fig. 8a: divaricato lo spazio sterno-tiroidolaringeo e portato in basso il lobo tiroideo si osserva il peduncolo vascolare

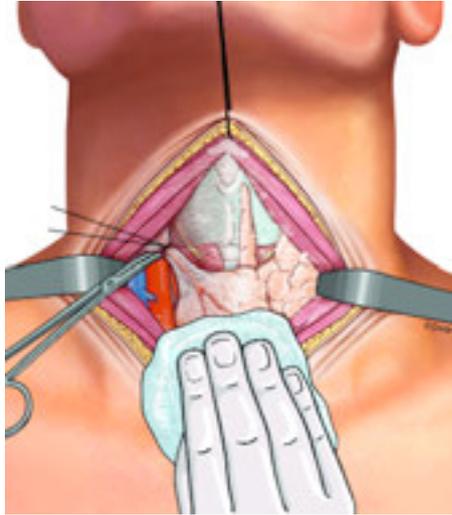
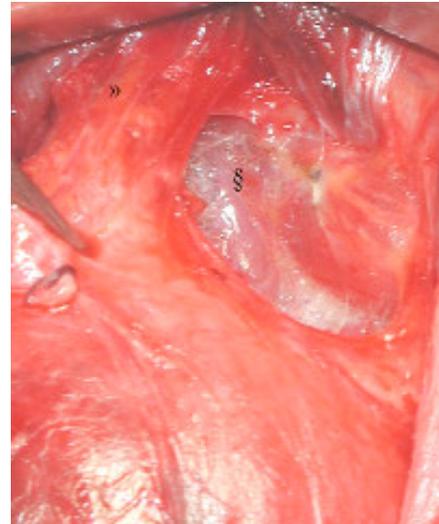
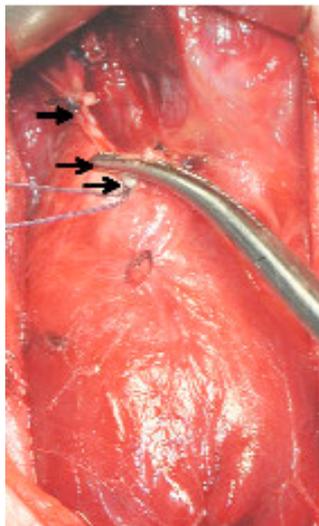


Fig. 9: visualizzazione nervo laringeo superiore e sezione polo vascolare superiore

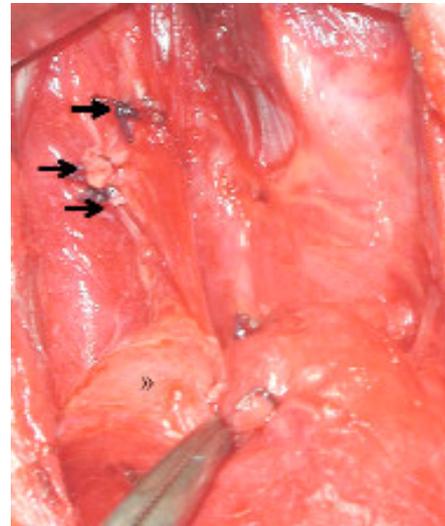


§ spazio cricotiroideo » polo superiore destro
Fig. 9 a: il polo vascolare superiore può essere facilmente divaricato dallo spazio cricotiroideo.



→ isolamento separato dei tre rami dell'a. tiroidea superiore
- ramo posteriore -

Fig. 10: la sezione del polo vascolare superiore deve riguardare i singoli rami per evitare lesioni al nervo laringeo superiore.



» distacco polo superiore destro
> legatura separata dei tre rami dell'a. tiroidea superiore

Fig. 10a: sezionati i rami è agevole la divaricazione del lobo verso il basso.

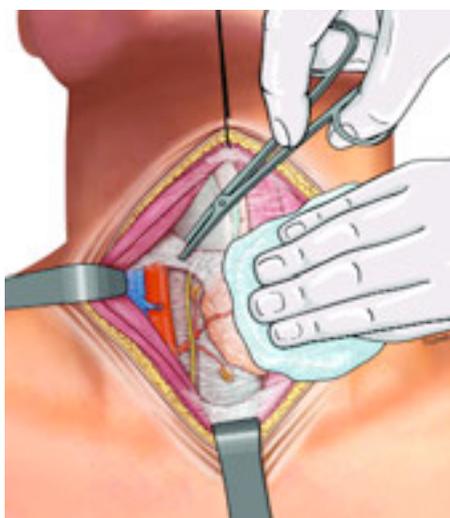
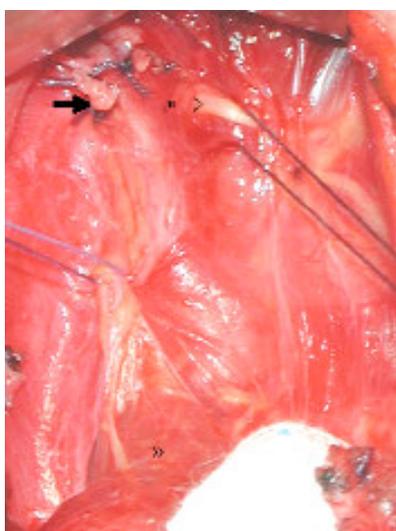


Fig. 11: dissezione legamento di Berry e isolamento nervo laringeo ricorrente.



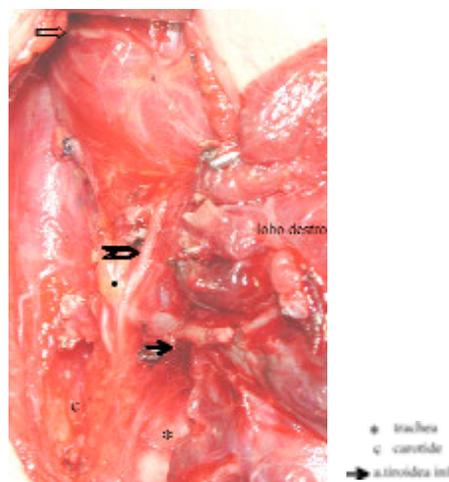
» polo superiore sezionato > a. tiroidea sup. sezionata
 ↳ nervo laringeo superiore

Fig. 11a: visualizzazione del nervo laringeo superiore e dell'ATS in alto, del polo superiore in basso. Sulla destra cricoide e trachea.



↳ nervo laringeo superiore > a. tiroidea sup. sezionata
 » polo superiore sezionato

Fig. 12: l'immagine visualizza in alto il polo vascolare sezionato e il nervo laringeo superiore (filo nero) e più in basso il nervo laringeo inferiore (filo viola).



↳ n. laringeo superiore
 ↳ n. laringeo inf. - ricorrente -
 • paratiroide sup. > a. tiroidea sup. sezionata
 ↳ trachea
 ↳ carotide
 ↳ a. tiroidea inf.

Fig. 12a: visione delle strutture nobili: nervo laringeo superiore in alto, nervo laringeo inferiore con la paratiroide nel suo sfiocamento, più medial. L'ATI; a destra del nervo il legamento di Berry e quindi il lobo tiroideo medial.

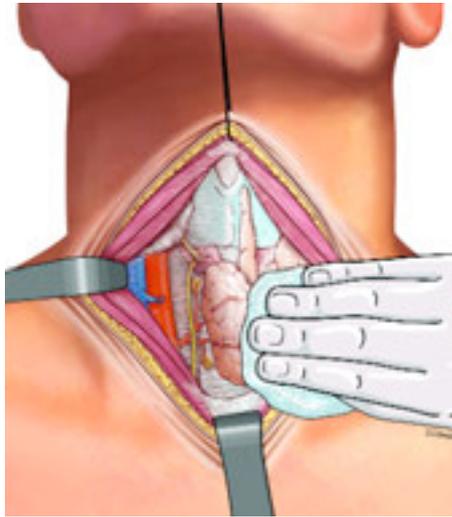
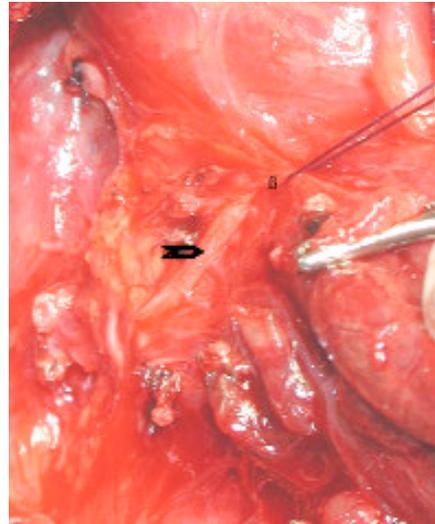


Fig. 13: il lobo tiroideo medializzato permette di osservare le diverse strutture nobili: n. laringeo sup., n. laringeo ric., gh. paratiroidi.



ⓑ visualizzazione ligamento di Berry

Fig. 13a: parte del legamento di Berry, visualizzato dalla seta tra il ricorrente e il lobo tiroideo.



* trachea # paratiroide inferiore
• paratiroide sup. ➔ n. laringeo inf.

Fig. 14: tra la trachea a destra e lo spazio vascolare a sinistra sono evidenziati le gh. paratiroidi superiore e inferiore e il n. laringeo ricorrente.

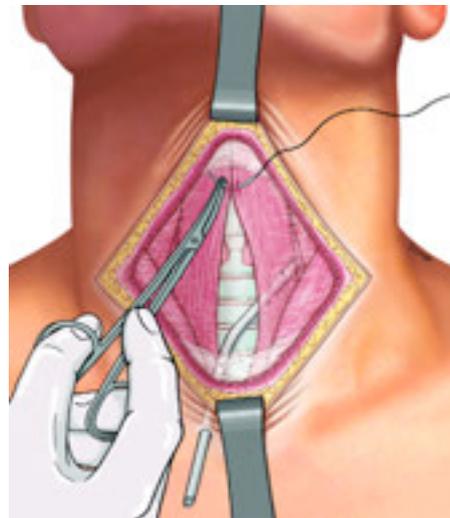


Fig. 14a: drenaggio e sutura dei fasci vascolari.

Istmo. - Può essere diviso nei vari tempi della chirurgia ma non migliora la mobilizzazione del lobo perché questo è ancorato dal legamento di Berry; pertanto la sezione dell' istmo è per solito il tempo finale; la sezione va eseguita alla giunzione con il lobo controlaterale utilizzando catgut cromico 3-0.

Emitiroidectomia controlaterale. - L'atto chirurgico, simile a quanto in precedenza effettuato controlateralmente, non appena viene ultimato, consente l'asportazione di tutta la ghiandola. Particolare attenzione deve essere data al controllo dell' integrità dei nervi laringei, al controllo delle paratiroidi e a quello dell' emostasi, possibilmente facendo aumentare la pressione positiva intratoracica.

In base ai dati pre-operatori e al riscontro per-operatorio si procederà o meno alla esecuzione dello svuotamento dei linfonodi del compartimento centrale e di quello dei linfonodi laterocervicali.

Chiusura della ferita. - Va eseguita dopo un'adeguata verifica di ogni distretto del campo operatorio. Alcuni Autori suggeriscono di posizionare sul ricorrente e sulle paratiroidi sostanze emostatiche a protezione anche del drenaggio di aspirazione; un drenaggio di Redon è posizionato nella cavità operatoria e fatto uscire attraverso la linea mediana tra muscolo e pelle. Eseguita la sutura del piano aponevrotico si ricostituisce la linea alba, previa eventuale ricostruzione dei muscoli nastriformi allorchè sezionati. Sutura del piano sottocutaneo e quindi intradermico. La medicazione non deve essere compressiva.

Decorso post operatorio. - Dopo accurata sorveglianza nella sala di risveglio, il paziente ritorna nel suo letto e viene sottoposto ad adeguata sorveglianza soprattutto nei riguardi della pressione arteriosa, del polso, della medicazione, dell' aspetto della regione cervicale e del drenaggio ⁽²⁴⁾.

La chirurgia tiroidea è considerata "pulita" e pertanto al di fuori della profilassi peroperatoria non è necessaria terapia antibiotica postoperatoria, a meno che l'atto chirurgico sia stato difficoltoso, si sia protratto nel tempo, con manifestazioni emorragiche.

La medicazione, poco compressiva, viene sostituita in prima giornata. Il drenaggio viene asportato in 2°, 3° giornata. Il controllo della calcemia e della fosforemia ha particolare attenzione per potere instaurare nell' immediatezza terapia adeguata.

È opportuna l' esecuzione di laringoscopia specie in presenza di sintomatologia di richiamo.

La dimissione del paziente avviene in 3° e 5° giornata postoperatoria.

La sutura cutanea viene asportata in ottava giornata, momento nel quale il paziente viene informato del risultato anatomico-patologico definitivo e inviato al controllo endocrinologico volto alla verifica della terapia tiroidea sostitutiva. **(vedi capitolo)**

Studi recenti hanno evidenziato la presenza di modifiche vocali indipendenti dal rigore exeretico, in particolare modifiche di un parametro obiettivo sono state riscontrate nel 84% di tiroidectomie prive di complicazioni; tali modifiche solitamente, scompaiono nella maggior parte dei soggetti dopo 3 mesi dall' atto chi-

rurgico. ^(24 67).

Complicanze postoperatorie. – Le complicanze post operatorie vengono divise in precoci e tardive e quest'ultime in transitorie o definitive. Si distinguono altresì in complicanze maggiori o minori a seconda del rischio per la vita o dei danni causati. Le complicanze maggiori post operatorie riguardano l'ematoma compressivo, l'ipoparatiroidismo, le paralisi dei laringei superiore ed inferiore, la lesione del dotto toracico, le lesioni a carico del nervo ipoglossico e del simpatico cervicale, la fistola tracheale o quella laringo-esofagea.

Riteniamo opportuno soffermarci su quelle che hanno maggiore possibilità di rischi o nei riguardi della vita del paziente o sulle attività funzionali.

Ematoma post operatorio immediato rappresenta una complicanza rischiosa per l'insorgenza acuta di difficoltà respiratoria per la quale è necessario la riapertura immediata della ferita, e talora l'esecuzione di tracheotomia (3%) ⁽³³⁾.

L'ematoma può avere insorgenza brusca o nella prima giornata post operatoria. L'esplorazione del campo chirurgico e il controllo attento delle strutture nobili saranno condotti con particolare prudenza e diligenza.

Ipoparatiroidismo è legato alle alterazioni transitorie o permanenti che fanno seguito alle manipolazioni obbligatorie sulle ghiandole paratiroidi o all'interruzione dell'irrorazione arteriosa o del drenaggio che comportano alterazioni funzionali.

Quanto sopra fa capire la possibilità di un ipoparatiroidismo transitorio o definitivo e che la calcemia post operatoria è legata alla esistenza di ghiandole sovranumerarie o ectopiche.

L'assenza di alterazioni funzionali dopo l'esecuzione di loboistmectomia non deve essere considerata come segno di integrità delle paratiroidi disseccate e preservate. La tiroidectomia totale comporta un ipoparatiroidismo immediato intorno al 10% ⁽²²⁾. Senza ritornare sulla incidenza di tale complicanza, va sottolineato che i risultati dell'eventuale trapianto in altra sede delle ghiandole paratiroidi è imprevedibile.

La terapia consiste nell'infusione endovenosa di calcio gluconato.

Paralisi del nervo laringeo inferiore o ricorrente. – La paralisi ricorrentiale bilaterale, oltre ad essere evidenziata dal chirurgo durante l'atto chirurgico, si rende evidente dopo l'estubazione allorché insorge dispnea acuta e tirage. Più difficilmente essa può presentarsi nel decorso post operatorio a causa di alterazioni funzionali dei nervi ricorrenti.

La presenza di paralisi ricorrentiali transitorie (0,8 – 7%) sembra essere più elevata allorché viene eseguito monitoraggio laringoscopico postoperatorio.

La paralisi ricorrentiale, nella maggior parte dei casi unilaterale, allorché evidenziata impone un bilancio foniatrico e una riabilitazione logopedia (vedi capitolo).

Paralisi del nervo laringeo superiore esterno. Le lesioni a carico di questo nervo sono di solito sottovalutate ^(2 37). La sintomatologia è caratterizzata da difficoltà della voce proiettata o allorché si canta o si abusa della voce.

Reinterventi. – L'esecuzione di reinterventi è possibile in presenza delle

seguenti evenienze: radicalizzazione in seguito all'istologico definitivo dopo la loboistmectomia.

L'esecuzione di reinterventi dopo alcuni giorni dal primo atto chirurgico non sembra essere gravata da complicanze maggiori anche se va posta particolare attenzione nei riguardi dell'individuazione e preservazione delle strutture nobili, nervi laringei e paratiroidi.

Considerazioni conclusive

Le problematiche chirurgiche sulla estensione dell'atto, in particolare la discordanza esistente sul tipo di opzione chirurgica, sono supportate da un notevole numero di pubblicazioni e sono soprattutto legate all'elevata incidenza di patologia tiroidea nella popolazione con particolare discrepanza tra patologia sospettata e non obiettivabile e quella manifesta, e al frequente riscontro in essa di neoplasie benigne e maligne tiroidee con caratteristiche diverse e peculiari. Tali caratteristiche, unitamente ad altri fattori – età sesso, dimensioni etc -, permettono una stratificazione in classi di rischio differenti, la maggior parte dei soggetti nella classe a basso e medio rischio, la parte restante in quella ad alto rischio. Le problematiche trovano altresì documentazione nei risultati non dissimili pur eseguendo opzioni chirurgiche differenti; esempi di siffatte situazioni sono nei riguardi della rimozione chirurgica totale la possibile presenza di residui di tessuto tiroideo nei siti anatomici di difficile esplorazione (legamento di Berry, piramide di Lalouette, apice del polo superiore) e, viceversa, nei riguardi della rimozione chirurgica meno estesa lo scarso significato clinico della eventuale presenza di patologia neoplastica microscopica nel lobo controlaterale o nelle linfoghiandole.

Sulla base dei dati e delle esperienze riportate in letteratura il problema dell'opzione chirurgica nella patologia oncologica tiroidea non era stato risolto in modo univoco nei decenni passati (vedi linee guida Consensus Conference 1988 e letteratura - 51 -), né sembra esserlo oggi, come documentato dalle linee guida (AACE/AACS 2001 – ETA e ATA 2006)^(20 57) e dai dati della più recente letteratura^(62 73).

Le linee guida recenti, rispetto a quelle passate, hanno apportato solo modeste modifiche tra cui quella che riguarda l'indicazione alla radicalità chirurgica in presenza di invasione capsulare ed ulteriori precisazioni nei riguardi della dissezione linfonodale.

Invero oggi, seppure non apparentemente rilevanti, esistono progressi che derivano dai dati forniti dalla letteratura: i dati offrono informazioni utili nei riguardi della decisione chirurgica che dovrebbe essere ragionata e personalizzata.

Tenendo conto della diversa prognosi, buona nella maggior parte dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide, neoplasia maligna più frequente, e dei fattori prognostici più importanti – età e adenopatia metastatica - nei riguardi della sopravvivenza e della possibile recidiva, particolare rilievo viene oggi dato alle classi di rischio che dovrebbero suggerire l'estensione chirurgica ed il

follow-up^(62 64).

Tenendo conto dell'importanza di evitare danni transitori o permanenti al paziente - strutture nervose e ghiandole paratiroidi - e in considerazione dello scarso significato clinico della presenza o meno di microcarcinoma nel lobo controlaterale o nei linfonodi, obiettivo fondamentale dell'atto chirurgico è la rimozione delle lesioni macroscopiche della tiroide e dei linfonodi^(62 70). Per limitare possibili danni al paziente, sempre riportati in letteratura, viene suggerito di differire l'estensione chirurgica in presenza di dubbi sulla preservazione funzionale delle paratiroidi o del nervo ricorrente durante l'asportazione dell'emitiroide.

Nel ricordare la necessaria radicalità nell'esecuzione dei diversi atti chirurgici, ma soprattutto in quello monolaterale per evitare reinterventi, una sintesi derivata dalle numerose informazioni della letteratura ed anche in base alle nostre vedute consente di suggerire i seguenti atti chirurgici con le loro indicazioni:

1) — Loboistmectomia nei soggetti affetti da adenomi follicolari o da noduli tiroidei sospetti, e in quelli affetti da carcinomi differenziati scarsamente invasivi, senza invasione capsulare, in assenza di lesioni nodulari nel lobo controlaterale alla palpazione operatoria e in caso di appartenenza alla classe di rischio di basso livello (istotipo papillare monocentrico; diametro < 1 cm; età < 40-45 anni);

2) — Tiroidectomia totale o quasi totale nei soggetti affetti da carcinomi tiroidei, con indicazione ecografia pre-operatoria, con presenza di lesioni nodulari nel lobo controlaterale alla palpazione intraoperatoria, appartenenti alle classi di rischio di livello medio o alto; questa chirurgia più estesa, capace anch'essa di evitare morbilità nei riguardi delle strutture nobili del paziente, finalizzata a migliorare i risultati relativi alla sopravvivenza e alla recidiva, permette un approccio multidisciplinare radicale grazie alla rimozione chirurgica e alla successiva ablazione radiometabolica dei possibili residui tissutali.

La terapia chirurgica, fondamentale nel trattamento delle neoplasie benigne e maligne della tiroide, ha trovato via via aiuto nelle offerte delle innovazioni presentatesi nel tempo, ed in particolare la diagnosi precoce nella identificazione della patologia, l'impiego di terapia post operatoria, l'utilizzazione dei fattori prognostici anatomo patologici e clinici, il recente utilizzo del profilo di espressione genica e di eventuali anomalie genetiche presenti, la possibilità di sviluppare e impiegare targeted therapy.

In tale ottica è auspicabile che in futuro possano integrarsi nella fase diagnostica delle neoplasie benigne e maligne della tiroide, neoplasie con comportamenti biologici diversificati, i dati offerti dagli attuali mezzi e quelli esaminati dall'indagine di genomica e proteomica, ottenuti dalla moderna tecnologia dei microarray e che tale informazione siano decisive nella fase terapeutica consentendo una terapia chirurgico-medica ed un follow-up "personalizzati" alla patologia presente nel paziente.

Riassunto

Le neoplasie benigne e maligne della tiroide hanno nel trattamento chirurgico la terapia principale. La tiroidectomia totale e quella quasi totale sono gli atti chirurgici più eseguiti ma anche la loboistmectomia ha numerosi sostenitori soprattutto in presenza di neoplasie benigne sospette e nei carcinomi differenziati della tiroide.

Le vedute contrapposte sulla estensione degli atti chirurgici non hanno trovato negli studi retrospettivi dati sufficienti a dirimere le divergenze perché essi non hanno permesso una sufficiente valutazione sulla effettiva differenza dei risultati ottenuti da interventi più estesi e interventi meno estesi; esse, in particolare, vengono enfatizzate da vantaggi e svantaggi offerti dalla diversa tipologia chirurgica.

I sostenitori della rimozione più estesa, tiroidectomia totale e quasi totale, riportano risultati più favorevoli nei riguardi della sopravvivenza, delle recidive, e tengono conto delle facilitazioni nei riguardi della esecuzione di test (tireoglobulina) e di indagini (scintigrafia), dell'ablazione radiometabolica post-chirurgica, etc. Viceversa i fautori della rimozione meno estesa riportano una minore incidenza di complicanze, in particolare quelle a carico del nervo laringeo ricorrente, del laringeo superiore e delle paratiroidi.

Gli indici prognostici, grazie alla possibilità di stratificare i soggetti in classi a basso, medio, e alto rischio in base all'età, alle dimensioni tumorali, al grado, alla presenza o meno di metastasi, hanno permesso di indirizzare la pianificazione dell'atto chirurgico facendo preferire atti chirurgici più limitati nei soggetti a basso rischio e viceversa più estesi in quelli ad alto rischio.

In considerazione del fatto che attualmente la recente letteratura poco aggiunge nei riguardi degli indici prognostici, viene sottolineata la necessità di studi prospettici più ampi e multicentrici per avere nuovi apporti nei riguardi del trattamento chirurgico e medico.

Vengono presentate le acquisizioni più recenti sulle attualità della ricerca biologica, essendo oggi intravista la necessità di trovare ulteriori dati utili alla programmazione terapeutica sia chirurgica che medica; è ritenuto infatti necessario aggiungere ai dati dei fattori prognostici anatomo patologici e clinici, quelli dei fattori biologici molecolari, ottenuti grazie al recente utilizzo del profilo di espressione genica ed eventuali anomalie genetiche presenti - indagini di genomica e proteomica grazie alla tecnologia dei microarray - ed infine grazie alla possibilità di sviluppare ed impiegare targeted therapy.

Vengono quindi considerate nei riguardi della diversa patologia neoplastica benigna e maligna le diverse tipologie chirurgiche, specificamente indicate. In particolare:

- la loboistmectomia trova precise indicazioni nei soggetti affetti da adenomi follicolari e da noduli tiroidei sospetti e in quelli affetti da carcinomi differenziati scarsamente invasivi senza invasione capsulare, in assenza di lesioni nodulari nel lobo controlaterale alla palpazione operatoria e in caso di appartenenza alla clas-

se di rischio di basso livello.

- la tiroidectomia totale o quasi totale trova indicazione nei soggetti affetti da carcinomi tiroidei con indicazione ecografica preoperatoria, con presenza di lesioni nodulari nel lobo controlaterale alla palpazione intraoperatoria, appartenenti alle classi di rischio di livello medio o alto; questa chirurgia radicale, capace di evitare morbilità nei riguardi delle strutture nobili del paziente, e di ridurre la morbilità nei riguardi della sopravvivenza e delle recidive, rappresenta un approccio multidisciplinare radicale grazie alla rimozione chirurgica prima e alla ablazione radiometabolica dei possibili residui tissutali.

La tiroidectomia totale e lo svuotamento latero-cervicale hanno indicazione precisa nel carcinoma midollare e nei carcinomi epiteliali rari; difficile determinazione ha l'indicazione dell'atto chirurgico nel carcinoma indifferenziato.

La chirurgia delle adenopatie (N) e la tiroidectomia allargata hanno di solito programmazione preoperatoria.

In merito agli aspetti chirurgici, vengono sottolineati:

- l'importanza e la preferenza della rimozione chirurgica radicale nei diversi atti chirurgici sia quelli monolobari che bilobari, al fine di evitare reinterventi, pur considerando le possibilità dell'ablazione radiometabolica post-operatoria;

- l'adeguata protezione dei nervi laringei e della vascolarizzazione delle paratiroidi grazie alla dissezione capsulare, allorché si legano le diramazioni terminali dei rami arteriosi;

- la finalità protettiva sulle strutture nobili e quella di drenaggio, più che di supporto vascolare del residuo tissutale lasciato nella tiroidectomia quasi totale;

- la particolare attenzione data la preservazione delle paratiroidi fino al possibile autotrapianto nel muscolo sternocleidomastoideo.

È auspicabile in futuro che nei riguardi delle neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide, neoformazioni dai comportamenti biologici quanto mai diversificati, possa avvenire nella fase diagnostica l'integrazione dei dati offerti dai mezzi attuali e di quelli ottenuti grazie alle nuove indagini di biologia molecolare per potere avere così informazioni decisive nella fase terapeutica verso una terapia chirurgico-medica e un follow up ragionato e personalizzato alla patologia presente nel paziente.

Abstract

SURGERY OF THYROID BENIGN AND MALIGNANT EPITHELIAL TUMOURS

The principal treatment of benign and malignant thyroid tumours is surgery. Total and subtotal thyroidectomy are the most frequent surgical treatment in this context, but thyroid lobectomy with isthmectomy also has numerous supporters above all in the presence of suspect benign tumours and in differentiated tumours of the thyroid.

Retrospective studies have not been able to reconcile opposing views as to the extent of surgery because they have not permitted a sufficient assessment of the effective difference in the results between more extensive and less extensive resection; in particular, such studies emphasize the advantages and disadvantages of the different types of surgery.

Supporters of more extensive removal, total thyroidectomy and subtotal thyroidectomy, report results which are more favourable with regard to survival and recurrence rates, and take into account the facilitations with regard to the execution of tests (thyroglobulin), investigative tools (scintigraphy), post-surgical radiometabolic ablation, etc. Vice versa the supporters of less extensive resection report a lower incidence of complications, in particular those regarding laryngeal nerves palsy and postoperative hypoparathyroidism.

The prognostic indexes, thanks to the possibility of sorting patients into low, middle and high risk categories according to age, tumour size, grade and presence or absence of metastases, have enabled surgeons to target the surgical treatment, preferring more limited surgery in low risk subjects and, vice versa, more extensive surgery in those with a high risk.

In consideration of the fact that at present recent literature adds little about prognostic indexes, we stress the need for broad multi-centre prospective studies in order to obtain new information with regard to surgical and medical treatment.

The most recent acquisitions on the present state of biological research are presented, as today we see the need to find further data useful for planning medical and surgical treatment; indeed it is considered necessary to add to the data of the clinical, pathological and anatomical prognostic factors those of molecular biology, obtained thanks to the recent usage of the gene expression profile and of any genetic anomalies that may be present – genomic and proteomic investigations thanks to microarray technology – and finally thanks to the possibility of developing and employing targeted therapy.

The various types of surgery are then considered with regard to the different benign or malignant tumours which are specifically indicated. In particular:

- Thyroid lobectomy with isthmusectomy is precisely indicated in subjects with follicular adenomas and with suspect thyroid nodules and in those with differentiated tumours with minimal invasion without extracapsular invasion, in the absence of nodular lesions in the opposite lobe at operative palpation and if they belong to a low level risk category;

- Total or subtotal thyroidectomy is advisable in subjects with thyroid tumours indicated by a preoperative ultrasound scan, with the presence of nodular lesions in the opposite lobe at intra-operative palpation, belonging to a middle or high risk category; this radical surgery, which is able to prevent morbidity of the noble structures of the patient and to reduce morbidity with regard to survival and recurrence, is a radical multidisciplinary approach thanks to surgical removal – first - and to subsequent radiometabolic ablation of possible tissue residues.

Total thyroidectomy and laterocervical neck nodal excision are specifically indicated in medullar carcinoma and in rare epithelial tumours; in undifferentiated tumours it is hard to determine whether surgery is advisable.

The N surgery and extensive thyroidectomy are usually planned preoperatively.

With regard to the surgical aspects it is necessary to point out:

- the importance of and preference for radical surgical in the various surgical approaches, whether they involve one or both lobes, with the aim of preventing further operations, also when considering the possibility of post-operative radiometabolic ablation;

- the adequate protection of the nerves of the larynx and of the blood supply to the parathyroid glands thanks to capsular dissection when ligating the ends of the artery;

- the aim of protection of the noble structures and that of drainage, more than of vascular support, of the tissue residue left in subtotal thyroidectomy;

- the particular attention devoted to the preservation of the parathyroid glands until their possible autotransplantation in the sternocleidomastoideo muscle.

Benign and malignant epithelial tumours of the thyroid are neoplasms whose biological behaviour is quite diversified. In the future we hope that the integration of the data provided by current means and that obtained thanks to molecular biology (see genomic and proteomic research by means of modern technology by microarray) may take place during the diagnostic phase. It would thus be possible to have information in the therapeutic phase which would be decisive as to the medical and surgical treatment to adopt and for a reasoned and personal follow-up of the patient's disease.

Bibliografia

a) introduzione alla chirurgia

- ¹ AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice:management of thyroid carcinoma. *Endocrine Practice* 2001;7:203-220
- ² Akerman M et al. Sensitivity and specificity of fine needle aspiration cytology in the diagnosis of tumors of the thyroid gland. *Acta Cytol* 1985;29:850
- ³ Andry G, Chantrain G, Van Glabbeke EM, Dor P. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Eur. J. cancer Clin. Oncol.*1988;24:1641-1646
- ⁴ Apel RL et al. Clonality of thyroid nodules in sporadic goiter. *Diagn Mol Pathol* 4 :1995; 113
- ⁵ Appaix A, André P, Gaillard JH, Pinel J, et al. La chirurgie du corps thyroïde (Relazione al Congresso Soc. Francese ORL 1975). Librairie Arnette. Paris ; 1975
- ⁶ Appell R, Tsangaris N, Spiegel J. Radioiodine treated hyperthyroidism and thyroid carcinoma. *Am Surg* 1978;44:537
- ⁷ Arezzo A et al. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland arising from a papillary epithelial neoplasm. *Am Surgeon* 64:307, 1998
- ⁸ Attie JH, Khatif RA, Steckler RM. Elective neck dissection in papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1971;122:464
- ⁹ Attie J.N. Modified neck dissection in treatment of thyroid cancer a safe procedure. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*1988; 24, 315-324
- ¹⁰ Auguste LJ, Attie JN. Completion thyroidectomy for initially misdiagnosed thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23:429
- ¹¹ Baloch ZW, LiVolsi VA. Post FNA histologic alteration of thyroid: revisited. *Am J Clin Pathol* 1999;112:113
- ¹² Baloch ZW, LiVolsi VA. Surgical pathology of the thyroid gland. Cap 31, pagg 392-406. In: Randolph. Saunders. Elsevier Science .Surgery of the thyroid and parathyroid glands;2003
- ¹³ Baloch ZW, Solomon AC, LiVolsi VA. Primary mucoepidermoid carcinoma and sclerosino mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid gland: a report of nine cases. *Mod Pathol* 2000;13:802
- ¹⁴ Bardin E. et al. Microcarcinoma of the thyroid gland : the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer* 1998;83:553
- ¹⁵ Basolo F et al. Apoptosis and proliferation in thyroid carcinoma: correlation with bcl-2 and p53 protein expression. *Br J Cancer* 1997;75:537
- ¹⁶ Batsakis JG, El-Naggar AK, Luna MA. Thyroid gland ectopias. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996;105:996
- ¹⁷ Behars O.H, Kiernan P.D, Hubert P.J. Cancer of the thyroid gland. In: Suen J.Y., Myers E.N. Cancer of the head and neck, pagg 599-632 Churchill Livingstone. New York; 1981
- ¹⁸ Belfiore A, LaRosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbutto C, Vigneti R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992;93:363-9
- ¹⁹ Berezowski K et al. CD5 immunoreactivity of epithelial cells in thymic carcinoma and CASTLE using paraffin-embedded tissue. *Am J Clin Pathol* 1996;106:483
- ²⁰ Blankeship DR, Chin E, Terris D. Contemporary management of thyroid cancer. *American Journal of tology Head and Neck Meicine and Surgery* 2005;26:249-260
- ²¹ Bliss RD, Gauger PG, Delbridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland : surgical anatomy and the importance of technique. *World J Surg* 2000;24:891-897
- ²² Block M.A., Spiegel J.C., Chami R.G. The treatment of papillary and follicular carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol. Clin. North Am* 1990;23:403-411
- ²³ Bosch K1986, Kummer E, Hohmann F. Carcinoma of the thyroglossal duct. *Neth J Surg* 1986;38:36
- ²⁴ Bounacer A et al. High prevalence of activating ret proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation, *Oncogene* 1997;15:1263
- ²⁵ Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN Type 1 and Type 2. *Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5658-5671

- 26 Branet F et al. bcl-2 proto-oncogene expression in neoplastic and non-neoplastic thyroid tissue, *Bull Cancer* 1996;83:213
- 27 Breau RL, Suen JY. Lymphoma and anaplastic carcinoma of the thyroid. Cap 20. pagg 245-252. In: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Randolph, 2003 Saunders. Elsevier Science
- 28 Brennan M.D., Bergstrahl E.J., Van Heerden J.A., Mc Conahey W.M. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clinic Proc* 1991;66:11-22
- 29 Byard., Green S., Dor P. a prognostic index for thyroid carcinoma: a study of the EORTC thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur. J. Cancer* 1979;15:1033-1041
- 30 Cady B. Risk group analysis for differentiated thyroid carcinoma. Cap 17 pagg 219-225. In: *Randolph. Saunders. Elsevier Science .Surgery of the thyroid and parathyroid glands;2003*
- 31 Cady B. et al. Further evidence of the validity of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1985;98:1171
- 32 Cady B. Surgery of thyroid cancer. *World J. Surg.*1981; 5:3-14
- 33 Cady B., Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-953
- 34 Cady B., Rossi R. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1991
- 35 Cannoni M , Demard F. Les nodules thyroïdiens du diagnostic à la chirurgie. *Relaz Soc.. Franc ORL* 1995
- 36 Caraci P., Aversa S., Mussa A., Pancani G., Ondolo C., Conticello S. Role of fine-needle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules. *British Journal of Surgery* 2002; 89:797-801
- 37 Cenci N. *Patologia e chirurgia della tiroide di interesse otorinolaringoiatrico. Relazione Ufficiale XXIII Congresso Naz. A.O.O.I.* 1970. Pacini, 1970
- 38 Chan JK et al. Sclerosing mucoepidermoid thyroid carcinoma with eosinophilia. *Am J Surg Pathol* 1991;15:438
- 39 Chan JKC, Rosai J. Tumors of the neck showing thymic or related branchial pouch differentiation : a unifying concept. *Hum Pathol* 1991;22:349
- 40 Chantrain G., Dor P. Epithélioma différencié de la glande thyroid. Etendue de l'exèrèse chirurgicale en fonction du pronostic de la maladie. In: *Gandon J. Leroux-Robert J.: Les cancers du corps thyroïde.* Masson Ed., Paris, 1985 pagg. 138-145
- 41 Chetty R, Beydoun R, LiVolsi V. paraganglioma-like (hyalinizing trabecular) adenoma of the thyroid revisited. *Pathology* 1994;26:429
- 42 Chung CH, Levy S, Yarbrough WG. Clinical applications of genomics in head and neck cancer. *Head Neck* 2006;28(4):360-368
- 43 Clark O.H. Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann. Surg.*1982;196:361-370
- 44 Clark O.H. Levin K., Zeng Q.H., Greenspan F.S., Siperstein A. Thyroid cancer: the case for total thyroidectomy. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*, 1988;24:305-313
- 45 Clark O.H., Siperstein A.E. Commentary. In: Cady B., Rossi R. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1991.pagg 207-212
- 46 Clark KC et al. Nonoperative techniques for tissue diagnosis in the management of thyroid nodules and goiters. *Semin Surg Oncol* 1991;7:76
- 47 Cohn K., Backdahl M., Forsslund G. Biologic considerations and operative strategy in papillary carcinoma of the thyroid: arguments against the routine performance of total thyroidectomy. *Surgery* 1984;96:957
- 48 Cole WH. Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter. *Semin Surg Oncol* 1991;7:61
- 49 Conley J.J. *Complications of head and neck surgery*. W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1979
- 50 Conticello C, Adamo L, Giuffrida R, et al. Proteasome inhibitors synergize with TRAIL to induce anaplastic thyroid carcinoma cell death. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; feb 27
- 51 Conticello S., *Malattie delle ghiandole tiroide e paratiroïdi.* pagg 618-636 In: Catalano GB, Conticello S, Galletti C, Madonna HT, Ottoboni A, Pignataro O, Puxeddu P, Sartoris A. *Clinica otorinolaringoiatrica.* Monduzzi Editore, 1993

- 52 Cooper D.S., Schneyer C.R. Follicular and Hurthle Cell carcinoma of the thyroid. In: Kaplan M.M. (Ed.): Thyroid carcinoma, Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 1990;19(3): 577-591
- 53 Crile G., Antunez A.R., Esselstyn C.B., Hawk W.A., Skillern P.G. The advantages of subtotal thyroidectomy and suppression of TSH in the primary treatment of papillary carcinoma of the thyroid. Cancer 1985;55:2691-2697
- 54 Cunningham M.P., Duda R.B., Recant W., Chmiel J.S., Sylvester J.A., Fremgen A. Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. Am. J. Surg 1990;160:344-347
- 55 Cushing SL, Palme CE, Audet N, et al. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma. Laryngoscope 2004;114:2110-2115
- 56 Dackiw Alan PB, Clark OH. Bilateral tiroidectomy : indications and technique. Cap. 23, pagg. 284-291. In: Randolph. Saunders. Elsevier Science .Surgery of the thyroid and parathyroid glands;2003
- 57 Damiani S, Filotico M, Eusebi V. Carcinoma of the thyroid showing thymus-like features. Virchows Arch A 1991;418:463
- 58 DeGroot L.J., Kaplan E.L., McCormick M., Straus F.H. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1990;71:414-424
- 59 Delellis RA. Pathology and genetics of thyroid carcinoma. J Surg Oncol 2006;94:662-669
- 60 Demeter JC et al. Anaplastic thyroid carcinoma : risk factors and outcome. Surgery 1991;110:956
- 61 Dralle H, Sekulla C, Haerting J, et al. Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitorino in thyroid surgery. Surgery 2004;136:1310-1322
- 62 Duh QY et al. Medullary tyroid carcinoma : the need for early diagnosis and total thyroidectomy. Arch Surg 1989;124:1206
- 63 Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10, 864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:163-168
- 64 Emmerick G, Duh Q, Siperstein A, et al. Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma. Cancer 1993;72: 3287
- 65 Farrar W.B. Cooperman M., James A.G. Surgical management of papillary and follicular carcinoma of the thyroid. Ann. Surg. 1980;192:701-704
- 66 Fonseca E, Nesland JM, Sobrinho-Simoes M. Expression of stratified epithelial-type cytokeratins in hyalinizing trabecular adenomas support their relationship with papillary carcinomas of the thyroid. Histopathology 1997;31:330
- 67 Foster R.S. Morbidity and mortalità after thyroidectomy. Surg. Gynecol. Obstet 1978;146: 423-429
- 68 Franssila KO, Harach HR, Wasenius VM. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid. Histopathology 1984;8:847
- 69 Fremgen AM et al. Clinical highlight from the National Cancer Databasa 1999. CA Cancer J Clin 1999;49:145
- 70 Fuchsig P., Keminger K. Chirurgia della tiroide e delle ghiandole accessorie. In: Nauman H.H. Chirurgia della testa e del collo. Casa Ed. Ambrosiana. Milano 1978. pagg 355-406
- 71 Geisinger KR et al. The cytomorphologic features of sclerosing mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland with eosinophilia. Am J Clin Path 1998;109:294
- 72 Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. May Clin Proc 1994;69:44
- 73 Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocrinol Metab Clin North Am 1997;26:777
- 74 Gharib H. , Goellner JR. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland. Cap 12. In: Randolph. Saunders. Elsevier Science .Surgery of the thyroid and parathyroid glands;2003
- 75 Gibelin H, Essique D, Jones C, et al. Increased calcitonin levels in thyroid nodules without medullary carcinoma. Br J Surg 2005;92:574-578
- 76 Gillenwater AM, Steven IS, El-Naggar AK, Goepfert H. Hurthle cell carcinoma of the thyroid. Cap 18. pagg 227-231. In: Randolph. Saunders. Elsevier Science .Surgery of the thyroid and parathyroid glands;2003

- 77 Gimm O, Ukkat J, Niederle BE, et al. Timing and extend of surgery in patients with familial medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia 2A-related RET mutations not affecting codon 634. *World J Surg* 2004;28:1312-1316
- 78 Grant C.S., Hay I.D., Grough I.R., Bergstralh E.J., Goellner J.R., Mc Conahey W.M. Local recurrence in papillary thyroid carcinoma : is extent of surgical resection important? *Surgery*, 1988;104: 954-962
- 79 Guerrier B, Zanaret M, Le Clech G, Santini J. *Chirurgie de la thyroïde et de la parathyroïde. Les monographies amplifon. Edition 2006*
- 80 Hadar T et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:511
- 81 Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2005;12:81-89
- 82 Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay Claasen H, Hermans J, van de Velde CJ. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990;150:113-1088
- 83 Hanahan D, Weinberg R. The hallmarks of cancer. *Cell*, Vol 100,2000;57-70
- 84 Harasch HR., Franssila KO., Wasenus VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid: a “normal” finding in Finland: a systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56:531
- 85 Harness JK et al. Total tiroidectomy : complications and technique. *World J Surg* 1986; 10:781
- 86 Harvey RB. et al. The measurement of serum thyroglobulin is of value in detecting tumor recurrence following treatment of differentiated thyroid carcinoma by lobectomy. *Br J Surg* 1990;77:324
- 87 Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993;114:1050-1057
- 88 Hay ID, Feld S, Garcia M. AACE clinical practice guidelines for the management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 1997;3:60-71
- 89 Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, et al. Unilateral total lobectomy : is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998;124:958-966
- 90 Hay ID, Grant C., van Heerden JA, et al. Papillary thyroid microcarcinoma : a study of 535 cases observed in a fifty-year period. *Surgery* 1992;112:1139-1147
- 91 Hay ID., Grant C.S., Taylor W.F., Mc Conahey W.M. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma:a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system *Surgery* 1987;102: 1088-1095
- 92 Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the mayo clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002;26:879-885
- 93 Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defecjereux T. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients wih papillary thyroid carcinoma. *Langenbeck’s Arch Surg* 1998;383:167-9
- 94 Hermann M, Hellebart C, Freissmuth M. Neuromonitoring in thyroid surgery: prospective evaluation of intraoperative electrophysiological responses for the prediction of recurrent laryngeal nerve injury. *Ann Surg* 2004;240:9-17
- 95 Heshmati HM et al. Thyroglossal duct carcinoma : a report of 12 cases. *Mayo Clinic Proc* 1997;72:315
- 96 Hicks DG et al. Clonal analysis of solitary follicular nodules in the thyroid. *Am J Pathol* 1990;137:553
- 97 Ho Y et al. P53 gene mutation in thyroid carcinoma. *Cancer Lett* 1996;103:57
- 98 Hockauf H., Sailer R. Postoperative recurrent nerve palsy. *Head Neck Surg* 1982;4:380
- 99 Hofman P et al. Thyroid spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation (the “SETTLE” tumor): an immunohistochemical and electon microscopic study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995;252:316
- 100 Hoie J., Stenwig A.E., Brennhovd I.O. Surgery in papillary thyroid carcinoma : a review of 730 patients. *J Surg Oncol* 1988;37:147-151
- 101 Hundahl SA, Fleming ID, Framgen AM, et al. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998;83:2638-2648
- 102 Jaques DA et al. Thyroglossal track carcinoma : a review of the literature and addition of eighteen cases.

- Am J Surg 1970;120:439
- 103 Johns M.E. Complications in Otolaryngology-Head and neck surgery. B.C. Decker Inc. Toronto-Philadelphia, 1986
- 104 Judd ES Thyroglossal duct cysts and sinuses. Surg Clin North Am 1963;43:1023
- 105 Jukkola A, Bloigu R, Ebeling T, et al. Prognostic factors in differentiated thyroid carcinomas and their implications for current staging classifications. Endocrine-related Cancer 2004;11:571-579
- 106 Juweid ME et al. Phase I/II trial of (131) I-MN-14F(ab)₂ anticarcinoembryonic antigen monoclonal antibody in the treatment of patients with metastatic thyroid carcinoma. Cancer 1999 ;85:1828
- 107 Juweid ME et al. Radioimmunotherapy of patients with small-volume tumors using iodine-131-labeled anti-CEA monoclonal antibody NP-4 F(ab')₂. J Nucl Med 1996;37:1504
- 108 Kakudo K et al. Carcinoma of possible thymic origin presenting as a thyroid mass : a new subgroup of squamous cell carcinoma of the thyroid. J Surg Oncol 1988;138:187
- 109 Kaplan M.M. Progress in thyroid cancer. In: Kaplan M.M. (Ed.): Thyroid carcinoma. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am., 1990;19 (3):469-478
- 110 Kapps DS, LiVolsi VA, Sanders MM. Anaplastic carcinoma following well-differentiated thyroid cancer: etiologic considerations. Yale J Biol Med 55:521, 1982
- 111 Katz AD, Hachigian MP. Thyroglossal duct cysts: a thirty year experience with emphasis on occurrence in older patients. Arch Surg 1988;155:741
- 112 Kennedy D.E., Mc Grath P.C., Schwartz R.W. Treatment of thyroid malignancies. Curr. Opin. Oncol. 1991;3:128-138
- 113 Kennedy TL, Whitakar M, Wadhi G. Thyroglossal duct carcinoma: a rational approach to management. Laryngoscope 1998;108:1154
- 114 Kim S, Braveman JM, Brams DM. Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. Arch Surg 2004;139:390-394
- 115 Kondo T, Ezzat S, et al. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular cell neoplasia. Nature Rev cancer 2006;6:292-306
- 116 Kopp P et al. Polyclonal and monoclonal thyroid nodules coexist within human multinodular goiters. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:134
- 117 Kouvaraki MA, Lee JE, Shapiro SE, et al. Preventable reoperations for persistent and recurrent papillary thyroid carcinoma. Surgery 2004 ;136:1183-1191
- 118 Kushchayeva Y, Duh Q-Y, Kebebew E, Clark OH. Prognostic indications for Hürthle cell cancer. World J Surg 2004;28:1266-1270
- 119 La Rosa GL et al. Evaluation of the fine needle aspiration biopsy in the preoperative selection of cold thyroid nodules. Cancer 1991;67:2137
- 120 Learoyd DL, Gosnelli J, Elston MS, Saurine TJ, Richardson AL, Delbridge LW C, et al. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A kindreds with RET codon 804 mutations. Clin Endocrinol (Oxf) 2005;63:636-41
- 121 Lee K.Y., Lore J.M., Milley P.S. Management of the mass in the thyroid. In: Myers E.N., Bluestone C.D., Brackmann D.E., Krause C.J. (eds): Advances in Otolaryngology-Head and neck Surgery vol 1 pagg. 261-293, Year Book Med. Publ. Inc., Chicago, 1987
- 122 Lennquist S. Surgical strategy in thyroid carcinoma : a clinical review. Acta Clin Scand 1986;152:321-338
- 123 Levy EG et al. Should you always trust FNA interpretations? Thyroid 2000;10:279
- 124 Liel Y. The yield of adequate and conclusive fine-needle aspiration results in thyroid nodules is uniform across functional and goiter types. Thyroid 1999;9:25
- 125 Lin J_D, Chao TO, Chou SC, Hsueh C. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. Thyroid 2004;14:1091-1096
- 126 LiVolsi VA, Merino MJ. Worrisome histologic alterations following fine-needle aspiration of the thyroid (WHAFFT). Pathol Annu 1994;29 (part 2):99
- 127 Li Volsi VA, Perzin KH, Savetsky L. Carcinoma arising in the median ectopic thyroid (including thyroglossal duct tissue). Cancer 1974;34:1303
- 128 Li M. Rosai J, Carcangui M. Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid: a distinct tumor type or a pat-

- tern of growth? Evaluation of 28 cases. *Mod pathol* 1995;8:54
- 129 Lo CY, Kwok KF, Yuen PW. A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. *Arch Surg* 2000;135:204
- 130 Lorè J.M. Surgery of th thyroid gland. *Otolaryngol Clin North Am* 1980;13:69-83
- 131 Lorè J.M., Kim D.J., Elias S. Preservation of the laryngeal nerves during total thyroid lobectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977;86:777
- 132 Lupoli G et al. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon alpha-2b and octreotide. *Cancer* 1996;78:1114
- 133 Machens A, Gimm O, Hinze R, et al. Genotype-phenotype correations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features andbiochemical properties. *J Clin Endocrnol Metab* 2001;86:1104-1109
- 134 Machens A Holzhausen H-J, Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 2005;103:2269-2273,
- 135 Marchetta FC., Krause L., Sako K. Nterpretation of scintigrams obtained after thyroidectomy. *Surgery Gynecol Obstet* 1963;116:647
- 136 Massin J.P., Savoie J.C., Garnier H., Guiraudon G., Leger F.A., Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1984;53:982-992
- 137 Maxon HR., Smith HS. Radioactive I 131 in the diagnosis and treatment of metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:685
- 138 Mazzaferri E.L. Treating differentiated thyroid carcinoma: where do we draw the line? *Mayo Clin Proc* 1991;66:105-111
- 139 Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *New Engl J Med* 1993;328:553-9
- 140 Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical treatment for papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-428
- 141 Mazzaferri E.L., Young R.L. Papillary thyroid carcinoma : a 10 year follow-up report of the impact of the rapy in 576 patients. *Am Med J* 1981;70:511-518
- 142 Mc Conahey W.M., Hay H.D., Woolner L.B., Van Heerden J.A., Taylor W.F. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic 1946 through 1970 : initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986;61:978-996
- 143 Mc Leod M.K., Thompson N.W. Hurthle cell neoplasms of thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 1990;23:441-452
- 144 Meier CA. Nontoxic Goiter. Cap.6. In: Randolph. Saunders. Elsevier Science .Surgery of the thyroid and parathyroid glands;2003
- 145 Melliere D et al. Anaplastic cancers of the thyroid: is healing possible? *Chirurgie* 1999;124:52
- 146 Miani P. La chirurgia delle paratiroidi. *Relaz. Uff. IX Conv. Aggiornamento A.O.O.I., Udine* 14-15 settembre 1985. Grafiche Fulvio Ed. Udine, 1985
- 147 Miani P, Piemonte M. La chirurgia del tumore primitivo (T) nel carcinoma della tiroide. *Atti del LXXIX Cong Naz SIO, Pacini Editore.* 1992, pagg 225-264.
- 148 Mihai R, Farndon JR. Medullary carcinoma of the thyroid. Cap 19. pagg 232-243. In: Randolph. Saunders. Elsevier Science .Surgery of the thyroid and parathyroid glands;2003
- 149 Mitchell G, Huddart R, Harmer C. Phase II evaluation of high dose accelerated radiotherapy for anaplastic thyroid carcinoma. *Radiother Oncol* 1999;50:33
- 150 Mizukami Y et al. Primry mucoepidermoid carcinoma in the thyroid gland : a case report including ultrastructural and biochemical study. *Cancer* 1984;53:1741.
- 151 Miyauchi A et al. Intrathyroidal epithelial thymoma an entity distinct from squamous cell carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1985;9:128
- 152 Modigliani E et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'etude des tumeurs a calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998;48:265
- 153 Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999;229:880
- 154 Moosa M, Mazzaferri EL. Management of thyriod neoplasms. In Cummings CW et al, editors:

- Otolaryngology head and neck surgery, ed 3, vol 3, St Louis, Mosby-Year Book 1998
- 155 Murray D. The thyroid gland. In: Kovacs K, ASA SL, editors: Functional endocrinology, London, Blackwell Science 1998,
- 156 Namba H, Matsuo K, Fagin JA. Clonal composition of benign and malignant human thyroid tumors, J Clin Invest 1990;86:120
- 157 Niccoli P, Wion-Barbor N, Caron P, Henry J, de Micco C, Saint Andre J, Bigorgne J, Niederle B, Roka R, Fritsch A. Transsternal operations in thyroid cancer. Surgery 1985; 98:1154
- 158 Noguchi S., Muraami N. The value of lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma. Surg Clin North Am 1987;67:251
- 159 Oertel J.E., Klink G.H. Structural changes in the thyroid glands of healthy young men. Med. Ann. Dist. Columbia 1965; 34:75
- 160 Orsenigo E, Beretta E, Fiacco, et al. Management of papillary microcarcinoma of the thyroid gland. Eur J Surg Oncol 2004; 30: 1104-1106
- 161 Ozato M. et al. Serum thyroglobulin in follow up of patients with treated differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 1994;79:98
- 162 Ozgen A, Hamulu, Bayraktar F Yilmaz C, Tuzun M, Yetkin E, Tuncyurek M, Kabalak T. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. Thyroid 1999;6:579-582
- 163 Pacini F, Elisei R, Romei C, Pinchera A. RET/PTC rearrangements in thyroid carcinoma: clinical relevance. J. Endocrinol. Invest. 2000, 23:328-338.
- 164 Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:826-29
- 165 Pacini F, Elisei R, Di Coscio GC, Anelli S, Macchia E, Concetti R, Miccoli P, Arigani M, Pinchera A. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. J Endocrinol Invest 1988;11:107-112
- 166 Pacini F, Pinchera A. Tumori della tiroide. 2003 Mediserve
- 167 Pasiaka JL. et al. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. World J Surg 1992;16:711
- 168 Pasiaka JL., Rotstein LE. Consensus conference of well-differentiated thyroid carcinoma : a summary. Can J Surg 1993;36:298
- 169 Patel KN, Singh B. Genetic considerations in thyroid cancer. Cancer Control 2006;13:2
- 170 Pech A., Cannoni M., Goubert J.L., Thomassin J.M., Zanaret M., Foucault G., Dessy P., Demico C. Notre attitude thérapeutique dans les cancers différenciés du corps thyroïde In: Gandon J., Leroux-Robert J.: Les cancers du corp thyroïde. Masson Ed., Paris. Pagg. 1985;131-137
- 171 Peix J.-L. Le traitement chirurgical initial des cancers différenciés de la thyroïde. Ann Endocrinol (Paris) 1977; 58:188-96
- 172 Peix J.-L. La « thyroidectomie » vers une dérive inflationniste ?. Revue Officielle de la Société Français d'O.R.L. – Vol. 72 – N° 2 - 2002
- 173 Phillips DL et al. Isolated metastasis to small bowel from anaplastic thyroid carcinoma : with a review of extra-abdominal malignancies that spread to the bowel. J Clin Gastroenterol 1987;9:563
- 174 Piemonte M. La chirurgia della tiroide in età pediatrica. ORL Ped – Vol XVI/XVII – numero unico 2006
- 175 Pollina L et al. bcl-2, p53 and proliferatine cell nuclear antigen expression is related to the degree of differentiation in thyroid carcinoma. Br J Cancer 1996;73:139
- 176 Powell JG, Hay ID. Papillary carcinoma of the thyroid. Cap. 15. pagg 188 – 211. In: Randolph. Saunders. Elsevier Science .Surgery of the thyroid and parathyroid glands;2003
- 177 Randolph GW., Maniar D. Medullary carcinoma of the thyroid. Cancer Control 2000; 7:253
- 178 Randolph GW, Shah JP. Unilateral tiroidectomy : indications and technique. Cap. 22, pagg. 265-282. In: Randolph. Saunders. Elsevier Science .Surgery of the thyroid and parathyroid glands;2003
- 179 Randolph GW et al. Comparison of intraoperative recurrent laryngeal nerve monitoring techniques during thyroid surgery. (abstract) Otolaryngol Head Neck Surg 1996;115:102
- 180 Rhatigan RM, Roque JL, Bucher RL. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland. Cancer

-
- 1977;39:210
- 181 Rincon S, Causo P, Curtin H. Imaging of the thyroid gland. Cap 13. pagg 163-175. In: Randolph. Saunders. Elsevier Science .Surgery of the thyroid and parathyroid glands;2003
- 182 Rosai J, Carcangui ML, DeLellis RA. Atlas of tumor pathology tumors of the thyroid gland, third series, fascicle 5, Washington, DC. Armed Forces Institute of pathology 1992
- 183 Rosai and Ackerman's. Surgical Pathology, Vol 1. Ninth Edition Mosby Elsevier 2004;529-594
- 184 Rose RG., Kelsey MP., Russel WO. Follow-up study of thyroid cancer treated by unilateral lobectomy. Am J Surg 1963;106:494
- 185 Ross D.S. Long-term management of differentiated thyroid cancer. In:Kapla M.M. (Ed.): Thyroid carcinoma. Endocrinol. Metab. Clin. North Am 1990;19(3):719-739
- 186 Rossi R. et al. Malignancies of the thyroid gland : the Lahey Clinic experience. Surg Clin North Am 1985;65:211
- 187 Rossi R. et al. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. World J Surg 1986;10:612
- 188 Russel W.O., Ibanez M.L., Clark R.L., White E.C. Thyroid carcinoma: classification, intraglandular dissemination and clinicopathological study based upon whole organ section of 80 glands. Cancer 1963;16:1425-1460
- 189 Saggese D, Pasini A, Cassio A, Pelligra I, Rinaldi Ceroni A. Il nodulo tiroideo in età pediatrica: problemi di interesse chirurgico. ORL Ped – Vol. XVI/XVII – numero unico 2006
- 190 Samaan N. et al. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma : treatment results of 101 patients. J Clin Endocrinol Metab 1985;60:376
- 191 Samaan NA. et al. The results of various modalities of treatment of well-differentiated thyroid cancer : retrospective review of 1599 patients. J Clin Endocrinol Metab 1992;75:7114
- 192 Sambade C et al. Hyalinizing trabecular adenoma: a misnomer for a peculiar tumor of the thyroid gland. Endocr Pahol 1991;2:83
- 193 Sampson R.J. Prevalence and significance of occult thyroid carcinoma. In: DeGroot L.J. Frohmann L.A., Kaplan F.L. Refetoff S. (eds):Radiation-associated thyroid carcinoma. Grune e Stratton Ed. New York, 1977 p.137
- 194 Sanders LE., Cady B. Differentiated thyroid carcinoma. Arch Surg 1998;133:419
- 195 Sarda A.K., Bal S., Kapur M.M. Near-total thyroidectomy for carcinoma of the thyroid. Br. J. Surg., 1989;76: 90-92
- 196 Schel L.J.D.M., Creutzberg C.L., Hamming J.F., Fleuren G.J., Smeenk D., Hermans J., Van De Velde C.J.H., Goslings B.M. Multivariate analysis of survival in differentiated thyroid cancer: the prognostic significance of the age factor. Eur J Cancer Clin Oncol 24:331-337
- 197 Scheumann G.F.W., Wegener G., Dralle H. Radikale chirurgische Intervention mit konventioneller Radiation versus multimodalen Therapieschema beim undifferenzierten schilddrüsenkarinom. Wien. Klein Wochenschr 1990;102:271-275
- 198 Schlumberger M., Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up patients with differentiated thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 1998;138:249
- 199 Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Second edition. Editions Nucléon, Paris, 2003
- 200 Schlumberger M et al. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with alternating combination of 5FU-streptozocin and 5FU-dacarbazine. Br J cancer 1995;71:363
- 201 Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid cancer. N Engl J Med 1998;338:297
- 202 Schlumberger M., Tubiana M., De Vathaire F. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1986;63:960-970
- 203 Schoeder D.M., Chambors A., France D.L. Operative strategy for thyroid cancer is total thyroidectomy worth the price? Cancer 1985;58:2320-2328
- 204 Schroder DM., Chambors A., France CT. Operative strategy for thyroid cancer: is total thyroidectomy worth the price? Cancer 1986;58:2320
- 205 Segal K et al. Surgery of thyroid cancer in children and adolescents. Ead Neck 1998;20:293
- 206 Shah JP et al. Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid : a mat-

-
- ched pair analysis. *Am J Surg* 1993;166:331
- 207 Shah J., Loree T., Dharker D., et al. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992;164:658
- 208 Shaha AR., Byers RM., Terz JT. Thyroid cancer surgical practice guidelines: scope and format of guidelines. *J Oncology* 1997;11:1228-1234
- 209 Shaha A, Loree TR, Shaha JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995;118:1131
- 210 Shaha AR, Shah JP. Follicular carcinoma of the thyroid. Cap 16 pagg 212-218. In: Randolph. Saunders. Elsevier Science .Surgery of the thyroid and parathyroid glands;2003.
- 211 Shvero J et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a clinical, histologic and immunohistochemical study. *Cancer* 1988;62:319
- 212 Sim SJ et al. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid : report of two patients, one with distant metastasis, and review of the literature *Hum Path* 1997;28:1091
- 213 Simpson W.J. et al. Papillary and follicular thyroid carcinoma: prognostic factors in 1578 patients. *Am J Surg* 1987;83:479
- 214 Singer PA, cooper DS, Daniels GH. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules in well differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996;156:2165-2172
- 215 Solomon AC et al. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia of the thyroid gland : presentation mimicking Hodgkin's disease *Arch Pathol Lab Med* 2000;124:446
- 216 Spiers JR ; Schwartz MR, Miller RH. Anaplastic thyroid carcinoma: association with differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1988;114:40
- 217 Su L et al. Spindle epithelial tumor with thymus-like differentiation: a case report with cytologic, histologic, immunohistologic, and ultrastructural findings, *Mod Pathol* 1997;10:510
- 218 Suarez HC. Genetic alterations in human epithelial tumors. *Clin Endocrinol* 1998, 48:531-46
- 219 Suarez Nieto C., Martinez Vidal L.J., Gavilan Bouzas J. Patologia quirurgica de las glandulas tiroides y paratiroides. *Relaz. Uff. XIII Cong. Naz. Societa spagnola ORL e Patol. Cerv. Facciale, Pamplona* 22-25 giugno 1987. Ed. Garsi Madrid, 1987
- 220 Szilagyl OE et al. Radioiodine tracer studies after total thyroidectomy. *Ann Surg* 1951;134:546
- 221 Tallroth E et al. Multimodality treatment in anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 1987;60:1482
- 222 Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approche to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226
- 223 Tan RK et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid : a 24-year experience. *Head Neck* 1995;17:41
- 224 Taylor T. et al. Outcome after treatment of high risk papillary carcinoma and non Hurthle cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1998;129:622
- 225 Tennvall J et al. Anaplastic thyroid carcinoma: doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Acta Oncolog* 1990;29:1025
- 226 Thompson N.W. Discussion in : Cady B., Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947-953
- 227 Thompson N.W., Harness J.K. Complications of total thyroidectomy for carcinoma. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1971;131:861-868
- 228 Tisell L.E. Hansson G, JanssonS., Salander H. Reoperation in the treatment of metastasising medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 1986;99:60-66
- 229 Tollefsen HR., Shah JP, Huvos AG. Papillary carcinoma of the thyroid: recurrence in the thyroid gland after initial surgical treatment. *Am J Surg* 1972;124:468
- 230 Tollin SR et al. The use of fine-needle aspiration biopsy under ultrasound guidance to assess the risk of malignancy in patients with a multinodular goiter. *Thyroid* 2000;10:235
- 231 Tovi F., Noyek A.M., Chapnik J.S., Freeman J.L. Safety of total thyroidectomy : review of 100 consecutive cases. *Laryngoscope* 1989;99:1233-1237
- 232 Tran Ba Huy P., Bastian D., Fouda A. Les thyroidectomies. *Encycl. Med. Chir. ORL, 20875 B 10, Ed. Techniques Paris, 1983*
- 233 Tsang RW. et al. The effects of surgery, radioactive iodine, external radiation therapy on clinical outcome

-
- of patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1998;82:375
- 234 Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, et al. Detection of asymptomatic differentiated thyroid carcinoma by neck ultrasonographic screening for familial nonmedullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004;28:1099-102
- 235 Ukkat J, Gimm O, Brauckhoff M, et al. Single center experience in primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2004;28:1271-1274
- 236 Van De Velde C.J.H., Hamming J.F., Gosiings B.M., Schelfout L.J.D.M., Clark O.H., Smeds S., Bruining H.A., Krenning E.P., Cady B. Report of the Consensus development Conference on the management of Differentiated Thyroid cancer in the Netherlands. *Eur. J. cancer Clin. Oncol* 1988;24:287-292
- 237 Van Hoeven KH, Kovatich AJ, Miettinen M. Immunocytochemical evaluation of HBME-1, CA 19-9, and CD-15 (Leu-M1) in fine-needle aspirates of thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 1998;18:93
- 238 Venkatesh YS, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1990; 66:321
- 239 Vickery AL., Wang CA., Walker AM. Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1987;60:2587
- 240 Vierhapper H, Raber W, Bielmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1589-1593
- 241 Voutilainen PE et al. Anaplastic thyroid carcinoma survival. *World J Surg* 1999;23:975
- 242 Wampler HW, Krolls SO, Johnson RP. Thyroglossal-tract cyst. *Oral Surg* 1978;45:32
- 243 Wanebo H. et al. Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1998;277:912
- 244 Wanebo H.J., Andrews W., Kaiser D.L. Thyroid Cancer: some basic considerations. *Am. J. Surg.* 1981;142:474-479
- 245 Weber T, Schilling T, Büchler MW. Thyroid carcinoma. *Current opinion in oncology* 2006, 18:30-35
- 246 Wenig BM , Adair CF, Heffess CS. Primary mucoepidermoid carcinoma of the thyroid gland: a report of six cases and a review of the literature of a follicular epithelial-derived tumor. *Hum Pathol* 1955;26:1099
- 247 Woolner LB, Beahrs OH, Black BM, et al. Thyroid carcinoma: general considerations and follow-up data on 1181 cases. In: Young S, Imman DR, editors, *Thyroid eoplasia*, London, Academic Press 1968;51-79
- 248 Woolner L.B., Lemmon M.L., Beahrs O.H., Black B.M., Keating F.R. Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: a study of 140 cases observe in a 30-year period. *J. Clin. Endocrinol* 1960;20:89-105
- 249 Yarbrough DE, Thompson GB, Kasperbauer JL, et al. Intraoperative electromyographic monitoring of the recurrent laryngeal nerve in reoperative thyroid and parathyroid surgery. *Surgery* 2004;136:1107-1115
- 250 Yeung SC et al. Manumycin enhances the cytotoxic effect of paclitaxel on anaplastic thyroid carcinoma cells. *Cancer Res* 2000;60:650
- 251 Yip L, Cote GJ, Shapiro SE, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: evaluation of the genotype-phenotype relationship. *Arch Surg* 2003;138:409-416
- 252 Young R.L., Mazzaferri E.L., Rahe A.J., Dortman S.G. Pure follicular thyroid carcinoma : impact of therapy I 2145 patients. *J. Nucl. Med.* 1980;21:733-737

Bibliografia

b) chirurgia tiroidea classica

- ¹ Akerstrom G., Malmaeus J., Bergstrom R. Surgical anatomy of the human parathyroid gland. *Surgery* 1984;95:14-21
- ² Aluffi P, Policarpo M, Cherovac C, Olina M, Dosdegani R, Pia F. Post-thyroidectomy superior laryngeal nerve injury. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258(9):451-4
- ³ Bacchi G., Miani P., Piemonte M. Surgical anatomy of the superior laryngeal nerve. *Rev Laryngol* 1990;3:157-159
- ⁴ Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M et al. Minimally invasive totally gasless video-assisted thyroid lobectomy. *Am J Surg* 1999;177:342-3
- ⁵ Berlin DD. The recurrent laryngeal nerves in total ablation of the normal thyroid gland : an anatomical and surgical study. *Surg Gynec Obstet* 1935;60:19
- ⁶ Berlin DD, Lahey FH. Dissections of recurrent and superior laryngeal nerves:relation of recurrent to inferior thyroid artery and relation of superior to abductor paralysis. *Surg Gynec Obstet* 1929;49:102-104
- ⁷ Berry J. Suspensory ligaments of the thyroid gland. *J Anat* 22, 1888. In: *Proceedings of the Anatomic Society of Great Britain and Ireland*, July, 1887
- ⁸ Billroth T. *Die allgemeine chirurgischen pathologie und therapie in funfzig vorlesungen*. Berlin 1863, G. Reimer
- ⁹ Biocca P, Cocchieri G. *Chirurgia endocrina*. Piccin ed. Padova, 1981
- ¹⁰ Bliss DR, Gauger PG, Del bridge LW. Surgeon's approach to the thyroid gland: surgical anatomy and the importance of technique *World J Surg* 2000;24:891-897
- ¹¹ Brierley JD. et al. A comparison of different staging systems' predictability of patient outcome: thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 79:2414, 1997
- ¹² Cannoni M et Demard F, et al. Les nodules thyroïdiens du diagnostic à la chirurgie. *Société française d'oto-rhino-laryngologie et de pathologie cervico-faciale*. Arnette Blackwell, 1995
- ¹³ Carroggio A, Pedroni C, Barbieri V, Reuna L, Frasoldati A, Piana S. Il microcarcinoma papillare della tiroide : studio retrospettivo di una serie consecutiva di 191 pazienti. *Comunicaz. XL Cong. Soc. It. O.R.L.* Roma, 2003
- ¹⁴ Casolino D. Le disfonie: fisiopatologia, clinica ed aspetti medico-legali. *Relazione ufficiale LXXXIX Cong. Naz. S.I.O.*, 2002
- ¹⁵ Catalano GB, Conticello S, Galletti C, Madonna HT, Ottoboni A, Pignataro O, Puxeddu P, Sartoris A. *Clinica otorinolaringoiatrica*. Monduzzi Editore, 1993
- ¹⁶ Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S, Dutra A, Hojaij FC, Medina dos Santos LR. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck* 1992;14:380
- ¹⁷ Cernea CR, Nishio S, Hojaij FC. Identification of the external branch of the superior laryngeal nerve (EBSLN) in large goiters. *Am J Otolaryngol* 1995;16:307
- ¹⁸ Chetty R et al. Spindle epithelial tumour with thymus-like element (SETTLE): the predominantly monophasic variant. *Histopathology* 1998;33:71
- ¹⁹ Conticello S *Malattie delle ghiandole tiroide e paratiroidi*. pagg 618-636 In: Catalano GB, Conticello S e Coll. *Clinica otorinolaringoiatrica*. Monduzzi Editore, 1993
- ²⁰ Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16(2):1-33
- ²¹ Crile SW. The prevention of abductor paralysis in thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 1919;49:538
- ²² Del bridge L. Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. *ANZ J Surg* 2003;73(9):761-8
- ²³ De Campora : Vigili MG, Ruscito P, Radici M, Bicciolo G. La tiroide e le paratiroidi. Vol 2. Pagg 463-487. In: De Campora E, Marzetti F. *La chirurgia oncologica della testa e del collo*. Pacini Editore, 1996
- ²⁴ De Roy van Zuidewijn DB, Soungun I, Kievit J, Van de Velde CJ. Complications of thyroid surgery. *Ann Surg Oncol* 1995;2(1):56-60
- ²⁵ Dorfmann DM, Shahsafaei A, Miyauchi A. Intrathyroidal epithelial thymoma (ITET) / carcinoma showing

-
- thymus-like differentiation (CASTLE) exhibi CD5 immunoreactivity: new evidence for thymic differentiation. *Histopathology* 1998;32:104
- 26 Edis A.J., Grant C.S., Egdahl R.H. *Manual of endocrine surgery*. Springer Verlag, New York-Berlin-Heidelberg-Tokyo, 1984
 - 27 Felisati D. (Ed.). *Patologia del collo: diagnosi e terapia*. Ghedini Ed., Milano, 1990
 - 28 Fuchsig P., Keminger K. *Chirurgia della tiroide e delle ghiandole accessorie*. In: Nauman H.H. *Chirurgia della testa e del collo*. Casa Ed. Ambrosiana. Milano, pagg 355-406, 1978
 - 29 Gaillard J., Pignat J.C. *Goitres et tumeurs du corps thyroïde*. *Encycl. MED. Chir. ORL*, 20875 A 10, Ed. Techniques, Paris, 1984
 - 30 Gandon J., Leroux-Robert J. *Les cancers du corps thyroïde*. Masson Ed. Paris, 1985
 - 31 Grisoli J. *Anatomie des parathyroïdes*. *Bull Labo Anat (Fac de Mèd Marseille)*, 1946;3:1-42
 - 32 Guerrier Y., Gaillard J., Guerrier B., Haguenaer JP, Junien-Lavillauroy. *Cou et cavità buccale*. Tome quatrième. In: *Traité de technique chirurgicale ORL et cervico-faciale*. Masson, 1980
 - 33 Guerrier B., Zanaret M., Le Clech G., Santini J. *Chirurgie de la thyroïde et de la parathyroïde*. *Les monographies amplifon*. Edition 2006
 - 34 Halstead WS. *The operative story of goitre*. *Jhan Hopkins Hosp Rep* 1920;19:71
 - 35 Harasch HR., Franssila KO., Wasenus VM. *Occult papillary carcinoma of the thyroid: a "normal" finding in Finland: a systematic autopsy study*. *Cancer* 1985;56:531
 - 36 Hill J.H., Olson N.R. *The surgical anatomy of the spinal accessory nerve and the interna branch of the superior laryngeal nerve*. *Laryngoscope* 1979;89:1935-1942
 - 37 Hong KH, Kim YK. *Phonatory characteristics of patients undergoing thyroidectomy without laryngeal nerve injury*. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;117(4):399-404
 - 38 Huscher CS, Recher A, Napolitano G, Chiodini S. *Endoscopic right thyroid lobectomy*. *Surg Endosc* 1997;11:887
 - 39 Kambic V., Zargim, Radsel Z. *Topographic anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve*. *J. Laryngol. Otol.* 1984;98:1121-1124
 - 40 Kaplan M.M. *Thyroid and parathyroid*. In: Schwartz S.I., Shires G.T., Spencer F.C., Storer E.H. (eds.): *Principles of surgery* Cap. 38 McGraw-Hill Book Co. New York, 1984
 - 41 Krmpotic-Nemanic J., Drafi W., Helms J. *Atlante di anatomia chirurgica della testa e del collo*. A. Delfino Ed. Roma, 1990
 - 42 Kobayashi T et al. *Treatment of 37 patients with anaplastic carcinoma of the thyroid*. *Head Neck* 1996;18:36
 - 43 Koker T. *Zur Pathologie und therapie des krottes*. *Dt Sch Z Chirurg* 1874;4:417
 - 44 Lahey FH. *Routine dissection and demonstration of the recurrent laryngeal nerve in subtotal thyroidectomy*. *Surg Gynecol Obstet* 1938;66:775
 - 45 Lennquist S. *Thyroidectomy*. In: Clark OH, Duh QY, editors : *Textbook of endocrine surgery*; Philadelphia, WB Saunders, 1997,
 - 46 Lennquist S., Persliden J., Smeds S. *The value of intraoperative scintigraphy as a routine procedure in thyroid carcinoma*. *World J Surg* 1998;12:586
 - 47 Lorè J.M. *Surgery of th thyroid gland*. *Otolaryngol Clin North Am* 1980;13:69-83
 - 48 Lorè J.M., Kim D.J., Elias S. *Preservation of the laryngeal nerves during total thyroid lobectomy*. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1977;86:777
 - 49 Maurizi M, Rocco A. *I nervi laringei*. *Atlante anatomo-chirurgico a colori*. Mediserve, 1996
 - 50 Miani P. *La chirurgia delle paratiroidi*. *Relaz. Uff. IX Conv. Aggiornamento A.O.O.I., Udine 14-15 settembre 1985*. Grafiche Fulvio Ed. Udine, 1985
 - 51 Miani P, Piemonte M. *La chirurgia del tumore primitivo (T) nel carcinoma della tiroide*. *Atti del LXXIX Cong Naz SIO*, 1992, pagg 225-264. Pacini Editore.
 - 52 Miani P. *Il carcinoma della tiroide*. *Relaz. Ufficiale LXXIX Congr. Naz. S.I.O.*, 1992
 - 53 Miccoli P, Bendinelli C, Conte M, Pinchera A, Marcocci C. *Endoscopic parathyroidectomy by a gasless approach*. *J Laparoendosc e Adv Surg Tech A* 8. 1998;189-194
 - 54 Miccoli P, Iaconi P. *Chirurgia del collo tiroide e paratiroide*. Utet, 2004

-
- 55 Mooseman D.A, DeWeese M.S. The external laryngeal nerve as related to thyroidectomy. *Surg. Gynecol. Obst.* 1968;127:1011-1016
- 56 Motta G e Ceroni T. Le distopie tiroidee alla base della lingua. *La Clinica O.R.L.* 1961;XII:495-564 ; 56b)
Motta G, Motta G jr, Moschillo L, Mesoletta M, Motta S. Le paralisi in adduzione delle corde vocali. In: "Il laser a CO2 nella chirurgia endoscopica della laringe". Relazione ufficiale al LXXXVII Cong. Naz. S.I.O., 2001
- 57 Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce: European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium, *Eur J Endocrinol*, 2006;154:787-803
- 58 Passali D, Stortini GC, Mezzedini C. Il ruolo della preservazione del nervo laringeo superiore e dei muscoli extralaringei nelle caratteristiche fonatorie del paziente sottoposto a chirurgia della tiroide. *Comunicaz. XL Congr. Soc. It. O.R.L., Roma 2003*
- 59 Pelizzo MR, Toniato A, Gremo G. Zuckerkandl's tuberculum: an arrow pointing to the recurrent laryngeal nerve (constant anatomical landmark). *J Am. Coll. Surg* 1998; 187:333
- 60 Portmann M., Guerrier I. *Traité de technique chirurgicale ORL et cervicofaciale.* Masson Ed. paris. 1980
- 61 Procaccini A, Urbani L, Liberti F et al. Tumore epiteliale a cellule fusate con differenziazione simil timica (SETTLE) della tiroide. *Comunicaz. XL Cong. Naz. Soc. It. O.R.L. Roma 2003*
- 62 Randolph GW, Shah JP. Unilateral tiroideectomy : indications and technique. Cap. 22, pagg. 265-282. In: Randolph. Saunders. Elsevier Science. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*, 2003
- 63 Reed AF. The relation of the inferior laryngeal nerve to the inferior thyroid artery. *Anat. Rec.* 1943;85:17
- 64 Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid cancer. *N Engl J Med* 1998;338:297
- 65 Sedgwick C.E. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands.* W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1980
- 66 Staffieri A. Il problema della chirurgia "allargata" nella terapia del cancro della tiroide. pagg 287-301. In: Miani P. *Il carcinoma della tiroide.* LXXIX Cong. Naz. S.I.O., 1992
- 67 Stojadinovic A, Shaha AR, Orlikoff RF, Nissan A, Kornak MF, et al. Prospective functional voice assessment in patients undergoing thyroid surgery. *Ann Surg* 2002;236(6):823-32
- 68 Suarez Nieto C., Martinez Vidal L.J., Gavilan Bouzas J. *Patologia quirurgica de las glandulas tiroides y paratiroides.* Relaz. Uff. XIII Cong. Naz. Società spagnola ORL e Patol. Cerv. Facciale, Pamplona 22-25 giugno 1987. Ed. Garsi Madrid, 1987
- 69 Tiziano JP. *Anatomie des parathyroides: leur vascularisation.* Thèse Médecine, Marseille, 1976
- 70 Tsang RW. et al. The effects of surgery, radioactive iodine, external radiation therapy on clinical outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1998;82:375
- 71 Wafae N, Cesar-Vieira M, Vorobieff A. The recurrent laryngeal nerve in relation to the inferior constrictor muscle of the pharynx *Laryngoscope* 1991;109:1091
- 72 Wang CA. The anatomical basis of parathyroid surgery. *Ann Surg* 1976;183:217-275
- 73 Weber T, Schilling T, Büchler MW. Thyroid carcinoma. *Current opinion in oncology* 2006, 18:30-35
- 74 Wolfer A. Die kropfexstirpationen an hofn. *Billroth's Klinik von 1877 bis 1881.* *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1882;32:5
- 75 Yezingsian K.L. Surgical anatomy of structures adjacent to the thyroid apex and post-operative voice change (A review including dissection). *J. Laryngol. Otol. Suppl* 14, 1987
- 76 Zuckerkandl E. *Atlas der topographischen Anatomie des menschen.* Leipzig, Wilhelm Braumuller, 1904



CHIRURGIA TIROIDEA MINI-INVASIVA VIDEOASSISTITA

S. Conticello, C.P. Lombardi, C. Ondolo, M. Raffaelli, S. Aversa, R. Bellantone

INTRODUZIONE

La chirurgia tiroidea, il cui ruolo è fondamentale nel trattamento della patologia neoplastica benigna e maligna, negli ultimi anni ha visto incrementare le richieste di atti chirurgici per diverse motivazioni tra le quali la facilità di diagnosi clinica, grazie alla favorevole situazione anatomica, l'evidenziazione di uno o più noduli tiroidei, oggi semplice grazie alla diagnostica per immagini eseguita nel corso di depistage di varie patologie, ed infine l'effetto Chernobil per il notevole impatto psicologico sulla popolazione.

Le richieste di interventi chirurgici sulla tiroide riguardano altresì non solo la patologia tiroidea ma anche gli inestetismi cervicali o il senso di oppressione.

Sono state queste le tendenze sociali da un lato ed i progressi medici e tecnologici dall'altro a fare ricercare aspetti innovativi e sviluppare metodi d'indagine e nuove tecniche chirurgiche nella chirurgia della tiroide.

Dopo i primi tentativi di paratiroidectomia e di tiroidectomia video-assistita mini-invasiva ^(1 2 3 4 5 6), nel 1998 è stata descritta la metodica MIVAT, innovativa non solo per l'aspetto chirurgico ma anche perchè tale tecnica pur presentando le limitazioni della chirurgia mini-invasiva, offre diversi vantaggi e una efficacia terapeutica quanto meno analoga alle tecniche tradizionali di chirurgia ^(7 8 9 10 11). L'integrazione pluri-disciplinare per le specifiche competenze è fondamentale per il successo terapeutico dell'approccio chirurgico dato che il lavoro di equipe non si esaurisce nell'indicazione alla chirurgia e nella gestione perichirurgica bensì nell'intera gestione del paziente ^(8 11).

Questa tecnica, attualmente più impiegata nei dipartimenti di chirurgia generale specie in centri specializzati, ha trovato viceversa entusiasmi minori in ambito Otorinolaringoiatrico, nonostante gli Specialisti di tale disciplina siano stati pionieri in campo microscopico ed endoscopico.

La tecnica chirurgica MIVAT è stata impiegata sin dal 1998 presso la Cattedra di Chirurgia Endocrina dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma, e da alcuni anni presso la Clinica ORL - Polo San Luigi - Università Torino.

La possibilità di utilizzare i dati dell'importante casistica della Clinica di Chirurgia Endocrina di Roma (Bellantone è stato uno dei pionieri di questa metodica) e quelli della casistica della Clinica O.R.L. di Torino ci ha fatto ritenere

Clinica Otorinolaringoiatrica - Polo San Luigi – Dip. Scienze Cliniche e Biologiche Università di Torino
(Direttore: Prof. S. Conticello), e-mail: salvatore.conticello@unito.it
Cattedra di Chirurgia Endocrina Università Cattolica del S. Cuore di Roma
(Direttore: Prof. R. Bellantone) e-mail: rbellantone@rm.unicatt.it

degno di interesse unificare le rispettive esperienze maturate per riferire i dati più significativi osservati nella pratica di tale atto chirurgico.

MATERIALI E METODI

Sono considerate le esperienze della Clinica ORL - polo San Luigi - Università di Torino, e della Cattedra di Chirurgia Endocrina Università Cattolica del S. Cuore di Roma.

Una valutazione completa preoperatoria è stata effettuata in tutti i pazienti grazie ad esami ematochimici, ECG, Rx torace.

I pazienti erano stati precedentemente sottoposti a consulenza endocrinologica con effettuazione di ecografia, studio della funzione tiroidea completa (T3, T4, TSH, anticorpi anti tiroide, etc.), FNAB.

I criteri di selezione sono stati i seguenti : noduli di 35 mm o meno, volume tiroideo inferiore a 20 ml, sia di tipo benigno che maligno (carcinoma papillare a basso rischio osservato alla FNAB); controindicazioni all'intervento sono stati: presenza di un adenopatia ecograficamente sospetta; patologia neoplastica non a basso rischio; presenza di tiroidite evidenziata da segni ecografici o umorali (elevato titolo di autoanticorpi); volumetria tiroidea inadeguata (eccedente i 50 cc); alterazioni congenite o acquisite della colonna cervicale limitanti l'estensione del collo; pregresse complicanze chirurgiche in ambito tiroideo; precedenti irradiazioni o interventi sul collo. Il consenso informato alla procedura è stato richiesto a tutti i pazienti.

* * *

La tecnica MIVAT impiegata è quella proposta da Miccoli e Coll. e da Bellantone e Coll.; l'atto chirurgico prevede la preparazione dello spazio operatorio, la sezione dei vasi tiroidei, la visualizzazione delle strutture nobili – nervi laringei e ghiandole paratiroidei – l'estrazione del lobo e la sua resezione, il controllo endoscopico dell'emostasi del campo operatorio.

Riteniamo opportuno richiamare l'attenzione su : il posizionamento del paziente in posizione supina con il collo non iperesteso; l'applicazione di una pellicola tipo steridrap per proteggere la pelle dalle ustioni dell'elettrobisturi.

L'operatore si posiziona a destra del paziente, l'aiuto con la telecamera a sinistra, l'assistente incaricato dei retrattori alla testa del paziente e lo strumentista al lato dell'operatore. Il monitor è sistemato alla testa del paziente.

La strumentazione impiegata è quella descritta da Miccoli, in particolare: piccoli divaricatori di 12 cm; spatole atraumatiche di forma diversa; dissetto aspiratore di Miccoli; forcicette di Bellucci dritte lunghe 12,5 cm o 8 cm; forcicette di House-Bellucci lunghe 8 cm; pinzetta auricolare di Hartmann lunga 12,5 cm; forcicette lunghe 15 cm; pinzetta da presa lunga 15 cm; elettrobisturi bipolare isolato fino a 2 mm dalla punta; clips vascolari al titanio di 3 mm e applicatore poliuro; uncino flessibile o uncino vascolare di Miccoli pieghevole lungo 21 cm; spatola o elevatore di Miccoli di 2 mm smusso, lunghezza 19 cm; forcice Ultracison, modello a forbici di 5 mm lungo 14 cm per tutti i passaggi della tecnica e cioè per preparare, coagulare e sezionare.

Il sistema ottico comprende: sistema ottico a visione rettilinea 30° del diametro di 5 mm e lunghezza di 29 cm, telecamera digitale a 3 cip con unità di controllo, modulo elaboratore digitale d'immagine incorporato e cavi di collegamento e alimentazione, monitor a colori medicale ad alta risoluzione ed infine fonte a luce fredda.

L' esecuzione dell'atto chirurgico merita precisazioni nei riguardi dei seguenti passaggi:

- incisione cutanea trasversa di 15 mm, eseguita 2 cm al di sopra del manubrio sternale e sezione del grasso sottocutaneo e del platisma;

- sezione longitudinale della linea alba cervicale per circa 3-4 cm, secondo un piano avascolare, perfettamente mediano;

- preparazione della loggia tiroidea grazie alla retrazione dei muscoli pretiroidei del lato interessato; un secondo nastro retrae il lobo tiroideo, che viene spostato medialmente e sollevato; la dissezione dei muscoli avviene per via smussa fino a raggiungere il piano posteriore .

- inserimento dell'ottica e, grazie alla visione endoscopica, completamento della dissezione della loggia tiro-tracheale, utilizzando piccoli strumenti chirurgici.

- sezione della vena tiroidea media e di eventuali vene tra la vena giugulare interna e la capsula tiroidea; questo passaggio permette una adeguata preparazione della loggia tiro-tracheale dove vengono ricercati l'arteria tiroidea inferiore, il nervo laringeo ricorrente e la paratiroide inferiore; è opportuno retrarre quanto più medialmente il lobo tiroideo allo scopo di creare uno spazio tiro-tracheale adeguato

- preparazione del peduncolo tiroideo superiore grazie alla divaricazione verso il basso del lobo tiroideo con il retrattore fino a visualizzare la branca esterna del nervo laringeo superiore; questo nervo, più riconoscibile grazie alla magnificazione delle immagini, ha stretti rapporti con l'arteria superiore e i suoi rami per cui è opportuno eseguire la sezione dei vari rami isolatamente;

- sezione dell'arteria tiroidea inferiore grazie all'ultracision o dopo legatura con clip di titanio; si libera quindi la porzione antero-laterale della trachea.

- isolamento del nervo ricorrente e delle paratiroidi inferiore e superiore e ulteriore esposizione grazie alla medializzazione e al sollevamento del lobo tiroideo; il nervo

laringeo ricorrente appare nello spazio tiro-tracheale, posteriormente al tubercolo di Zuckerkandl, che costituisce un importante punto di repere anatomico durante la manovra di identificazione. Le paratiroidi sono per solito ben visibili: la preservazione della loro irrorazione è possibile mediante la legatura selettiva delle branche dell'arteria tiroidea inferiore. Durante la dissezione l'emostasi è effettuata con l'ultracision oppure con clip in titanio da 3 mm ;

- estrazione del lobo tiroideo grazie alla presa della porzione superiore della ghiandola che viene portata fuori mediante una moderata trazione e rotazione del polo superiore. Sotto visione diretta, il lobo è separato dalla trachea tramite legatura dei piccoli vasi e sezione del legamento di Berry.

Dopo controllo del sanguinamento, del nervo ricorrente e delle paratiroidi, l'istmo viene separato dalla trachea e sezionato: è così possibile rimuovere il lobo.

Il controllo dell'emostasi deve essere quanto mai accurato; non vengono utilizzate sostanze emostatiche ; non viene posizionato alcun drenaggio.

- sutura della linea alba e del platisma e quindi chiusura della breccia cutanea con colla chirurgica.

Decorso postoperatorio: il paziente deve mantenere la posizione semiortopnoica

durante le prime 12 ore; è opportuno controllare la diuresi ed altresì effettuare un dosaggio della calcemia soltanto ai pazienti sottoposti a tiroidectomia totale. Il paziente, già nella stessa giornata, è in grado di assumere la posizione eretta e nutrirsi con un grado di autonomia molto elevato già a poche ore di distanza dal risveglio.

• Presso la Clinica O.R.L. - polo San Luigi – Università Torino, tra l'ottobre 2003 e il settembre 2006, sono stati selezionati 28 pazienti per essere sottoposti alla MIVAT.

In altri 4 pazienti si è resa necessaria la conversione alla cervicotomia tradizionale, e pertanto questi pazienti sono stati esclusi dallo studio retrospettivo in questione. Le cause della conversione sono state:

- errata valutazione delle dimensioni della tiroide (volume troppo grande del lobo o del nodo) spesso dovuta alla non recente esecuzione dell'ecografia, in due casi

- presenza di aderenze della capsula tiroidea che ha reso difficoltosa la dissezione in 1 caso

- eccessivo sanguinamento che non ha permesso la prosecuzione dell'intervento in un caso

I casi sottoposti a MIVAT sono 26 femmine e 2 maschi con età compresa tra 20 e 73 anni, media 47 mediana 48.

Sono state eseguite 16 loboistmectomie, 6 emitiroidectomie e 6 tiroidectomie totali.

La procedura è stata totalmente effettuata secondo la tecnica video-assistita attraverso un'incisione cutanea compresa tra 1,5 e 2,5 cm.

La diagnosi preoperatoria è stata: patologia nodulare in 14 casi, adenoma follicolare in 6 casi, adenoma a cellule ossifile in 2 casi, adenoma di Plummer in 2 casi e carcinoma papillare a basso rischio in 4 casi.

Nel postoperatorio è stato effettuato un controllo di calcemia e calciuria.

La durata media dell'intervento è stata di 50 minuti per la loboistmectomia e di 90 minuti per la tiroidectomia totale.

Non si sono verificati sanguinamenti nel postoperatorio nè altre complicanze. Si è verificato un caso di ipocalcemia transitoria postoperatoria.

Non si sono verificati in alcun caso deficit del nervo ricorrente temporaneo o definitivo.

L'istologico definitivo ha messo in evidenza : adenoma follicolare in 14 casi; struma in 6 casi ; adenoma a cellule ossifile in 2 casi; adenoma di Plummer in 2 casi ; carcinoma papillare a basso rischio in 4 casi.

Tutti i pazienti hanno riferito risultati estetici postoperatori assai soddisfacenti.

La media dei giorni di ricovero è di 3 giorni.

• Presso la Cattedra di Chirurgia Endocrina dell'Università Cattolica del S. Cuore nel periodo compreso tra Giugno 1998 e Dicembre 2006, nell'ambito dei pazienti trattati per patologia nodulare sospetta o maligna, sono stati selezionati per la MIVAT 579 pazienti. Si trattava di 516 donne (89%) e 63 uomini (11%)

con un'età media di 41.5 ± 12.7 anni (range: 10-78). Le diagnosi pre-operatorie sono state le seguenti: nodulo follicolare o sospetto in 486 casi, carcinoma papillifero in 92, mutazione del gene RET in 1 caso. Il diametro massimo dei noduli valutato preoperatoriamente era di 21.2 ± 9.5 mm (range: 9-45 mm).

Le procedure video-assistite eseguite con successo sono state 588: 91 loboistmectomie, 482 tiroidectomie totali e 15 totalizzazioni di precedente loboistmectomia video-assistita per carcinoma papillifero. Una conversione in chirurgia convenzionale è stata necessaria, invece, in 6 casi: in 1 caso per difficoltà di dissezione, in 3 a causa delle dimensioni voluminose del nodulo o del lobo tiroideo, che erano state sottostimate dall'ecografia preoperatoria e nei rimanenti 2 per la presenza di grossolane linfadenomegalie del compartimento centrale.

In 16 casi (6 loboistmectomie, 10 tiroidectomie totali) è stata utilizzata un'anestesia loco-regionale (VAT-LA).

Il tempo operatorio medio è stato 59.1 ± 21.0 minuti (range: 20 – 150) per le loboistmectomie, 65.0 ± 15.0 minuti (range: 35 – 220) per le tiroidectomie totali e 51.0 ± 20.0 minuti (range: 30 – 100) per le totalizzazioni.

Sebbene l'evidenza preoperatoria di linfadenomegalie o di metastasi linfonodali costituisca una controindicazione per la VAT, soprattutto in presenza di una diagnosi certa o di sospetto di carcinoma tiroideo, anche ben differenziato, in caso di riscontro intraoperatorio di linfadenomegalie macroscopiche, non evidenziate dagli esami di *imaging* preoperatori, in corso di intervento per patologia maligna o sospetta, è possibile eseguire una loro asportazione attraverso lo stesso accesso, sotto visione endoscopica (VALD=video-assisted lymph node dissection). E' possibile eseguire una rimozione solo dei linfonodi aumentati di volume oppure una linfadenectomia completa del compartimento centrale. Una VALD è stata eseguita in 95 casi di carcinoma papillifero: in 76 casi è stato eseguito un *sampling* linfonodale del compartimento centrale (riscontro di linfadenomegalie in caso di noduli con citologia sospetta o maligna); in 19 casi è stata eseguita una linfadenectomia del compartimento centrale (in 1 caso in corso di tiroidectomia profilattica per carcinoma midollare familiare in un paziente con mutazione del gene RET). Il numero medio di linfonodi asportati in corso di linfadenectomia completa del compartimento centrale è stato di 7.6 ± 1.2 ⁽⁶⁻¹²⁾.

Nei 573 pazienti sottoposti con successo a VAT, l'esame istologico definitivo ha evidenziato una lesione benigna (struma, adenoma follicolare) in 374 casi, un carcinoma papillifero in 198 casi, 1 microcarcinoma midollare nel caso rimanente. Metastasi linfonodali sono state riscontrate in 18 pazienti sottoposti a VALD.

La degenza postoperatoria media è stata di 2.1 ± 0.9 giorni (range: 1-5).

Sono state osservate le seguenti complicanze postoperatorie: 45 casi di ipocalcemia postoperatoria (9.1% delle tiroidectomie totali/totalizzazioni), di cui 3 (0.6%) ancora in trattamento suppletivo 6 mesi dopo l'intervento; 7 casi (0.6% dei nervi a rischio) di paralisi ricorrentiale transitoria, con completa ripresa della motilità della corda vocale interessata entro 1 mese dall'intervento ed 1 caso di paralisi definitiva (0.09%); 2 casi (0.3%) di infezione della ferita; 1 caso (0.2%)

di emorragia postoperatoria che ha richiesto la revisione chirurgica dell'emostasi (condotta attraverso la stessa incisione con tecnica video-assistita). Tutti i pazienti sottoposti con successo a VAT considerano eccellente il risultato estetico.

Tra i pazienti sottoposti a MIVAT per carcinoma papillifero il *follow up* è disponibile per 148 pazienti ed è di 22.0 ± 16.4 mesi. In 65 pazienti a "basso rischio" il *follow up* è stato affidato all'ecografia del collo ed al dosaggio della tireoglobulina in corso di terapia ormonale. In tutti questi pazienti la tireoglobulina è indosabile e l'ecografia non ha mostrato residuo tiroideo e/o linfadenopatie sospette. Nei rimanenti pazienti⁽⁸³⁾ oltre al dosaggio della tireoglobulina sotto terapia levotiroxinica (<0.1 ng/ml in tutti i casi) e all'ecografia cervicale (non segni di tessuto tiroideo residuo in alcun caso) sono state eseguiti il dosaggio della tireoglobulina ed il test di iodocaptazione in ipotiroidismo (TSH > 30 UI/l). I livelli serici di tireoglobulina erano in media di 7.3 ± 12.5 ng/ml (range <0.1 -22.4) ed indosabili (<0.1 ng/ml) in 22 di questi pazienti (26%). La iodocaptazione era in media di $2.7 \pm 4.7\%$ (range: 0-22.6), assente in 12 casi (14%) ed $<2\%$ in 51 casi (61%). Questi risultati sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli della chirurgia convenzionale. Il paziente con mutazione del gene RET, con microcarcinoma midollare, sottoposto a tiroidectomia totale e linfadenectomia video-assistita, ha una calcitonina postoperatoria indosabile

DISCUSSIONE

E' indubbio che l'avvento delle tecniche endoscopiche e/o videoassistite ed in termini più generali, mini-invasive, abbia permesso negli ultimi anni notevoli progressi nelle diverse branche della chirurgia.

Nel distretto addominale la laparoscopia ha radicalmente cambiato l'approccio chirurgico nei riguardi di diversi tipi di patologia, ed in alcuni casi, la colecistectomia o l'appendicectomia laparoscopiche hanno quasi definitivamente soppiantato la tradizionale laparotomia.

Questi interventi eseguiti nella maggior parte dei casi per l'asportazione di masse benigne di ridotte dimensioni e la cui esecuzione era in precedenza inconcepibile senza ampie laparotomie, hanno consentito un notevole miglioramento del decorso postoperatorio, dei tempi di degenza e soprattutto dei risultati estetici, trovando rapidamente ampio favore sia tra i chirurghi che tra i pazienti⁽¹²⁾.

Dopo la prima paratiroidectomia endoscopica effettuata da Gagner nel 1996⁽¹⁾, l'iperparatiroidismo primario sembrò subito una patologia idonea all'approccio endoscopico mininvasivo. Infatti gli adenomi paratiroidi sono quasi sempre benigni, raramente il loro diametro massimo supera i 3 cm e non presentano mai connessioni vascolari importanti.

Il successo ottenuto con questo ed altri simili approcci convinse molti chirurghi endocrini a tentare la rimozione endoscopica anche di piccoli noduli tiroidei e nonostante i dubbi espressi da alcuni chirurghi "tradizionalisti" sia la paratiroidectomia che la tiroidectomia videoassistita sono diventate rapidamente piuttosto popolari, sin dal 1998 quando fu descritta per la prima volta^(2,3,5,6).

Da allora la tecnica è stata adottata in diversi centri di chirurgia generale, chi-

rurgia toracica o endocrinochirurgia, come è dimostrato dai numerosi articoli che sono stati pubblicati o stanno per esserlo sulle riviste internazionali.

Tuttavia tale tecnica chirurgica è ancora poco effettuata nelle divisioni di otorinolaringoiatria^(13 14).

La peculiarità tecnica della MIVAT è legata essenzialmente alla magnificazione delle immagini prodotta dal sistema ottico che facilita la dissezione fine delle strutture nobili della regione sottoioidea, intendendo ovviamente i nervi laringei inferiori, le branche esterne dei nervi laringei superiori e le paratiroidi^(12 15).

La metodica è gasless, cioè non prevede l'insufflazione di gas nei tessuti cervicali evitando così le numerose problematiche (enfisema sottocutaneo massivo con compressione del sistema venoso cervicale, ipercapnia, turbe dell'equilibrio acido/base, alterazioni del ritmo cardiaco), tipiche dei primi tentativi di exeresi tiroidea videoassistita con insufflazione di CO₂.

Molto importante è la strumentazione, tendente ad agevolare sempre più la tecnica: l'uso di retrattori particolari, di forbici coagulanti, di particolari pinze^(16 17) ed ultimamente l'introduzione del sistema ultracision, di cui gli Autori riportano l'assenza di sanguinamento intraoperatorio o di danni da diffusione termica, la sicurezza nella legatura dei peduncoli, l'assenza di ipoparatiroidismo o lesioni ricorrentiali e una riduzione del tempo operatorio.

Ne sconsigliamo l'utilizzo però nelle tiroidi molto sanguinanti tipo nella Malattia di Basedow^(18 19 20).

Punto saliente è l'attenta selezione dei pazienti per la riuscita di questa tecnica: il limite maggiore è rappresentato dal volume del nodulo e dalla presenza di aderenze che possono rendere difficile la dissezione e l'identificazione delle strutture nobili quali il nervo ricorrente e le paratiroidi⁽¹¹⁾.

Piccole neoplasie papillifere low risk sono state recentemente trattate con tiroidectomia totale MIVAT con risultati comparabili a quelli della chirurgia tradizionale; a tale proposito qualche critica è stata espressa in merito alla radicalità di questa tecnica in caso di carcinomi papillari.

Miccoli ha condotto uno studio comparando i risultati di scintigrafia totale corporea e il livello di tireoglobulina in pazienti sottoposti a MIVAT con quelli sottoposti a chirurgia tradizionale per carcinoma papillare (20% della casistica totale). I risultati risultarono comparabili nei due campioni, sia in termini di captazione residua che di livello di tireoglobulina, dimostrando che in questo tipo di tumore con la tiroidectomia videoassistita possono essere raggiunti gli stessi risultati curativi della chirurgia tradizionale.^(21 22) D'altro canto le linee guida internazionali prevedono nel caso di un carcinoma papillare T1 l'esecuzione di una tiroidectomia totale senza svuotamento laterocervicale o del VI livello nei casi N0, consentendo quindi l'utilizzo della tecnica endoscopica.

Il significato prognostico delle metastasi linfonodali nei pazienti affetti da carcinoma papillare della tiroide è tuttora controverso. La necessità di effettuare lo svuotamento laterocervicale profilattico è argomento molto dibattuto. E' indubbia l'indicazione a svuotamento laterocervicale terapeutico nei pazienti cli-

nicamente positivi per adenopatie.

La procedura più comune oggi include lo svuotamento laterocervicale radicale modificato, che preserva il muscolo sternocleidomastoideo, il nervo accessorio e la vena giugulare interna.

Tale procedura viene normalmente effettuata mediante una larga incisione traversa estesa al margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo.

Studi preliminari di Bellanton e Coll.⁽²³⁾ hanno riportato la possibilità di effettuare la dissezione linfonodale del comparto centrale con tecnica mini-invasiva video-assistita nei casi di carcinoma papillifero. Sulla base di questa esperienza è stata quindi messo a punto una tecnica per lo svuotamento laterocervicale mini-invasivo video-assistito (minimally invasive video-assisted lateral neck dissection –VALNED–), in pazienti selezionati, a basso rischio, con metastasi laterocervicali di carcinoma papillifero piccole (< 2 cm) e mobili. In particolare viene effettuata un'incisione cervicale di circa 4 cm tra la cartilagine cricoide e il manubrio sternale che permette di effettuare la tiroidectomia totale e lo svuotamento del comparto centrale (livello VI) e quindi lo svuotamento laterocervicale⁽²³⁾.

Per l'esecuzione dell'atto chirurgico viene utilizzata la strumentazione convenzionale e l'Ultracision per la dissezione e l'emostasi dei livelli II-III-IV e parte del V. L'asportazione viene effettuata in blocco, sotto visione delle strutture più importanti del collo quali nervi e vasi. I risultati estetici sono stati eccellenti e l'ecografia postoperatoria non ha dimostrato la permanenza di linfonodi⁽²³⁾.

Vi è indicazione alla MIVAT in caso di Malattia di Basedow se il volume della tiroide in toto è piccolo, e secondo alcuni Autori è possibile la totalizzazione mediante la tecnica endoscopica di una precedente lobectomia effettuata con la MIVAT

La patologia tiroidea rappresentata da grossi gozzi plurinodulari, gozzi recidivi, gozzi ipertireosici e da tiroiditi non ha indicazione per un intervento mininvasivo totalmente videoassistito⁽²⁴⁾.

In letteratura viene proposta questa metodica^(25 26) per la tiroidectomia preventiva nei portatori del gene modificato RET, che come noto causa la forma familiare di carcinoma midollare della tiroide, da solo o nelle forme associate ad altre neoplasie endocrine (MEN 2A e 2B).

Tale questione è controversa in quanto secondo alcuni non è possibile eseguire uno svuotamento completo del comparto centrale, in realtà però nei casi di mutazione con volume tiroideo normale e piccoli linfonodi si può associare la tiroidectomia allo svuotamento del comparto centrale (livello 5) con tutti i benefici della tecnica mininvasiva⁽²⁷⁾.

I casi di conversione dell'intervento in chirurgia tradizionale è per lo più dovuto ad un errore di valutazione preoperatoria. E' raccomandabile infatti effettuare un'ecografia pochissimo tempo prima dell'intervento per evitare di misconoscere aumenti di volume del lobo tiroideo o del nodo che si siano manifestati prima del ricovero⁽¹³⁾.

La MIVAT viene criticata per la durata dell'atto operatorio rispetto alla tecni-

ca tradizionale e per il lungo tempo di apprendimento.

L'acquisizione di tale tecnica richiede del tempo per l'apprendimento, vario nei diversi chirurghi, anche in relazione all'esperienza maturata nella chirurgia tiroidea e tenendo conto del fatto che essa è una tecnica nuova. In realtà in mani esperte di chirurgia tradizionale della tiroide e di chirurgia endoscopica (ad esempio la FESS) il tempo di apprendimento non è lungo.

I tempi dell'intervento, per altro, una volta acquisita la tecnica, sono sovrapponibili a quelli della chirurgia tradizionale ^(9,16)

Tra i vantaggi di questa tecnica annoveriamo la brevità del ricovero, caldamente suggerita dalle aziende ospedaliere, e la minore necessità di analgesia, ottenute entrambe grazie ad una minore invasività chirurgica che permette una rapida ripresa nell'immediato postoperatorio ⁽¹³⁾.

Alcuni Autori propongono di effettuare la MIVAT in regime di one day surgery, raggiungendo gli stessi risultati ottenibili con la chirurgia tradizionale ma a costi più bassi e con il vantaggio di ottenere una compliance maggiore da parte del paziente. Presso la Clinica O.R.L. Università Torino questi interventi vengono effettuati in regime di ricovero ordinario per due motivi fondamentali: eccessiva distanza del domicilio del paziente e la sicurezza di non incorrere nelle complicanze quali emorragia postoperatoria, lesioni ricorrenti o l'ipocalcemia (che per altro accadono nelle prime 24 ore dopo l'intervento).

I sostenitori della One Day Surgery a tale proposito suggeriscono di addestrare il paziente a riconoscere i sintomi dell'ipocalcemia e a recarsi in pronto soccorso, ma secondo noi questo non è possibile se il paziente abita lontano.

La tecnica è stata impiegata anche in età pediatrica ⁽²⁸⁾: 134 casi di età compresa tra 11 e 20 anni. Si tratta di 11 pazienti con patologia benigna e 2 pazienti con carcinoma papillare. I vantaggi della MIVAT in età pediatrica sono, come immaginabile notevolmente importanti.

In letteratura viene descritta la possibilità di effettuare la MIVAT in anestesia locale mediante il blocco bilaterale dei plessi cervicali in casi selezionati, pazienti cardiopatici, donne in gravidanza con tumori maligni piccoli, ove non sarebbe praticabile l'anestesia totale ^(29,30).

La MIVAT può essere proposta soprattutto in giovani donne per le quali l'apparenza estetica sia irrinunciabile; ultimamente sono i pazienti stessi a richiedere questa metodica a causa del risalto dato alla MIVAT attraverso la stampa: molti quotidiani, riviste e siti internet che trattano argomenti medici hanno pubblicato articoli che valorizzano i vantaggi di questa tecnica: l'assenza di dolore, l'aspetto estetico e il minor rischio di ledere i ricorrenti ^(11,14)

In conclusione, anche sulla base della nostra esperienza, possiamo affermare che la MIVAT, tecnica non diversa dalla chirurgia tradizionale in termini di complicanze, radicalità dell'intervento e di durata, è riproducibile, semplice e sicura e comporta un risultato estetico eccellente.

In casi selezionati può essere una valida opzione per il trattamento chirurgico della patologia tiroidea

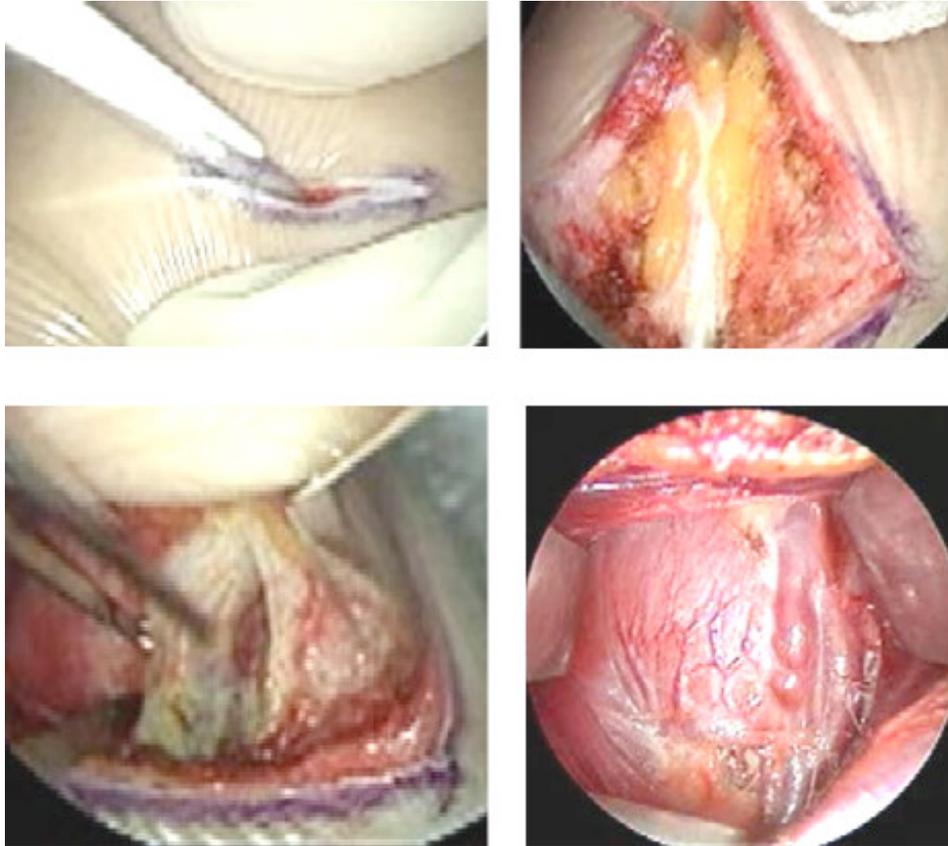


Fig. 1 – Loboistmectomia sx video assistita per ca papillare (Clinica O.R.L. Univ. Torino)

- a) incisione cutanea
- b) sezione linea alba
- c) divaricazione muscoli nastriformi
- d) esposizione regione sottoistmica

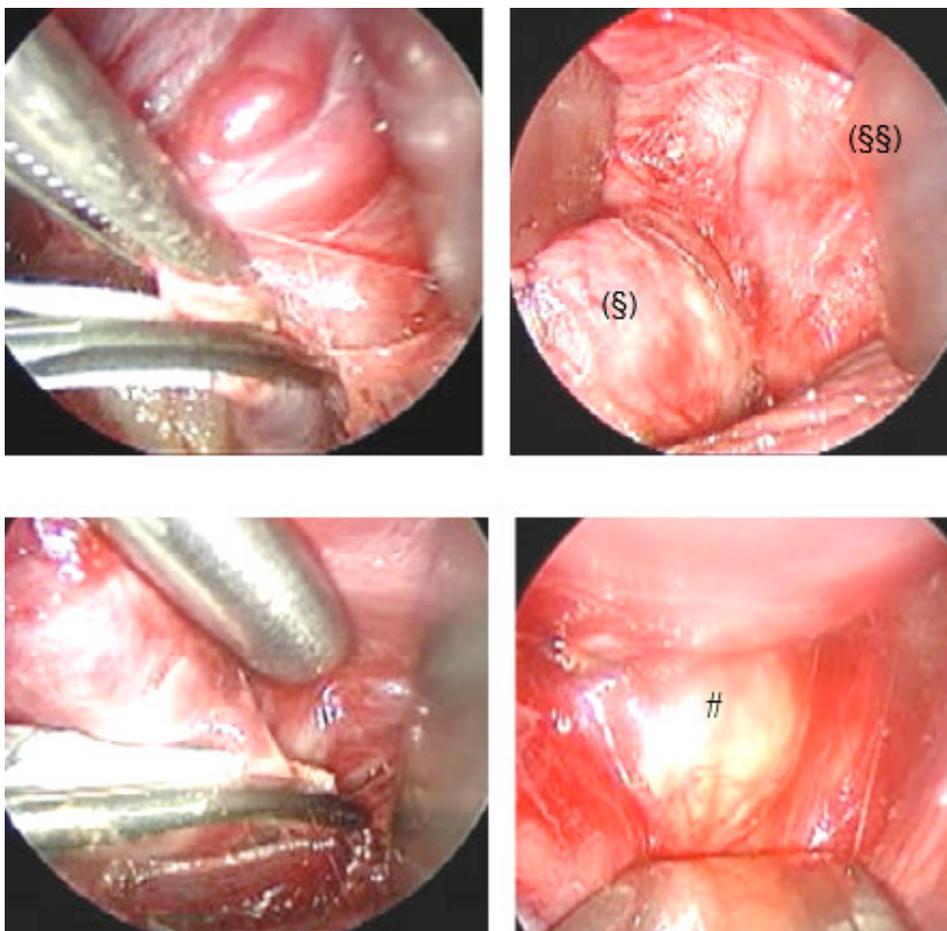


Fig. 2 – Loboistmectomia sx video assistita per ca papillare (Clinica O.R.L. Univ. Torino)
a) sezione vene tiroidee inferiori
b) esposizione polo inferiore : lobo sinistro medializzato (\$) ; fascio vascolo-nervoso lateralizzato (\$\$)
c) sezione vene polo inferiore
d) visualizzazione paratiroide inferiore (#)

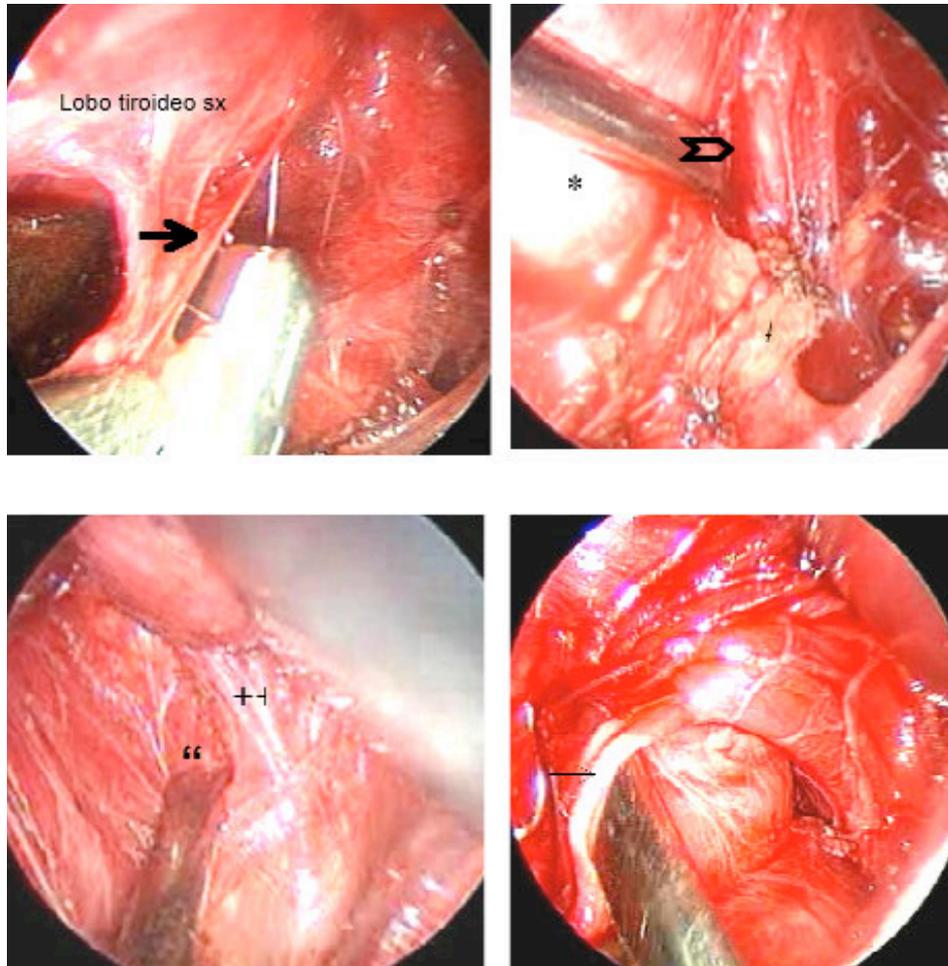


Fig. 3 – Loboistmectomia sx video assistita per ca papillare (Clinica O.R.L. Univ. Torino)
a) sezione ramo terminale art. tiroidea inf. (')
b) esposizione trachea (*), nervo ricorrente (↔), paratiroide inferiore (#)
c) esposiz. peduncolo tiroideo superiore (++) **”**ollamento spazio crico-tiroideo (“)
d) preparazione art. tiroidea superiore (') e visualizzazione n. laringeo esterno
→

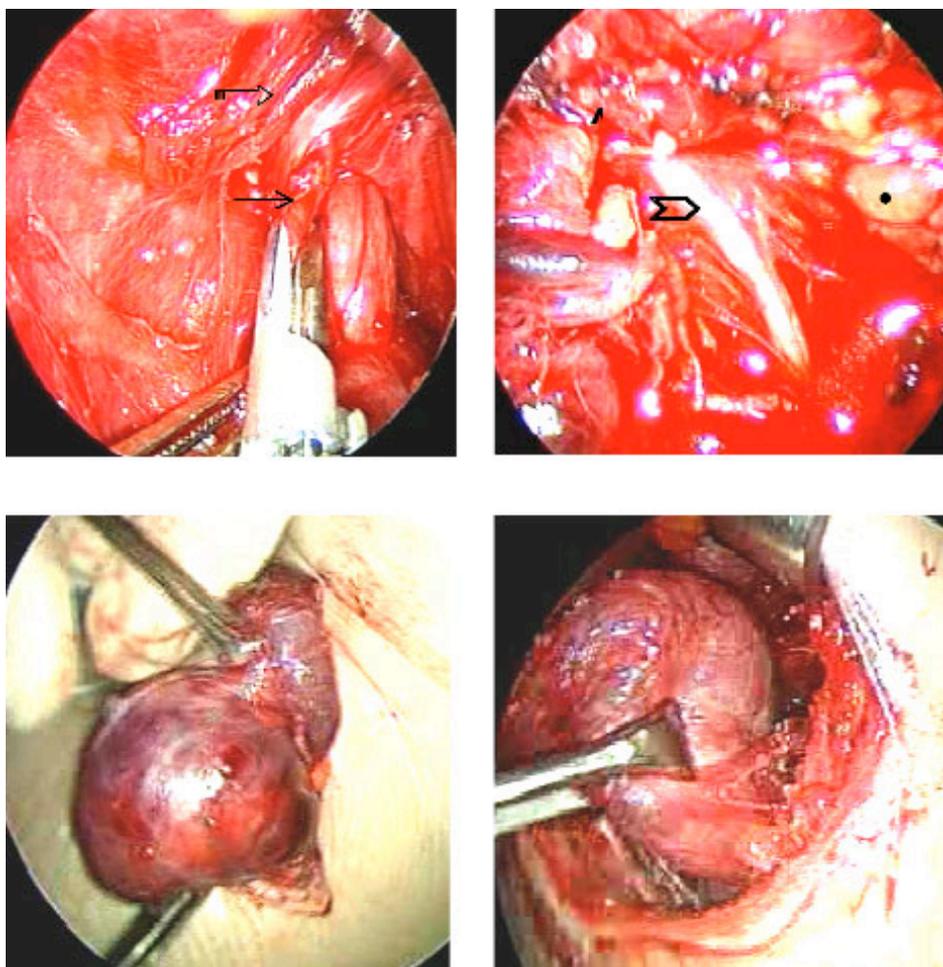


Fig. 4 – Loboistmectomia sx video assistita per ca papillare (Clinica O.R.L. Univ. Torino)
a) sezione (ultracision) art. tiroidea sup. () a distanza dal n. laringeo esterno ()
b) visualizzazione Berry (), ingresso ricorrente (), paratiroide superiore (•) ↗
c) estrazione del polo superiore ()
d) estrazione dell'emitiroide sinistra ()

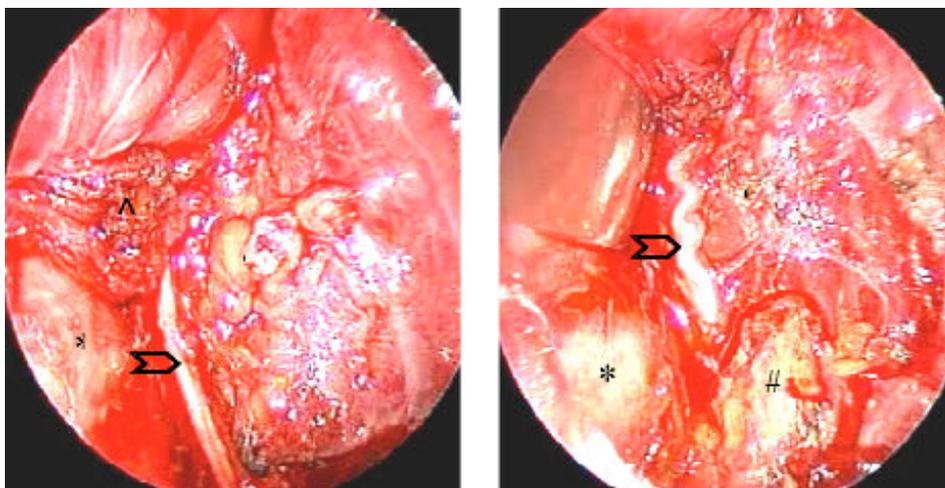


Fig. 5 – Loboistmectomia sx video assistita per ca papillare. (Clinica O.R.L. Univ. Torino)

Esposizione del campo fra la trachea a destra e l'asse vascolare a sinistra: sono visualizzati i principali punti di reperi – trachea (*); Berry (^); fascio vascolare (e le strutture nobili – nervo ricorrente (↷)) paratiroide inferiore (#) e paratiroide superiore (○)

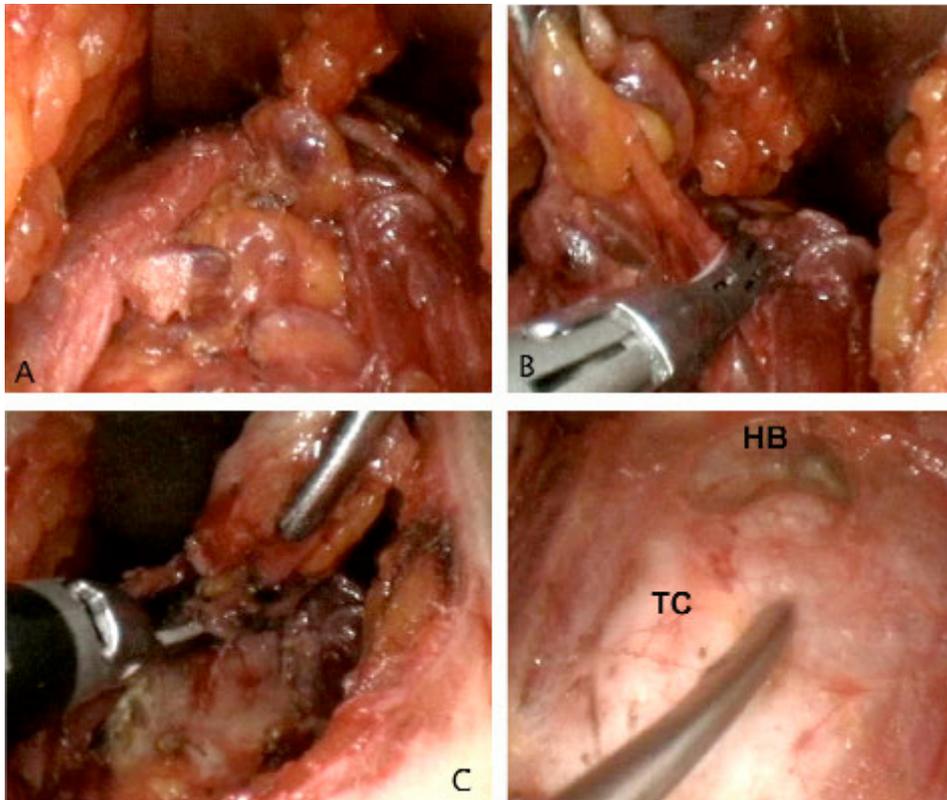


Fig. 6 - Linfadenectomia del compartimento centrale per carcinoma papillifero (Clinica Chir. End. Univ. Roma)

A) riscontro di linfonodi delfini aumentati di volume

B e C) la dissezione comincia cranialmente, asportando tutto il tessuto linfatico situato al davanti delle cartilagini cricoide e tiroide, fino ad esporre l'osso ioide, con l'ottica diretta verso la testa del paziente

D) risultato al termine della dissezione.

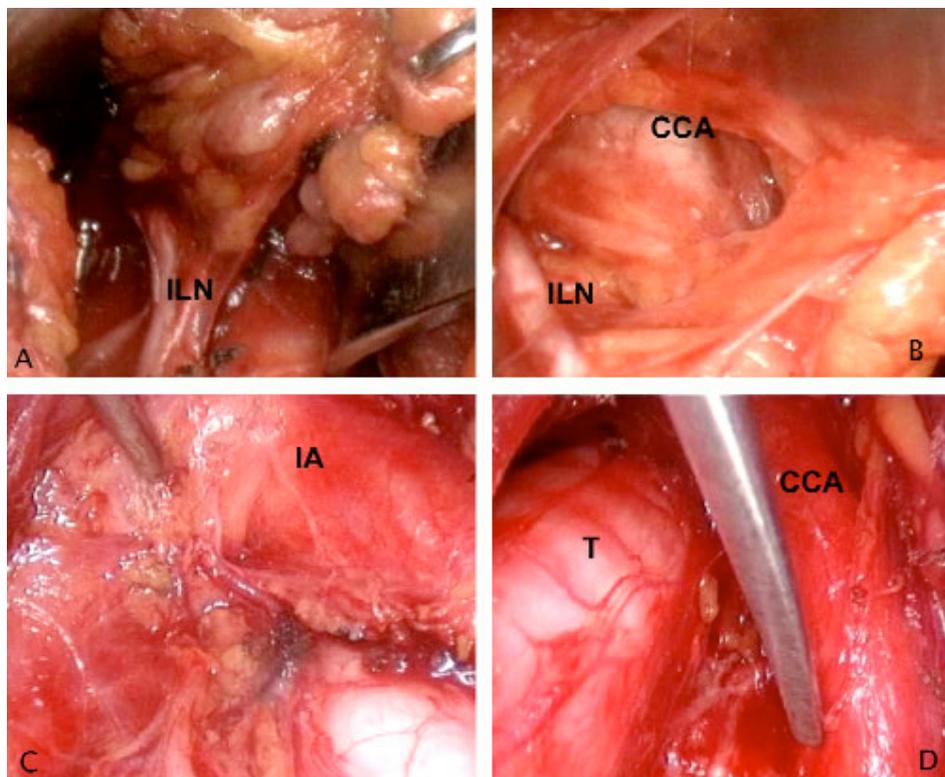


Fig. 7 - Linfadenectomia del compartimento centrale per carcinoma papillifero (Clinica Chir. End. Univ. Roma)

Con l'ottica posizionata alla testa del paziente e diretta caudalmente si procede alla dissezione dei linfonodi pericorotidiali e pretracheali inferiori, che vengono asportati in blocco, fino ad esporre lateralmente le carotidi comuni ed inferiormente il tronco arterioso anonimo.

A) linfonodi pericorotidiali sinistri

B) linfonodi pericorotidiali destri

C, D) campo operatorio al termine della dissezione: tutto il tessuto linfatico tra le due carotidi comuni (CCA = Common Carotid Artery) lateralmente e il tronco arterioso anonimo (IA = Innominate artery) inferiormente e l'osso ioide superiormente è stato asportato. (T = Trachea).

Riassunto

L'incremento di richieste di interventi chirurgici sulla tiroide, le tendenze sociali ed i progressi medici e tecnologici hanno favorito lo sviluppo di metodi d'indagine e di nuove tecniche chirurgiche nella chirurgia della tiroide.

Nel 1998 è stata descritta la metodica MIVAT (Tiroidectomia Mini Invasiva Video Assistita), innovativa per l'aspetto chirurgico ma con i vantaggi e l'efficacia terapeutica delle tecniche tradizionali.

Vengono riportate le esperienze MIVAT della Clinica ORL - polo San Luigi - Università di Torino, e della Cattedra di Chirurgia Endocrina Università Cattolica del S. Cuore di Roma; le esperienze della Scuola romana riportano anche la VALD (dissezione linfonodale con tecnica mini-invasiva video-assistita).

La peculiarità tecnica della MIVAT, metodica gasless, è legata essenzialmente alla magnificazione delle immagini prodotta dal sistema ottico che facilita la dissezione fine delle strutture nobili della regione sottoioidea (nervi laringei inferiori, branche esterne dei nervi laringei superiori e paratiroidi).

Importanza particolare per la riuscita di questa tecnica ha l'attenta selezione dei pazienti: il limite maggiore è rappresentato dal volume del nodulo e dalla presenza di aderenze che possono rendere difficile la dissezione e l'identificazione delle strutture nobili.

Piccole neoplasie papillifere low risk sono state recentemente trattate con tiroidectomia totale MIVAT con risultati comparabili a quelli della chirurgia tradizionale.

Tra i vantaggi di questa tecnica annoveriamo la brevità del ricovero, e la minore necessità di analgesia, ottenute entrambe grazie ad una minore invasività chirurgica che permette una rapida ripresa nell'immediato postoperatorio. I tempi dell'intervento, una volta acquisita la tecnica, è sovrapponibile ai tempi della chirurgia tradizionale.

La MIVAT può essere proposta soprattutto in giovani donne ed in età pediatrica per cui l'apparenza estetica sia importante.

In conclusione la MIVAT, tecnica non diversa dalla chirurgia tradizionale in termini di complicanze, radicalità dell'intervento e durata, si è dimostrata una tecnica riproducibile, semplice e sicura che comporta un risultato estetico eccellente e che in casi selezionati può essere una valida opzione per il trattamento chirurgico della patologia tiroidea.

Abstract

MINIMALLY INVASIVE VIDEO-ASSISTED THYROIDECTOMY (MIVAT)

The increment of request for thyroid surgery, social tendencies and the medical and technological progresses have favorite the development of methods of surveying and new surgical techniques in thyroid surgery.

In 1998 was described the technique for MIVAT (minimally invasive video-assisted thyroidectomy), innovative for the surgical aspect but with the advantages and the therapeutic effectiveness of the traditional techniques.

We have been brought back the experiences MIVAT of the Department of E.N.T. Clinic, San Luigi Hospital, University of Turin, and of the Division of Endocrine Surgery, Department of Surgery, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome; the experiences of the roman team reported also the VALD (minimally invasive video-assisted functional lateral neck dissection).

The technical peculiarity of the MIVAT, methodical gasless, is tied essentially to the image magnification produced from the optical system that facilitates the fine dissection of the noble structures of the central neck (inferior laryngeal nerves, external branches of the laryngeal nerves and parathyroids).

The selection of the patients is important for the resolution of this technique: the greater limit is represented from the volume of the nodule and the presence of adhesions that can render the dissection and the identification of the noble structures difficult.

Small papillary carcinoma low-risk have been recently dealt with MIVAT (total thyroidectomy) with results comparable to those of the traditional surgery.

The advantages of this technique are brevity of the shelter, and smaller necessity of analgesia, obtained both thanks to one smaller surgical invasivity that allows one fast immediate resumption in the post-operative one. The times of the procedure, once acquired the technique, is similar to the times of the traditional surgery.

MIVAT can above all be proposed in young women and pediatric age for which is important the aesthetic appearance.

In conclusion MIVAT, not various technique from the traditional surgery in terms of complications, radicality and length, has been established to be reproducible and safe; it involves an excellent aesthetic result and, in cases selects, it can be one valid option for the surgical treatment of thyroid disease.

Bibliografia

- 1 Gagner M. Endoscopic parathyroidectomy. *Br J Surg* 1996 ;83 :875
- 2 Hucher CS, Recher A, Napolitano G, Chlodini S. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg Endosc.* 1997 ;11 :877
- 3 Yeung HC, Ng WT, Kong CK. Endoscopic thyroid and parathyroid surgery, *Surgery Endosc.* 1997;11:1135
- 4 Miccoli P, Bebbinelli C, Conte M, et al. Endoscopic parathyroidectomy by a gasless approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 1998;8:189-194
- 5 Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, et al. Minimally invasive, totally gasless video-assisted thyroid lobectomy. *Am J Surg* 1999;177:342-343
- 6 Miccoli P, Berti P, Conte M, et al. Minimally invasive surgery for small thyroid nodules: preliminary report. *J Endocrinol Invest* 1999;22:849-851
- 7 Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, Conte M, Materazzi G, Galleri D. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *Am J Surg.* 2001 Jun;181(6):567-70
- 8 Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, Materazzi G, Baldacci S, Rossi G. Comparison between minimally invasive video-assisted thyroidectomy and conventional thyroidectomy: a prospective randomized study. *Surgery.* 2001 Dec;130(6):1039-43. Erratum in: *Surgery* 2002 Feb;131(2):148.
- 9 Miccoli P, Bellantone R, Mourad M, Walz M, Raffaelli M, Berti P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: multiinstitutional experience. *World J Surg.* 2002 Aug;26(8):972-5.
- 10 Musella M, Lombardi S, Caiazzo P, Milone F, Di Palma R, de Francisic S, Jovino R. Video-assisted surgery of the thyroid: outlines of the technique and analysis of the results] *Ann Ital Chir.* 2003 Jan-Feb;74(1):3-5.
- 11 Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, Boscherini M, De Crea C, Traini E. Video-assisted thyroidectomy. *J Am Coll Surg.* 2002 May;194(5):610-4.
- 12 Ferzli GS, Sayad P, Abdo Z, Cacchione RN. Minimally invasive, non endoscopic thyroid surgery. *J Am Coll Surg.* 2001 May;192(5):665-8.
- 13 Mourad M, Saab N, Malaise J, Ngongang C, Fournier B, Daumerie C, Squifflet JP. Minimally invasive video-assisted approach for partial and total thyroidectomy: initial experience. *Surg Endosc.* 2001 Oct;15(10):1108-11.
- 14 Kapischke M, Bley K, Deltz E. Minimally invasive video-assisted thyroid resection (MIVAT) a well accepted operative procedure *Zentralbl Chir.* 2003 Aug;128(8):652-655.
- 15 Rogerio A., Dedivitis L, André V., Guimaraes Z. Identification of the external branch of the superior laryngeal nerve during minimally invasive video-assisted thyroidectomy *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology* 2005; 71:326-328.
- 16 Chan CP, Yang LH, Chang HC, Chen YL, Chen ST, Kuo SJ, Tsai PC. An easier technique for minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *Int Surg.* 2003 Apr-Jun;88(2):109-13.
- 17 Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, Materazzi G, Conte M, Galleri D. Impact of harmonic scalpel on operative time during video-assisted thyroidectomy. *Surg Endosc.* 2002 Apr;16(4):663-6.
- 18 Terris DJ, Seybt MW, Gourin CG, Chin E. Ultrasonic technology facilitates minimal access thyroid surgery. *Laryngoscope.* 2006;116(6):851-4
- 19 Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, Materazzi G, Conte M, Galleri D. Impact of harmonic scalpel on operative time during video-assisted thyroidectomy. *Surg Endosc.* 2002;16(4):663
- 20 Miccoli P, Minuto MN, Barellini L, Galleri D, Massi M, D'Agostino J, Materazzi G, Berti P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy—techniques and results over 4 years of experience (1999-2002) *Ann Ital Chir.* 2004;75(1):47-51
- 21 Miccoli P, Minuto MN, Barellini L, Galleri D, Massi M, D'Agostino J, Materazzi G, Berti P. [Minimally invasive video-assisted thyroidectomy—techniques and results over 4 years of experience (1999-2002)] *Ann Ital Chir.* 2004 Jan-Feb;75(1):47-51.
- 22 Miccoli P, Elisei R, Materazzi G, Capezzone M, Galleri D, Pacini F, Berti P, Pinchera A. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for papillary carcinoma: a prospective study of its completeness. *Surgery.* 2002 Dec;132(6):1070-3; discussion 1073-4

- 23 Lombardi C, Raffaelli M, Princi P, De Crea C, Bellantone R. Minimally invasive video-assisted functional lateral neck dissection for metastatic papillary thyroid carcinoma. *The American journal of Surgery* 2007;193: 114-117.
- 24 Miccoli P, Berti P, Frustaci GL, Ambrosini CE, Materazzi G. Video-assisted thyroidectomy: indications and results. *Langenbecks Arch Surg.* 2006 Apr;391(2):68-71
- 25 Miccoli P, Elisei R, Berti P, Materazzi G, Agate L, Castagna MG, Cosci B, Faviana P, Ugolini C, Pinchera A. Video assisted prophylactic thyroidectomy and central compartment nodes clearance in two RET gene mutation adult carriers. *J Endocrinol Invest.* 2004 Jun;27(6):557-61.
- 26 Miccoli P, Elisei R, Donatini G, Materazzi G, Berti P. Video-assisted central compartment lymphadenectomy in a patient with a positive RET oncogene: initial experience. *Surg Endosc.* 2007 Jan;21(1):120-3.
- 27 Miccoli P, Materazzi G. Minimally invasive, video-assisted thyroidectomy (MIVAT). *Surg Clin North Am.* 2004 Jun;84(3):735-41.
- 28 Spinelli C., Bertocchini A., Donatini G., Miccoli P. Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy in Young Patients: Report of 13 Cases. *Pediatric Endosurgery & Innovative Techniques* Jul 2003, Vol. 7, No. 2: 131-134.
- 29 Lombardi CP, Raffaelli M, Modesti C, Boscherini M, Bellantone R. Video-assisted thyroidectomy under local anesthesia. *Am J Surg.* 2004 Apr;187(4):515-8.
- 30 Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, De Crea C, Bellantone R. Video-assisted Thyroidectomy: Report on the Experience of a Single Center in More than Four Hundred Cases. *World J Surg.* 2006 Apr 17;

MONITORAGE PER-OPÉRATOIRE DU NERF LARYNGÉ INFÉRIEUR: PRINCIPES ET TECHNIQUE D'UTILISATION

B. Guerrier, C. Cartier

Le monitoring du nerf laryngé inférieur apporte actuellement une aide importante dans la chirurgie ou ce nerf peut être exposée et principalement dans la chirurgie du corps thyroïde. La technique de monitoring exposée peut également être employée dans la chirurgie des parathyroïdes – a fortiori en cas de chirurgie endoscopique – de l'oesophage cervical, de la trachée et des malformations embryonnaires type fistule ou kystes de la 4^{ème} fente. Parmi les techniques accessibles, nous décrivons celle que nous employons actuellement, comme d'ailleurs de nombreuses équipes depuis plus de deux ans, à savoir le monitoring per-opératoire par le système NIM response”.

1- Principe

Le principe du monitoring est basé sur la mise en évidence de la contraction des muscles des cordes vocales qui entraîne la stimulation des électrodes placées sur la sonde d'intubation au dessus du ballonnet. Cette stimulation génère une activité motrice qui se traduit sur le moniteur par un potentiel d'action. Cette stimulation est répétitive et permet de savoir si l'élément stimulé correspond réellement au nerf laryngé inférieur et de déterminer le seuil de stimulation du nerf au début et en fin d'intervention.

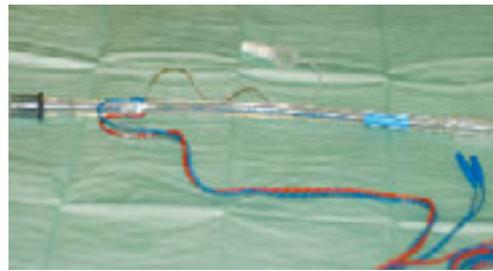
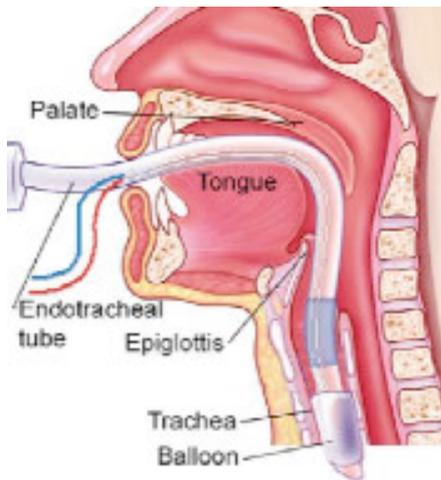
2- Matériel:

Il comprend une sonde d'intubation équipée d'électrodes, un stilet de stimulation appelé couramment «stimulateur», un boîtier qui commute toutes les électrodes et qui est relié à un moniteur chargé d'enregistrer les potentiels d'action induits par la stimulation du nerf afin d'enregistrer ce potentiel d'action. Cet enregistrement, éventuellement imprimé permet d'affirmer le bon fonctionnement du nerf en début et en fin d'intervention, ce qui peut avoir éventuellement un intérêt médico-légal.

La sonde d'intubation:

Deux électrodes sont placées sur les bords de la sonde d'intubation juste au dessus du ballonnet, l'une de couleur rouge (droite) l'autre de couleur bleue (gauche) reliée au boîtier de commutation.

Il existe différentes tailles de sondes utilisables essentiellement chez l'adulte
(6- 6.5- 7- 7.5- 8)



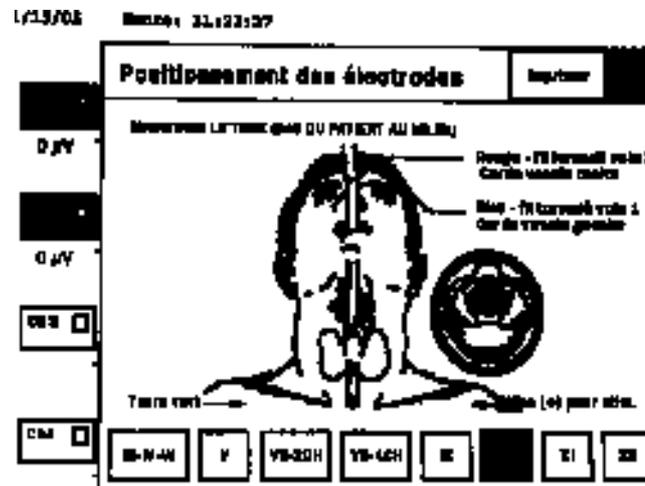
Un stylet de stimulation

Celui-ci est relié au boîtier qui regroupe toutes les électrodes.

Le moniteur

Il permet de mettre en évidence le potentiel induit par la stimulation. Sur ce moniteur, il est possible de régler l'intensité de stimulation ainsi que le volume sonore du stimulus. Une touche impression permet de déclencher l'impression du signal sur une imprimante reliée au moniteur. Ceci permet de conserver une trace de l'enregistrement avec date et heure dans le dossier du patient.





Vérification du matériel:

Cette vérification est effectuée avant toute utilisation par l'infirmière de salle d'opération lors de l'ouverture de salle en particulier par stimulation du boîtier test.

3- Positionnement du matériel:

1- La sonde d'intubation est mise en place par l'anesthésiste de manière à ce que l'électrode rouge soit située en regard de la corde vocale droite, et l'électrode bleue en regard de la corde vocale gauche.

Son bon positionnement est fondamental. Ainsi en cas de dysfonctionnement, le chirurgien doit vérifier la correction de la position à l'aide d'un optique d'endoscopie laryngée.

2- Après désinfection au niveau des épaules, deux électrodes sont mises en place l'une blanche correspondant au pôle + du stimulateur et l'autre verte, correspondant à la masse (afin de servir d'électrodes de référence).

Il est par contre nécessaire de vérifier le différentiel entre l'électrode de détection et la masse. Ce différentiel ne doit pas dépasser $1m\Omega$ et se vérifie sur le moniteur via l'icône «électrode».



3- Réglages avant utilisation

Il se fait après branchement de la sonde au boîtier et mise en place de l'anti-parasitage autour du câble de bipolaire (2 tours)



Le volume sonore de l'appareil peut être modifié. En pratique le volume est augmenté pour être perceptible dès l'abord de la loge thyroïdienne

Le seuil d'événement peut être réglé automatiquement pour éviter d'être parasité par des signaux sonores trop fréquents

Le réglage de l'intensité de stimulation de la sonde de stimulation (stimulateur) est placé aux environs de 0,5mA pour le repérage.

4- **Déroulement pratique**

Lorsque le chirurgien parvient dans la zone de découverte du nerf laryngé inférieur, deux éventualités sont possibles:

Soit sa découverte est facile et son identification est confirmée par sa stimulation.

Soit sa découverte est difficile (*reprise – goitre volumineux et/ou plongeants*) et dans ce cas toute structure pouvant correspondre au nerf devra faire l'objet d'une stimulation aidant ainsi à sa détection.

L'intensité de la stimulation de détection est en général pré réglée à 0,5 mA. Il est certain que l'utilisation de cette aide ne dispense des règles anatomiques de recherche des éléments anatomiques permettant la découverte du nerf récurrent.

L'authentification du nerf résulte de la dissection chirurgicale et de la réponse électrique, les deux informations étant complémentaires. L'information électrique ne peut se soustraire à la l'identification anatomique. Ainsi ne doit pas être sectionner une structure qui ne répond pas à la stimulation si anatomiquement cette structure peut correspondre au nerf car il peut exister un dysfonctionnement du système et inversement une structure qui n'a pas l'aspect classique du nerf ou surtout qui ne se situe pas au siège habituel de celui ci mais qui répond de manière répétitive à la stimulation de la sonde doit fortement remettre en question l'impression clinique.

Une fois le nerf identifié de façon formelle, il faut rechercher le seuil minimal de stimulation en prenant soin de faire cette stimulation en un point fixe. Dans le cadre de notre protocole d'étude, nous avons choisi le point de croisement avec les branches terminales de l'artère thyroïdienne inférieure.

D'autres protocoles de neuromonitoring per opératoire des nerfs laryngés inférieurs sont utilisés (Dr Randolph.G, Boston). Ils consistent en une stimula-

tion à un seuil plus élevé (1-1,5 mA) du nerf laryngé inférieur ainsi que du nerf vague et d'enregistrer l'amplitude et la latence du potentiel d'action. Les modifications de ces paramètres sont les témoins du traumatisme nerveux. Un algorithme dicte la conduite à tenir concernant la dissection du côté opposé.

La stimulation du nerf vague évite un certain nombre de faux négatif de stimulation causé par la stimulation du nerf en aval du traumatisme, c'est-à-dire près de sa pénétration laryngée. Cette technique impose l'abord de la gouttière jugulo-carotidienne.

5- Les causes de stimulation du nerf sans réponse du NIM

Il en existe plusieurs.

1- Le traumatisme nerveux. C'est le diagnostic retenu en l'absence de problème technique ou d'erreur de manipulation. L'absence de signal obtenue après stimulation du nerf doit faire considérer le nerf comme paralysé. En pratique l'intensité de stimulation du nerf doit être progressivement augmentée (de 0,5 jusqu'à 1,5-2 mA). Au delà de ce seuil le nerf est considéré comme paralysé. Cette paralysie peut être transitoire ou définitive, sans que l'on puisse le prédire au décours de l'intervention. Un seuil de stimulation supérieur à 0,8-1 mA, pour un nerf initialement stimulant à 0,5mA nous fait considérer le nerf comme paralysé. Ces constatations justifient de différer le geste controlatéral de vérifier en fibroscopie l'atteinte de la mobilité laryngée et d'attendre pour totaliser.

2- Les problèmes techniques:

- Débranchement d'une électrode.

Une des électrodes peut être débranchée du boîtier qui doit être placé de manière à ne pas être heurté par le chirurgien ou ses aides. Ceci est à vérifier en priorité.

- Déplacement de la sonde

La sonde d'intubation peut se déplacer lors de la mise en place du billot dans la réalisation des champs ou lorsque le patient pousse sur sa sonde en cas d'insuffisance d'anesthésie d'où la nécessité d'une fixation très soignée de celle-ci. Pour éviter ce type d'échec, il est nécessaire de vérifier le différentiel en appuyant sur la touche électrode avant la mise en place des champs. Si la sonde est déplacée il faut lui imprimer, après avoir dégonflé le ballonnet, un certain degré de rotation pour améliorer le différentiel. Il peut être nécessaire au maximum de vérifier son positionnement par laryngoscopie directe.

- Dysfonctionnement du stimulateur.

Lors d'une stimulation correcte du nerf laryngé, celle-ci entraîne une réponse motrice répétitive caractéristique traduite à la fois par un bip sonore répétitif et par l'apparition des potentiels d'action sur le moniteur. La stimulation d'une structure différente du nerf laryngé inférieur induit une réponse vocale "stimulus" mais il n'y a pas d'action motrice détectée sur les cordes vocales. Lorsque le stimulateur est défectueux, la stimulation du tissu environnant ne produit aucune réponse vocale. Il est alors nécessaire de vérifier le branchement sur le boîtier, de refaire le test de stimulation de tissu avoisinant et en cas de test négatif de changer de stimulateur.

En cas de dysfonctionnement du fusible du boîtier, celle ci doit normalement être détectée lors du test initial du dispositif.

- Raisons anatomiques «nerveuse»

La stimulation du nerf laryngé, pour des valeurs habituelles de stimulation, peut ne pas induire de réponse pour des raisons anatomiques. Le nerf peut par exemple être dans une atmosphère grasseuse diminuant ainsi sa sensibilité à la stimulation. Si l'ensemble du système a été vérifié et fonctionne, il est nécessaire de monter l'intensité de stimulation jusqu'à obtenir une réponse.

Attention: la détection de l'activité motrice de la corde vocale est suspendue lors de l'utilisation de la coagulation bipolaire. Il est nécessaire d'être particulièrement vigilant lors de coagulation à proximité du nerf. Une lésion du nerf lors d'une coagulation peut passer inaperçue. Par contre l'utilisation d'instrument de coagulation section à ultrasons ne déconnecte pas le dispositif.

6- Indications

En chirurgie thyroïdienne

Les principales indications de l'utilisation de la sonde de stimulation détection peuvent se répartir de la façon suivante, du moins dans notre pratique, en non indispensable, intéressant, indispensable.

Non indispensable:

Geste unilatéral de première intention type lobectomie totale ou subtotale sauf en cas d'enfant, de professionnels de la voix ou de doute sur la nature maligne du nodule.

Intéressant

Dans tous les gestes bilatéraux –thyroïdectomies totales ou subtotaux pour goîtres multi hétéro nodulaires, maladie de Basedow –thyroïdites banales.

Indispensable:

Lors de l'exérèse de goîtres volumineux cervicaux a fortiori s'ils sont plongeants, dans la chirurgie de certaines thyroïdites très fibreuses, ou lors de réinterventions en vue de totalisation surtout s'il y a eu une atteinte nerveuse lors de la première intervention.

Indications autres que pour chirurgie thyroïdienne:

- Chirurgie de la trachée (résection anastomose trachéale pour sténose, fistule oeso-trachéale)
- Chirurgie de l'œsophage (sténoses, cancer)
- Chirurgie des paragangliomes carotidiens.
- Chirurgie de la base du crâne.

Conclusions

Le recours au monitoring du nerf laryngé inférieur ne doit pas faire oublier que le meilleur moyen d'éviter tout traumatisme de ce nerf est d'en connaître parfaitement les repères anatomiques.

Il est cependant certain que son utilisation apporte une sécurité et une meilleure sérénité au cours de certaines dissections difficiles en particulier dans les gestes bilatéraux.

Enfin il ne faut pas oublier qu'on peut toujours être trahi par ses amis, fussent-ils électroniques et que si cette instrumentation demeure une aide précieuse, elle ne remplace pas l'expérience de l'opérateur.

Riassunto

Le indicazioni dell'utilizzazione del monitoraggio per-operatorio del nervo laringeo inferiore possono riguardare la chirurgia tiroidea o chirurgia di strutture limitrofe e possono essere distinte in indispensabili, interessanti, non necessarie.

Nella chirurgia tiroidea, l'utilizzazione è necessaria in presenza di voluminosi gozzi, specie se plongeanti, di tiroiditi fibrose o di reinterventi; può essere utile in presenza di tiroidectomia totali o subtotali, in caso di malattia di Basedow o di tiroide abbastanza voluminose; non è necessaria in caso di lobectomia totale o sub totale fatta eccezione per i bambini.

Nella chirurgia extratiroidea l'utilizzazione è opportuna nelle resezioni anastomosi tracheali, nella chirurgia dell'esofago, dei paragangliomi carotidei, nella chirurgia del basicranio.

L'utilizzazione del monitoraggio non deve fare dimenticare che il metodo migliore per evitare il traumatismo del nervo è la precisa conoscenza dei reperi anatomici.

Nel fare presente l'importanza dell'esperienza del chirurgo e della possibile non risposta della strumentazione è opportuno sottolineare che l'utilizzazione del monitoraggio offre sicurezza in presenza di esercizi difficili e soprattutto in presenza di chirurgia bilobare.

Abstract

THE INTRAOPERATIVE RLN MONITORING: USES PRINCIPLES AND TECHNIQUES

The indications for the intraoperative RLN monitoring concern thyroid and neighbour structures surgery and can be distinguish in necessary usefull, and not necessary.

In thyroid surgery, RLN monitoring is necessary in presence of voluminous and retrosternal goiter, thyroiditis with fibrosis or reoperative surgery; it can be usefull in presents of total or near total thyroidectomy, in cases of Basedow's diseases or voluminous gland; it isn't necessary in cases of total lobectomy or subtotal lobectomy except for children.

In extrathyroid surgery it's usefull in cases of trachea reanastomosis, in eso-

phageal surgery, in carotid paragangliomas and in skull base surgery.

To prescind from RLN monitoring the knowledge of anatomy needs in order to avoid nerve traumatismt.

Even underline the importance of surgeon experience and of failure of instrumentation, RLN monitoring offers security in the presence of difficult exeresis and total thyroidectomy.

1 Principales références

Song P, Shemen L.

Electrophysiologic laryngeal nerve monitoring in high-risk thyroid surgery.
Ear nose throat J. 2005 Jun;84(6):378-81.

Beldi G, Kinsbergen T, Schlumpf R

Evaluation of intraoperative recurrent nerve monitoring in thyroid surgery
World J Surg. 2004 Jun;28(6):589-91.

Timmermann W, Hamelmann WH, Thomusch O, Sekulla C, Grond S, Neumann HJ, Kruse E, Muhlig HP, Richter C, Voss J, Dralle H.

Effectiveness and results of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery. Statement of the Interdisciplinary Study Group on Intraoperative Neuromonitoring of Thyroid Surgery
Chirurg. 2004 Sep;75(9):916-22.

Kunath M, Marusch F, Horschig P, Gastinger I.

The value of intraoperative neuromonitoring in thyroid surgery—a prospective observational study with 926 patients
Zentralbl Chir. 2003 Mar ;128(3):187-90.

Kienast A, Weigmann F, Richter Ch.

Neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve—a critical analysis of patients with postoperative nerve palsy
Zentralbl Chir. 2002 May;127(5):421-4.

Identifying the recurrent laryngeal nerve by intraoperative neuromonitoring

Kunath M, Hussock J, Marusch F, Horschig P, Gastinger I.

Zentralbl Chir. 1999;124(7):641-5.

ATTREZZATURE E MATERIALI PER LA CHIRURGIA TIROIDEA

S. Conticello, G. Succo*, S. Aversa, C. Ondolo, E. Crosetti*, A. Sartoris°

Dal 1920 la tecnica chirurgica della tiroidectomia è ben standardizzata e consta di tre passaggi fondamentali: identificazione e legatura dei vasi, identificazione e conservazione dei nervi laringei e delle paratiroidi.

La strumentazione chirurgica di base non è variata in modo significativo nel tempo, comprendendo gli abituali strumenti della chirurgia cervicale che possono essere completati da pinze sottili ad artiglio di Leriche, da un divaricatore automatico di Joll e da una pinza bipolare.

Le due tecniche più comuni di emostasi sono la legatura e l'elettrocoagulazione. Quest'ultima ha il rischio potenziale di danno alle strutture limitrofe per dispersione laterale di calore ed un limitato potere emostatico. Per tale ragione, in particolare nell'emostasi dei vasi pericorrenziali e paratiroidi, è preferibile una metodica molto precisa, a scarsa dispersione laterale di calore e buona tenuta su vasi di diametro superiore ad 1 mm.

Alcuni Autori consigliano durante la tiroidectomia l'uso di occhiali con lenti di ingrandimento. Per la sutura si utilizzano fili riassorbibili incolori per il sottocute e materiale non riassorbibile per la cute tipo Nylon 3-4/0 o graffe metalliche.⁽¹⁾

Alcuni Autori per la chiusura della breccia cutanea hanno proposto, con buoni risultati, un ottimo piano sottocutaneo ed un'incollatura del piano cutaneo con collanti a base di cianoacrilati ⁽²⁾.

Guerrier raccomanda di preparare gli strumenti per la tracheotomia, per la sternotomia in caso di gozzo plongeant e per la sutura nervosa in caso di sezione dei nervi laringei.

Alcuni Autori consigliano il monitoraggio intraoperatorio dei nervi ricorrenti.

Il principio della localizzazione elettrica del nervo ricorrente è sovrapponibile a quello che si effettua al momento di una parotidectomia: esso conferma la sua individuazione visiva e fornisce una prova della sua funzionalità. Se si prevede il monitoraggio del nervo ricorrente, si chiederà all'anestesista di evitare i curarizzanti o altri paralizzanti.

Le principali modalità descritte sono:

- tramite la visualizzazione delle corde vocali in fibroscopia, con una maschera laringea

Clinica Otorinolaringoiatrica - Polo San Luigi – Dip. Scienze Cliniche e Biologiche Università di Torino (Direttore: Prof. S. Conticello), e-mail: salvatore.conticello@unito.it

* S.C. Otorinolaringoiatrica – Ospedale Martini- Torino (Direttore: Prof. G. Succo)
e-mail: giovannisucco@hotmail.com

° Clinica Otorinolaringoiatrica - Polo Molinette – Università di Torino (Direttore: Prof. A. Sartoris)
e-mail: alberto.sartoris@unito.it

- tramite valutazione funzionale delle corde vocali
- tramite elettrodi di superficie intralaringei, posizionati sul tubo endotracheale da anestesia
- tramite elettrodi bipolari inseriti direttamente nel legamento cricotracheale nel corso dell'intervento
- tramite la valutazione funzionale dei muscoli cricoaritenoidi ed interaritenoidi
- mediante la palpazione della regione retrocricoidea ed in corso di stimolazione del nervo ricorrente
- tramite elettromiografia del muscolo cricoaritenideo posteriore
- mediante il monitoraggio della funzione del muscolo cricofaringeo ⁽³⁾

Le principali novità nel campo della strumentazione riguardano l'introduzione di nuove metodiche di coagulazione e sezione vascolare, estremamente utili in un campo così vascolarizzato come la loggia tiroidea.

Iniziando a considerare le modalità di sezione e di dissezione della cute e dei muscoli sottoioidei, una valida alternativa agli strumenti freddi è rappresentata dagli elettrobisturi a radiofrequenze. Con tali strumenti si può incidere anche la cute (Fig. 1, 2, 3) e disseccare in modo esangue la loggia tiroidea, anche in virtù della bassissima dispersione di calore. Un'ottima opzione per la dissezione della loggia tiroidea è poi rappresentata dall'utilizzo della forbice bipolare tipo Metzemabaum da 15 cm (Fig. 4)

Una novità nel campo dell'emostasi è il Ligasure: si tratta di un sistema (ligasure electrothermal bipolar vessel sealer - EBVS) che applica alta corrente e basso voltaggio (a differenza del monopolare e del bipolare che utilizzano alto voltaggio e bassa corrente) per coagulare vasi e tessuti.

Il sistema, costituito da un generatore bipolare e da un manipolo a pedale, crea un processo di denaturazione del collagene, dell'elastina della parete vascolare e del connettivo dei tessuti che si fondono e si plasmano in una singola struttura, il coagulo, a formare un sigillo permanente oblitterante il lume del vaso, che si forma dal collagene del paziente stesso senza l'utilizzo di materiale estraneo (Fig. 5).

Tale coagulo resiste ad un aumento di pressione di 3 volte; si utilizza su tessuti e vasi di diametro inferiore uguale a 7 mm, senza necessità di isolamento o dissezione e l'alterazione termica è limitata a meno di 1,5 mm dalla morsa ^(6, 7).

Nell'intervento di tiroidectomia alcuni Autori utilizzano tale sistema, con la pinza da 13 cm (Fig. 6) nella legatura di tutti i vasi e in particolare delle vene giugulari anteriori (Fig. 7), della vena tiroidea media e dei vasi del peduncolo superiore (Fig. 8, 9), delle vene tiroidee inferiori (Fig. 10, 11), dell'arteria tiroidea inferiore (Fig. 12, 13) e del peduncolo delle paratiroidi (Fig. 14), nella coagulazione dell'istmo (Fig. 15), del lobo piramidale e dei legamenti tiroidei.

A causa della minima dispersione laterale di calore, inferiore ad 1 mm, viene indicato ogni qualvolta la distanza dalle paratiroidi o dai ricorrenti sia uguale o maggiore a 2 mm

Le complicanze sono comparabili a quelle delle tecniche tradizionali: alcuni

Autori hanno rilevato una minore incidenza di ipocalcemia postoperatoria, di ematoma postoperatorio e di paralisi ricorrente (7).

È uno strumento pratico, maneggevole e sicuro che riduce il tempo chirurgico, la durata dell'anestesia e il ricovero anche se è più costoso delle tecniche tradizionali. (8, 9, 10)

Nel 1994 è stato introdotto un nuovo strumento che utilizza l'energia ultrasonica: il sistema harmonic scalpel ultracision.

Nei primi studi, del 1995-96, gli Autori hanno utilizzato questo strumento sui vasi gastrici dimostrando la riduzione dei tempi chirurgici ed un minor sanguinamento. Quindi è stato adottato nella chirurgia laparoscopica, in particolare nella colecistectomia.

Nel 1998 Voutilainen ne valutò l'utilizzo nella tiroidectomia, osservando un risparmio economico e di tempo senza incremento delle complicanze. (11)

Con l'avvento di diverse varietà di manipoli l'Ultracision è stato introdotto nella chirurgia cervico-faciale in molte procedure tra cui la tonsillectomia, la tiroidectomia, la glossectomia, la parotidectomia, l'exeresi della ghiandola sottomandibolare ed il rinofima. (12)

Il sistema harmonic scalpel ultracision è indicato per l'incisione del tessuto molle, quando si desidera tenere sotto controllo il sanguinamento e ridurre al minimo il danno termico.

Gli strumenti che compongono il sistema possono essere usati in aggiunta o in sostituzione dell'elettrochirurgia, dei laser e dei bisturi a lama fredda. Non è indicato per incidere il tessuto osseo.

Il sistema utilizza l'energia prodotta dagli ultrasuoni per il taglio emostatico e/o la coagulazione dei tessuti molli, è composto da un generatore di ultrasuoni, una pedaliera, un manipolo ed una vasta gamma di strumenti aperti e mini-invasivi.

Il generatore produce una naturale frequenza armonica di 55.000 Hz mediante l'attivazione della pedaliera o dell'adattatore a pulsanti. (13)

Il raggio acustico è trasmesso al manipolo che contiene un trasduttore acustico in grado di convertire l'energia prodotta dal generatore in movimento meccanico, ed in particolare in vibrazioni, tramite l'espansione e contrazione di cristalli piezoelettrici locati nel manipolo stesso.

Tale trasduttore è collegato ad un amplificatore che potenzia il movimento prodotto e lo trasferisce allo strumento.

Le vibrazioni del manipolo sono trasmesse alle lame e da qui la frizione è trasmessa ai tessuti causando la denaturazione delle proteine attraverso la rottura dei legami a idrogeno; in particolare il collagene e i proteoglicani si denaturano e si combinano con i fluidi a formare un coagulo grazie alle relativamente basse temperature, tra 50° e 100°, e il basso livello di energia termica trasferita ai tessuti.

La velocità di taglio e la potenza del coagulo è stabilita attraverso il generatore e la pressione applicata sulle forbici. Questa è una differenza fondamentale con il coagulatore monopolare, aumentando l'energia aumenta l'ampiezza della vibrazione ma non la frequenza.

In pratica aumentando la potenza aumenta la velocità di taglio e diminuisce il punto in cui si ottiene il coagulo.

L'Ultracision dunque crea un coagulo e non un'escara, a differenza del laser e dell'elettrocoagulatore che ad alte temperature ossida e secca il sangue e i tessuti.

Ci sono diversi tipi di manipolo a seconda del tipo di chirurgia per cui viene utilizzato. I terminali maggiormente indicati nella tiroidectomia sono la forbice bipolare da 14 cm e rebbi da 5 mm (Fig. 16, 17) e la lama ricurva.

Questo strumento è stato largamente accettato dai chirurghi per la sua proprietà di tagliare e coagulare contemporaneamente e con lo stesso strumento.

Non c'è corrente elettrica attraverso il paziente e la trasmissione termica dalla lama ai tessuti è inferiore al bipolare: non provocando trasmissione termica non danneggia le strutture vicine, fattore fondamentale per la protezione dei nervi.

L'Ultracision causa 1 mm² di distruzione dell'epidermide e 0,5 mm² di denaturazione del collagene del derma, molto inferiore se confrontato con l'elettrobisturi e il laser CO₂: rispettivamente 2,5 e 4 per l'epidermide e 1,5 e 2,5 per il collagene ⁽¹⁵⁾.

Per quanto riguarda la chirurgia della tiroide, si utilizza a livello 3 di potenza sui vasi inferiori a 3 mm; la tecnica prevede l'utilizzo dello strumento nella dissezione della ghiandola (Fig. 18, 19, 20), nell'emostasi e sezione dei vasi del peduncolo superiore (Fig. 21, 22), delle vene tiroidee inferiori (Fig. 23, 24) e dell'arteria tiroidea inferiore (Fig. 25, 26), compreso l'istmo, il legamento di Gruber e i muscoli prelaringei. ⁽¹³⁾

Diversi studi sono stati eseguiti circa i vantaggi dell'utilizzo di questo strumento ed il raffronto con strumenti analoghi e con le vecchie tecniche. ⁽¹⁴⁾

La maggior parte degli Autori concordano nel rilevare un minor sanguinamento intraoperatorio, l'assenza di fumo (importante nelle tecniche endoscopiche), un elevato livello di sicurezza con scarso danno ai tessuti. ⁽¹⁵⁾

Il vantaggio principale di questo strumento è la riduzione dei tempi operatori che varia a seconda degli Autori, e nonostante il suo costo, sicuramente maggiore rispetto agli strumenti tradizionali il bilancio costo-efficacia è positivo: infatti valutando il risparmio di tempo delle sale operatorie utilizzando questo strumento si ottiene sicuramente un discreto risparmio economico. ^(14, 15, 16, 17, 18)

La morbilità e le complicanze sono sovrapponibili a quelle valutate con le tecniche tradizionali, in particolare rispetto ai nervi ricorrenti e l'ipotiroidismo postoperatorio. ⁽²⁰⁾

L'analgesia è minore nel postoperatorio, così come il drenaggio postoperatorio e i risultati cosmetici sono migliori, grazie alle incisioni più piccole. Ridotto inoltre è il tempo di ospedalizzazione. ^(15, 21, 22)

Diamantis ha effettuato uno studio comparativo confrontando l'emostasi ottenuta con diversi strumenti: coagulatore monopolare, bipolare, Ultracision e Ligasure sui vasi gastrici di conigli.

I risultati hanno dimostrato che l'Ultracision e il Ligasure sono chiaramente superiori agli altri due strumenti. Il monopolare è meno efficace e sicuro nell'emostasi e causa complicanze.

Il bipolare è migliore del monopolare in virtù della maggior precisione ma inferiore a Ultracision e Ligasure, che, in questo studio non hanno dato complicanze.

L'Ultracision è sicuro, produce una dispersione di calore ai tessuti limitrofi di circa ma a lungo termine i danni sono più severi a causa dell'inflammazione dei tessuti maggiore rispetto al Ligasure; inoltre la maneggevolezza della forbice è sicuramente inferiore rispetto alla pinza del Ligasure. Il maggiore vantaggio è dato dalla possibilità di coagulare e sezionare contemporaneamente.

Il Ligasure sembra essere il più efficiente e il più sicuro metodo di emostasi con danni termici inferiori rispetto al monopolare e al bipolare. ⁽²³⁾

STRUMENTAZIONE PER LA CHIRURGIA VIDEOASSISTITA DELLA TIROIDE

La strumentazione per la chirurgia videoassistita della tiroide (MIVAT) viene descritta e raccomandata da Miccoli.

Il paziente viene posto in posizione supina senza iperestensione del collo ed il campo operatorio viene preparato posizionando i teli come in chirurgia tradizionale, aggiungendo una pellicola tipo steril-drape per proteggere la pelle dalle ustioni dell'elettrobisturi.

Occorrono:

- piccoli divaricatori convenzionali di 12 cm (2 pezzi per set)
- spatole atraumatiche di forma diversa dello spessore di 2 mm
- dissectore aspiratore di Miccoli con foro interruttore, con mandrino, smusso, lunghezza 21 cm
- piccole pinze e forbici mutate dalla chirurgia plastica e dall'otorinolaringoiatria
 - forbicette di Bellucci dritte lunghe 12,5 cm o 8 cm
 - forbicette di House-Bellucci lunghe 8 cm
 - pinzetta auricolare di Hartmann lunga 12,5 cm
 - forbicette lunghe 15 cm
 - pinzetta da presa lunga 15 cm
- elettrobisturi bipolare isolato fino a 2 mm dalla punta
- clips vascolari al titanio di 3 mm e applicatore poliuso
- uncino flessibile o uncino vascolare di Miccoli pieghevole lungo 21 cm
- spatola o elevatore di Miccoli di 2 mm smusso, lunghezza 19 cm

Il sistema ottico comprende: sistema ottico a visione rettilinea 30° del diametro di 5 mm e lunghezza di 29 cm, telecamera digitale a 3 CCD con unità di controllo, modulo elaboratore digitale d'immagine incorporato e cavi di collegamento e alimentazione, monitor a colori medicale ad alta risoluzione ed infine fonte a luce fredda.

Dal 1998 Miccoli e Coll. effettuano la MIVAT e dal 2000 utilizzano l'Ultracision, modello a forbici di 5 mm lungo 14 cm per tutti i passaggi della tecnica: per preparare, coagulare e tagliare i peduncoli superiori, considerati dai chirurghi come i punti più pericolosi, per la dissezione della ghiandola e per l'iste-

mectomia, che risulta particolarmente agevole.

Gli Autori riportano l'assenza di sanguinamento intraoperatorio o di danni da diffusione termica, la sicurezza nella legatura dei peduncoli, l'assenza di ipoparatiroidismo o lesioni ricorrentiali e una riduzione del tempo operatorio. Sconsigliano l'utilizzo nelle tiroidi molto sanguinanti tipo nella Malattia di Basedow. ^(24, 25, 26)



Fig. 1, 2: Incisione della cute e del sottocute della regione cervicale mediana con elettrobisturi a radiofrequenze



Fig. 3: Esiti cutanei a distanza dopo impiego di elettrobisturi a radiofrequenze



Fig. 4: Forbice bipolare tipo Metzenbaum da 15 cm



Fig. 5: Immagine istologica della fusione della parete di un vaso nella zona di sintesi dopo impiego del sistema Ligasure



Fig. 6: Pinza del Ligasure da 13 cm



Fig. 7: Esiti di legatura e sezione delle vene giugulari anteriori con sistema Ligasure



Fig. 8: Legatura del peduncolo tiroideo superiore con sistema Ligasure



Fig. 9: Esiti di legatura e sezione del peduncolo tiroideo superiore con sistema Ligasure

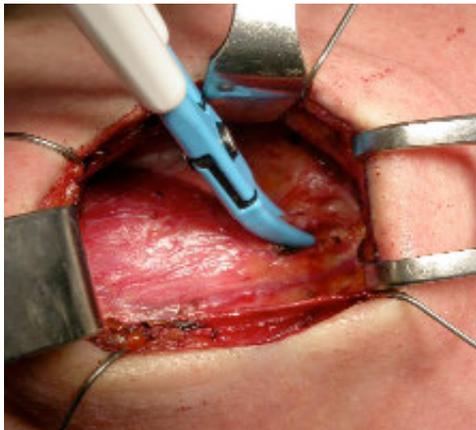


Fig. 10: Legatura delle vene tiroidee inferiori con sistema Ligasure



Fig. 11: Esiti di legatura e sezione delle vene tiroidee inferiori con sistema Ligasure

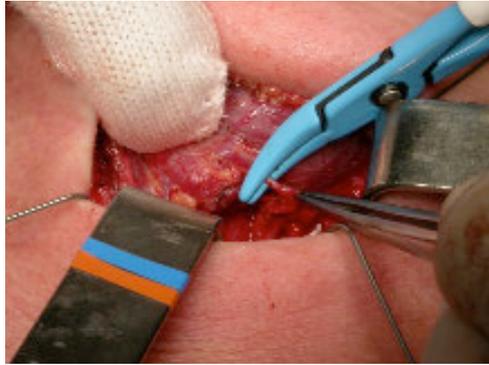


Fig. 12: Legatura dell'arteria tiroidea inferiore con sistema Ligasure



Fig. 13: Esiti di legatura e sezione dell'arteria tiroidea inferiore con sistema Ligasure

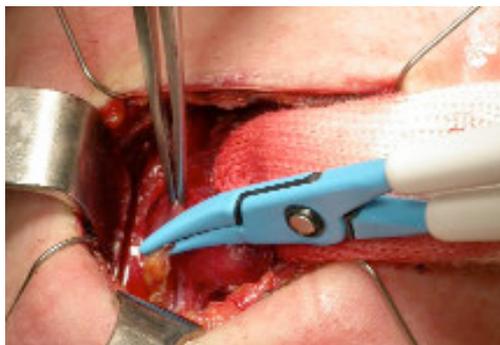


Fig. 14: Legatura e sezione del peduncolo paratiroideo con sistema Ligasure

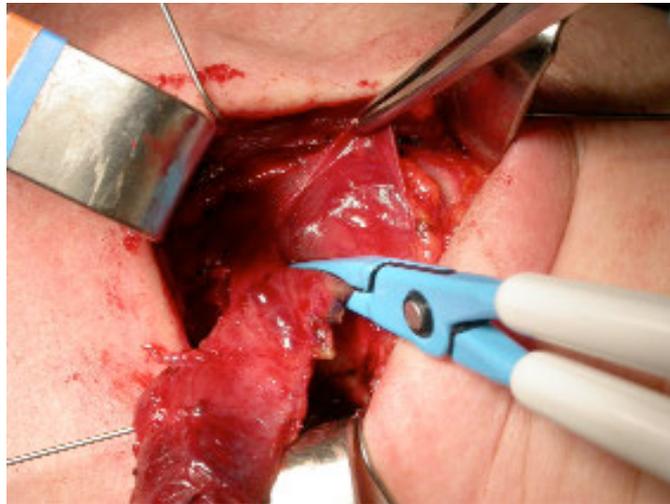


Fig. 15: Coagulazione dell'istmo tiroideo con sistema Ligasure



Fig. 16, 17: Manipolo Ultracision

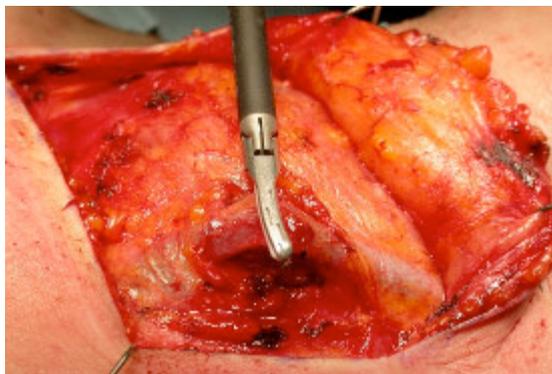


Fig. 18: Legatura delle vene giugulari anteriori con sistema Ultracision



Fig. 19: Esiti di legatura e sezione del vene giugulari anteriori con sistema Ultracision

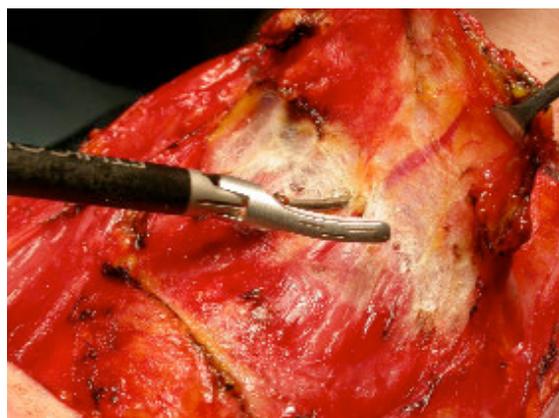


Fig. 20: Dissezione della ghiandola tiroide con sistema Ultracision

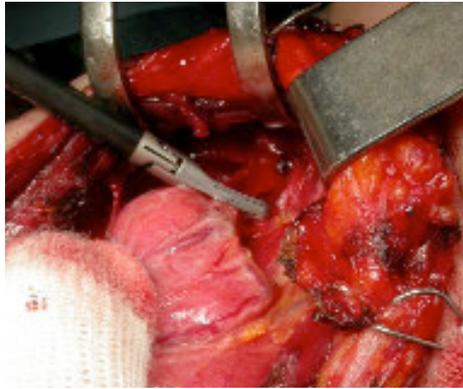


Fig. 21: Legatura del peduncolo tiroideo superiore con sistema Ultracision



Fig. 22: Esiti di legatura e sezione del peduncolo tiroideo superiore con sistema Ultracision

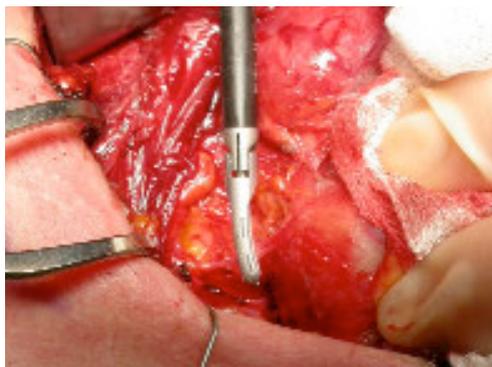


Fig. 23: Legatura delle vene tiroidee inferiori con sistema Ultracision

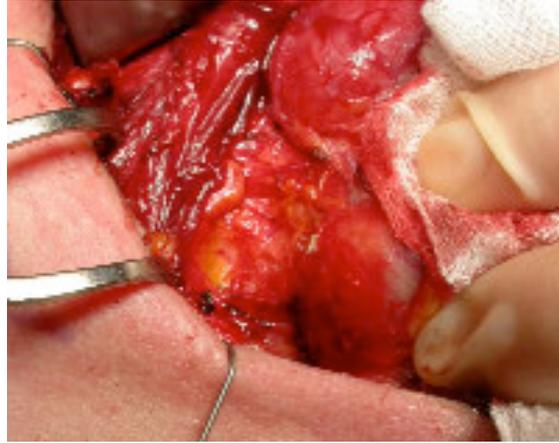


Fig. 24: Esiti di legatura e sezione delle vene tiroidee inferiori con sistema Ultracision

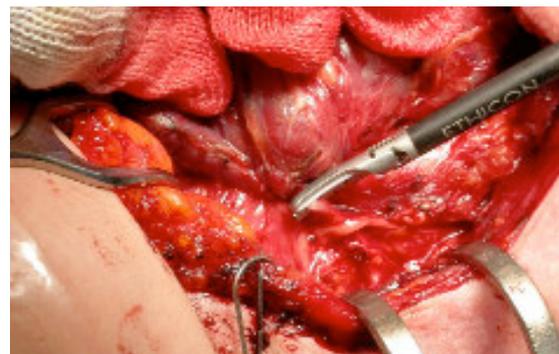


Fig. 25: Legatura dell'arteria tiroidea inferiore con sistema Ultracision



Fig. 26: Esiti di legatura e sezione dell'arteria tiroidea inferiore con sistema Ultracision

Riassunto

Dal 1920 la tecnica chirurgica della tiroidectomia è ben standardizzata e consta di 3 passaggi fondamentali: identificazione e legatura dei vasi, identificazione e conservazione dei nervi laringei e delle paratiroidi. La strumentazione chirurgica di base non è variata in modo significativo nel tempo comprendendo gli abituali strumenti della chirurgia cervicale.

Le principali novità nel campo della strumentazione riguardano l'introduzione di nuove metodiche di coagulazione e sezione vascolare.

Una prima novità è rappresentata dal Ligasure: si tratta di un sistema che applica alta corrente e basso voltaggio per coagulare vasi e tessuti. Nell'intervento di tiroidectomia alcuni Autori utilizzano tale sistema nella coagulazione dell'istmo, del lobo piramidale e dei legamenti tiroidei. Le complicanze sono comparabili a quelle delle tecniche tradizionali. È uno strumento pratico, maneggevole e sicuro che riduce il tempo chirurgico, la durata dell'anestesia e il ricovero anche se è più costoso delle tecniche tradizionali.

Nel 1994 è stato introdotto un nuovo strumento che utilizza l'energia ultrasonica: il sistema harmonic scalpel ultracision. Tale sistema è indicato per l'incisione del tessuto molle, nella dissezione della ghiandola, nell'emostasi e sezione dei vasi tiroidei, dell'istmo, del legamento di Gruber e dei muscoli prelaringei.

Il vantaggio principale di questo strumento è la riduzione dei tempi operatori; nonostante il suo costo, sicuramente maggiore rispetto agli strumenti tradizionali, il bilancio costo- efficacia è positivo. La morbilità e le complicanze sono sovrapponibili a quelle valutate con le tecniche tradizionali.

La strumentazione per la chirurgia videoassistita della tiroide (MIVAT) comprende un sistema ottico a visione rettilinea 30° del diametro di 5 mm e lunghezza di 29 cm, telecamera digitale a 3 CCD con unità di controllo, modulo elaboratore digitale d'immagine incorporato e cavi di collegamento e alimentazione, monitor a colori medicale ad alta risoluzione ed infine fonte a luce fredda .

Abstract

SURGICAL INSTRUMENTS AND MATERIALS FOR THYROID SURGERY

By 1920 the surgical technique of thyroidectomy is set and it consists of three basic times: identification and ligation of vessels, identification and preservation of laryngeal nerves and parathyroid glands.

Basic surgical instruments is not changed in last period; main innovation are new methods of coagulation and vascular section.

The first innovation is represented by Ligasure. It is a system that uses high current and low voltage to coagulate vessels and tissues. During thyroidectomy some Authors use this system to coagulate isthmus, pyramidal lobe and thyroid ligaments. Complications are similar to those after traditional surgery. This system is a simple and safe instrument; it allows to reduce surgical time, length of anesthesia and hospitalization. Nevertheless is more expensive than traditional techniques.

In 1994 a new instrument has been introduced. It uses ultrasonic energy and is called harmonic scalpel ultracision system. It is indicated to cut soft tissues, to dissect thyroid gland, to coagulate and cut thyroid vessels, isthmus, Gruber's ligament and prelaryngeal muscles.

The main advantage of this instrument is the reduction of surgical time. It is more expensive than traditional instruments, but morbidity and complications are similar.

Instruments of thyroid videoassisted surgery (MIVAT) are a optical system with rectilinear vision and 5 mm diameter, 3 CCD digital camera, high resolution monitor and cold light source.

Bibliografia

- 1 Huy P, Tran B, Kania R. *Tiroidectomia*
EMC Tecniche Chirurgiche- Chirurgia ORL e cervico-facciale, 4-40,200
- 2 Matthews TW, Briant TD.
The use of fibrin tissue glue in thyroid surgery: resource utilization implications
J Otolaryngol. 1991 Aug;20(4):276-8.
- 3 Kirdak T, Korun N, Ozguc H.
Use of ligasure in thyroidectomy procedures: results of a prospective comparative study
World J Surg. 2005;29(6):771-4
- 4 Petrakis IE, Kogerakis NE, Lasithiotakis KG, Vrachassotakis N, Chalkiadakis GE.
LigaSure versus clamp-and-tie thyroidectomy for benign nodular disease
Head Neck. 2004;26(10):903-9
- 5 Dilek ON, Yilmaz S, Degirmenci B, Ali Sahin D, Akbulut G, Dilek FH.
The use of a vessel sealing system in thyroid surgery
Acta Chir Belg. 2005;105(4):369-72.
- 6 Kiriakopoulos A, Dimitrios T, Dimitrios L.
Use of a diathermy system in thyroid surgery
Arch Surg. 2004;139(9):997-1000
- 7 Franko J, Kish KJ, Pezzi CM, Pak H, Kukora JS.
Safely increasing the efficiency of thyroidectomy using a new bipolar electrosealing device (LigaSure) versus conventional clamp-and-tie technique
Am Surg. 2006;72(2):132-6
- 8 Voutilainen PE, Haapiainen RK, Haglund CH.
Ultrasonically activated shears in thyroid surgery
Am J Surg. 1998;175(6):491-3
- 9 Blankenship DR, Gourin CG, Porubsky EA, Porubsky ES, Klippert FN, Whitaker EG, Terris DJ.
Harmonic Scalpel versus cold knife dissection in superficial parotidectomy
Otolaryngol Head Neck Surg. 2000;131(4):397-400
- 10 Shemen L.
Thyroidectomy using the harmonic scalpel: analysis of 105 consecutive cases
Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;127(4):284-8
- 11 Siperstein AE, Berber E, Morkoyun E.
The use of the harmonic scalpel vs conventional knot tying for vessel ligation in thyroid surgery
Arch Surg. 2002;137(2):137-42
- 12 Park YL, Han WK, Bae WG.
100 cases of endoscopic thyroidectomy: breast approach
Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2003;13(1):20-5
- 13 Cordon C, Fajardo R, Ramirez J, Herrera MF.
A randomized, prospective, parallel group study comparing the Harmonic Scalpel to electrocautery in thyroidectomy
Surgery. 2005;137(3):337-41
- 14 Marchesi M, Biffoni M, Cresti R, Mulas MM, Turriziani V, Berni A, Campana FP.
Ultrasonic scalpel in thyroid surgery
Chir Ital. 2003;55(2):299-308
- 15 Mantke R, Pross M, Klose S, Lehnert H, Lippert H.
The harmonic scalpel in conventional thyroid surgery. Possibilities and advantages
Chirurg. 2003;74(8):739-42
- 16 Ortega J, Sala C, Flor B, Lledo S.
Efficacy and cost-effectiveness of the UltraCision harmonic scalpel in thyroid surgery: an analysis of 200 cases in a randomized trial

- J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2004;14(1):9-12
- 17 Miccoli P, Berti P, Dionigi G, D'Agostino J, Orlandini C, Donatini G.
Randomized controlled trial of harmonic scalpel use during thyroidectomy
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2006;132(10):1069-73
- 18 Meurisse M, Defechereux T, Maweja S, Degauque C, Vandelaer M, Hamoir E.
Evaluation of the Ultracision ultrasonic dissector in thyroid surgery. Prospective randomized study
Ann Chir. 2000;125(5):468-72
- 19 Casadei R, Perenze B, Vescini F, Piccoli L, Zanini N, Minni F.
Usefulness of the ultrasonically activated shears in total thyroidectomy
Chir Ital. 2004;56(6):843-8.
- 20 Diamantis T, Kontos M, Arvelakis A, Syroukis S, Koronarchis D et al.
Comparison of monopolar electrocoagulation, bipolar electrocoagulation, ultracision and ligasure
Surg Today 2006;36:908-913
- 21 Terris DJ, Seybt MW, Gourin CG, Chin E.
Ultrasonic technology facilitates minimal access thyroid surgery
Laryngoscope. 2006;116(6):851-4
- 22 Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, Materazzi G, Conte M, Galleri D.
Impact of harmonic scalpel on operative time during video-assisted thyroidectomy
Surg Endosc. 2002;16(4):663
- 23 Miccoli P, Minuto MN, Barellini L, Galleri D, Massi M, D'Agostino J, Materazzi G, Berti P. *Minimally invasive video-assisted thyroidectomy—techniques and results over 4 years of experience (1999-2002)*
Ann Ital Chir. 2004;75(1):47-51
- 24 Matthews TW, Briant TD.
The use of fibrin tissue glue in thyroid surgery: resource utilization implications
J Otolaryngol. 1991 Aug;20(4):276-8.
- 25 Chan WF, Lang BH, Lo CY.
The role of intraoperative neuromonitoring of recurrent laryngeal nerve during thyroidectomy: a comparative study on 1000 nerves at risk
Surgery. 2006 Dec;140(6):866-72; discussion 872-3
- 26 Bailleux S, Bozec A, Castillo L, Santini J.
Thyroid surgery and recurrent laryngeal nerve monitoring
J Laryngol Otol. 2006 Jul;120(7):566-9

LA CHIRURGIA DELLE STAZIONI LINFONODALI NELLE NEOPLASIE EPITELIALI MALIGNI DELLA TIROIDE

S. Aversa, S. Ferlito, GL. Fadda, F. Farri, C. Ondolo, S. Conticello

INDICE

- Introduzione
 - deflusso linfatico
 - interessamento linfonodale
 - fattori di rischio
- Chirurgia linfonodale
 - svuotamento ricorrentiale
 - svuotamento latero-cervicale
- Considerazioni conclusive
- Riassunto
- Summary
- Bibliografia

Il trattamento delle stazioni linfonodali nelle neoplasie epiteliali maligne della tiroide è oggetto di vedute contrapposte, similmente a quanto si verifica nei riguardi della chirurgia tiroidea.

Il coinvolgimento linfonodale riguarda tutte le neoplasie epiteliali maligne seppure con incidenza diversa nei riguardi dei diversi istotipi; in particolare nel carcinoma papillare il tasso di incidenza è compreso fra il 30% e il 90%, nel carcinoma follicolare fra il 12% e il 30%, nel carcinoma midollare oltre il 50%, con variazione fra le forme sporadiche e quelle familiari; nel carcinoma anaplastico l'incidenza è notevole, seppure non precisabile.

L'indicazione e l'estensione dello svuotamento ai linfonodi del compartimento centrale e a quelli latero-cervicali bilateralmente hanno consenso unanime nei riguardi dei carcinomi midollari; viceversa, nei riguardi dei carcinomi differenziati, papillifero e follicolare, nonostante il frequente interessamento dei linfonodi cer-

Clinica Otorinolaringoiatrica - Polo San Luigi – Dip. Scienze Cliniche e Biologiche Università di Torino
(Direttore: Prof. S. Conticello), e-mail: salvatore.conticello@unito.it

Clinica Otorinolaringoiatrica - Università di Catania (Direttore: Prof. A. Serra), e-mail:
serra@policlinico.unict.it

vicali, l'opportunità e il livello di estensione hanno opinioni discordanti. In particolare nei riguardi di questi carcinomi la discussione riguarda l'opportunità di eseguire assieme alla chirurgia tiroidea lo svuotamento del compartimento centrale, la necessità ed utilità dello svuotamento del collo, l'estensione dello svuotamento.

Il frequente interessamento linfonodale nelle neoplasie epiteliali maligne della tiroide trova facile comprensione allorché si considera il deflusso della ricca rete vascolare e linfatica e le interconnessioni tra i due lobi tiroidei che spiegano l'interessamento bilaterale.

La rete linfatica segue le vie dei peduncoli superiori ed inferiori e della vena tiroidea media grazie a collettori mediani, laterali e posteriori ⁽¹²⁾.

I collettori mediani superiori ed inferiori drenano a livello del compartimento centrale; in particolare la parte superiore dell'istmo e dei lobi adiacenti hanno la prima stazione nel ganglio pre-laringeo o delfico e quindi drenano nella catena giugulare interna sotto-digastrica; quelli inferiori drenano la parte inferiore dell'istmo e raggiungono i linfonodi pre-tracheali e ricorrenziali da dove possono raggiungere i linfonodi del mediastino superiore.

I collettori laterali drenano lungo la catena giugulare interna ed in particolare quelli superiori nei gangli supero-esterni della catena giugulare vicini al nervo spinale; i laterali ed inferiori drenano verso i linfonodi inferiori ed esterni della giugulare interna che vengono raggiunti passando dietro la vena giugulare interna che pertanto deve essere mobilizzata nell'esecuzione dello svuotamento.

I collettori posteriori drenano verso la catena ricorrenziale e i linfonodi retro-faringei laterali (livello sotto-omoioideo).

La rete vascolare ha importanza particolare nei riguardi delle neoplasie follicolari la cui diffusione avviene per via ematogena.

Il drenaggio linfatico considerato più importante è quello a livello dei linfonodi del compartimento centrale (sovra e sotto istmici, ricorrenziali e mediastinici superiori) + (I anello linfatico), seguito da quello dei linfonodi laterali del collo (giugulo-carotidei, sovraclaveari, spinali) che costituiscono un livello di drenaggio secondario (II anello linfatico) ⁽⁴⁶⁾.

L'interessamento linfonodale varia in base al tipo istologico della neoplasia.

La letteratura evidenzia nel carcinoma papillare (PTC) l'interessamento dei linfonodi omolaterali, precoce, plurimo, di dimensioni diverse, in una percentuale compresa tra 30 e 90%, (mediana intorno al 60%), mentre quello controlaterale con una incidenza tra il 19 e il 40%. ^(10 25 30 38 41 47 51 62). In particolare il coinvolgimento linfonodale è presente ^(38 40 46) nel 32% già al momento della diagnosi, nel 74,3% nei linfonodi centrali e nel 70% in quelli della catena giugulare ^(22 38).

Nel carcinoma follicolare (FTC), la cui metastatizzazione avviene soprattutto per via ematogena, i linfonodi risultano coinvolti in una percentuale compresa tra il 12 e il 30% con minore frequenza pertanto rispetto al carcinoma papillare ^(40 55 62 71 72).

Nel carcinoma midollare (MTC) la metastatizzazione linfonodale globale risulta di oltre il 50% dei casi (55-80% nelle forme sporadiche e MEN 2b, 25-35% nelle MEN 2a) ⁽⁷²⁾.

Nel **carcinoma anaplastico** (ATC) l'incidenza di metastasi linfonodali è del 7-59% dei casi (con inoperabilità dei pazienti nel 37-58%, per sconfinamento extraghiandolare del tumore e invasione delle strutture circostanti) ⁽⁷²⁾.

L'incidenza di metastasi linfonodali subcliniche nel carcinoma papillare è compresa tra 44 e 82% ^(5 19 22 28 37 52 57).

La presenza di adenopatia palpabile quale manifestazione clinica iniziale di microcarcinoma papillare è stata riscontrata nel 20% dei pazienti ⁽³⁰⁾.

In età pediatrica l'incidenza di metastasi linfonodali è molto alta con una media intorno all'80% ^(19 22 28 57).

Il drenaggio linfatico della tiroide fa ritenere che la via di diffusione linfatica dei carcinomi dovrebbe essere prevista in base alla localizzazione della neoplasia tiroidea ^(34 43).

Nessuna correlazione tra sito tiroideo e localizzazione metastatica laterocervicale è stata riscontrata in uno studio effettuato su 119 soggetti con carcinoma papillare trattati con tiroidectomia e dissezione modificata radicale del collo bilaterale; nello stesso studio fu altresì osservato che il livello II dei linfonodi è raramente interessato dai tumori localizzati nel polo inferiore del lobo tiroideo ⁽⁴³⁾. In linea generale pertanto non sembra esistere correlazione tra la localizzazione tiroidea e sito linfonodale interessato ⁽⁵¹⁾. I primi linfonodi interessati nei carcinomi tiroidei sono i linfonodi paratracheali ^(51 64). Sebbene linfonodi sentinella vengono rilevati nella regione paratracheale nell'88% dei soggetti, salti di stazioni linfatiche sono stati riscontrati nel 18% dei soggetti ^(5 6 33 47).

Nella diffusione metastatica è data importanza al muscolo omoioideo perché la diffusione dal compartimento centrale alla catena laterale del collo sembra avvenire seguendo questo muscolo ⁽⁵⁴⁾.

L'interessamento linfonodale della catena giugulare riguarda il livello giugulare basso (IV livello) nel 52% dei casi, i livelli III, V e II rispettivamente nel 45, 33, 30% ^(19 51).

L'interessamento del triangolo sotto-mandibolare – 3, 6% - è raro e avviene solo dopo il coinvolgimento di altre stazioni ^(20 26).

È interessante osservare che anche nel caso di neoplasia confinata in un lobo è presente l'interessamento controlaterale nel 24% dei pazienti, interessamento che aumenta al 38% in presenza di adenopatia paratracheale controlaterale; il rischio di metastasi bilaterali è più alto nei pazienti con carcinomi di notevoli dimensioni o con recidive ⁽⁴⁹⁾.

In sintesi l'interessamento linfonodale riguarda più frequentemente i linfonodi paratracheali omo (27%) e controlaterali (12%) - VI livello - (39%) e i linfonodi giugulo-carotidei medi (35%), bassi (26%) e sovra-claveari (14%) III – IV – V livello; il territorio giugulo-carotideo superiore - livello II - (17%) è interessato in presenza di tumore del polo superiore; è rara la presenza di metastasi a carico delle stazioni linfonodali dei livelli I e V. L'interessamento linfonodale contro-laterale, correlato soprattutto alla presenza di adenopatie metastatiche paratracheali (12%) controlaterali riguarda il livello medio (11%), basso (8%), alto (6%) ⁽²⁵⁾ (Fig. 1)

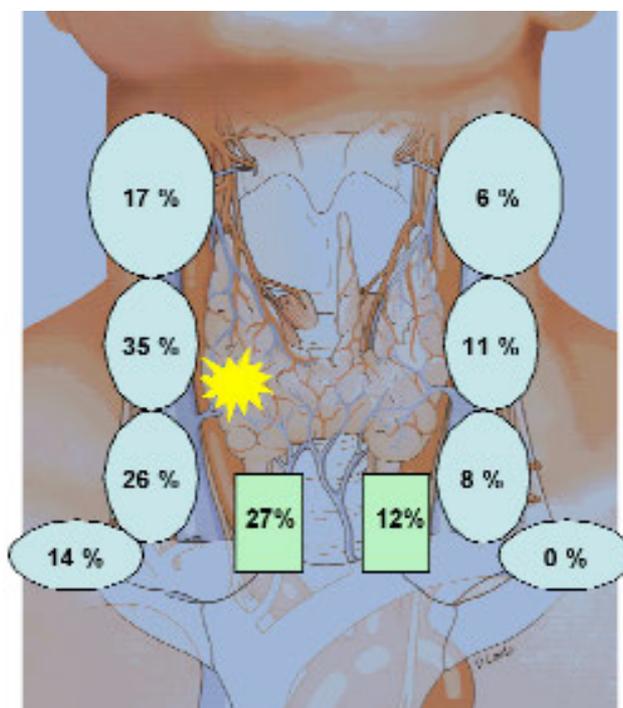


Fig. 1: Adenopatie centrali e latero-cervicali: percentuali interessamento linfonodale omo e controlaterale in base al livello.

La diffusione metastatica viene favorita dalla presenza di diversi fattori di rischio, in particolare le dimensioni del tumore, il sottotipo istologico, l'invasione locale, i markers biologici e per alcuni Autori anche la multifocalità.

Le dimensioni del tumore non hanno una precisa correlazione con la presenza di metastasi, seppure l'aumento delle dimensioni del tumore viene correlato ad un aumento del numero di adenopatie ⁽²⁵⁻³⁴⁾. Una correlazione precisa, presenza di adenopatie nel 100% dei soggetti, fu osservata allorché le dimensioni del tumore erano superiori a 3 cm e viceversa solo nel 25% dei soggetti in presenza di tumori di dimensioni inferiori ⁽⁶⁰⁾. In contrasto con questa precisa correlazione altri AA ⁽⁴¹⁾ non trovarono alcuna correlazione tra dimensioni del tumore e metastasi adenopatiche.

È opportuno fare rilevare che considerando il pT della classificazione TNM (informazioni nei riguardi delle dimensioni e dell'interessamento capsulare) è stato osservato che l'interessamento linfonodale aumenta in rapporto all'aumento del pT (dal 21% per pT1 all'83% pT4); anche l'interessamento linfonodale

controlaterale, pur essendo meno frequente (19%) è dipendente dal pT passando dal 9% per il pT1 al 58% pT4 ⁽²⁵⁾.

Le varianti istologiche sembrano favorire la diffusione metastatica; il rischio di sviluppare metastasi linfonodali nella variante follicolare del carcinoma papillare è più bassa rispetto al carcinoma papillare puro, essendo stata riscontrata una incidenza rispettivamente del 22 e del 57% ⁽⁶⁶⁾.

Il carcinoma di Hurtle, variante del carcinoma follicolare, è viceversa associato a più alto rischio di metastasi a distanza rispetto al carcinoma follicolare, mentre percentuali pressoché simili 10% rispetto al 21% sono riscontrate nei riguardi delle metastasi linfonodali ^(23 62 68).

L'invasione locale (estensione extratiroidea, invasione vascolare, rottura capsulare) viene considerata ad alto rischio, soprattutto nella donna ^(1 37 41 43). L'invasione capsulare ed anche la mancanza di una capsula peritumorale sono considerati fattori prognostici significativi ⁽²⁵⁾.

I markers biologici sembra possano essere utilizzati con finalità prognostiche. Il gene P53 tumor suppressor secondo alcune ricerche sembra essere correlato con l'aggressività del carcinoma papillare ^(6 45 65).

In una ricerca relativa all'espressione della proteina P53 e dell'epidermal growth factor receptor (EGF-R) su soggetti affetti da carcinoma papillare fu riscontrata una over-expression di queste proteine al 58,5% e al 78,4% rispettivamente; la sovraespressione di queste proteine fu correlata con un incremento delle metastasi linfonodali, un aumento delle dimensioni del tumore, e un innalzamento dello stadio clinico patologico ⁽¹¹⁾.

Nei riguardi del contenuto del DNA, la aneuploidia è stata vista essere correlata con la mortalità tumore-correlata nei soggetti con carcinoma papillare ed in particolare carcinoma con cellule di Hurtle, ma non è stata osservata una precisa correlazione con la presenza o meno di metastasi linfonodali ⁽¹³⁾.

Studi con altri marcatori, in particolare Endotelial Growth Factor e una variazione di mutazioni o riarrangiamenti del RET con altri geni (RET/PTC oncogene), non hanno messo in evidenza una precisa correlazione con la propensione alla diffusione metastatica ^(18 53).

Attualmente i marcatori biologici non sono sufficientemente studiati tanto da poterli fare entrare nell'uso clinico rutinario nei soggetti con carcinoma differenziato della tiroide ⁽³⁴⁾.

Il significato prognostico delle metastasi linfonodali, pur non del tutto precisato, per il non sufficiente follow-up nei riguardi dei soggetti con carcinoma differenziato, viene considerato negativo nei riguardi della recidiva e della sopravvivenza ⁽²⁷⁾.

Studi non recenti hanno documentato che la presenza di adenopatia metastatica non ha particolare influenza sulla sopravvivenza dei soggetti con carcinoma papillare ^(10 12 14 17 27 36 44 47 57 61 63 69); alcuni AA ritengono la presenza di adenopatie metastatiche addirittura favorevole alla sopravvivenza ^(8 9 61), mentre viceversa Altri non la ritengono favorevole nei soggetti di età superiore ai 45 anni ^(25 29). In una ricerca su 1355 pazienti con carcinoma papillare e follicolare seguiti da 10 a

30 anni è stato osservato che soggetti con metastasi linfonodali cervicali o mediastiniche hanno un tasso di mortalità più alto rispetto a quelli senza metastasi (10% vs 6%); in tale ricerca venne altresì documentato che alcune delle morti si verificavano tra i 20 e i 30 anni documentando così l'insufficiente follow-up degli altri studi. ⁽³⁹⁾.

Nei riguardi del significato prognostico viene data importanza anche all'esecuzione di un adeguato trattamento iniziale del trattamento ⁽³⁴⁾.

Le più recenti opinioni considerano che la presenza di metastasi linfonodali aumenta il rischio di recidiva locale e mortalità nei pazienti più anziani (> 45 anni) specialmente nel caso in cui le metastasi siano bilaterali o nei linfonodi mediastinici e allorché i linfonodi siano fissi o vi sia invasione tumorale attraverso la capsula ^(39 59 67 69 70).

Queste opinioni si sono riflesse nel sistema di stadiazione codificato dalla American Joint Committee on Cancer nel quale per i pazienti con più di 45 anni la presenza di metastasi linfonodale (N1) fa salire lo stadio I o II allo stadio III ⁽³⁾.

Il valore prognostico dell' invasione linfonodale sembra un fattore (prognostico) negativo, sia nei riguardi della recidiva che della sopravvivenza.

In sintesi l' interessamento linfonodale è un fattore che ha qualche influenza sulla recidiva loco regionale e sulla sopravvivenza in alcune condizioni; sono ritenuti fattori preminenti l'età superiore ai 45 anni, le dimensioni e la diffusione controlaterale o mediastinica ⁽²⁵⁾.

La presentazione clinica di una neoplasia epiteliale maligna della tiroide grazie ad una adenopatia non è frequente, anzi l' eventuale presenza deve fare sospettare un carcinoma tiroideo per solito aggressivo. L'adenopatia è frequentemente di consistenza mollo-elastica senza segni di compressione, spesso cistica, tanto da essere confusa con una cisti embrionaria localizzata a livello giugulo-carotideo medio o basso (Figg. 2 e 3). La presenza di una adenopatia metastatica pone l' indicazione per un' indagine diagnostica indirizzata soprattutto verso l'ecografia che può essere associata alla FNAB e al dosaggio della tireoglobulina; meno ricorso viene fatto alla TC, RMN, scintigrafia. La TC (l'impiego di iodio fa ritardare l'ablazione radiometabolica) e la RNM superano l' ecografia nel depistage delle adenopatie ricorrentiali; la scintigrafia con I¹³¹ rileva le adenopatie metastatiche capaci di fissare lo iodio. L'indagine ecografica, oggi la più utilizzata, permette di sospettare un'adenopatia allorché le dimensioni siano superiori a 6 mm, vi sia assenza dell'ilo, presenza di microcalcificazioni, necrosi centrale o aspetto cistico, iperecogenicità in rapporto ai muscoli (**vedi capitolo**).

CHIRURGIA LINFONODALE

L'esecuzione della chirurgia linfonodale nei carcinomi differenziati della tiroide deve prendere in considerazione la presenza o l'assenza di adenopatia clinica, la loro individuazione grazie alla diagnostica per immagini, il ruolo del lin-

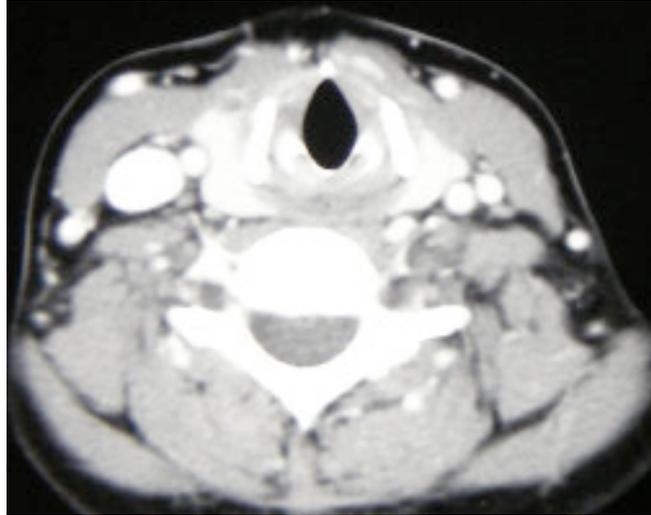


Fig. 2 : TAC collo mdc : formazione di aspetto cistico alla base del collo, a destra, di 2.8 x 1.5 cm, compatibile con il sospetto di linfoangioma cistico.

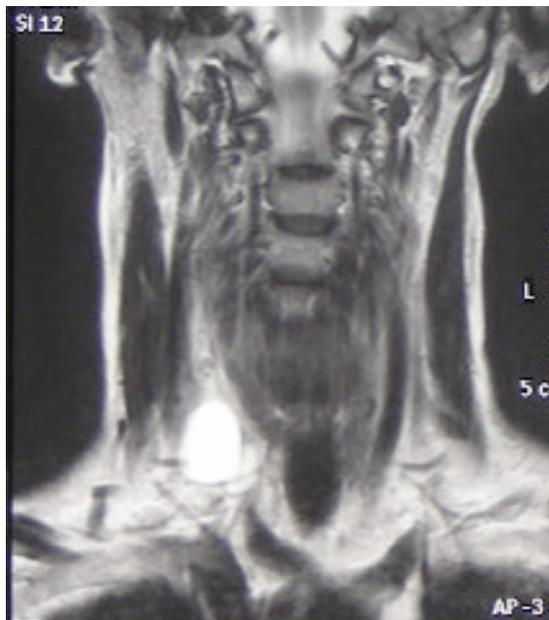


Fig. 3 : RMN collo : formazione espansiva alla base del collo, a destra, di circa 25 mm, compatibile con ipotesi di linfoangioma cistico; la lesione si localizza tra a. carotide destra e v. giugulare, in un quadro di struma tiroideo colloidocistico.

fonodo sentinella, i dati favorevoli o contrari alla dissezione dei linfonodi centrali o di quelli laterocervicali.

Nonostante le possibilità diagnostiche dell'ecografia ad alta risoluzione, del MIBI scan (metossi-isobutil-isonitril), o della FDG-PET (Fluorodesossiglucosio-positron Emission Tomography), dotati di maggiore sensibilità rispetto alla TC o alla MRI, è stato fatto rilevare che difficilmente queste indagini vengono utilizzate nei soggetti N0 nella valutazione preoperatoria^(2 31 34 58).

Nell'ultimo decennio è stata portata avanti la metodica esplorativa del linfonodo sentinella finalizzato a selezionare i pazienti N+ ed evitando così lo svuotamento linfonodale ai soggetti N0^(21 25 33 56) (Figg. 4 e 5).

La metodica del linfonodo sentinella consiste nell'iniettare un colorante o una sostanza radio-attiva in un nodulo tiroideo positivo e di rintracciarli successivamente grazie alla scintigrafia o grazie alla sonda di detezione portatile durante l'intervento; anche nel caso del colorante questo viene repertato durante l'intervento chirurgico.

Il tasso di detezione del linfonodo sentinella è del 91% (66 – 100%) e allorché il linfonodo è identificato, il suo interessamento metastatico è positivo nella maggior parte dei casi (80 – 100%). La sensibilità del reperimento del linfonodo sentinella varia a seconda della tecnica: 66 per la scintigrafia; 50 per la colorazione al blu di metilene, 83 utilizzando la sonda di detezione peroperatoria. Nel sottolineare che l'esecuzione del metodo linfonodo sentinella non è agevole e che ha dei costi, va precisato che l'utilità è ancora sotto osservazione (o analisi) e che il potenziale per ridurre la morbilità non è dimostrato, e che ancora non si conoscono i benefici nei riguardi della sopravvivenza senza recidiva⁽²⁵⁾.

La chirurgia tiroidea offre la possibilità di osservare l'eventuale presenza di adenopatie nel compartimento centrale ed in particolare in quello mediastino-ricorrentiale e, in caso di sospetto, la possibilità di eseguire un esame istologico estemporaneo: l'interessamento linfonodale pone l'indicazione alla esecuzione dello svuotamento.

Anche se la ablazione radiometabolica può essere un'alternativa a tale soluzione, l'exeresi chirurgica è ritenuta preminente. L'asportazione chirurgica delle metastasi linfonodali è la più efficace perché in circa un terzo dei casi lo Iodio131 non viene concentrato nei linfonodi interessati dato che la concentrazione dello Iodio è eterogenea e non è presente in tutti i linfonodi.

L'associazione della chirurgia e della ablazione radiometabolica permette il trattamento radicale della adenopatia metastatica.

Va sottolineato l'interesse ad effettuare lo svuotamento linfonodale unitamente alla tiroidectomia in modo da avere la possibilità di una iniziale stadiazione e di evitare morbilità associate ai reinterventi chirurgici.

Lo svuotamento dell'area centrale, prima effettuato nei carcinomi midollari, è oggi raccomandato anche in quelli papillari; solo in presenza di carcinomi follicolari non viene eseguito a meno che non venga evidenziata una metastasi clinica o radiologica.

Quanto sopra fa comprendere la più frequente esecuzione dello svuotamento

ricorrenziale rispetto a quello latero-cervicale, svuotamenti che debbono essere condotti secondo principi ben codificati.

Svuotamento ricorrenziale. I linfonodi ricorrenziali costituiscono il principale sito di drenaggio linfatico delle neoplasie tiroidee ^(4 32 49 50 60). Lo svuotamento va realizzato dall'alto in basso, dopo avere visualizzato e preservato il nervo ricorrente e le paratiroidi, tenendo presente che tale regione è limitata posteriormente dall'esofago, in dentro dalla trachea, lateralmente dalle carotidi e anteriormente dai muscoli sternoioidei; in basso il limite è rappresentato dall'incrocio tra tronco arterioso brachio-cefalico e trachea. È da sottolineare che lo svuotamento mediastino - ricorrenziale espone al rischio traumatico nei riguardi del nervo laringeo inferiore e delle paratiroidi, tanto da avere, rispetto alla incidenza di complicanze dell'1% in caso di chirurgia tiroidea standard, un interessamento del nervo ricorrente del 12% e delle paratiroidi del 4% in caso di svuotamento mediastino - ricorrenziale, secondo alcuni AA ⁽²⁵⁾; altri AA ritengono pressoché nullo il rischio per il nervo ricorrente, e solo un incremento dell'ipoparatiroidismo ⁽³²⁾ (Fig. 4).

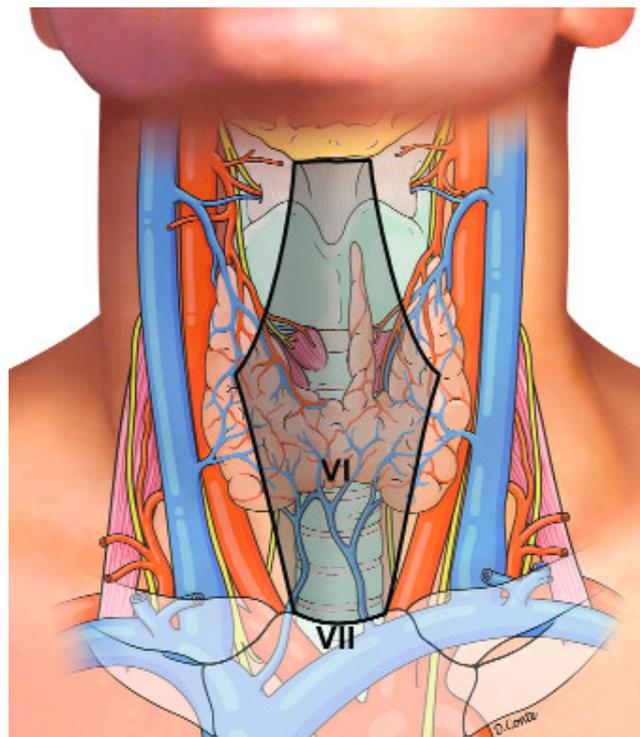


Fig. 4 : Compartimento centrale e mediastinico: svuotamento livello VI in presenza di Ca midollare e papillare; svuotamento livello VII in caso di positività dei linfonodi compartimento centrale.

Svuotamento latero-cervicale. Lo svuotamento laterocervicale in considerazione della variabile ed imprecisa localizzazione della adenopatia metastatica deve considerare la maggior parte dei territori, e precisamente i livelli II, III, IV e V, anche in considerazione del fatto che linfonodi metastatici e salti linfonodali sono stati osservati in diversi pazienti con carcinoma papillifero della tiroide^(4 12 16 43 48) (Fig. 5).

Diversi Autori suggeriscono una dissezione funzionale latero-cervicale nei soggetti con carcinoma papillifero in base ad analisi retrospettive: la dissezione dei livelli II - VI ha permesso di documentare una sopravvivenza significativamente superiore rispetto ai soggetti trattati con l'exeresi detta "node plucking"^(16 48).

La dissezione elettiva dei linfonodi latero-cervicali, nel Nord America ed in Europa, non è imperativa sia per il non chiaro beneficio sulla sopravvivenza^(12 24), sia perché non è chiaro il significato biologico delle metastasi microscopiche subcliniche^(5 7 42) ed anche perché viene ritenuto che le metastasi subcliniche possano essere eradiccate con ablazione radiometabolica^(39 40).

Nei riguardi della iodioterapia va però sottolineato che solo il 72% delle recidive o metastasi ha la capacità di concentrare iodio radioattivo e che la iodioterapia non è sempre capace di offrire una completa risoluzione⁽⁴⁰⁾.

Una alternativa pratica nei riguardi della dissezione elettiva dei linfonodi late-

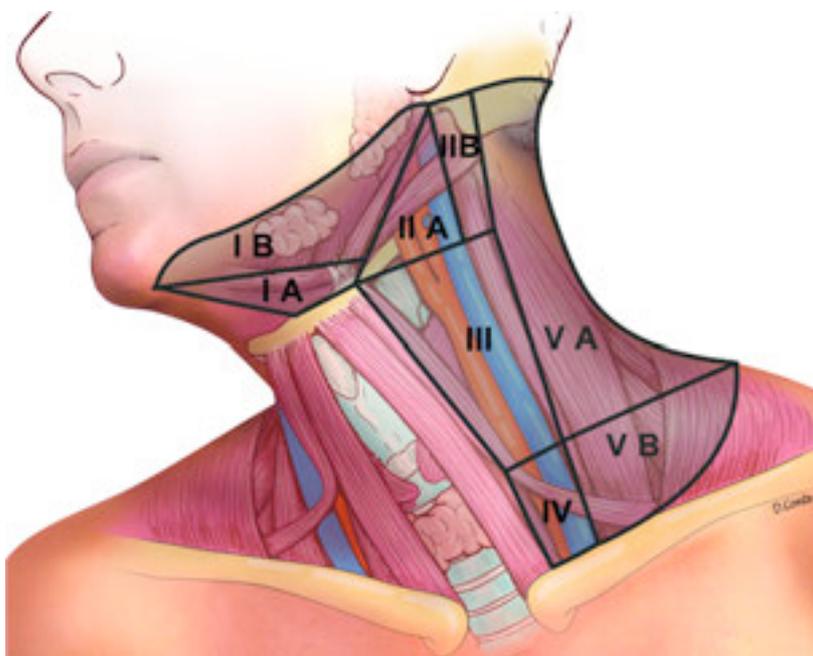


Fig. 5 : interessamento linfonodale: a) omolaterale : svuotamento livelli III, IV, V, se positivi livelli IIa , IIb, se anche questi ultimi positivi anche livello I; b) controlaterale : svuotamento livelli III e IV e se positivi livelli V, II, I

rocervicali è quella della esecuzione in presenza di un esame istologico positivo nei riguardi di linfonodi del compartimento centrale e di quelli giugulari bassi e sovraclaveari ^(35 42) pur tenendo presente che alcune volte questi linfonodi possono essere stati saltati ^(19 52).

La gestione delle metastasi linfonodali documentate è ovviamente diversa, sottolineando anzitutto di essere contrari alla modalità “ berry picking”, procedura che comporta un alto tasso di recidiva linfonodale rispetto alla dissezione radicale, modificata del collo ^(15 23 31 48).

Lo svuotamento latero-cervicale riguarda i livelli II, III, IV e V; lo svuotamento dei livelli III, IV e V può essere effettuato estendendo l'incisione verso l'alto in modo da allestire un lembo a grembiule superiore, oppure allargando l'incisione come per l'esecuzione di una tiroidectomia allargata (fig. 6). Alcuni Autori, dopo l'esecuzione delle aree III, IV e V, nel caso fosse necessario anche quello dell'area II, suggeriscono di praticare un'incisione secondo Mac Fee arciforme sottodigastrica.

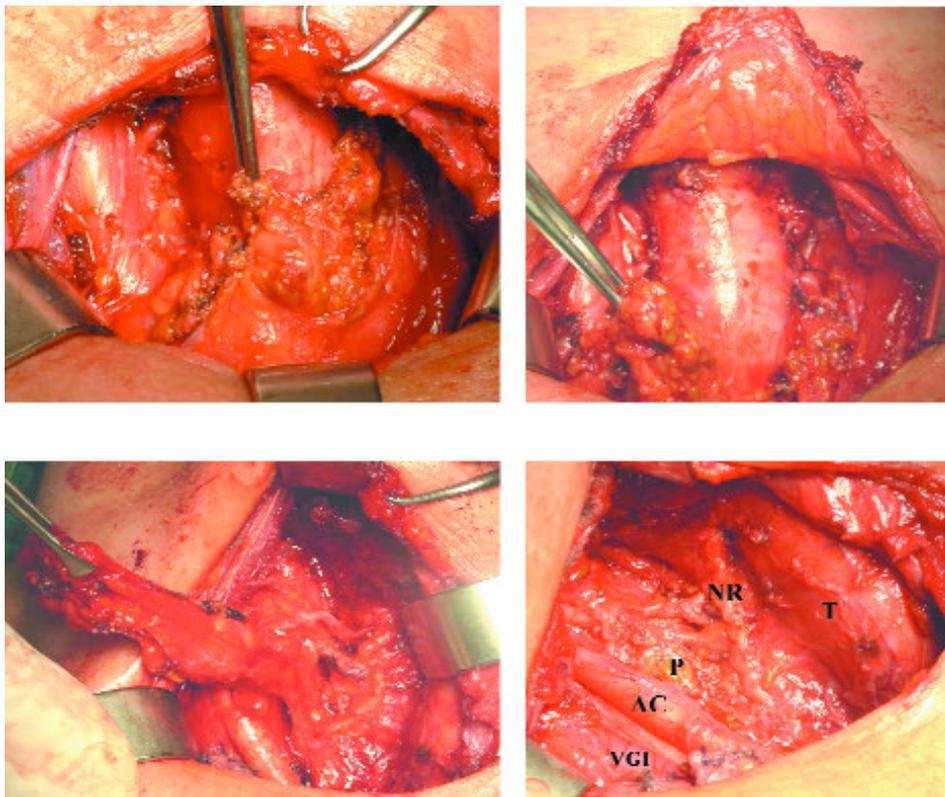


Fig. 6 – Carcinoma papillare : tiroidectomia totale e svuotamento del compartimento centrale e di quello latero-cervicale omolaterale, in particolare livello III, IV, V (ACC = arteria carotide; VGI = vena giugulare interna ; T = trachea ; P = paratiroide superiore ; NR = nervo ricorrente)

Considerazioni conclusive

Le vedute riguardanti la chirurgia delle stazioni linfonodali nelle neoplasie epiteliali maligne della tiroide sono tutt'ora discordanti nei riguardi della estensione dei diversi livelli linfonodali, essendo sostenuta da Alcuni l'opportunità di eseguire svuotamenti limitati e viceversa da Altri la necessità di uno svuotamento esteso, da Altri ancora uno svuotamento funzionale bilaterale di tipo profilattico o, infine, da Altri un'attesa vigile specie nei tumori differenziati.

I comportamenti dei vari Autori diversificano; in particolare Alcuni, in presenza di adenopatia sospetta eseguono esame istologico estemporaneo e in caso di positività realizzano lo svuotamento latero-cervicale funzionale; Altri viceversa eseguono la tiroidectomia totale associandola ad uno svuotamento mediastino-ricorrenziale bilaterale ed uno svuotamento dei livelli II, III, IV, V omolaterali e III, IV controlaterali riservandosi l'estensione dello svuotamento in caso di positività; Altri ancora ritengono che allorché debba essere eseguita una totalizzazione successiva è opportuna l'esecuzione di uno svuotamento linfonodale.

Tenendo presente la mancata necessità di estese demolizioni in considerazione del fatto che la comparsa di metastasi linfonodali si verifica in una percentuale non elevata e che non è causa di una prognosi particolarmente negativa, lo svuotamento profilattico non viene da noi suggerito allorché siano assenti adenopatie latero-cervicali documentate.

Va sottolineato l'opportuna radicalità da dare, unitamente agli altri livelli, allo svuotamento della loggia sovraclaveare in presenza di metastasi del compartimento centrale.

Nei riguardi dei carcinomi differenziati in particolare riteniamo di dovere suggerire:

in presenza di adenopatia omolaterale lo svuotamento centrale e latero-cervicale funzionale omolaterale; in presenza di adenopatia controlaterale lo svuotamento centrale e latero-cervicale controlaterale; in presenza di adenopatie bilaterali : svuotamento centrale e latero-cervicale funzionale bilaterale.

Lo svuotamento del compartimento ricorrenziale-mediastinico va attentamente considerato in presenza di neoplasia maligna della tiroide dato che l'eventuale recidiva in questo compartimento è causa di particolare morbilità. La presenza di adenopatie documentate, cliniche o radiologiche fa considerare lo svuotamento latero-cervicale.

Lo svuotamento profilattico in presenza di microcarcinomi non è indicato pur suggerendo l'esecuzione di uno svuotamento mediastino-ricorrenziale in presenza di documentazione istologica estemporanea per evitare eventuale recidiva in tale regione.

Infine va tenuto presente che, pur aumentando il tasso di ipoparatiroidismo lo svuotamento del compartimento centrale e latero-cervicale permette di definire i fattori prognostici, di evitare recidive, di migliorare la sopravvivenza dei soggetti a rischio e di evitare reinterventi.

Riassunto

L'indicazione e l'estensione alla chirurgia delle stazioni linfonodali del compartimento centrale e latero-cervicale nelle neoplasie epiteliali maligne della tiroide trova attualmente consenso unanime nei riguardi dei carcinomi midollari; viceversa, le opinioni sono discordanti nei riguardi dei carcinomi differenziati, papillifero e follicolare.

Il coinvolgimento linfonodale riguarda tutte le neoplasie epiteliali maligne con incidenza diversa nei riguardi dei diversi istotipi. In particolare, il carcinoma papillifero presenta una incidenza di interessamento dei linfonodi omolaterali fra 30 - 90% e quello controlaterale tra 19 - 40%; al momento della diagnosi il coinvolgimento linfonodale è presente nel 32% - 74,3% nei linfonodi centrali e nel 70% in quelli della catena giugulare; l'incidenza di metastasi linfonodali subcliniche è compresa tra 44 e 82%. Nel carcinoma follicolare l'incidenza di metastasi linfonodali è compresa tra il 12-30%; nel carcinoma midollare oltre il 50% dei casi; nel carcinoma anaplastico del 7-59% dei casi.

L'interessamento linfonodale riguarda più frequentemente i linfonodi paratracheali VI livello - omo (27%) e controlaterali (12%), i linfonodi giugulo-carotidi medi (35%), bassi (26%) e sovra-claveari (14%) III - IV - V livello; il territorio giugulo-carotideo superiore livello II - (17%) è interessato in presenza di tumore di polo superiore; rara è la presenza di metastasi a carico delle stazioni linfonodali dei livelli I e V. L'interessamento linfonodale contro-laterale, correlato soprattutto alla presenza di adenopatie metastatiche paratracheali (12%) controlaterali riguarda il livello medio (11%), basso (8%), alto (6%).

Fattori di rischio che favoriscono la diffusione metastatica sono la dimensione del tumore, il sottotipo istologico, l'invasione locale, i markers biologici e per alcuni AA la multifocalità.

L'interessamento di metastasi linfonodali aumenta il rischio di recidiva locale e mortalità nei pazienti di età superiore ai 45 anni, specie in presenza di metastasi bilaterali o nei linfonodi mediastinici e allorché i linfonodi siano fissi o vi sia invasione tumorale attraverso la capsula.

La presenza clinica di adenopatia metastatica, oltre a fare sospettare un carcinoma tiroideo per solito aggressivo, pone l'indicazione per un'indagine diagnostica indirizzata verso l'ecografia che può essere associata alla FNAB e al dosaggio della tireoglobulina; meno ricorso viene fatto alla TC, RMN, scintigrafia.

La chirurgia tiroidea offre la possibilità di osservare l'eventuale presenza o assenza di adenopatie metastatiche nel compartimento centrale - mediastinico ricorrentiale, sottolineando il ruolo del linfonodo sentinella finalizzato a selezionare i pazienti N+ e, in caso di sospetto, la possibilità di eseguire un esame istologico estemporaneo: l'interessamento linfonodale pone l'indicazione alla esecuzione dello svuotamento.

Le vedute riguardanti la chirurgia delle stazioni linfonodali nelle neoplasie epiteliali maligne della tiroide sono tutt'ora discordanti nei riguardi della esten-

sione verso i diversi livelli linfonodali.

Lo svuotamento dell'area centrale, principale sito di drenaggio linfatico delle neoplasie tiroidee, prima effettuato nei carcinomi midollari, è oggi raccomandato anche in quelli papillari; solo in presenza di carcinomi follicolari non viene eseguito a meno che non venga evidenziata una metastasi clinica o radiologica.

Lo svuotamento latero-cervicale, in presenza di adenopatie documentate, cliniche o radiologiche, deve considerare la maggior parte dei livelli, e precisamente i livelli II, III, IV, V; lo svuotamento profilattico non viene da noi suggerito allorché siano assenti adenopatie latero-cervicali documentate. Infine va tenuto presente che, pur aumentando il tasso di ipoparatiroidismo e, l'esposizione al rischio traumatico nei riguardi del nervo laringeo inferiore, lo svuotamento del compartimento centrale e latero-cervicale permette di definire i fattori prognostici, di evitare le recidive, di migliorare la sopravvivenza dei soggetti a rischio e di evitare reinterventi.

E' da sottolineare, altresì, che l'associazione della chirurgia e della ablazione radiometabolica rappresenta oggi il trattamento radicale della adenopatia metastatica nelle neoplasie epiteliali maligne della tiroide.

Abstract

SURGERY OF THE LYMPH NODE STATIONS IN MALIGNANT EPITHELIAL TUMOURS OF THE THYROID

At present there is unanimous agreement about the indication and extent of surgery on the lymph node stations of the central and latero-cervical compartment in malignant epithelial tumours of the thyroid with regard to medullar tumours; opinions differ, however, when it comes to differentiated papillary and follicular tumours.

The lymph nodes are involved in all malignant epithelial cancers with a different incidence with regard to the various isotopes. In particular, papillary carcinoma presents an incidence of involvement of the homolateral lymph nodes of between 30% and 90% and for the contralateral lymph nodes the rate is between 19% and 40%; at the moment of diagnosis lymph node involvement is present in 32%-74.3% of the central lymph nodes and in 70% in those of the jugular chain; the incidence of subclinical lymph node metastasis is between 44% and 82%. In follicular carcinoma the incidence of lymph node metastasis is between 12% and 30%; in medullar tumours it is present in over 50% of cases; in anaplastic carcinoma it is found in 7%-59% of cases.

Lymph node involvement regards most frequently the paratracheal lymph nodes – VI level – homolateral (27%) and contralateral (12%), the middle jugular and carotid lymph nodes (35%), the inferior (26%) and supraclavicular nodes (14%) III-IV-V level; the upper jugular and carotid territory – level II – (17%) is involved in the presence of a tumour of the upper area; metastasis of the lymph

node stations of levels I and V is rare. Contralateral lymph node involvement, which is related above all to the presence of contralateral metastatic paratracheal adenopathies (12%), regards the middle (11%), inferior (8%) and upper (6%) levels.

Risk factors that favour the spread of metastasis are the size of the tumour, the histological subtype, local invasion, biological markers and for AA its multifocal nature.

The involvement of lymph node metastasis increases the risk of local recurrence and death in patients over 45 years old, especially in the presence of bilateral metastasis or in the mediastinic lymph nodes and if the lymph nodes are fixed or if there has been tumoral invasion through the capsule.

The clinical presence of metastatic adenopathy, besides giving rise to the suspicion of a thyroid carcinoma which is usually aggressive, is an indication for a diagnostic investigation by ultrasound which can be associated with FNAB and thyroglobulin assay; CT, MRI, scintigraphy are less used.

Thyroid surgery offers the opportunity to observe the possible presence of metastatic adenopathies in the central compartment – recurrent mediastinic – stressing the role of the sentinel lymph node with the aim of selecting N+ patients and, in the case of suspicion, the possibility of carrying out an extemporaneous histological examination: lymph node involvement is an indication for their removal.

With regard to the surgery of the lymph node stations in malignant epithelial tumours of the thyroid, there is still controversy about the extent of the various lymph node levels.

The removal of the central area, the main site of lymphatic drainage for thyroid tumours, was initially carried out in medullary tumours. Today it is also recommended in papillary tumours; only in the presence of follicular tumours is it not done, unless a metastasis is detected clinically or by radiology.

Latero-cervical removal, in the presence of documented adenopathies detected clinically or radiologically, must consider most of the levels, and precisely levels II, III, IV, V; we do not recommend prophylactic removal if documented latero-cervical adenopathies are absent. Finally, it should be borne in mind that, even though the rate of hypothyroidism may increase and, sometimes, expose the patient to the risk of trauma to the inferior laryngeal nerve, the removal of the central and latero-cervical compartments enables the surgeon to define the prognostic factors, to prevent recurrence, to improve the survival of risk subjects and to avoid further operations.

Likewise, it should be stressed that the association of surgery and radiometabolic ablation at present represents the radical treatment of metastatic adenopathy in malignant epithelial tumours of the thyroid.

Riferimenti Bibliografici

- 1 Ahuja S, Ernst H, Lenz K. Papillary thyroid carcinoma: occurrence and types of lymph node metastasis. *J Endocrinol Invest* 1991;14:543
- 2 Alnafisi N et al. FDG PET of recurrent or metastatic ¹³¹I-negative papillary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2000;41:1010
- 3 American Joint Committee on Cancer. Cancer staging manual, ed 5. Philadelphia. Lippincott Williams e Wilkins, 1998
- 4 Antonelli AR, Piazza C, Lombardi D, Casigli F. Il trattamento delle metastasi linfonodali nel carcinoma ben differenziato e midollare della tiroide : analisi retrospettiva di 52 casi. *Ann Ital Chir* 2004;3:305-14
- 5 Attie J. Modified neck dissection in treatment of thyroid cancer: a safe procedure. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988;24:315
- 6 Basolo F et al. Apoptosis and proliferation in thyroid carcinoma: correlation with bcl-2 and p53 protein expression. *Br J Cancer* 1997;75:537
- 7 Block M. Management of carcinoma of the thyroid. *Am Surg* 1977;185:133
- 8 Cady B et al. Changing clinical, pathologic, therapeutic, and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1976;184:541
- 9 Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104:947
- 10 Cangiu M. Papillary carcinoma of the thyroid : a clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985;55:805
- 11 Chen B et al. Co-overexpression of p53 protein and epidermal growth factor receptor in human papillary thyroid carcinomas correlated with lymph node metastasis, tumor size and clinicopathologic stage. *Int J Oncol* 1999;15:893
- 12 Conticello S., Malannino N., Ferlito S., Lo svuotamento laterocervicale demolitivo nelle laringectomie parziali e ricostruttive. In *chirurgia funzionale della laringe. Stato attuale dell'arte. M. De Vincentis, Relaz. 80 Cong. Naz. SIO, 25-29 maggio, 1993.*
Conticello S., *Malattie delle ghiandole tiroidee e paratiroidee*, pag 618-636. In GB. Catalano, S. Conticello et altri, Monduzzi Editore, 1993
- 13 Dean D, Hay I. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2000;7:229
- 14 DeGroot L et al. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414
- 15 Demeure M, Clark O. Surgery in the treatment of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:663
- 16 Ducci M, Appetecchia M, Marzetti M. Neck dissection for surgical treatment of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma *J Exp Clin Cancer Res* 1997;16(3):333
- 17 Farrar W, Cooperman M, James A. Surgical management of papillary and follicular carcinoma of the thyroid. *Ann Surg* 1980;192:701
- 18 Fenton C et al. The expression of vascular endothelial growth factor and the type 1 vascular endothelial growth factor receptor correlate with the size of papillary thyroid carcinoma in children and young adults. *Thyroid* 2000;10:349
- 19 Frankenthaler R et al. Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients. *Am J Surg* 1990;160:341
- 20 Frazell E, Foote F. Papillary thyroid cancer : pathologic findings in cases with and without evidence of cervical lymph node involvement. *Cancer* 1955;8:1164
- 21 Gallowitsch H et al. Lymphoscintigraphy and gamma probe-guided surgery in papillary thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1999;24:744
- 22 Goepfert H, Dichtel W, Samaan N. Thyroid cancer in children and teenagers. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1984;110:72
- 23 Goldman N, Coniglio J, Falk S. Thyroid cancers: I papillary follicular, and Hurthle cell. *Otolaryngol Clin North Am* 1996;29:593

- 24 Grebe S, Hay I. Thyroid cancer nodal metastasis: biological significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am* 1996;5:43
- 25 Guerrier B, Zanaret M, Le Clech G, Santini J. *Chirurgie de la thyroïde et de la parathyroïde. Les monographies amplifon. Edition 2006*
- 26 Haagensen C et al. *The lymphatics in cancer. Philadelphia, WB Saunders, 1972*
- 27 Harness J et al. Deaths due to differentiated thyroid cancer: a 46-year perspective. *World J Surg* 1988;12:623
- 28 Harness J et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescent. *World J Surg* 1992;16:547
- 29 Harwood J, Clark O, Dunphy J. Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1978;136:107
- 30 Hay I et al. Papillary thyroid microcarcinoma : a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992;112:1139
- 31 Hay I et al. Impact of primary surgery on outcome in 300 patients with pathologic tumor-node-metastasis stage III papillary thyroid carcinoma treated at one institution from 1940 through 1989. *Surgery* 1999;126:1173
- 32 Henry J et al. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1998;383:167
- 33 Keleman P. Sentinel lymphadenectomy in thyroid malignant neoplasms *Arch Surg* 1998;133:288
- 34 Khafif A, Medina JE. Management of the neck in differentiated thyroid carcinoma. Cap 32. pagg 409-418. In: Randolph. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Saunders. Elsevier Science, 2003*
- 35 King W, Li A. What is the optimal treatment of nodal metastasis in differentiated thyroid cancer? *Aust N Z J Surg* 1994;64:815
- 36 Joensuu H et al. Survival and prognostic factors in thyroid carcinoma. *Acta Radiol* 1986;25:243
- 37 Mazzaferri E et al. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine* 1977;56:171
- 38 Mazzaferri E, Young R. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981;70:511
- 39 Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418
- 40 Maxon H, Smith H. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:685
- 41 McConahey W et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo clinic. 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1986;61:978
- 42 McHenry C, Rosen I, Walfish P. Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1991;162:353
- 43 Mirallic E et al. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1999;23:970
- 44 Moreno-Egea A et al. Multivariate analysis of histopathological features as prognostic factors in patients with papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1995;82:1092
- 45 Moretti F et al. P53 re-expression inhibits proliferation and restores differentiation of human thyroid anaplastic carcinoma cells. *Oncogene* 1997;14:729
- 46 Mosciaro O, Laterza E, Ricci F. La chirurgia delle stazioni linfonodali (N) nel carcinoma della tiroide. *Relaz. Ufficialie. Pagg 265-276. In: Miani P. LXXIX Cong. Naz. S.I.O. Il carcinoma della tiroide, 1992.*
- 47 Noguchi M. Regional lymph node metastasis in well-differentiated thyroid carcinoma, *Int Surg* 1987;72:100
- 48 Noguchi M. Impact of neck dissection on survival in well-differentiated thyroid cancer: a multivariate analysis of 218 cases. *Int Surg* 1990;75:220
- 49 Noguchi M et al. Risk of bilateral cervical lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *J Surg Oncol* 1993;52:155
- 50 Noguchi M et al. Papillary thyroid cancer and its surgical management *J Surg Oncol* 1992;49:149
- 51 Noguchi S, Noguchi A, Murakami N. Papillary carcinoma of the thyroid: I Developing pattern of meta-

- stasis, *Cancer* 1970;26:1053
- 52 Ozaki O et al. Modified neck dissection for patients with non-advanced, differentiated carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1988;12:825
- 53 Pacini F et al. RET proto-oncogene mutations in thyroid carcinomas : clinical relevance. *J Endocrinol Invest* 2000;23:328
- 54 Randolph GW Shah JP. Unilateral Thyroidectomy: indications and technique. Cap. 22, pagg. 265-282. In: Randolph. Saunders. Elsevier Science .Surgery of the thyroid and parathyroid glands;2003
- 55 Rao R et al. Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid : a study of 198 cases. *Head Neck* 1996;18:118
- 56 Rettenbacher L et al. Detecting the sentinel lymph node in patients with differentiated thyroid carcinoma *Eur J Nucl Med* 2000;27:1399
- 57 Rossi R et al. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma. *World J Surg* 1986;10:612
- 58 Rubello D, Mazzarott R, Casara D. The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the planning of therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery. *Eur J Nucl Med* 2000;27:431
- 59 Schelfout L, Creutzberg C, Hamming J. Multivariate analysis of survival in differentiated thyroid cancer: the prognostic significance of the age factor. *Eur J Cancer* 1988;24:331
- 60 Scheumann G, Gimm O, Wegener G, et al. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18:559
- 61 Shah J et al. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992;164:658
- 62 Shaha A, Shah J, Loree T. Patterns of nodal and distant metastasis based on histologic varieties in differentiated carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1996;172:692
- 63 Simpson W et al. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1,578 patients. *Am J Med* 1987;83:479
- 64 Sisson G, Feldman D. The management of thyroid carcinoma metastatic to the neck and mediastinum. *Otolaryngol Clin North Am* 1980;13:119
- 65 Takeuchi Y et al. Mutations of p53 in thyroid carcinoma with an insular component. *Thyroid* 1999;9:377
- 66 Tielens E et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study. *Cancer* 1994;73:424
- 67 Tsang T, Brierley J, Simpson W. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1988;82:375
- 68 Tollefsen HR., Shah J., Huvos A. Hurthle cell carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 1975;130:390
- 69 Yamashita H et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 1997;80:2268
- 70 Yamashita H et al. Extracapsular invasion of lymph node metastasis: a good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999;86:842
- 71 Young R et al. Pure follicular thyroid carcinoma : impact of therapy in 214 patients. *J Nucl Med* 1980;21:733
- 72 Zotti EF, Munegato G, Da Alt GF, Giampaglia G, Griggio L, Zaccaria F. La linfoadectomia nei tumori tiroidei. *Atti 90° Cong. Naz. S.I.C., Roma* 1988

TUMORI TIROIDEI MEDIASTINICI

P. Lausi, F. Ardisson, P. Borasio

Ricordi anatomici

Il mediastino è uno spazio tridimensionale compreso tra le due pleure mediastiniche, esso è delimitato davanti e dietro da strutture ossee rigide, sterno e colonna vertebrale, in alto da un piano ideale compreso nella concavità della prima costa destra e sinistra, e in basso dal diaframma.

Può essere definito come il “terzo spazio” del torace, o con le parole di Wilson (1884) “The space between the spaces”.

Il mediastino ha la forma di una piramide irregolare a base quadrata, più larga in basso e più stretta in alto. L’apertura superiore è disposta obliquamente secondo l’inclinazione della prima costa.

Lateralmente le pleure mediastiniche lo rivestono completamente sino agli ili polmonari laddove si riflettono nelle rispettive pleure viscerali; oltre a queste, non esistono altre continuità pleuromediastiniche.

Non sono identificabili precise linee di confine tra il mediastino e il collo. Superiormente il mediastino è in libera comunicazione con esso attraverso tre distinti piani anatomici fasciali cervicomediatinici: il piano prevascolare, il piano retrovascolare pretracheale, e il piano posteriore perifaringo-esofageo.

Contiene tutti gli organi toracici ad eccezione dei polmoni.

- Strutture cardiovascolari, cuore e grossi vasi;
- Vie aeree, trachea e bronchi principali;
- Tratto alimentare, esofago;
- Tessuto nervoso, nervi e gangli;
- Tessuto linfatico, linfonodi, dotto toracico e ghiandola timica;

Il mediastino è stato arbitrariamente suddiviso in “spazi” o “compartimenti”.

IL TRADIZIONALE MODELLO A QUATTRO-COMPARTIMENTI

Basato su una radiografia laterale del torace e costituito dal compartimento superiore delimitato da una linea immaginaria che congiunge l’angolo del Louis al margine inferiore della vertebra T4 (fig. 1). Questo piano corrisponde grossolanamente all’arco aortico e alla biforcazione tracheale; contiene tutte le strutture che attraversano l’imbocco toracico superiore (es., grossi vasi, linfatici e linfonodi, trachea, esofago, dotto toracico e timo).

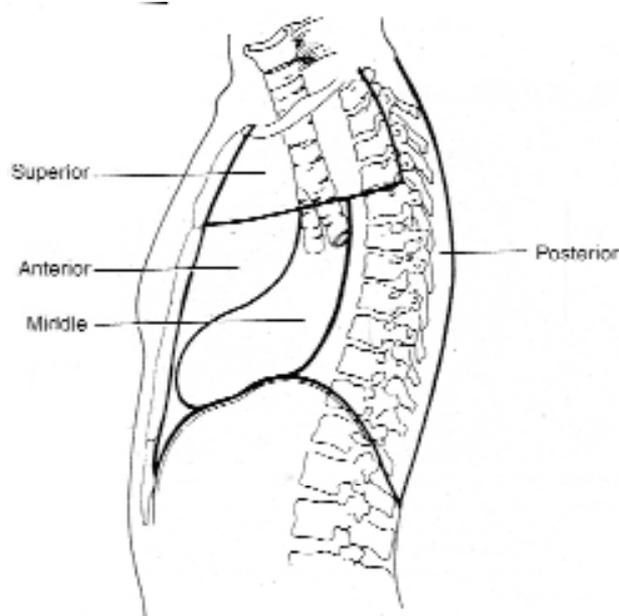


Figura 1. Tradizionale modello a Quattro-Compartimenti del mediastino. (Da Dresler CM: Anatomy and classification. In Pearson FG (ed): Thoracic Surgery. New York, Churchill Livingstone, 1995, p 1326.)

La restante parte del mediastino è ulteriormente divisa in tre compartimenti, anteriore, medio e posteriore.

L' "anteriore" è compreso tra il corpo sternale e il pericardio. Contiene il timo e i linfonodi preaortici (stazioni 5 e 6) immersi in un tessuto fibroadiposo.

Il "medio", delimitato dall' anteriore e dal posteriore, è occupato dal pericardio e contiene la carina con la porzione prossimale dei grossi bronchi e i linfonodi tracheobronchiali (stazioni 2R e L, 4R e L, e 7).

Il mediastino "posteriore" è compreso tra la superficie posteriore del pericardio e il legamento spinale anteriore; contiene l' esofago, l' aorta, i nervi, i gangli e il dotto toracico.

Questo modello ignora i piani fasciali cervico-mediastinici.

IL TRADIZIONALE MODELLO A TRE-COMPARTIMENTI

Si riconoscono: il mediastino antero-superiore costituito dai due terzi del mediastino superiore e dall' intero anteriore; il medio che include il cuore e il pericardio, il posteriore che si estende lungo la colonna spinale (fig. 2).

Questo modello ignora i piani fasciali cervico-mediastinici.

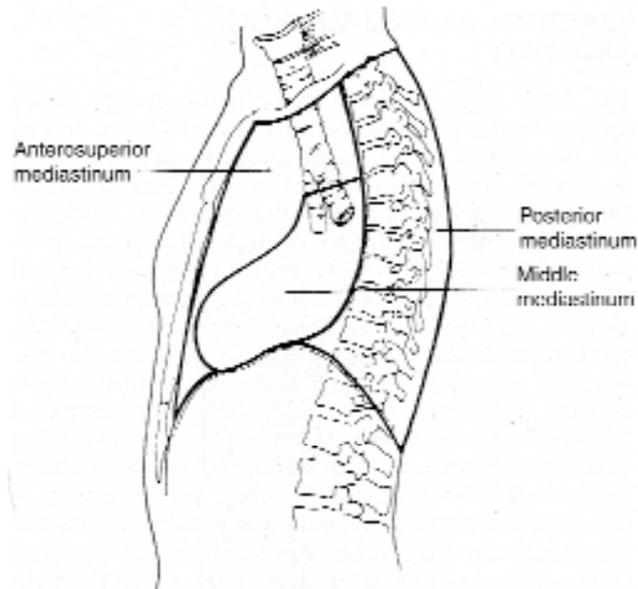


Figura 2. Tradizionale modello a Tre-Compartimenti del mediastino. (Da Dresler CM: Anatomy and classification. In Pearson FG (ed): Thoracic Surgery. New York, Churchill Livingstone, 1995, p 1326.)

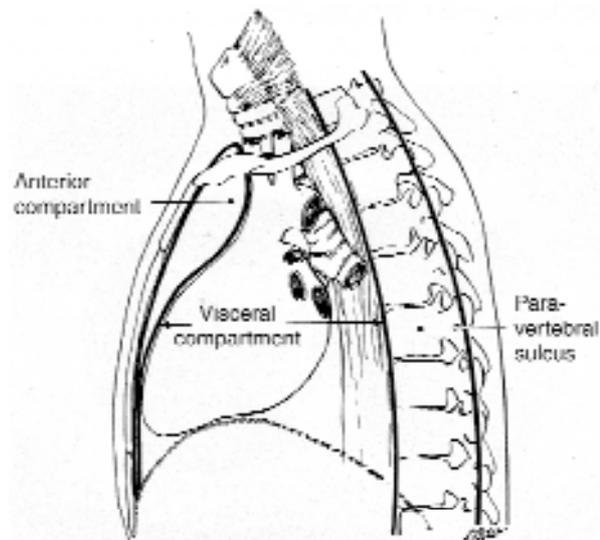


Figura 3. Modello del mediastino a Tre-Compartimenti di Shields. (Da Dresler CM: Anatomy and classification. In Pearson FG (ed): Thoracic Surgery. New York, Churchill Livingstone, 1995, p 1326.)

IL MODELLO A TRE-COMPARTIMENTI DI SHIELDS

E' la descrizione del mediastino che più si rifà a principi anatomici (fig. 3). Si riconoscono il compartimento anteriore, il compartimento viscerale, e bilateralmente i solchi paravertebrali. Ogni compartimento si estende dall'imbocco toracico al diaframma. Nella loro porzione cervicale questi tre compartimenti corrispondono a vere zone di dissezione anatomica. Il compartimento anteriore è localizzato tra la superficie interna dello sterno e la superficie anteriore dei grossi vasi, può essere denominato zona "prevascolare". Il compartimento viscerale è localizzato dietro i grossi vasi, tra questi e la trachea; può essere denominato zona "retrovascolare" (postvascolare, pretracheale). Posteriormente a questi è la zona retroviscerale (periesofagea), comprensiva dei solchi paravertebrali (Shields, 1972).

Accessi chirurgici al mediastino

La conoscenza della anatomia del mediastino, basata sui diversi piani fasciali, permette un preciso, e spesso volte, redditizio accesso a neoplasie ed altri processi patologici che colpiscono questo complesso spazio toracico.

ZONA PREVASCOLARE (COMPARTIMENTO ANTERIORE)

Approccio Cervicale

Incisione trasversa al giugulo, dissezione dei piani e apertura della fascia cervicale profonda. Subito al di sotto, i corni cervicali del timo possono essere identificati nel piano prevascolare. Proseguendo la dissezione verso il basso è possibile eseguire la timectomia transcervicale e raggiungere altri tumori di questo piano, comprese le adenopatie delle stazioni 5 e 6. L'esplorazione di questa zona è denominata mediastinoscopia "allargata" (Kirschner, 1991).

Approccio Parasternale (Mediastinotomia Anteriore)

Questo approccio è comunemente conosciuto come procedura di Chamberlain (McNeill and Chamberlain, 1966). Attraverso una incisione parasternale condotta a livello della seconda cartilagine costale, con o senza asportazione della cartilagine stessa, è possibile raggiungere la zona prevascolare retrosternale. E' metodica particolarmente utile, eseguita a sinistra, nelle biopsie dei linfonodi pre e sottoaortici (stazioni 5 e 6).

ZONA (PRETRACHEALE) POSTVASCOLARE (COMPARTIMENTO VISCERALE)

E' il piano della classica mediastinoscopia cervicale (Carlens, 1959). Si penetra nella zona "postvascolare pretracheale" (il compartimento "viscerale" di Shields) attraverso una incisione traversa al giugulo, dissezione dei piani, e l'apertura della fascia cervicale profonda e di quella pretracheale. Con dissezione digitale per via smussa tra l'arteria anonima e la trachea e con l'ausilio del mediastinoscopio è possibile esplorare lo spazio pre e paratracheale, la carina e la zona immediatamente al di sotto e le porzioni prossimali dei bronchi princi-

pali. Sono pertanto eseguibili prelievi bioptici delle stazioni linfonodali paratracheali alte e basse (2R e L, 4R e L) e carinali (7).

ZONA (PREVERTEBRALE PERIESOFAGEA) POSTERIORE (COMPARTIMENTO RETROVISCERALE)

Questa è la zona disposta più in profondità tra i tre compartimenti accessibili dal collo. E' considerata dai più, il mediastino "posteriore". E' la classica sede delle infezioni profonde del collo e della cosiddetta mediastinite necrotizzante discendente. (Seybold et al, 1950; Wheatley et al, 1990; Rise et al, 1996).

Approccio Cervicale

In base alla localizzazione, destra o sinistra, dell'accesso mediastinico posteriore, l'incisione cervicale è condotta lungo il margine anteriore del muscolo sternocleidomastoideo, si esegue quindi la legatura e sezione della vena tiroidea media, e attraverso la fascia buccofaringea si penetra nello spazio perifaringoesofageo.

Approccio Paravertebrale

In alcune circostanze, l'esposizione attraverso il collo può essere inadeguata (Wheatley et al, 1990) e necessario pertanto un approccio paravertebrale inferiore con resezione di uno o più segmenti costali posteriori per giungere nel piano retropleurale al mediastino posteriore (Seybold et al, 1950).

Approccio "Allargato" al Mediastino Posteriore

Varie modalità di toracotomia possono rendersi necessarie in alcune forme di mediastinite particolarmente virulenta (es. perforazione esofagea) o sostenuta da germi anaerobi.

Accesso Inferiore al Mediastino Posteriore

Le porzioni inferiori del mediastino posteriore sono accessibili per via transaddominale attraverso lo iato esofageo. E' il caso di interventi chirurgici eseguiti per ernia iatale, procedure antireflusso ed esofagectomia transiatale.

Tumori tiroidei

Non è reperto raro rinvenire al di sotto dell'imbocco toracico una massa di origine tiroidea, il più delle volte un gozzo colloidocistico non tossico o occasionalmente un adenoma.

Spesso una massa tiroidea retrosternale, parzialmente o completamente dislocata in mediastino, è confusa con un tumore primitivo mediastinico.

Le masse di pertinenza tiroidea costituiscono il 5.8% di tutte le lesioni mediastiniche (Creswell e Wells, 1992).

All'inizio del secolo scorso, numerose, e spesso conflittuali, classificazioni furono poste nel tentativo di definire una massa tiroidea retrosternale.

Walkely e Mulvany (1940) suddivisero le masse tiroidee intratoraciche in tre

Tipi; tutt'oggi questa classificazione, per ragionevolezza e logica, è accettata:

1. "Piccola estensione retrosternale" di una massa tiroidea principalmente cervicale;
2. "Parzialmente intratoracica", nella quale la maggior quota della massa è intratoracica;
3. "Completamente intratoracica", tutta la massa è contenuta in torace.

Le ultime due categorie sono oggetto di interesse toraco-chirurgico.

Circa l'80% di tutte le masse tiroidee retrosternali sono del I° Tipo, il 15% è parzialmente intratoracico, e solo tra il 2% e il 4% completamente intratoraciche. La gran parte di esse interessano il compartimento anteriore, e solo una esigua minoranza sono in sede retrotracheale o mediastinica posteriore.

SEDE ANATOMICA

Una tra le maggiori controversie legate alle masse tiroidee retrosternali sta nello stabilire la vera sede della lesione. Questa controversia è la risultante di più fattori, le differenti classificazioni dei compartimenti mediastinici da un lato e, dall'altro, la mancata comprensione che l'imbocco toracico è costituito per intero dalla porzione superiore del compartimento viscerale.

La maggioranza delle masse tiroidee ad impegno mediastinico, parziale o completo, ha sede pertanto nel compartimento viscerale in stretta relazione con la trachea toracica e in posizione retrovascolare. Di rado e in soggetti già sottoposti a chirurgia cervicale è possibile rinvenire masse nello spazio prevascolare.

Si dispongono principalmente davanti o lateralmente la trachea, meno frequentemente dietro di essa. Raramente hanno sede retroesofagea.

Borrelly (1985) ha suggerito una distinzione delle masse tiroidee ad impegno mediastinico, riconoscendo una forma semplice (SF) e una forma complessa (CF). La forma semplice è definita da quelle masse che hanno sede davanti o dietro la trachea, la complessa da quelle che occupano entrambe le sedi, anteriore e posteriore, in varie combinazioni (compresa la circonferenziale, "ring-shaped").

In una serie di 237 pazienti (Torre et al, 1995), il 59.5% dei casi aveva sede anteriore, l'11.4% del tutto posteriore, il 29.1% presentavano una forma complessa.

Le masse a disposizione retrotracheale (semplici o complesse) dislocano anteriormente i vasi carotidei e i nervi laringei ricorrenti che più facilmente perdono la loro posizione abituale, dorsale alla ghiandola tiroidea. Di conseguenza, i nervi ricorrenti sono difficilmente identificabili e più frequentemente lesi in corso di asportazione di una massa a sede retrotracheale.

La maggior parte delle masse, comprese quelle che originano a sinistra, si localizzano a destra. La presenza dell'arco aortico a sinistra giustifica tale atteggiamento.

Molte giungono nel mediastino in corrispondenza dell'arco aortico, alcune lo oltrepassano in profondità giungendo sino al diaframma.

I vasi, specialmente le vene, possono essere compresse dalle strutture ossee

dell'imbocco toracico e mimare clinicamente una sindrome della vena cava superiore.

La vascolarizzazione arteriosa di queste masse è garantita dai vasi tiroidei inferiori ad origine nel collo. Alcune volte questa normale vascolarizzazione è assente. In forme completamente intratoraciche, particolarmente se oltrepassano il medio torace, o in pazienti già sottoposti a chirurgia tiroidea, la vascolarizzazione è assicurata da neovasi che hanno origine e fine nei grossi vasi intratoracici. In ogni caso, la modalità anomala di vascolarizzazione in sé non indica la sede di origine della massa, che rimane il parenchima tiroideo cervicale.

ANATOMIA PATOLOGICA

L'incidenza di lesioni discariocinetiche è compresa tra il 2.5% (Katlick et al, 1985) e il 21% (Sanders et al, 1992). In una recente revisione della letteratura, Singh et al (1994) trovò una incidenza di malignità del 8.3%, in 1.259 pazienti affetti da massa tiroidea ad impegno mediastinico.

Una massa tiroidea mediastinica originata da tessuto ghiandolare ectopico è una evenienza rarissima.

Una massa tiroidea mediastinica completamente separata dalla ghiandola cervicale e la vascolarizzazione della stessa solo mediastinica, non sono criteri sufficienti per sostenerne l'origine da tessuto in sede ectopica.

Ad essi si devono aggiungere: 1) tiroide cervicale normale o assente; 2) non precedenti di chirurgia cervicale; 3) anamnesi oncologica tiroidea negativa; 4) assenza della medesima patologia tra tiroide ed ectopia.

TRATTAMENTO

La terapia delle masse tiroidee ad impegno mediastinico, parziale o totale, è la resezione chirurgica. La terapia radiometabolica è controindicata e può inizialmente aggravare una pre-esistente compressione tracheale.

L'incisione chirurgica iniziale è a collare bassa, infatti oltre il 95% delle masse mediastiniche di pertinenza tiroidea possono essere rimosse attraverso questa via (DeAndrade, 1977; Katlick, 1985; Sanders, 1992; Singh, 1994).

Le ragioni di questo approccio sono principalmente due; la quasi totalità delle lesioni è vascolarizzata dalle arterie tiroidee inferiori, e ridotto è il rischio di ledere i nervi laringei ricorrenti. E' possibile inoltre controllare il peduncolo vascolare superiore, identificare e risparmiare una ghiandola parotidea superiore. Il controllo del peduncolo vascolare inferiore e della innervazione ricorrentiale è spesso possibile solo dopo la dissezione per via smussa intracapsulare e la definitiva lussazione della massa verso l'alto.

In pochi casi è necessario ricorrere ad una maggiore esposizione del campo operatorio ottenibile con un split sternale parziale.

Alcuni Autori, in caso di massa voluminosa, suggeriscono un accesso combinato cervico-toracico anteriore con pleurotomia al secondo o terzo spazio intercostale (Johnston e Twente, 1956; DeAndrade, 1977).

Nel caso di lesioni posteriori la rimozione chirurgica può avvenire attraverso

una toracotomia postero-laterale. In questo caso il controllo della vascolarizzazione cervicale è difficoltoso e più frequenti sono le lesioni iatrogene dei nervi laringei ricorrenti.

Per superare questi problemi è stato suggerito un approccio simultaneo cervicale e toracico (Shahian et Rossi, 1988), che permetta ad un tempo il controllo dei vasi, siano essi cervicali o mediastinici, e l'identificazione dei nervi laringei ricorrenti.

Il collasso della parete tracheale per tracheomalacia è piuttosto infrequente e può essere facilmente controllato con la VAM per 24-48 ore. La tracheostomia o il posizionamento di stent tracheali sono indicati nel caso l'ostruzione della via aerea persista. E' buona norma l'ispezione del lume tracheale con fibroscopio flessibile prima della rimozione del tubo endotracheale.

L'ematoma mediastinico si verifica in una piccola percentuale di casi. Lo spazio mediastinico è sempre drenato al fine di impedire l'accumulo di fluidi.

Polmonite, pneumotorace e ipocalcemia sono eventi rari.

L'incidenza media di paralisi del nervo laringeo ricorrente, in interventi di asportazione di masse tiroidee a sviluppo mediastinico, è del 6.9% (1.706 pazienti, 77 casi), come segnalato da una revisione della letteratura (Singh, 1994).

Le possibilità di lesione iatrogena del nervo laringeo ricorrente aumentano nel caso in cui l'accesso chirurgico sia solo toracotomico.

La mortalità post-operatoria in alcune serie è nulla; tuttavia la maggioranza degli autori riportano dati di mortalità compresi tra lo 0.7% (DeAndrade, 1977) e il 2.8% (Dahan et al, 1989).

RIASSUNTO

Il mediastino è uno spazio tridimensionale compreso tra le due pleure mediastiniche, esso è delimitato davanti e dietro da strutture ossee rigide, sterno e colonna vertebrale, in alto da un piano ideale compreso nella concavità della prima costa destra e sinistra, e in basso dal diaframma.

Non sono identificabili precise linee di confine tra il mediastino e il collo. Superiormente il mediastino è in libera comunicazione con esso attraverso tre distinti piani anatomici fasciali cervicomediatinici: il piano prevascolare, il piano retrovascolare pretracheale, e il piano posteriore perifaringo-esofageo.

Contiene tutti gli organi toracici ad eccezione dei polmoni.

Il mediastino è stato arbitrariamente suddiviso in “spazi” o “compartimenti”: il tradizionale modello a quattro-compartimenti, il tradizionale modello a tre-compartimenti e il modello a tre-compartimenti di Shields

Accessi chirurgici al mediastino, si distinguono: una zona prevascolare (compartimento anteriore), una zona (pretracheale) postvascolare (compartimento viscerale) e una zona (prevertebrale periesofagea) posteriore (compartimento retroviscerale).

Le masse di pertinenza tiroidea costituiscono il 5.8% di tutte le lesioni mediastiniche.

Le masse tiroidee intratoraciche sono distinte in tre Tipi: 1) “piccola estensione retrosternale” di una massa tiroidea principalmente cervicale; 2) “parzialmente intratoracica”, nella quale la maggior quota della massa è intratoracica; 3) “completamente intratoracica”, tutta la massa è contenuta in torace.

Le ultime due categorie sono oggetto di interesse toraco-chirurgico.

La maggioranza delle masse tiroidee ad impegno mediastinico, parziale o completo, ha sede nel compartimento viscerale in stretta relazione con la trachea toracica e in posizione retrovascolare. Di rado e in soggetti già sottoposti a chirurgia cervicale è possibile rinvenire masse nello spazio prevascolare. Si dispongono principalmente davanti o lateralmente la trachea, meno frequentemente dietro di essa. Raramente hanno sede retroesofagea.

L'incidenza di lesioni discariocinetiche è compresa tra il 2.5% e il 21%. Una massa tiroidea mediastinica originata da tessuto ghiandolare ectopico è una evenienza rarissima.

La terapia delle masse tiroidee ad impegno mediastinico, parziale o totale, è la resezione chirurgica. La terapia radiometabolica è controindicata e può inizialmente aggravare una pre-esistente compressione tracheale.

L'incisione chirurgica iniziale è a collare bassa, oltre il 95% delle masse mediastiniche possono essere rimosse attraverso questa via. In rari casi è necessario associare uno split sternale parziale. Nel caso di lesioni posteriori la rimozione chirurgica può avvenire attraverso una toracotomia postero-laterale.

Abstract

Bibliografia

- Borrely J, Grosdidier G, Hubert J: Proposition d'une classification affinée des goitres plongeants. A propos d'une série de cent douze cas. *Ann Chir* 39:153, 1985.
- Carlens E: Mediastinoscopy: A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. *Dis Chest* 36:343, 1959.
- Creswell LL, Wells SA Jr: Mediastinal masses originating in the neck. *Chest Surg Clin North Am* 2:23, 1992.
- Dahan M, Gaillard J, Eschapasse H: Surgical treatment of goiters with intrathoracic development. In Delarue NC, Eschapasse H (eds): *Thoracic Surgery: Frontiers and Uncommon Neoplasms. International Trends in General Thoracic Surgery, Vol 5*. St. Louis, CV Mosby, 1989.
- DeAndrade MA: A review of 128 cases of posterior mediastinal goiter. *World J Surg* 1:789, 1977.
- Johnston JH Jr, Twente GE: Surgical approach to intrathoracic (mediastinal) goiter. *Ann Surg* 143:572, 1956.
- Katlick MR, Grillo HC, Wang C: Substernal goiter: analysis of 80 patients from Massachusetts General Hospital. *Am J Surg* 149:283, 1985.
- Kirschner PA: Cervical substernal "extended" mediastinoscopy. In Shields TW (ed): *Mediastinal Surgery*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1991.
- McNeill TM, Chamberlain JM: Diagnostic anterior mediastinotomy. *Ann Thorac Surg* 2: 532-539, 1966.
- Ris H-B, Banic A, Furrer M et al: Descending necrotizing mediastinitis: Surgical treatment via Clamshell approach. *Ann Thorac Surg* 62:165, 1996.
- Sanders LE, Rossi RL, Shahian DM et al: Mediastinal goiters. The need for an aggressive approach. *Arch Surg* 127:609, 1992.
- Seybold WD, Johnson MA III, Leary WV: Perforation of the esophagus: An analysis of 50 cases and an account of experimental studies. *Surg Clin North Am* 30:1155-1183, 1950.
- Shahian DM, Rossi RL: Posterior mediastinal goiter. *Chest* 94:599, 1988.
- Shields TW: Primary tumors and cysts of the mediastinum. In Shields TW (ed): *General Thoracic Surgery*, 1st ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1972, p 908.
- Shields TW (ed): *Mediastinal Surgery*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1991.
- Singh B, Lucente FE, Shaha AR: Substernal goiter: A clinical review. *Am J Otolaryngol* 15:409, 1994.
- Torre G, Borgonovo G, Amato A et al: Surgical management of substernal goiter: Analysis of 237 patients. *Am Surg* 61:826, 1995.
- Walkely CPG, Mulvany JH: Intrathoracic goiter. *Surg Gynecol Obstet* 70:702, 1940.
- Wheatley MJ, Stirling MC, Kirsh MM et al: Descending necrotizing mediastinitis: Transcervical drainage is not enough. *Ann Thorac Surg* 49:780-784, 1990.
- Wilson JC: On the diagnosis of tumors of the anterior mediastinum. *JAMA* 3:113, 1884.

IL CARCINOMA TIROIDEO INFILTRANTE LE VIE AEREO-DIGESTIVE SUPERIORI: INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO ED INDICAZIONI TERAPEUTICHE

G. Peretti, C. Piazza, D. Cocco, R. Puxeddu*, P. Nicolai

INTRODUZIONE

I carcinomi tiroidei ben differenziati (adenocarcinoma papillare, follicolare e misto papillare-follicolare) presentano, nella maggior parte dei casi, un accrescimento loco-regionale lento, un decorso asintomatico ed una sopravvivenza a lungo termine non influenzata né dalla plurifocalità, né dalla presenza di metastasi linfonodali.^{2 3} L'adenocarcinoma follicolare è caratterizzato tuttavia da un'aggressività locale nei confronti del nervo ricorrente e dell'asse laringo-tracheo-esofageo maggiore rispetto alla forma papillare. L'infiltrazione delle vie aereo-digestive superiori (VADS) nei casi localmente avanzati, sebbene riscontrata complessivamente solo nello 0.5-7% dei pazienti affetti da queste neoplasie^{9 17} e prevalente in età avanzata, è causa dell'82% dei decessi per asfissia, emorragia o complicanze broncopolmonari.^{6 14 15}

L'esordio clinico di un'infiltrazione massiva delle VADS può manifestarsi con sintomi aspecifici quali disfonia (per infiltrazione unilaterale del nervo ricorrente), dispnea (per paralisi recorrente bilaterale o estensione endoluminale della neoplasia), disfagia (per compressione o, più raramente, infiltrazione del tratto faringo-esofageo) ed emottisi (per ulcerazione e sanguinamento della componente vegetante endoluminale laringo-tracheale). D'altro canto, l'infiltrazione superficiale della via aerea può risultare, nella maggior parte dei casi, paucisintomatica ed essere riscontrata solo intraoperatoriamente durante l'intervento di tiroidectomia, creando così problemi di difficile soluzione se il Chirurgo non è in grado di gestire adeguatamente la problematica e/o se il paziente non è stato precedentemente informato dei rischi potenziali di un intervento a carico dell'asse laringo-tracheale.

Dal punto di vista istologico, il 50% dei carcinoma papillari e follicolari con atteggiamento infiltrante le VADS mostra aree di scarsa differenziazione, mentre solo l'11% dei suddetti carcinomi con comportamento non infiltrante risulta scarsamente differenziato.¹⁶ La maggior aggressività ed invasività di queste neoplasie sono comunque solitamente considerate espressione di una progressiva dedifferenziazione neoplastica rispetto all'istotipo iniziale.^{11 16} Esiste inoltre, a conferma delle suddette osservazioni, una stretta correlazione tra il grado di infiltrazione dell'asse laringo-tracheale e la prognosi del tumore tiroideo. Shin et al.¹³ hanno

Clinica Otorinolaringoiatrica, Università degli Studi di Brescia, Brescia - (Direttore: Prof. P. Nicolai)

E-mail: pieronicolai@virgilio.it

* ENT Department, Queen Alexandra Teaching Hospital, Portsmouth, PO63LY, United Kingdom

infatti classificato da un punto di vista anatomico-patologico l'infiltrazione da parte del carcinoma papillare in 4 stadi in relazione alla profondità ed alla sede dell'invasione laringo-tracheale stessa, correlandola alla prognosi. Lo stadio Shin I viene definito come una neoplasia con estensione extracapsulare, in stretta adiacenza alla via aerea, aderente al pericondrio esterno di questa stessa. In questo caso, lo shaving della neoplasia dall'asse laringo-tracheale non dovrebbe esitare in residui macroscopici ed un eventuale esame istopatologico intraoperatorio sulla parete cartilaginea laringo-tracheale dovrebbe risultare negativo per interessamento neoplastico. Viceversa, nello stadio Shin II, l'infiltrazione tumorale guadagna lo spessore della cartilagine stessa, superandone il pericondrio esterno ed aprendosi la strada alla diffusione circonferenziale attraverso i vasi sanguigni interanulari. Lo stadio Shin III è invece caratterizzato dal superamento della parete cartilaginea a tutto spessore, con estensione della neoplasia in sede sottomucosa, rendendone possibile la diffusione in senso cranio-caudale lungo i linfatici che drenano la sottoglottide e la trachea. Nello stadio Shin IV, infine, anche la mucosa viene direttamente interessata dal processo neoplastico, con conseguente ulcerazione, sanguinamento e sviluppo endoluminale più marcato (Fig. 1).

L'infiltrazione tumorale dell'asse laringo-tracheale avviene quindi, almeno nelle fasi iniziali (Shin I e II), per continuità dalla tiroide e per propagazione lungo i vasi sanguigni e le fibre collagene, orientati perpendicolarmente al lume tracheale tra gli anelli cartilaginei e, solo raramente, per metastatizzazione linfatica. Le suddette fibre connettivali sono in contiguità con le fibre collagene della fascia peritracheale, parallele alla parete della via aerea e contigue a quelle dell'istmo della tiroide. Anche le fibre nervose e i vasi linfatici decorrono parallelamente alle fibre collagene perpendicolari intercartilaginee, ma solo raramente sono state reperite cellule tumorali al loro interno. Le fibre perpendicolari intercartilaginee si espandono nel piano sottomucoso a forma di reticolo. Per tale motivo, l'invasione tumorale della sottomucosa (Shin III) e della sovrastante mucosa (Shin IV) si associa ad un significativo peggioramento della prognosi.¹³ In relazione allo stretto rapporto tra ghiandola tiroide e laringe sottoglottica, l'arco cricoideo ed il nervo ricorrente possono essere più frequentemente infiltrati per contiguità dal tumore tiroideo. Più raramente, invece, e solitamente nei casi avanzati, possono essere coinvolti anche la cartilagine tiroidea, il piano glottico, il muscolo cricofaringeo e l'esofago cervicale.

INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO

L'accurata valutazione della tiroide e delle strutture anatomiche ad essa contigue, potenzialmente coinvolte dall'estensione in profondità della neoplasia tiroidea in stadio avanzato, è indispensabile per una corretta pianificazione terapeutica a scopo curativo e/o palliativo. L'inquadramento clinico ed il dato anamnestico possono variare da una condizione paucisintomatica ad una classica di ostruzione delle VADS. E' infatti da tenere in considerazione che l'interessamento delle vie aeree determina comparsa di sintomi solo quando il tumore ha infiltrato la mucosa o si è proiettato all'interno del lume, mentre l'infiltrazione

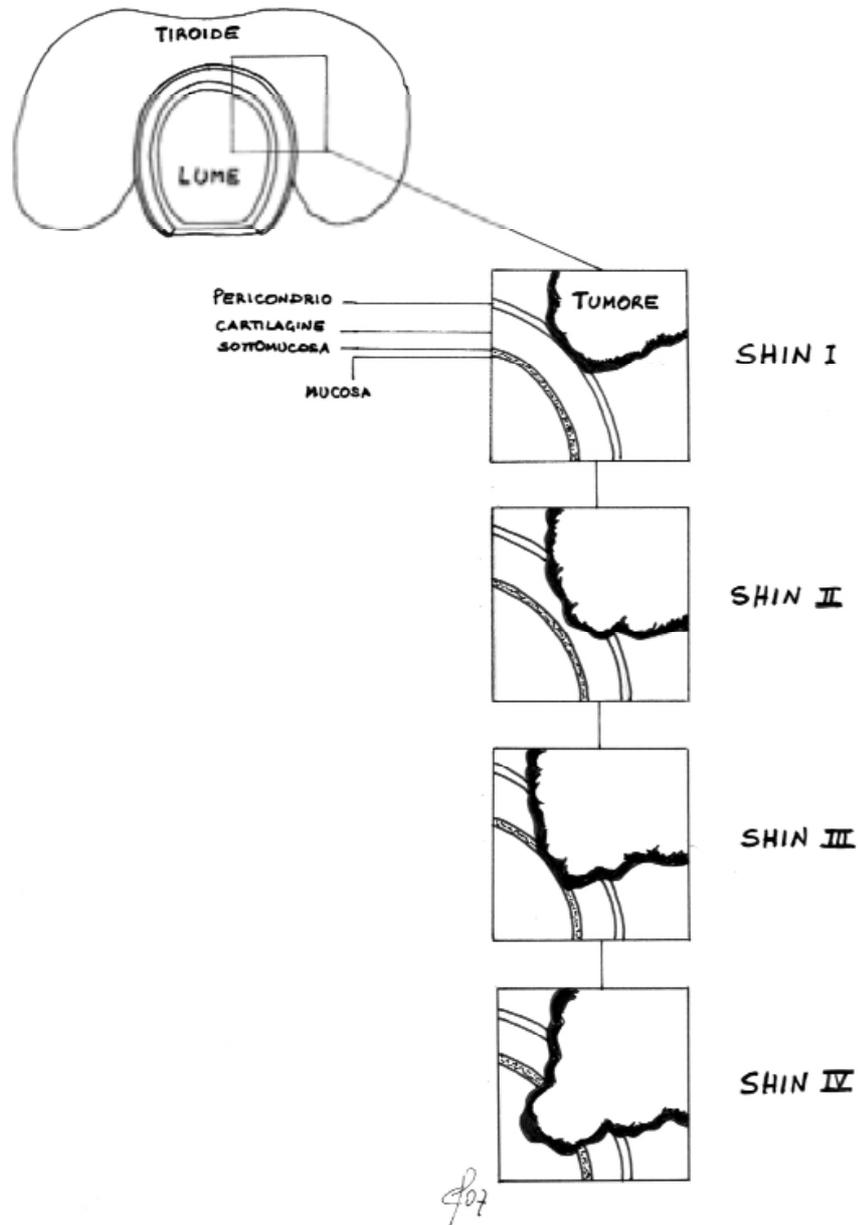


Figura 1 – Classificazione dell’infiltrazione dell’asse laringo-tracheale da parte del carcinoma papillare con estensione extracapsulare in 4 stadi secondo Shin et al.¹³

pericondrale e cartilaginea laringo-tracheale, eventualmente sospettate sulla scorta del dato clinico (neoformazione voluminosa, lapidea, adesa ai piani profondi, scarsamente mobile, particolarmente se in presenza di uno o più dei fattori di rischio noti quali il sesso maschile, l'età avanzata, un agoaspirato sospetto per neoplasia ad alto grado di malignità o la presenza di metastasi linfonodali laterocervicali clinicamente evidenti), vengono definitivamente accertate solo intraoperatoriamente al termine della tiroidectomia. Per tale motivo, l'inquadramento diagnostico routinario della ghiandola tiroide (palpazione, funzionalità tiroidea, ecografia, esame citologico con agoaspirato), dovrebbe essere sempre combinato con una valutazione endoscopica dello stato mucoso delle VADS per mezzo di una laringo-tracheo-broncoscopia ed esofagoscopia, al fine di evidenziare eventuali alterazioni della motilità laringea e della mucosa ipoglottico-tracheale, segni indiretti di una possibile infiltrazione ricorrente e di un'iniziale invasione endoluminale.^{5,6} In base all'esperienza di Koike et al,⁸ un'accurata laringo-tracheoscopia sarebbe in grado di predire adeguatamente il grado di infiltrazione tracheale in tutti i pazienti in stadio Shin II o maggiore attraverso segni endoscopici indiretti quali l'iperemia mucosa con o senza teleangectasie (Shin II), l'ispessimento focale della tonaca mucosa (Shin III) e la presenza di ulcerazioni o lesioni vegetanti endoluminali (Shin IV) (Fig. 2). L'endoscopia può rico-

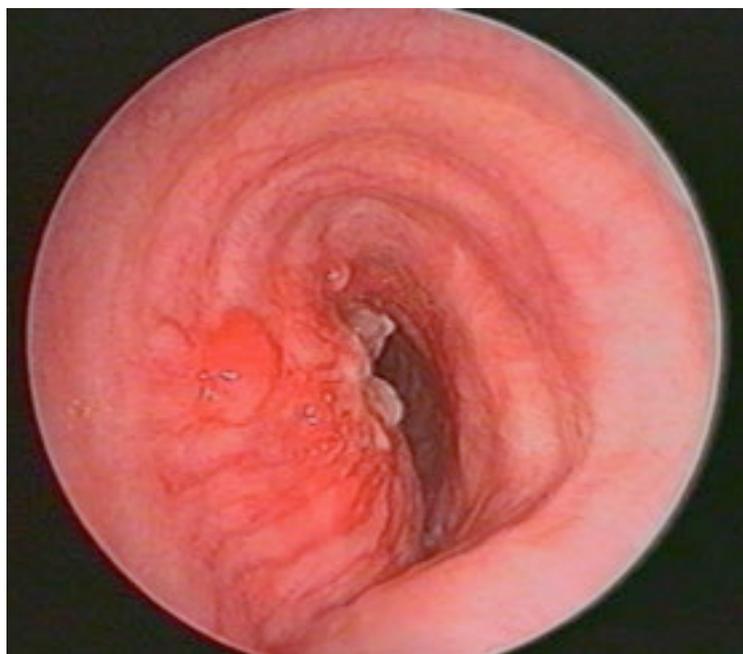


Figura 2 – Tracheoscopia evidenziante infiltrazione della porzione sinistra dei primi anelli tracheali di stadio IV secondo Shin da parte di un carcinoma dedifferenziato della tiroide.

prive inoltre un ruolo fondamentale nel ripristino della pervietà della via respiratoria attraverso manovre di debulking della massa tumorale. Queste, qualora vengano eseguite in preparazione all'intervento chirurgico, consentono di evitare l'esecuzione preoperatoria di una tracheotomia d'urgenza che potrebbe compromettere un intervento di resezione laringo-tracheale per riduzione della lunghezza della trachea sana residua necessaria durante la ricostruzione della via aerea stessa.

L'immagine endoscopica necessita tuttavia di integrazione mediante informazioni radiologiche provenienti dallo studio TC e/o RM del collo e del torace e dal transito faringo-esofageo con mezzo di contrasto al fine di evidenziare l'integrità dello scheletro cartilagineo laringo-tracheale, l'assenza di infiltrazione faringo-esofagea e la presenza di metastasi linfonodali e/o toraco-mediastiniche. In tal senso, una stretta collaborazione con Radiologi Testa e Collo esperti in questo tipo di problematiche, consente di ottenere un'elevata accuratezza diagnostica (maggiore per la RM rispetto alla TC) nella differenziazione tra stadi Shin I e II o maggiori (Fig. 3 e 4).

E' inoltre indispensabile la misurazione dell'estensione cranio-caudale dell'infiltrazione dell'asse laringo-tracheale e della trachea sana residua con la combinazione della valutazione endoscopica e radiologica (TC multistrato), al fine di

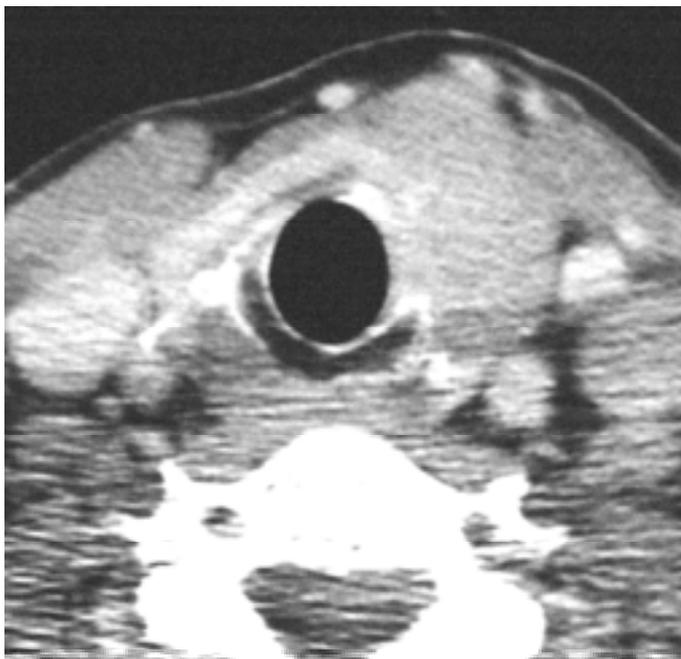


Figura 3 – TC evidenziante un carcinoma papillare del lobo tiroideo sinistro infiltrante l'emiarco cricoideo omolaterale, con superamento del pericondrio esterno e cancellazione della componente cartilaginea (stadio II secondo Shin).

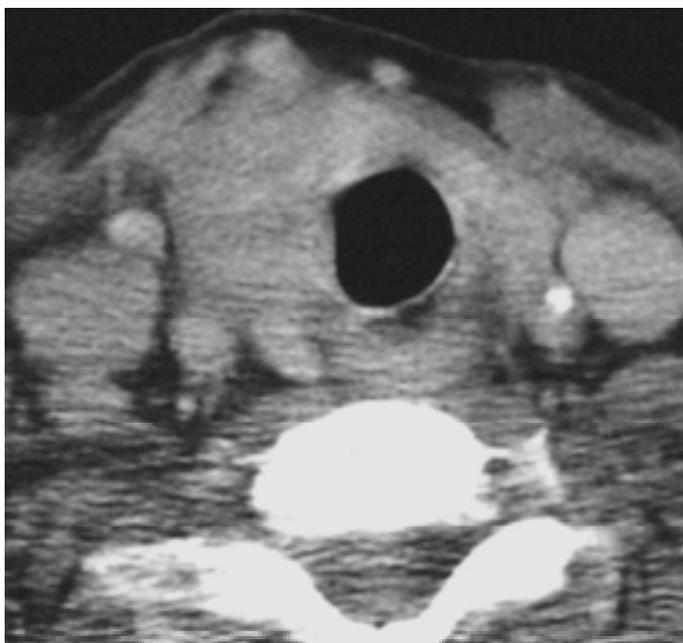


Figura 4 – TC evidenziante un carcinoma papillare del lobo tiroideo destro infiltrante i primi anelli tracheali, con superamento del pericondrio esterno e della componente cartilaginea e sconfinamento a livello della sottomucosa che appare sollevata (stadio III secondo Shin), senza segni radiologici di vegetazione endoluminale ed ulcerazione mucosa.

valutare la possibilità di un intervento di preservazione laringea. E' bene infatti ricordare che, anche se viene generalmente affermata la possibilità di resecare fino a 5.5-6 cm di via aerea con conseguente anastomosi in condizioni di tensione accettabile, questo limite teorico deve essere bilanciato dalla valutazione della conformazione anatomica (brachi- o longitipica, cifotica) del paziente, dalla sua età (in genere la lunghezza di via aerea resecabile è inferiore nel paziente più anziano per una minore elasticità dei tessuti) e dalle eventuali pregresse procedure chirurgiche (in sede cervicale ma anche toracica) e non (soprattutto temibile la radioterapia). La videofluoroscopia infine ricopre un ruolo importante nel work-up preoperatorio in caso di alterazioni della funzione deglutitoria e/o per l'esclusione di fenomeni di aspirazione eventualmente sospettati all'anamnesi.

Da un punto di vista pratico, qualora la valutazione clinica della tiroide evidenzia elementi sospetti, anche in assenza di sintomi specifici per invasione delle VADS, una fibrolaringo-tracheoscopia dovrebbe essere sempre eseguita. Anche qualora questa sia negativa, escludendo pertanto un'infiltrazione di grado Shin III e IV, una TC e/o RM del collo dovrebbe essere eseguita al fine di accertare l'assenza di uno stadio Shin II. In questo modo, endoscopia ed imaging consen-

tono di programmare adeguatamente l'intervento di tiroidectomia associandolo al necessario trattamento delle VADS e riducendo ad un minimo la quota di "sorprese intraoperatorie" che, se affrontate in centri senza esperienza nel trattamento di queste problematiche, possono tradursi in un trattamento inadeguato della patologia in questione o in un rischio di morbidità e mortalità perioperatorie eccessivamente elevato.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

E' opinione comune che il trattamento dei tumori differenziati tiroidei in stadio avanzato possa essere eseguito sia con finalità curative, al fine di prolungare la sopravvivenza, sia con modalità palliative, per minimizzare la morbidità e prevenire il rischio di complicanze fatali, quali l'emorragia o l'ostruzione respiratoria. In quest'ottica, lo spettro dei trattamenti chirurgici può variare da un approccio palliativo endoscopico e/o "a cielo aperto", ad una resezione radicale che include una tiroidectomia combinata a shaving tracheale, fino ad arrivare a resezioni segmentarie tracheali o laringo-tracheali variamente modulate con anastomosi tracheo-tracheali, crico-tracheali o tiro-crico-tracheali con o senza resezioni parziali dell'esofago ed, infine, alla laringectomia totale. Quest'ultima dovrebbe essere comunque sempre più considerata un trattamento chirurgico estremo in ambito di patologia tiroidea: il più delle volte la laringectomia totale è infatti evitabile se le tecniche di resezione-anastomosi sono padroneggiate in modo adeguato, mentre, qualora le indicazioni loco-regionali risultino incontrovertibili, sarebbe opportuno valutare l'effettiva possibilità palliativo-terapeutica di altre opzioni meno aggressive, considerando la natura biologica evidentemente molto aggressiva della lesione.

In relazione al comportamento biologico di questi tumori, le metastasi linfonodali possono essere consensualmente asportate mediante uno svuotamento linfonodale (raramente profilattico, quasi sempre terapeutico), variamente esteso in base alla distribuzione, sede, numero e dimensioni delle linfadenopatie. I triangoli sottomentoniero e sottomandibolare (livelli IA e B) sono raramente interessati, mentre le metastasi linfonodali da carcinoma tiroideo sono più frequentemente reperite in sede pretracheale, recorrente lungo la doccia tracheo-esofagea, lungo la catena giugulare interna (particolarmente ai livelli IV e VB) e nel triangolo cervicale posteriore (livello VA).¹

In questo scenario, l'esecuzione di una tiroidectomia associata a resezione tracheale e/o laringo-tracheale modulata, in relazione all'estensione dell'infiltrazione del tumore tiroideo, rappresenta il miglior compromesso tra radicalità chirurgica e conservazione delle funzioni fisiologiche laringee. D'altro canto, a causa della scarsa familiarità con le tecniche chirurgiche di ricostruzione delle vie aeree, espletata solo in Centri ad Alta Specializzazione, la resezione-anastomosi tracheale e/o laringo-tracheale viene ancora oggi considerata, da gran parte dei Chirurghi, potenzialmente pericolosa e gravata da elevati tassi di morbidità e mortalità. Per questo motivo, le tecniche di "shaving", ritenute erroneamente radicali, sono state, soprattutto in passato, ampiamente impiegate con indicazio-

ni non corrette. Quest'ultimo approccio deve essere infatti limitato unicamente a casi selezionati di tumori tiroidei ben differenziati infiltranti lo strato pericondrale esterno della laringe e/o della trachea (stadio I secondo Shin). Tale dato è confermato dall'elevato numero di recidive locali tardive in pazienti sottoposti, durante l'intervento di tiroidectomia, ad una resezione pericondrale con tecnica shaving in presenza di infiltrazione più profonda della cartilagine stessa (stadio II-IV secondo Shin).^{4,5}

In relazione al pattern di accrescimento del tumore tiroideo, dopo il superamento della barriera pericondrale e cartilaginea, è chiaro come la presenza dei vasi interanulari ad andamento circonferenziale e dei vasi linfatici sottomucosi a reticolo renda una resezione a finestra, cioè non circonferenziale, di una parte soltanto della via aerea, un intervento facilmente associato ad un controllo oncologico subottimale. Come dimostrato infatti da Ozaki et al,¹² l'estensione dell'infiltrazione neoplastica sul versante pericondrale esterno è sempre inferiore rispetto a quella microscopica endoluminale. Le resezioni a finestra, non circonferenziali, sono inoltre gravate da una percentuale di complicanze locali maggiori per l'asimmetria della ricostruzione delle vie aeree e la necessità di una tracheotomia postoperatoria con o senza stent endotracheali.⁵ E' invece importante sottolineare che, in mani esperte, la resezione-anastomosi tracheale e/o laringotracheale, combinata in unico tempo chirurgico all'intervento di tiroidectomia, non comporta un incremento significativo della morbilità (rara la necessità di una tracheotomia e/o di un sondino naso-gastrico nel postoperatorio) e della mortalità perioperatorie.^{4,7} E' inoltre ben documentato in letteratura che la resezione della via aerea, eseguita in unico tempo con la tiroidectomia o immediatamente dopo, comporta un miglioramento dei risultati oncologici a lungo termine rispetto ad un recupero tardivo della recidiva locale.⁴

Da un punto di vista chirurgico, la modulazione della resezione e le tecniche di ricostruzione delle VADS per il ripristino delle loro funzioni fisiologiche sono in stretta correlazione con la sede e l'estensione del tumore. Dopo l'esecuzione della tiroidectomia e dell'eventuale svuotamento linfonodale recorrente e/o laterocervicale, viene scrupolosamente esaminata l'area di infiltrazione esterna della via aerea e pianificato l'intervento da eseguirsi a tale livello. La resezione delle VADS può infatti includere: 1) la semplice rimozione circonferenziale di un segmento di trachea con anastomosi tracheo-tracheale o crico-tracheale per neoplasie infiltranti la trachea cervicale senza interessamento della sottoglottide; 2) la resezione dell'arco anteriore della cricoide con conseguente anastomosi tiro-crico-tracheale in caso di tumori interessanti la giunzione crico-tracheale senza coinvolgimento del castone cricoideo; 3) l'asportazione completa dell'arco cricoideo e subtotale del castone (di solito con sacrificio di un nervo ricorrente infiltrato nell'angolo tiro-crico-esofageo) nei casi coinvolgenti anteriormente la giunzione crico-tracheale e posteriormente il castone; 4) la resezione parziale a losanga, non circonferenziale dell'esofago (chiuso di prima intenzione), variamente combinata con i diversi tipi di resezione-anastomosi laringo-tracheale di cui sopra. Durante tale fase è sempre bene tener presente i fattori prima elencati con-

dizionanti la lunghezza di via aerea resecabile. E' sempre preferibile, infatti, procedere per gradi, rimuovendo la via aerea infiltrata "en bloc" ed eseguendo poi eventuali allargamenti sia in senso craniale che in senso caudale con relative estemporanee anello per anello, saggiando il grado di tensione tra i due monconi man mano che si procede con l'exeresi. In caso di eccessiva tensione, prima dell'esecuzione dell'anastomosi, sono consigliate alcune manovre detensive quali: lo scollamento dei tessuti pretracheali fino all'arteria anonima e la sezione dei muscoli e dei legamenti sottoioidei a livello dei corni superiori e del margine superiore dello scudo tiroideo. Al termine dell'intervento, inoltre, sarebbe sempre consigliato, anche per resezioni minori, il posizionamento di punti di vincolo toraco-mentonieri che mantengono il paziente in una posizione obbligata con capo flesso di almeno 30° per una settimana.

Per quanto riguarda l'interessamento dell'esofago da parte di queste neoplasie, va innanzitutto sottolineato che si tratta di un'evenienza ancora più rara dell'invasione laringo-tracheale. Anche se la disfagia è frequentemente presente in questi pazienti, essa risulta per lo più secondaria a compressione ab extrinseco. L'estensione endoluminale esofagea, ancorchè rarissima, è di solito associata a quadri di inoperabilità sia per estensione locale che per istotipo (tumori anaplastici, midollari e dedifferenziati in stadio molto avanzato). La diagnostica radiologica è solitamente di scarso aiuto per differenziare una semplice compressione da un interessamento a tutto spessore della parete del viscere che va quindi esclusa, in casi selezionati, mediante esofagoscopia. Il più delle volte le aderenze tumorali con l'esofago cervicale sono trattabili mediante resezione superficiale della tonaca muscolare. Nei casi, invece, in cui l'infiltrazione neoplastica oltrepassi la muscolaris mucosa, è indicata la resezione parziale a losanga dell'intera parete del viscere.¹⁰

In pazienti affetti da neoplasie a lenta progressione come quelle tiroidee ben differenziate, la resezione-anastomosi laringo-tracheale può svolgere un importante ruolo di palliazione a medio-lungo termine, giustificato anche in caso di metastatizzazione polmonare o ossea (asintomatica) al fine di ottimizzare la qualità di vita residua.⁵

In conclusione, l'esecuzione di una laringectomia totale trova pertanto indicazione ormai unicamente in casi selezionati con interessamento massivo della cartilagine tiroidea, del piano glottico, delle articolazioni crico-aritenoidee e della giunzione faringo-esofagea, mentre l'exenteratio cervico-mediastinica con tracheostoma mediastinico può essere giustificata, a scopo palliativo, in rari casi di carcinoma indifferenziato resecabile o di recidive gravemente sintomatiche di carcinoma differenziato dopo multipli insuccessi terapeutici (tiroidectomia, resezione-anastomosi, radioiodioterapia e radioterapia).

L'ESPERIENZA DELLA CLINICA OTORINOLARINGOIATRICA DELL'UNIVERSITA' DI BRESCIA

Nel periodo Settembre 1996 – Marzo 2007, presso la nostra Divisione sono state eseguite 92 resezioni-anastomosi laringo-tracheali, 31 delle quali (34%) per

patologia neoplastica della giunzione crico-tracheale, in 17 casi (18%) a partenza dalla ghiandola tiroide con secondario interessamento delle VADS. Il rapporto maschi:femmine era di 9:8, l'età media di 63 anni (range, 22-82).

L'istotipo era rappresentato da: carcinoma ben differenziato in 10 casi (papillare in 8, follicolare ossifilo in 1, misto papillare-follicolare in 1), carcinoma adenoido-cistico primitivo della tiroide in 1, carcinoma dedifferenziato in 3 (in 1 caso con reperto postoperatorio di trasformazione anaplastica di alcuni foci tumorali) e metastasi alla tiroide in 3 (a partenza da adenocarcinoma rettale in 2 casi e da leiomiomasarcoma a basso grado di malignità dell'ileo-psoas in 1).

L'infiltrazione laringo-tracheale venne scoperta durante l'intervento di tiroidectomia senza essere sospettata alla valutazione preoperatoria in 2 casi all'inizio della nostra esperienza (in un caso con infiltrazione di stadio Shin II ed in un altro con focale interessamento in stadio Shin III). Nei restanti 15 pazienti (88%) il dato era noto preoperatoriamente perché sospettato a livello clinico, endoscopico e radiologico (TC e/o RM) con successiva conferma intraoperatoria o perché inviatoci da altra sede dopo riscontro casuale al termine della tiroidectomia di infiltrazione delle VADS. In 4 casi (2 operati presso la nostra Divisione e 2 altrove), l'intervento di tiroidectomia era stato eseguito in precedenza (da 1 a 4 anni prima) con esecuzione di uno shaving tracheale ritenuto erroneamente radicale e successiva diagnosi di persistenza locale (1 caso) o loco-regionale⁽³⁾.

Varie comorbidità erano presenti in 12 (70%) pazienti. A livello laringeo, 8 (47%) presentavano una paralisi recorrente unilaterale da infiltrazione neoplastica o in esiti di pregressa tiroidectomia. Nessuno dei pazienti era portatore di una tracheotomia preoperatoria, ma in un caso era stato necessario eseguire un debulking con inserimento di una protesi cilindrica di Dumon in silicone per poter evitare il collasso della parete tracheale massivamente infiltrata (stadio IV di Shin) e guadagnare tempo per l'inquadramento preoperatorio senza dover ricorrere ad una tracheotomia d'urgenza.

La tiroidectomia totale seguita da resezione-anastomosi laringo-tracheale era stata associata a svuotamento recorrente e/o linfonodale laterocervicale in 10 casi (59%). La resezione della via aerea venne associata ad esofagectomia cervicale a losanga in 2 casi (12%) e venne sempre eseguita mediante un approccio puramente cervicotomico. In 6 pazienti (35%) venne asportato soltanto un segmento di trachea (dai 4 ai 7 anelli, media 5.8), mentre nei restanti 11 (65%) alla resezione tracheale (dai 3 ai 5 anelli, media 4.1) venne aggiunta la rimozione dell'arco cricoideo, della membrana tiro-cricoidea, della porzione inferiore dello scudo tiroideo o del castone cricoideo. L'entità della resezione della via aerea risultò pertanto compresa tra i 2 ed i 3.5 cm (media, 3 cm). Una valutazione istologica intraoperatoria venne sempre eseguita a livello dei monconi laringo-tracheali o sui margini faringo-esofagei prima di realizzare l'anastomosi della via aerea o la sutura della breccia a livello della via digerente. In tutti i casi venne eseguita una manovra di scollamento per digitoclasia della trachea rispetto ai tessuti molli cervico-mediastinici fino a livello dell'arteria anonima e vennero posizionati al termine dell'intervento 2 punti di vincolo toraco-mentonieri. Solo in 2

casi (12%) venne anche ritenuta necessaria la sezione dei muscoli sottoioidei per ridurre la tensione prima dell'esecuzione dell'anastomosi laringo-tracheale.

Al termine dell'intervento, 12 pazienti (70%) vennero estubati in sala operatoria sotto controllo fibroscopico. Uno solo di questi (8%) richiese l'esecuzione di una tracheotomia sottoanastomotica, successivamente chiusa in settima giornata postoperatoria. In 5 casi (30%), l'estubazione venne procrastinata da 18 ore a 6 giorni dopo l'intervento (mantenendo nel frattempo il paziente, in sedazione ma cosciente, intubato per via oro- o rino-tracheale in Rianimazione) per timore di complicanze correlate all'intervento sulla via aerea stessa (edema glottico, paralisi recorrente o anastomosi sotto tensione). In 4 di questi pazienti (80%), all'estubazione si rese comunque necessaria una tracheotomia sottoanastomotica. In un caso soltanto la tracheotomia rimase a permanenza per deiscenza parziale dell'anastomosi e sua restenosi, mentre negli altri 3 venne rimossa dopo un tempo variabile dai 5 ai 20 giorni dall'esecuzione (media, 12).

In 6 pazienti (35%), il decorso postoperatorio risultò complicato dalla comparsa di una paralisi recorrente unilaterale transitoria o permanente (2 casi), da deiscenze anastomotiche ⁽²⁾, da pneumotorace bilaterale ⁽¹⁾ o da sanguinamento postoperatorio ⁽¹⁾. In un caso di deiscenza anastomotica massiva in esiti di RT, la successiva laringo-tracheoplastica con cartilagine auricolare non consentì la decannulazione della paziente che rimase tracheotomizzata a permanenza, rappresentando l'unico insuccesso funzionale della presente casistica (che pertanto presenta un 94% di normale pervietà della via aerea alla dimissione). I 2 pazienti sottoposti anche ad esofagectomia a losanga vennero dimessi in grado di alimentarsi per le vie naturali e con dieta sovrapponibile a quella preoperatoria.

L'esame istopatologico definitivo dimostrò la presenza di un'infiltrazione della via aerea di stadio Shin II in 6 pazienti, Shin III in 5 e Shin IV in 6. In entrambe i casi di esofagectomia a losanga, l'infiltrazione neoplastica interessava la tonaca muscolare del viscere fino alla muscolaris mucosae, senza coinvolgimento della mucosa stessa.

Il follow-up periodico di questi pazienti (eseguito mediante fibroscopia flessibile ogni 2 mesi per i primi 2 anni e 3 volte all'anno successivamente, con l'aggiunta di TC o RM collo e mediastino 2 volte all'anno per i primi 5 anni ed una volta all'anno in seguito) ha evidenziato la sopravvivenza senza segni di ripresa della malattia in 6 (35%) casi (range, 4-52 mesi; media, 27 mesi), sopravvivenza con recidiva loco-regionale in 1 (6%) caso (11 mesi dall'intervento), sopravvivenza con metastasi a distanza in 8 (47%) casi (range, 8-92 mesi; media, 39 mesi) e morte per malattia in 2 (12%) casi (per recidiva loco-regionale in 1 caso di carcinoma dedifferenziato con foci anaplastici 2 mesi dopo l'intervento e per metastasi cerebrali insorte 32 mesi dopo il trattamento in 1 caso di metastasi alla tiroide da adenocarcinoma rettale).

RIASSUNTO

I carcinomi tiroidei ben differenziati sono per lo più neoplasie caratterizzate da un'evoluzione lenta ed una prognosi molto buona. L'infiltrazione delle vie aereo-digestive superiori (VADS) nei casi localmente avanzati, sebbene riscontrata raramente e prevalente in età avanzata, può essere tuttavia causa di asfissia, emorragia o complicanze broncopolmonari fatali. Si passeranno pertanto in rassegna i segni e sintomi di esordio di tale condizione clinica, la fisiopatologia di progressione della neoplasia, la classificazione anatomo-patologica del grado di invasione della via aerea da parte delle neoplasie tiroidee secondo Shin et al, l'inquadramento clinico-diagnostico mediante endoscopia ed imaging di un paziente con sospetta neoplasia tiroidea infiltrante l'asse laringo-tracheale, la pianificazione chirurgico-terapeutica di questa condizione con particolare riferimento all'intervento di resezione-anastomosi laringo-tracheale e ad alcuni suoi accorgimenti tecnici. Viene infine descritta l'esperienza degli ultimi dieci anni della Clinica Otorinolaringoiatrica dell'Università degli Studi di Brescia nel trattamento di 17 casi di tumore tiroideo infiltrante le VADS mediante resezione-anastomosi tracheale o laringo-tracheale, con o senza esofagectomia parziale cervicale a losanga.

ABSTRACT

Most of well-differentiated thyroid cancers are slow-growing neoplasia with indolent local progression and excellent long-term prognosis. Upper aerodigestive tract (UADT) invasion is associated to locally advanced, usually long-lasting tumors. Even though rare and typically diagnosed in the elderly, it may cause asphyxia, hemorrhage or fatal bronchopulmonary complications. We herein describe signs and symptoms of such a condition together with physiopathology and patterns of neoplastic invasion, its pathological classification according to Shin and coworkers, the clinical and diagnostic flow-chart by means of endoscopy and imaging to be applied in a patient possibly affected by thyroid cancer involving the UADT, and the subsequent therapeutic and surgical planning with special emphasis on laryngo-tracheal resection and anastomosis. Moreover, the ten-year experience of the Department of Otolaryngology of the University of Brescia in the management of 17 patients with thyroid cancer involving the UADT by tracheal or laryngo-tracheal resection and anastomosis, with or without wedge partial cervical esophagectomy, is discussed.

Bibliografia

- ¹ Antonelli AR, Piazza C, Lombardi D, Casigli F. *Il trattamento delle metastasi linfonodali nel carcinoma ben differenziato e midollare della tiroide: analisi retrospettiva di 52 casi*. Ann Ital Chir 2004;3:305-14.
- ² Cady B, Rossi R. *An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma*. Surgery 1988;104:947-53.
- ³ Grant CS, Hay ID, Cough IR, Bergstralh MS, Goellner JR, McConahey WM. *Local recurrence in papillary thyroid carcinoma: is extent of surgical resection important?* Surgery 1988;104:954-62.
- ⁴ Grillo HC, Suen HC, Mathisen DJ, Wain JC. *Resectional management of thyroid carcinoma invading the airway*. Ann Thorac Surg 1992;54:3-10.
- ⁵ Grillo HC. *Secondary tracheal neoplasms*. In: Grillo HC (ed.) *Surgery of the trachea and bronchi*. BC Decker Inc, Hamilton, London 2004; pp. 249-69.
- ⁶ Ishihara T, Yamazaki S, Kobayashi K, Inoue H, Fukai S, Ito K, et al. *Resection of the trachea infiltrated by thyroid carcinoma*. Ann Surg 1982;195:496-500.
- ⁷ Ishihara T, Kobayashi K, Kikuchi K, Kato R, Kawamura M, Ito K. *Surgical treatment of advanced thyroid carcinoma invading the trachea*. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:717-20.
- ⁸ Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Yamashita H, Ohshima A, Watanabe S, et al. *Bronchoscopic diagnosis of thyroid cancer with laryngotracheal invasion*. Arch Surg 2001;136:1185-9.
- ⁹ Lawson W, Som MP, Biller HF. *Papillary carcinoma of the thyroid invading the upper air passages*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1977;86:751-5.
- ¹⁰ Mellièrè DJM, Ben Yahia NE, Becquemin JP, Lange F, Boulahdour H. *Thyroid carcinoma with tracheal or esophageal involvement: limited or maximal surgery?* Surgery 1993;113:166-72.
- ¹¹ Nomori H, Kobayashi K, Ishihara T, Torikata C, Hosada Y, Ozaki O, et al. *Thyroid carcinoma infiltrating the trachea: clinical, histologic, and morphometric analysis*. J Surg Oncol 1990;44:78-83.
- ¹² Ozaki O, Sugino K, Miura T, Ito K. *Surgery for patients with thyroid carcinoma invading the trachea: circumferential sleeve resection followed by end-to-end anastomosis*. Surgery 1995;117:268-71.
- ¹³ Shin DH, Mark EJ, Suen HC, Grillo HC. *Pathological staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based upon the anatomic manner of extension to the trachea*. Hum Pathol 1993;24:866-70.
- ¹⁴ Silliphant WM, Klinck GH, Levitin MS. *Thyroid carcinoma and death: a clinicopathological study of 193 autopsies*. Cancer 1964;17:513-25.
- ¹⁵ Silverberg SG, Hutter RVP, Foote FW Jr. *Fatal carcinoma of the thyroid: histology, metastases and causes of death*. Cancer 1970;25:792-802.
- ¹⁶ Tsumori T, Nakao K, Miyata M, Izukura M, Monden Y, Sakurai M, et al. *Clinicopathologic study of thyroid carcinoma infiltrating the trachea*. Cancer 1985;56:2843-8.
- ¹⁷ Zannini P, Melloni G. *Surgical management of thyroid cancer invading the trachea*. Chest Surg Clin North Am 1996;6:777-90.

RECIDIVE LOCO-REGIONALI E A DISTANZA DELLE NEOPLASIE EPITELIALI BENIGNE E MALIGNI DELLA TIROIDE

G. Bongioannini, W. Lerda

NEOPLASIE BENIGNE

Epidemiologia

Il dato che illustra il tasso di recidiva per malattia tiroidea benigna è controverso e varia nelle diverse casistiche dal 3 al 30%, dipendendo questo ampio range dai molteplici fattori che i diversi Autori hanno preso in considerazione per la definizione della malattia recidiva (criteri clinici, radiologici, ecografici...)¹. Esistono fattori predittivi che possono favorire la recidiva e che sono correlabili a:

- malattia di base: ad esempio, la capacità replicativa dei tireociti, spontanea o indotta da fattori di crescita
- paziente: familiarità per malattia tiroidea, fattori ambientali (gozzo endemico)
- trattamento: estensione della chirurgia di prima istanza

Quadro clinico

La gamma della sintomatologia causata da una recidiva di un nodo tiroideo benigno è ampia e va da quadri sostanzialmente silenti a situazioni ben più gravi. Essa si può manifestare con un nodo appena palpabile a livello della loggia tiroidea o con sintomi compressivi a carico delle strutture delle vie aero-digestive superiori o con lesioni a prevalente evoluzione mediastinica poco apprezzabili all'ispezione del collo. Non eccezionale è poi la comparsa, nell'ambito di un nodo tiroideo recidivo, di una lesione tumorale maligna. Nei casi sospetti, di rapido accrescimento volumetrico, vi è quindi indicazione ad eseguire un agoaspirato.

Terapia

I criteri per porre l'indicazione chirurgica nei confronti di una recidiva di una neoformazione benigna della tiroide sono essenzialmente, oltre a quelli estetici, la comparsa di sintomi da compressione, l'evoluzione retrosternale, oppure quando vi sia il sospetto di una sovrapposta patologia maligna¹.

Il reintervento su una loggia tiroidea già operata presenta delle difficoltà maggiori rispetto alla chirurgia di prima istanza e comporta rischi più elevati di complicanze. Le aderenze e la fibrosi cicatriziale post-chirurgica rendono più difficile il riconoscimento dei piani muscolari e l'identificazione delle paratiroidi e dei nervi laringei superiore e inferiore, oltre a favorire il sanguinamento^{2,3}. La pre-

senza di una massa di grandi dimensioni in un letto tiroideo già operato può comportare inoltre la dislocazione delle normali strutture, in particolare del nervo ricorrente, con difficoltà aggiunte per l'alterato rapporto anatomico con i normali punti di repere^{2,4}.

E' sempre importante un'accurata preparazione del malato, che comprenda la raccolta di un'anamnesi volta a stabilire quanto eseguito all'atto del precedente intervento, una laringoscopia indiretta per escludere lesioni ricorrenti in essere e un dosaggio della calcemia per escludere forme subcliniche di ipoparatiroidismo. In linea di principio lo scopo dell'intervento è la radicalizzazione, al fine di evitare ulteriori recidive, il tutto ottenuto con la minore morbilità possibile. L'intervento più spesso indicato è perciò la tiroidectomia totale, anche se è consigliato procedere alla lobo-istmectomia in caso di recidiva controlaterale a un lobo tiroideo già operato ed ecograficamente indenne. In caso poi di difficoltà nell'identificazione del nervo laringeo inferiore e delle paratiroidi, è ammissibile una dissezione iuxtagliandolare realizzando così una tiroidectomia quasi-totale^{2,4}.

Le complicanze descritte nelle diverse casistiche sono più frequenti che nella chirurgia di prima istanza. Una paralisi ricorrente definitiva compare nello 0-3% dei casi e un ipoparatiroidismo iatrogeno nello 0-5% dei casi⁴.

NEOPLASIE MALIGNI

I carcinomi epiteliali della tiroide derivanti dall'epitelio follicolare (carcinomi follicolari e papillari) rappresentano circa il 90% dei noduli tiroidei maligni, mentre il carcinoma midollare, a derivazione dalle cellule C parafollicolari, è raro (5% circa). Essi presentano una prognosi complessivamente favorevole a lungo termine dopo un trattamento adeguato, ma recidive possono comparire in 1/3 circa dei casi^{5,6,7}. La maggior parte delle recidive si verifica entro i 3 anni dal trattamento, potendo però apparire anche fino a 20 anni dalla diagnosi⁵. Nella maggior parte dei casi si tratta di recidive linfonodali (70%) e in questi pazienti la mortalità a 30 anni è di circa il 12%, mentre nei pazienti con metastasi a distanza la mortalità a 30 anni cresce sino al 43%⁷.

Storia naturale

Recidiva locale e loco-regionale

Nel 20% dei casi la persistenza o recidiva di un tumore maligno della tiroide si verifica localmente a livello del letto tiroideo, dei tessuti molli del collo o delle vie aeree e digestive⁶.

Le persistenze o recidive nell'ambito della loggia tiroidea sono conseguenza o dell'aggressività intrinseca della malattia oppure di un trattamento iniziale non completo (lobectomia, lobo-istmectomia, tiroidectomia subtotale). Vi sono pochi argomenti contro la tiroidectomia totale come trattamento iniziale di minima del tumore tiroideo primitivo^{6,7,8}, funzionale all'impiego della terapia radio-metabolica⁹. Le lesioni tiroidee tumorali sono infatti spesso plurifocali e bilaterali (nelle diverse casistiche rappresentano tra il 30 e l'80% dei carcinomi papilliferi, e

ancora maggiori risultano nel cancro midollare). La tiroidectomia totale ha inoltre lo scopo di facilitare il follow up del paziente. In realtà, per i carcinomi papillari unifocali di piccole dimensioni e i carcinomi follicolari minimamente invasivi confinati alla tiroide e senza infiltrazione vascolare, la lobectomia extracapsulare associata all'istmectomia può rappresentare un intervento adeguato, avvicinandosi la sopravvivenza di questi pazienti al 100%⁶. E' necessaria però un'adeguata selezione dei pazienti che devono presentare una neoformazione di diametro inferiore a 1,5 cm ed essere esenti da fattori di rischio come la pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti o la familiarità per cancro tiroideo.

La questione riguardante il trattamento iniziale ottimale delle stazioni linfonodali è decisamente più controversa ed oggetto di numerosi lavori in letteratura. Le neoplasie tiroidee presentano una spiccata tendenza alla metastatizzazione linfonodale, tanto che alcuni Autori riportano nei loro lavori percentuali di diffusione linfatica del tumore, come iniziale manifestazione di malattia, anche del 20-30%^{10,11}. La presenza di una metastasi iniziale linfonodale è in relazione all'istotipo tumorale, essendo decisamente più alta nelle forme papillari e midollari (30-75%) che nei tumori follicolari (10-15%). La sede più coinvolta è generalmente il compartimento centrale del collo (linfonodi peritiroidei, para- e pretracheali, tracheoesofagei, prelaringei), mentre nella regione latero-cervicale i livelli più spesso coinvolti sono il IV, il III e il II, molto più raramente il I e il V. Il significato prognostico di queste localizzazioni secondarie è però dubbio e molti Autori ritengono che, diversamente da ogni altra neoplasia, la sopravvivenza nei tumori differenziati della tiroide non sia in realtà influenzata in maniera significativa dalla presenza di metastasi linfatica. Anche la recidiva non sembra così decisamente più probabile in caso di collo N+ al momento della diagnosi iniziale. Per questo il trattamento iniziale delle stazioni linfonodali adatto ai fini di prevenire la recidiva è dibattuto. Vi è un generale consenso a non porre indicazione allo svuotamento latero-cervicale nei casi N0, mentre per quanto riguarda il compartimento centrale l'atteggiamento è diverso a seconda delle Scuole, potendo essere effettuato di principio o sulla base dell'esame istologico intraoperatorio. Uno degli argomenti a favore della dissezione elettiva dei livelli centrali del collo è certamente il fatto che la stessa procedura effettuata in un secondo momento in caso di recidiva fa aumentare in maniera esponenziale i rischi di danno iatrogeno a carico del nervo ricorrente e delle paratiroidi. Al contrario, la risorsa del trattamento post-chirurgico con ¹³¹I, avendo la possibilità di sterilizzare le micrometastasi clinicamente non evidenti, fa propendere molti per l'astensione terapeutica.

Nei casi N+ la terapia chirurgica è naturalmente indispensabile e consiste nello svuotamento del compartimento centrale in caso di metastasi limitata a quel distretto, esteso allo svuotamento funzionale latero-cervicale mono- o bilaterale in caso di metastasi nel compartimento laterale¹².

Nel carcinoma midollare l'incidenza delle metastasi linfonodali latero-cervicali è elevata, variando nelle diverse casistiche tra il 25 e il 65% dei casi. Diversamente dalle forme differenziate, nel tumore midollare la presenza di

metastasi linfonodale è un fattore prognostico significativo ai fini della recidiva. Per questo è riconosciuto allo svuotamento elettivo del compartimento centrale del collo un ruolo fondamentale nel trattamento di questa malattia. Per le stazioni latero-cervicali, nei T piccoli (T1N0) è proponibile l'esplorazione chirurgica con esame istologico intraoperatorio, mentre è indicato lo svuotamento funzionale nei T2-4 N0. Nei casi N+ è sempre indicato lo svuotamento centrale e laterale bilaterale¹².

Il trattamento chirurgico iniziale deve essere completato dalla terapia radio-metabolica con ¹³¹I, che presenta un rapporto rischi-benefici nettamente a favore dei secondi per la provata efficacia nel ridurre le recidive, le metastasi a distanza e la mortalità specifica per malattia.

Quando la recidiva si verifica a carico dei tessuti molli extra-linfonodali o a livello del tratto aero-digestivo, oltre alle normali tecniche di imaging, vanno associati esami endoscopici (tracheobroncoscopia ed esofagoscopia) per meglio valutare la reale estensione della malattia⁷.

Metastasi a distanza

Circa il 10-15% di pazienti con carcinoma tiroideo differenziato presenta una metastasi a distanza, con un tasso di sopravvivenza del 33% a 15 anni in pazienti con metastasi polmonari o ossee. Le sedi più frequentemente interessate sono i polmoni, le ossa (in ordine di frequenza: vertebre, bacino, ossa lunghe, cranio), l'encefalo, la cute e il fegato (fig. 1).



Fig. 1. Scintigrafia con ¹³¹I: localizzazioni multiple secondarie costali

Nella maggior parte dei casi le localizzazioni secondarie interessano il polmone (49%), mentre meno probabile è l'interessamento contemporaneo di ossa e polmoni (15%) od ossa esclusivamente (23%). La sede di metastasi è correlata all'istotipo e all'età del paziente, essendo più frequenti le metastasi polmonari nei pazienti giovani con carcinoma papillifero e le metastasi ossee nel paziente anziano con carcinoma follicolare¹³.

Fattori di rischio

Esistono fattori di rischio legati alla malattia tumorale, al paziente e al tratta-

mento iniziale. Si sa che le forme papillari presentano una prognosi migliore (sopravvivenza a 10 anni dell'80-90%) rispetto ai carcinomi follicolari (65-75%) e a quelli midollari (65%)¹⁴.

Per quanto riguarda i carcinomi derivati dall'epitelio follicolare, è stata proposta una classificazione dei diversi istotipi sulla base della prognosi¹⁴:

- 1) bassa malignità: carcinomi papillari, papillari a variante follicolare, sclerosanti, a cellule di Hurthle nella variante differenziata
- 2) malignità intermedia: variante solido-trabecolare, carcinomi a cellule alte, colonnari, a cellule di Hurthle nelle varianti poco differenziate, insulari
- 3) alta malignità: carcinomi anaplastici

Non vi è un generale consenso sull'impatto prognostico sfavorevole delle metastasi sincrone ai linfonodi locoregionali, fatta eccezione per i tumori midollari, mentre l'estensione extracapsulare, le dimensioni maggiori di 4 cm, i tumori non iodo-captanti, multicentrici a spiccata angioinvasività hanno prognosi peggiore⁶. Altri fattori prognostici sfavorevoli legati al tumore sono la ploidia, l'alto indice di angiogenesi tumorale, l'elevata espressione di markers proliferativi come la proteina p27 e il Ki67¹⁴.

In riferimento ai carcinomi midollari, le forme sporadiche hanno un andamento migliore rispetto a quelle famigliari e, tra queste, quelle con prognosi peggiore sono le forme cosiddette MEN 2 b (con feocromocitoma e neuromi mucosi)¹⁵.

Per quanto riguarda i fattori legati al paziente, è noto che i tumori diagnosticati dopo i 45 anni hanno prognosi peggiore, tanto che questo criterio è stato utilizzato dalla UICC come fattore di classificazione del T nella stadiazione TNM della malattia. Anche l'età giovane, al di sotto dei 16 anni, pare essere correlata ad una prognosi peggiore. I tumori differenziati sembrano avere prognosi migliore nella femmina, anche se questo fattore non pare avere un ruolo univoco a riguardo della mortalità come variante indipendente.

La prognosi è peggiore per pazienti adulti con lesioni macronodulari al polmone o alle ossa e migliore per individui giovani con metastasi polmonari micronodulari captanti il radioiodio.

Nei casi di morte per carcinoma tiroideo di origine epiteliale recidivo o metastatico, la causa più frequente di exitus è l'insufficienza respiratoria, mentre gli altri casi sono equamente suddivisi tra meccanismi di natura circolatoria (ostruzione della vena cava, tamponamento cardiaco) e complicanze locali come emorragie od ostruzione delle alte vie aeree¹⁶.

Diagnosi

Gli obiettivi del follow up dopo terapia per cancro della tiroide sono di identificare precocemente la malattia persistente o recidiva e di mantenere, nei carcinomi differenziati, un'adeguata terapia soppressiva. La diagnosi precoce delle recidive aumenta la sopravvivenza del paziente, consentendo di instaurare al più presto la terapia corretta^{7,17}. Deve essere quindi programmato e concordato con il paziente un follow up regolare che, in considerazione della possibilità di comparsa di recidive anche a distanza di molti anni, deve in linea di massima durare

tutta la vita. Pazienti con basso rischio di recidiva (microcarcinomi papillari e carcinomi follicolari minori di 4 cm) possono essere indirizzati a un controllo clinico-strumentale annuale. In accordo con le linee guida del National Comprehensive Cancer Network statunitense, i pazienti a rischio maggiore di recidiva devono sottostare a controlli più ravvicinati, che comprendono:

- esame clinico ogni 3 mesi per i primi 2 anni, poi ogni anno
- dosaggio della tireoglobulina ogni 6 mesi per il primo anno, poi annualmente se non sussistono segni di malattia.
- una scintigrafia total-body all'anno in caso di pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e successiva ablazione con ^{131}I . La maggior parte degli Autori concorda nel ritenere sufficienti due consecutive scintigrafie a cadenza annuale negative per ottenere una sorveglianza efficace¹⁷ e ripetere un'ulteriore scintigrafia a distanza di 3-5 anni.
- periodiche radiografie del torace ed ecografie del collo
- altre tecniche di imaging in caso di scintigrafia negativa ed elevati valori di tireoglobulina
- nel caso dei carcinomi midollari deve essere effettuato il dosaggio della calcitonina (CT) basale e dopo stimolazione con pentagastrina. I livelli di calcitonina solitamente tornano alla normalità circa un mese dopo l'intervento; la persistenza di valori elevati o il loro aumento a partire dai due mesi dalla chirurgia sono un indice di malattia residua o metastatica^{19,20}.
- l'antigene carcino-embrionario (CEA) è un altro marker dei carcinomi midollari e deve essere dosato periodicamente¹⁹.

Dopo l'intervento chirurgico e l'ablazione con ^{131}I , nei carcinomi differenziati vengono di solito somministrate dosi sovrafisiologiche di L-tiroxina allo scopo di sopprimere la produzione endogena di ormone tiro-stimolante (TSH) che sostiene la crescita delle cellule follicolari normali e tumorali. In pazienti ad alto rischio questo trattamento può ridurre l'incidenza di recidive e metastasi²⁰.

La tireoglobulina sierica (s-Tg) è prodotta unicamente dalle cellule follicolari normali o neoformate: la sua dosabilità dopo tiroidectomia totale e terapia con ^{131}I per carcinomi differenziati è indice di malattia persistente o recidiva o metastatica, con una sensibilità elevata, maggiore rispetto alla scintigrafia^{6,21}, soprattutto se viene sospesa la somministrazione di L-tiroxina o se viene somministrato TSH ricombinante (rh-TSH). L'accuratezza diagnostica del dosaggio della Tg diminuisce invece in caso di incompleta rimozione della tiroide.

La scintigrafia total body con ^{131}I rappresenta una tecnica relativamente precisa (sensibilità del 76% e specificità del 100%) per identificare una persistenza di malattia o la presenza di una recidiva locale, loco-regionale o una metastasi a distanza. La capacità di captare radioiodio è influenzata dall'istotipo e dall'età del paziente. Essa infatti è maggiore nei pazienti con carcinomi follicolari ben differenziati (96%), intermedia nei pazienti con carcinoma papillifero (80%) e più bassa nei carcinomi follicolari invasivi o scarsamente differenziati e nel carcinoma a cellule di Hurthle. Nei soggetti giovani è più probabile che la captazione sia elevata, mentre nei soggetti oltre i 45 anni scende al 56% (fig. 2).

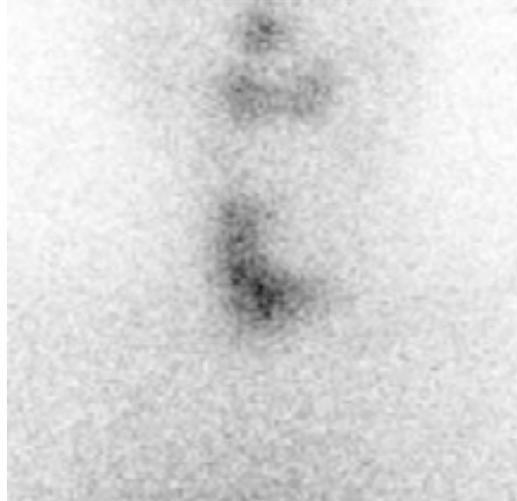


Fig. 2. Recidiva loco-regionale in esiti di tiroidectomia totale per carcinoma follicolare

L'introduzione nella diagnostica di laboratorio dell'utilizzo dell'rh-TSH ha aumentato la sensibilità del follow up, potendo stimolare la produzione di Tg e la captazione di radioiodio²². In questo modo si evita inoltre che il paziente interrompa la terapia ormonale soppressiva, procedura necessaria per dosare la Tg e per effettuare la scintigrafia, ma a rischio di ipotiroidismo. Si concorda che un dosaggio di s-Tg > di 2 ng/ml ottenuto dopo 72 ore dalla somministrazione di rh-TSH sia indice di presenza di tessuto tiroideo o di cellule di carcinoma tiroideo.

Lo studio ecografico del collo deve essere effettuato routinariamente ogni 6-12 mesi, anche sulla base dell'andamento della Tg sierica e del grado di rischio del singolo caso. L'attenzione maggiore deve essere rivolta allo studio dei linfonodi para-tracheali, ma anche i linfonodi dei livelli V, IV, III e II possono essere coinvolti e devono essere scrupolosamente valutati²³.

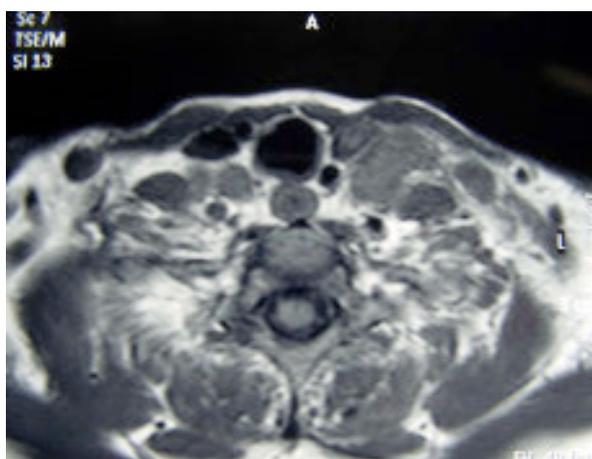
Le caratteristiche us-grafiche di sospetto di malattia linfonodale sono l'ipoecogenicità del linfonodo, la forma tondeggianta, l'ilo scarsamente rappresentato, la presenza di microcalcificazioni e l'irregolarità dei margini¹². In caso di adenopatia sospetta, di diametro maggiore di 5 mm, deve essere effettuata un'agoaspirazione eco-guidata eventualmente associata al dosaggio della Tg sul liquido di lavaggio dell'ago. Quest'ultima procedura aumenta la sensibilità dell'esame citologico su agoaspirato, che in questo modo passa dall'85% al 95%.

La radiografia del torace e di altri distretti corporei è raccomandabile in caso di dosaggi elevati di Tg. Essa consente inoltre di individuare metastasi ossee non captanti oppure fratture patologiche.

La TC, effettuata senza mezzo di contrasto per non interferire con eventuali

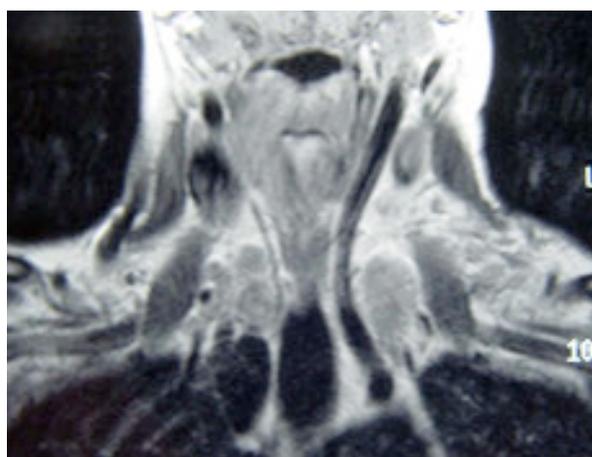
successivi trattamenti radiometabolici, è utile nella valutazione della recidiva locale e loco-regionale, soprattutto riguardo ai rapporti con i visceri cervicali per la pianificazione chirurgica. Consente inoltre la diagnosi delle metastasi a distanza, così come la Risonanza Magnetica, la quale risulta fornire informazioni più precise nella distinzione tra recidiva e fibrosi (figg. 3 e 4).

Fig. 3. RMN assiale: recidiva loco-regionale in esiti di tiroidectomia totale e ^{131}I per carcinoma



papillare

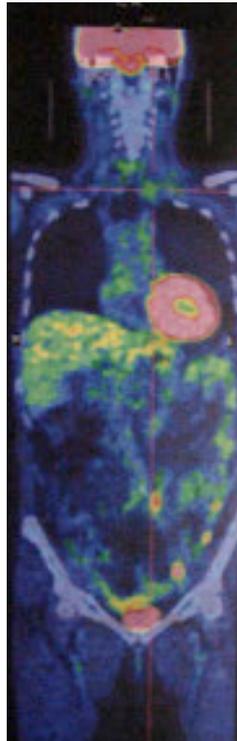
Fig. 4. Stesso caso della fig. 3. RMN coronale.



La tomografia ad emissione di positroni (PET) può essere utilizzata nel fol-

low up dei carcinomi differenziati della tiroide. Essa consente di individuare metastasi non visualizzate dalla scintigrafia, e raggiunge una sensibilità maggiore del 94%²⁴. Risultati falsi positivi possono essere evidenziati in caso di patologia flogistica o di tumori maligni a partenza da altre sedi (fig. 5).

Fig. 5. Studio PET in esiti di tiroidectomia totale per carcinoma papillare. Accumulo di tracciante



con carattere di malattia a basso indice metabolico in sede locoregionale e a livello della pelvi.

Per quanto riguarda il carcinoma midollare, se il dosaggio della calcitonina e del CEA rappresentano dei markers di persistenza/recidiva di malattia con alta specificità e sensibilità, non altrettanto agevole è l'individuazione della sede della recidiva. Si tratta ovviamente di lesioni non iodocaptanti, per la cui diagnosi è necessario l'utilizzo di tecniche di immagine come ecografia, TC e RMN del collo e dell'addome. Utili, ma dotati di sensibilità non elevata, sono poi gli studi scintigrafici con isotopi come il ²⁰¹Tallio, l'acido dimercaptosuccinico marcato con ⁹⁹Tc o il ¹²³I-metaiodiobenzilguanidina (MIBG), così come la PET con fluoro-desossi-glucosio e anche il dosaggio di anticorpi monoclonali anti-CT e CEA marcati^{15,19}. La procedura dotata di maggior sensibilità è il dosaggio della

CT mediante cateterismo venoso selettivo, il cui uso routinario è però ostacolato dall'invasività e dai costi elevati¹⁵.

Trattamento

La cura di un tumore tiroideo persistente o recidivo deve avere come obiettivo quello di ridurre la morbidità correlata alla malattia e quella indotta dal trattamento¹³.

Trattamento della recidiva loco-regionale

In caso di recidiva dopo trattamento chirurgico iniziale inadeguato, se la lesione è resecabile, il trattamento di scelta è la radicalizzazione chirurgica²⁵. Il trattamento chirurgico deve comprendere l'exeresi del residuo tumorale, dei linfonodi del compartimento centrale e, raramente, la resezione dell'esofago o della trachea. In presenza di invasione endoluminale, la resezione viscerale, quando fattibile, eventualmente associata al posizionamento di endoprotesi, è l'unica tecnica in grado di garantire la radicalità chirurgica.

Nelle forme differenziate, in assenza di evidenza clinico-strumentale di metastasi latero-cervicali, la dissezione del compartimento laterale del collo non è indicata, potendosi ancora una volta avvalere di ulteriori trattamenti con ¹³¹I. Nel carcinoma midollare è necessaria l'esplorazione chirurgica del compartimento centrale (già oggetto di dissezione durante la chirurgia di prima istanza) e la ripresa degli svuotamenti latero-cervicali in caso di recidiva linfonodale evidenziata dagli esami clinici o di imaging⁷. Controversa è l'indicazione alla ripresa dello svuotamento latero-cervicale in caso di negatività strumentale e persistenza o ripresa dei valori elevati di calcitonina¹⁵. In realtà le procedure di rattrappage chirurgico del carcinoma midollare sono raramente¹⁹ curative e il loro reale impatto sulla prognosi della malattia resta controverso⁶.

Nei tumori differenziati recidivi, successivamente all'exeresi chirurgica deve essere considerata la terapia con ¹³¹I, effettuata nei 2/3 dei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale o near-total. Essa può rappresentare l'opzione iniziale in caso di lesioni recidive piccole, captanti, qualora la resezione chirurgica non sia tecnicamente agevole^{8,25}.

La radioterapia esterna può essere utilizzata, in casi selezionati, nel trattamento post-operatorio di pazienti con evidenza, durante l'intervento, di lesioni macroscopicamente infiltranti, non captanti. Il trattamento radiante esterno deve essere considerato anche in caso di lesioni recidive in regioni non aggredibili chirurgicamente, scarsamente captanti, anche se le percentuali di successo terapeutico sono piuttosto scarse. La radioterapia esterna trova indicazione inoltre, in combinazione con lo ¹³¹I, in pazienti con tumori iodocaptanti ad alto rischio, T4 non resecabili, con invasione delle strutture aero-digestive²⁶. Nei casi con estese recidive locali in cui non vi siano indicazioni chirurgiche la radioterapia esterna può essere associata a chemioterapia con Doxorubicina a basse dosi, radiosensibilizzante, a scopo palliativo.

Trattamento della metastasi a distanza

Generalmente le metastasi a distanza sono multifocali. Nei tumori differen-

ziati una terapia con radioiodio è generalmente somministrata in caso di evidenza di malattia metastatica alla scintigrafia. La percentuale di pazienti con malattia primitiva o secondaria captante il radioiodio varia dal 50 all'80%. La captazione è correlata a un grado di differenziazione migliore e all'età giovane. La prognosi nei pazienti con malattia metastatica in grado di captare il radioiodio è nettamente migliore rispetto a quella dei pazienti con malattia non captante (sopravvivenza a 10 anni rispettivamente del 57% e 8%). La risposta alla terapia radiometabolica è correlata inoltre alla sede delle metastasi (prognosi migliore se a livello linfonodale o polmonare, peggiore se a livello osseo).

Possono essere sostanzialmente individuati due schemi di somministrazione della terapia radiometabolica²⁵:

dose fissa: circa 100-150 mCi in caso di malattia nodale; 150-200 mCi in caso di recidiva locale invasiva, post-intervento o quando l'intervento chirurgico non può essere effettuato; 200 mCi in caso di metastasi a distanza (con dosaggio inferiore in caso di metastasi polmonari diffuse che captano più del 50% del radioiodio, per evitare i danni polmonari post-attinici da fibrosi o focolaio broncopneumonico)

dose variabile, in accordo con la dosimetria, basata sulla capacità da parte delle lesioni di fissare lo ^{131}I . In questo modo si riducono gli effetti collaterali del trattamento.

A causa dell'utilizzo di dosaggi molto elevati, sono descritti danni, di solito transitori, da tossicità midollare come anemia, leucopenia e piastrinopenia; essi sono eccezionali in caso di utilizzo dei moderni metodi dosimetrici. Dosaggi terapeutici standard di ^{131}I possono determinare effetti collaterali precoci in termini di dolorabilità a livello della loggia tiroidea, soprattutto in caso di residui tiroidei di grosse dimensioni, disgeusia ed anosmia temporanee, nausea e vomito. Un effetto collaterale frequente, presente nelle diverse casistiche nel 10-60% dei casi, è la scialoadenite, per la presenza di cellule dei dotti in grado di concentrare lo iodio. Si tratta di una situazione in genere reversibile, ma che può durare anni, con secchezza cronica delle fauci sino alla xerostomia. Una xerofthalmia con cheratite sicca persistente è presente nel 7% dei pazienti a 3 anni dalla fine del trattamento. Esistono poi danni tardivi correlati alla dose cumulativa a livello dei polmoni e del midollo, mentre la possibilità che si instauri un secondo tumore solido o una leucemia è bassa ma non nulla. Alti dosaggi cumulativi di ^{131}I sono⁷ associati a un aumento dell'incidenza di tumori della vescica e della mammella.

Il radioiodio è in genere efficace nel trattamento delle metastasi piccole, specie nel caso di disseminazione miliare a livello del polmone, mentre è meno efficace nel trattamento delle lesioni uniche di grosse dimensioni. In questi casi è più efficace il trattamento chirurgico, che assume significato palliativo ed è da effettuarsi in caso di grave compromissione di apparato, quando la malattia è estesa o evolutiva. Vi è indicazione alla resezione chirurgica delle metastasi qualora sia avvenuta la completa eradicazione del tumore primitivo (dopo tiroidectomia totale + radioiodio), in caso di lesioni polmonari se la funzione polmonare resi-

dua è adeguata, in caso di lesioni ossee se l'intervento chirurgico non compromette la stabilità osteo-articolare, sempre che non sussistano controindicazioni sistemiche all'atto chirurgico. Nelle metastasi ossee, prima dell'intervento chirurgico, deve essere considerata l'embolizzazione che può ridurre il sanguinamento intra-operatorio e aumentare l'efficacia dell'ablazione chirurgica.

Anche nel cancro midollare la resezione chirurgica palliativa delle metastasi può avere un significato nella comune pratica clinica. Metastasi vertebrali con segni di compressione possono richiedere un trattamento decompressivo, così come lesioni ripetitive encefaliche sintomatiche possono richiedere l'exeresi. E' chiaro che l'impatto sulla sopravvivenza di queste procedure è scarsamente significativo¹⁵.

La radioterapia esterna nei tumori differenziati è considerata un trattamento di 3° livello ed è riservata alle lesioni non operabili che non captano il radioiodio²⁶. Le lesioni che possono essere trattate con RT sono le metastasi mediastiniche e le lesioni macroscopiche e sintomatiche situate centralmente a livello polmonare, mentre non è indicata nella malattia polmonare diffusa. Essa può essere utilizzata, a scopo palliativo, per lesioni ossee localizzate, soprattutto quelle associate a dolore e a rischio di fratture patologiche. Come per la malattia persistente o recidiva locale, anche nella malattia metastatica la radioterapia può essere associata alla somministrazione settimanale di doxorubicina, a scopo radiosensibilizzante. Nel carcinoma midollare sono stati proposti diversi trattamenti chemioterapici (doxorubicina, decarbazina, 5-fluoro-uracile variamente associati) con un certo grado di risposte parziali, senza evidenza di un impatto significativo sulla sopravvivenza¹⁵.

RIASSUNTO

Le neoplasie tiroidee benigne ad origine epiteliale presentano una percentuale di recidiva che varia, secondo i dati della letteratura, dal 3 al 30%. Il quadro clinico con cui si manifesta la recidiva spazia da una situazione di malattia sostanzialmente asintomatica a casi gravi di ostruzione delle strutture aero-digestive superiori. L'indicazione chirurgica si pone in questi ultimi casi, oppure se vi è una evoluzione retrosternale della massa o nel sospetto di una trasformazione maligna. Il re-intervento è gravato da maggiori difficoltà tecniche rispetto alla terapia chirurgica di prima istanza ed espone il paziente ad un rischio più elevato di complicanze emorragiche e di danni iatrogeni ai nervi laringei e alle ghiandole paratiroidee.

Le neoplasie tiroidee epiteliali maligne hanno generalmente un decorso favorevole, ma una recidiva può presentarsi fino al 30% dei casi. Nella maggior parte dei pazienti la recidiva avviene a livello loco-regionale, soprattutto a carico dei distretti linfonodali latero-cervicali; nei pazienti con malattia metastatica la prognosi è peggiore e la sopravvivenza a 30 anni è del 57%. Spesso viene chiamato in causa un trattamento chirurgico iniziale non completo, ed è per questa ragione che la maggior parte degli Autori raccomanda, salvo casi selezionati, la tiroidectomia totale come trattamento iniziale di minima del tumore tiroideo primitivo. Complementare alla chirurgia di prima istanza, la terapia radiometabolica con ¹³¹I nei tumori differenziati è efficace nel ridurre le percentuali di recidiva, le metastasi a distanza e la mortalità per malattia. La recidiva locale dopo trattamento chirurgico iniziale inadeguato richiede la radicalizzazione chirurgica con svuotamento dei linfonodi del VI livello. In caso di metastasi linfonodali latero-cervicali vi è indicazione alla dissezione del collo associata al trattamento radiometabolico se queste sono captanti. Una metastasi a distanza compare nel 10-15% dei pazienti e interessa più frequentemente il polmone, le ossa, l'encefalo, la cute e il fegato. Esistono fattori prognostici favorevoli le recidive loco-regionali o a distanza, correlati alla malattia e al paziente.

Il follow up post-trattamento di un carcinoma differenziato della tiroide ha lo scopo di controllare l'adeguatezza della terapia farmacologica e di identificare precocemente una recidiva. Esso comprende l'esame clinico, i dosaggi ormonali e l'esecuzione di esami di imaging quali la scintigrafia total-body, la radiografia del torace e l'ecografia del collo. TC e RMN sono utili nella valutazione più accurata della recidiva soprattutto per quanto riguarda i rapporti con le strutture anatomiche vicine, al fine della pianificazione chirurgica. La PET consente di individuare metastasi non visualizzate dalla scintigrafia, con un'elevata sensibilità. Nei carcinomi midollari è indicato il dosaggio periodico della calcitonina e del CEA, markers di recidiva dotati di elevata sensibilità e specificità.

Quando effettuabile, il trattamento di scelta in caso di recidiva locale è l'excisi chirurgica. Successivamente deve essere considerata la terapia con ¹³¹I, che può rappresentare l'opzione iniziale in caso di lesioni piccole, captanti, qualora la resezione chirurgica non sia tecnicamente agevole. Più raramente si fa ricorso

alla radioterapia esterna, eventualmente associata a chemioterapia con Doxorubicina.

In caso di metastasi a distanza, il trattamento di scelta in presenza di lesioni captanti è la terapia con radioiodio, che però non è esente da effetti collaterali anche importanti. In caso di lesioni metastatiche uniche, non captanti, può essere posta l'indicazione alla resezione chirurgica. La radioterapia esterna è considerata un trattamento di 3° livello, ed è riservata alle lesioni non operabili, non captanti; è talvolta anche utilizzata a scopo antalgico.

ABSTRACT

Benign thyroid neoplasms of epithelial origin have a recurrence percentage that is variable, according to literature data, ranging from 3 to 30%. Clinical framework of recurrence ranges from a non-symptomatic disease to serious obstruction of aero-digestive upper structures. Surgical indication is recommended in these latter cases, or when there is a retrosternale evolution of the mass or in case of suspicion of malignant transformation. The reoperation is subject to greater technical difficulties compared to the first operation with a greater hemorrhagic complication risk and iatrogenic injury risk to the laryngeal nerve and to the parathyroid gland.

Malignant epithelial thyroid neoplasms usually have a favourable prognosis, but a recurrence can be up to 30% of the cases.

In the majority of the patients the recurrence is loco regional situated, especially in cervical nodes; in case of metastasis the prognosis is worse and the 30-year survival rate is 57%. Often this is due to a first not radical surgical treatment and it is for this reason that the majority of Authors recommends the total thyroidectomy for primitive thyroid tumour. Complementary to the first surgery, in case of differentiated tumors, radio metabolic treatment with ¹³¹I is powerful in reducing recurrence percentage, distant metastasis and disease mortality.

Local recurrence after the first inadequate surgical treatment needs surgical radicalisation with a neck-dissection (VI level). In case of cervical node metastasis a neck-dissection with radio metabolic treatment is necessary (if metastasis is captant). A distant metastasis occurs in 10-15% of patients and more frequently it is in the lungs, the bones, the brain, the skin and the liver. There are prognostic factors that favour loco regional or distant recurrence, and that are correlated to the disease and to the patient.

The post treatment follow-up for thyroid differentiated carcinoma has the purpose of controlling the pharmacological adequacy of therapy and to identify a recurrence precociously. It includes the clinical test, hormonal dosing and imaging tests (total-body scintigraphy, thorax radiograph and ultrasonography of the neck). TC and RMN are useful for a more careful evaluation of the recurrence, especially in the near anatomic structures for surgical planning. PET permits to localise metastasis not visualized by scintigraphy. In medullar carcinoma, the dosage of calcitonina and CEA is indicated. They represents specific markers of recurrence with high sensitivity.

When practicable, the best treatment in local recurrence is surgical exeresis. Later ¹³¹I therapy must be considered in differentiated cancer. This can be the first choice in case of little captant tumours, if surgical exeresis is not practicable.

External radiotherapy is used most rarely, if necessary with chemotherapy (Doxorubicine).

In case of distant metastasis, the best treatment, if the tumour is captant, is ¹³¹I therapy, which has also important side-effects.

In case of a singular not captant metastatic lesion, a surgical excision can be

made. External radiotherapy is considered a III level treatment and it is suitable to not surgical lesions, not curative, and it is used in analgesia too.

Bibliografia

- ¹ Hsu B, Reeve TS, Guinea AI, Robinson B, Delbridge L. Recurrent substernal nodular goiter: incidence and management. *Surgery* 1996; 120: 1072-5.
- ² Makeieff M, Rubinstein P, Youssef B, Crampette L, Guerrier B. Repeat surgery for thyroid nodules (excluding cancer and hyperthyroidism). *Ann Chir* 1998; 52: 970-7.
- ³ Menegaux F, Turpin G, Dahman M, Leenhardt L, et al. Secondary thyroidectomy in patients with prior thyroid surgery for benign disease: a study of 203 cases. *Surgery* 1999; 126: 479-83.
- ⁴ Moley JF, Lairmore TC, Doherty GM, Brunt LM, DeBenedetti MK. Preservation of the recurrent laryngeal nerves in thyroid and parathyroid reoperations. *Surgery* 1999; 126: 673-7.
- ⁵ Segal K, Raveh E, Lubin E, Abraham A, et al. Well-differentiated thyroid carcinoma. *Am J Otolaryngol* 1996; 17(6): 401-6.
- ⁶ Mozzillo N, Pezzullo L. Il carcinoma recidivo. In: Rosato L, ed: *La patologia chirurgica della tiroide e delle paratiroidi*. Santhià 2000, Club delle Unità di Endocrinochirurgia Italiana.
- ⁷ Carcinoma differenziato della tiroide. Linee Guida della Società Italiana di Endocrinologia – Associazione Italiana di Medicina Nucleare – Associazione Italiana di Fisica in Medicina. Anno 2004.
- ⁸ Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998 Jan 29; 338(5): 297-306.
- ⁹ Maxon HR 3rd, Englaro EE, Thomas SR, Hertzberg VS, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer—a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients. *J Nucl Med* 1992 Jun; 33 (6): 1132-6.
- ¹⁰ Shah JP, Loree TR, Dharker D, Strong EW, Begg C, Vlamis V. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg*; 1992; 164(6): 658-61.
- ¹¹ Maceri DR, Babyak J, Ossakow SJ. Lateral neck mass. Sole presenting sign of metastatic thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*; 1986; 112(1): 47-9.
- ¹² Caroggio A, Pedroni C. La chirurgia di N nelle neoplasie della tiroide. Relazione Ufficiale del XXIII Convegno Nazionale di Aggiornamento A.O.O.I. “Gli svuotamenti linfonodali del collo nei carcinomi cervico-cefalici”. Cervia 1999, 369-386.
- ¹³ Kloos RT, Mazzaferri EL. Postoperative management of differentiated thyroid carcinoma. In Randolph GW, ed: *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Philadelphia, 2003; Saunders.
- ¹⁴ Parmeggiani U. Fattori prognostici. In: Rosato L, ed: *La patologia chirurgica della tiroide e delle paratiroidi*. Santhià 2000, Club delle Unità di Endocrinochirurgia Italiana.
- ¹⁵ Orlandi F, Caraci P, Mussa A, Saggiorato E, et al. Treatment of medullary carcinoma: an update. *Endocr Relat Cancer* 2001; 8(2): 135-47.
- ¹⁶ Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4043-9.
- ¹⁷ Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN, Haynie TP. Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy. *Cancer* 1996; 78: 493-501.
- ¹⁸ Grigsby PW, Baglan K, Siegel BA. Surveillance of patients to detect recurrent thyroid carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 945-51.
- ¹⁹ Favia G, Iacobone M. Medullary thyroid carcinoma: state of the art. *G. Chir.* 2005; 26: 405-409.
- ²⁰ Mazzaferri EL. Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997 Apr; 7(2): 265-71.
- ²¹ Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, Lukinac L, Roncevic S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 446-51.
- ²² Mazzaferri EL, Kloos RT. Using recombinant human TSH in the management of well-differentiated thyroid cancer: current strategies and future directions. *Thyroid* 2000; 10: 767-78.
- ²³ Mirallie E, Visset J, Sagan C, Hamy A, et al. Localization of cervical node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1999; 23: 970-3.
- ²⁴ Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996; 37: 1468-72.

- ²⁵ Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract.* 2001; 7: 202-20.
- ²⁶ Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, et al. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998; 82(2): 375-88.

LESIONI DEI NERVI LARINGEI

M. de Vincentiis, C. Bigelli, T. Celani, G. Pagliuca

Il nervo laringeo superiore origina dal nervo vago e giunto al livello dell'osso ioide si suddivide in due branche. Il ramo interno ha una funzione prettamente sensitiva e si distribuisce alla mucosa della regione sovraglottica. Il ramo esterno invece ha sia una funzione sensitiva (mucosa laringea sottoglottica), sia motoria provvedendo alla innervazione del muscolo cricotiroideo. Le lesioni del ramo esterno del nervo laringeo superiore secondarie a tiroidectomia hanno una percentuale che varia dal 2,6% al 5% mentre una lesione del ramo interno è un'eventualità piuttosto remota in considerazione dei rapporti anatomici di quest'ultimo con la ghiandola tiroide.

Il tempo chirurgico che espone ad un maggiore rischio di lesione del laringeo superiore è rappresentato dalla legatura del peduncolo vascolare superiore. Pertanto viene di norma eseguita una legatura dei vasi previo isolamento del nervo. Infatti il ramo esterno, prima di entrare in laringe e portarsi al muscolo cricotiroideo, decorre in stretto rapporto con i vasi tiroidei superiori. Esso si localizza nello spazio sterno-tiroideo-laringeo, delimitato anteriormente e lateralmente dal muscolo sternotiroideo, postero-medialmente dal costrittore del faringe e dal muscolo cricotiroideo ed inferiormente dal polo superiore della tiroide. In questo spazio il laringeo superiore decorre nell'90% dei casi assieme con la vena e l'arteria tiroidea superiore. In circa il 10% non è reperibile in questo distretto per penetrazione precoce nel muscolo costrittore inferiore del faringe sopra al polo tiroideo superiore. Nell'80% dei casi esso si trova postero-medialmente al peduncolo mentre nel restante 20% dei casi esso può trovarsi anteriormente al peduncolo o tra i rami che lo costituiscono. In una piccolissima percentuale è possibile che esso decorra totalmente tra i fasci del costrittore faringeo inferiore non rendendosi dunque evidente alla dissezione. Sulla base degli intimi rapporti anatomici descritti, è consigliabile la legatura distinta dei vasi tiroidei previo identificazione del nervo. Qualora la visualizzazione dello stesso non si renda possibile la legatura dei vasi più vicina al polo ghiandolare ridurrebbe il rischio di lesioni del nervo del 15%.

Un secondo tempo estremamente delicato è rappresentato dal distacco del polo ghiandolare superiore dall'asse tracheolaringeo poiché una manovra eccessivamente brusca determina lacerazioni muscolari con effetti sovrapponibili a quelli secondari ad una lesione nervosa.

La lesione del ramo esterno del nervo laringeo superiore quindi si estrinseca

con un deficit in tensione della corda vocale vera che tuttavia può sovente rimanere, a causa della sintomatologia sfumata, misconosciuto per molto tempo.

Clinicamente si manifesta con alterazioni del timbro della voce, aumento della affaticabilità vocale, raucedine e riduzione dei toni alti. Possono essere alterazioni transitori o definitive.

All'esame obiettivo è possibile apprezzare asimmetria modesta delle corde vocali, bordo libero della corda interessata ondulato o inarcato per deficit di tensione, imperfetto accostamento durante l'emissione di toni acuti ed infine asimmetria della glottide ascrivibile alla posizione più bassa della corda coinvolta.

Più raramente una lesione del nervo laringeo superiore si può manifestare clinicamente con delle turbe della deglutizione secondarie a riduzione della sensibilità dell'emilaringe interessata accompagnata ad una paralisi del muscolo costrittore del faringe.

La diagnosi si avvale di una valutazione fibroscopica, videostroboscopica ed elettromiografica del muscolo cricotiroideo. Poiché, come già ribadito, la sintomatologia connessa con una lesione della branca esterna del nervo laringeo superiore è frequentemente è necessario eseguire dei controlli seriati post-intervento a distanza di 3-6 mesi.

Il nervo laringeo inferiore o ricorrente origina dal vago. Il ricorrente di destra descrive un'ansa intorno alla succlavia dall'avanti al dietro e dal basso verso l'alto mentre a sinistra si porta in alto circondando l'arco aortico. Entrambi decorrono, quindi, nello spazio compreso tra la tachea e l'esofago sino a raggiungere la loggia retrotiroidea ove entrano in rapporto con l'arteria tiroidea inferiore. Lungo il suo decorso emette rami collaterali e rami anastomotici sia con il laringeo superiore (ansa di Galeno) sia con il laringeo inferiore controlaterale. Infine si divide nei suoi rami laterali che provvedono all'innervazione dei muscoli intrinseci laringei salvo il muscolo cricotiroideo innervato dal laringeo superiore. Le branche terminali del ricorrente usualmente penetrano in laringe al di sotto dei muscoli costrittori del faringe (muscolo cricofaringeo) sotto la giunzione cricotiroidea.

Le lesioni del nervo laringeo inferiore possono essere transitorie o definitive, mono o bilaterali, parziali o complete. L'incidenza varia nelle casistiche più recenti dallo 0,2% al 5,7% per le lesioni transitorie e dallo 0,1% al 3,85% per le lesioni definitive. Tali percentuali sono nettamente più elevate nel caso di reintervento per recidive neoplastiche (8%-11,7%).

In questi casi si ha infatti un'alterazione dei normali rapporti anatomici del nervo legata al precedente intervento o alla formazione di esiti cicatriziali che possono inglobare il nervo stesso rendendolo difficilmente evidenziabile e dissociabile.

Le lesioni del nervo ricorrente sono riconducibili a cause iatrogene dopo interventi di chirurgia cervicale e toracica per patologie delle tiroide, paratiroidi, esofago, trachea e linfonodi cervico-mediastinici.

Le cause che più frequentemente possono determinare lesioni del nervo laringeo inferiore, sono rappresentate dalla sezione accidentale, dall'edema perineurale secondario a manipolazione del nervo, dallo stiramento dovuto ad una

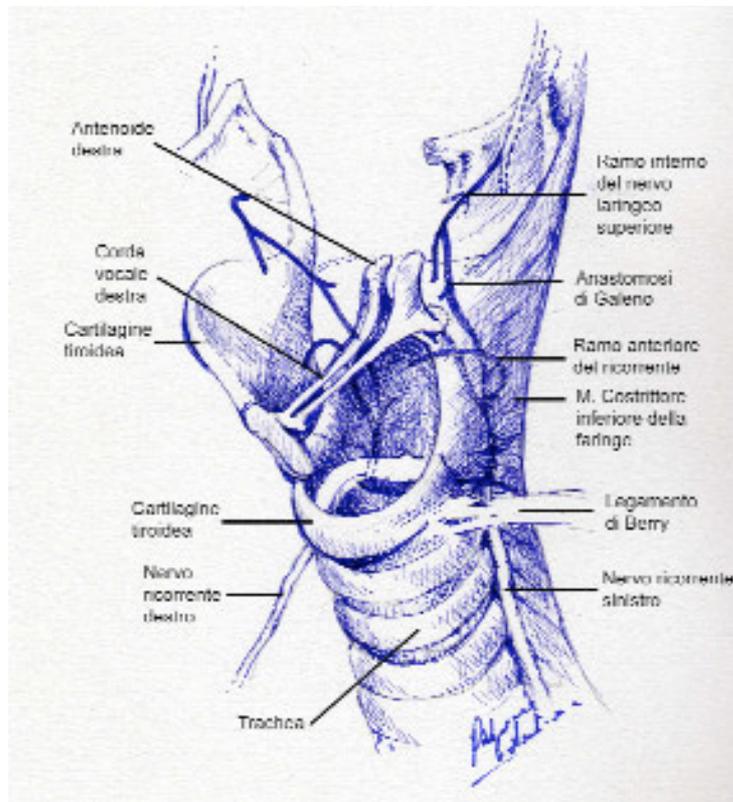


Figura 1

eccessiva trazione sulla ghiandola, dal traumatismo accidentale durante la legatura dell'arteria tiroidea inferiore e dall'insulto termico da elettrocoagulazioni. Nel caso di tiroidectomia, qualsiasi di questi meccanismi può essere chiamato in causa, tuttavia lo stiramento o la compressione a livello dell'ingresso delle fibre nervose nell'articolazione crico tiroidea, dove più facilmente possono essere compresse dalla struttura rigida dell'anello cricoideo, sono più frequentemente responsabili di lesione del nervo.

Il nervo laringeo inferiore decorre in genere nella doccia tracheo-esofagea (77% dei casi a sinistra, 65% dei casi a destra), ma vi possono essere delle varianti anatomiche che possono favorire il danno. Tra queste varianti sono da menzionare un decorso laterale alla trachea o anteriore, un decorso intraparenchimale e la non ricorrenza del nervo soprattutto nel lato destro per l'assenza dell'arteria brachio-cefalica o la divisione precoce extralaringea. La monoplegia clinicamente si manifesta con una paralisi in abduzione della corda che è situata in posizione paramediana con conseguente insufficienza glottica. Con il tempo

questo difetto può essere ulteriormente aggravato dall'atrofia della corda colpita che si verrà a trovare su un piano inferiore rispetto alla controlaterale. L'associazione con una lesione del nervo laringeo superiore produce una paralisi in adduzione subordinata alla mancata attività tensoria del cricotiroideo ipsilaterale. Meno frequentemente è possibile riscontrare in associazione al quadro suddetto disfagia per i liquidi. La sintomatologia di una paralisi cordale monolaterale è caratterizzata da disfonia che frequentemente tende ad attenuarsi col tempo consensualmente a dei meccanismi di compenso da parte della corda controlaterale. La voce, frequentemente diplofonica, è soffiata, rauca e di intensità ridotta.

Nel caso di una lesione bilaterale le corde si trovano fisse in posizione paramediana dando vita ad un quadro clinico dominato essenzialmente da dispnea inspiratoria. L'insorgenza di tale quadro può essere brusca o svilupparsi progressivamente. In entrambe le eventualità può essere necessario un intervento di tracheotomia.

La diagnosi strumentale delle paralisi ricorrenti si avvale in prima istanza di una laringoscopia indiretta e/o di una fibrolaringoscopia per valutare l'eventuale ipomobilità o fissità cordale in posizione paramediana. Nel caso di alterazioni di recente insorgenza non si evidenziano alterazioni morfologiche ma soltanto funzionali. Viceversa nei casi di danno permanente la corda interessata dalla fissità va incontro, in seguito alla atrofia del muscolo vocale, ad un assottigliamento e ad un sottoslivellamento mentre la corda controlaterale va incontro a iperadduzione durante la fonazione ed ipertrofia compensatoria.

L'elettromiografia può quantificare l'entità del danno permettendo di discriminare tra forme neurogene e miogene e tra lesioni di recente insorgenza e lesioni pregresse fornendo inoltre informazioni riguardo a lesioni irreversibili o transitorie.

La videolaringostroboscopia permette di completare ed integrare le informazioni ricavate dagli esami suddetti.

Come già detto, nei casi di lesione del nervo laringeo superiore, la paralisi del muscolo cricotiroideo comporta un deficit di tensione della corda vocale che non sempre viene avvertito dal paziente. Il trattamento è prettamente di competenza di foniatristi e logopedisti riservando la terapia chirurgica ai casi piuttosto rari in cui sia presente una grave disfagia e quando la terapia logopedia non abbia sortito effetto.

Le paralisi delle corde vocali da lesione dei nervi ricorrenti invece prevedono come già accennato, una terapia prettamente chirurgica nei casi di paralisi bilaterale. Se, infatti, la terapia foniatrica può rappresentare il trattamento di prima scelta in una disfonia postchirurgica per lesione monolaterale del nervo ricorrente o del nervo laringeo superiore, una lesione bilaterale del nervo laringeo inferiore comporta una dispnea che il più delle volte necessita di un intervento chirurgico. Nell'immediato postoperatorio può risultare necessaria l'esecuzione di una tracheotomia d'urgenza per risolvere la crisi respiratoria conseguente alla chiusura delle corde vocali.

Una recupero spontaneo della motilità cordale è un evento possibile ed è auspicabile un'attesa di almeno sei mesi prima di intraprendere una terapia chirurgica specifica sulle corde vocali. Il trattamento di una paralisi bilaterale delle corde vocali è mirato al raggiungimento di un equilibrio tra una buona qualità vocale e una valida funzione respiratoria.

Le tecniche chirurgiche attuabili si dividono in due gruppi: interventi per via esterna e per via endoscopica.

Gli interventi per via esterna possono essere ulteriormente suddivisi in tecniche statiche e dinamiche. Le prime agiscono a livello delle cartilagini laringee (tiroide, cricoide ed aritenoidi) e si prefiggono lo scopo di ampliare lo spazio respiratorio. Le seconde invece prevedono una reinnervazione delle corde vocali paralizzate per permetterne nuovamente la motilità. Tra le varie tecniche di correzione di una paralisi bilaterale in adduzione delle corde vocali per via esterna, hanno trovato una più ampia diffusione, rispetto ad altre tecniche proposte, gli interventi di aritenoidectomia ed aritenopessia sia per via tirotomica che per via latero-cervicale.

Nella tecnica di Lacourreye ed Helmus, per via tirotomica, viene isolata e rimossa una delle aritenoidi insieme all'apofisi vocale. All'aritenoidectomia può seguire, come descritto da Montgomery, una pessia tra la cartilagine tiroidea e la banda ventricolare omolaterale con un punto trasfisso. Il filo di sutura entra nella cartilagine tiroide dall'esterno ed esce nel lume laringeo sopra il ventricolo, rientra poi sotto la corda vocale vera, attraverso la cartilagine tiroide in modo da realizzare anche una pessia della corda vocale. E' possibile rimuovere o conservare in sede, la corda vocale vera.

Il più diffuso intervento di correzione per via esterna di una paralisi delle corde vocali è probabilmente l'aritenopessia secondo King (Figura 2). Si esegue l'incisione cutanea sul margine anteriore dello sternocleidomastoideo del lato in cui si decide di intervenire, si fa basculare la cartilagine tiroide dal lato dell'operatore, si reperta l'inserzione dell'ala tiroidea con i muscoli sottoioidei che si sezionano. Esposte le fibre del muscolo costrittore inferiore della faringe, si evidenzia il corno inferiore della cartilagine tiroide che verrà disarticolato dalla cricoide per mettere in evidenza l'aritenoidi. A questo punto dell'intervento si procede al distacco del muscolo cricoaritenoidi posteriore ed alla successiva sezione del muscolo interaritenoidi così da lasciare l'aritenoidi connessa alla laringe soltanto attraverso l'apofisi vocale. L'aritenoidi viene lateralizzata e fissata alla cartilagine tiroide attraverso un punto di sutura così da permettere l'abduzione della corda vocale. Alcune volte risulta impossibile attraversare con l'ago la cartilagine tiroide in particolare quando quest'ultima è ossificata, per cui diventa necessario eseguire dei buchi sulla cartilagine con un trapano. E' molto utile in questo atto chirurgico controllare in laringoscopia diretta che si riesca ad ottenere un'effettiva abduzione della corda vocale. La tracheotomia è necessaria.

A questo intervento descritto già nel 1935, sono state apportate, come già accennato, diverse varianti come quella proposta da Kelly o da Graaf-Woodman.

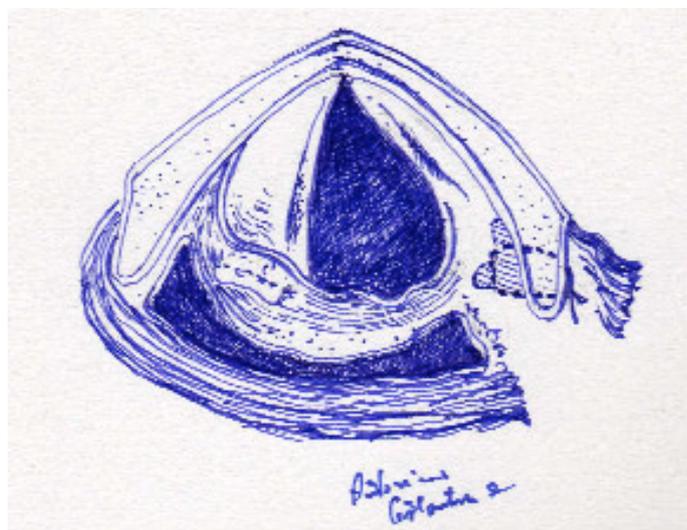


Figura 2

Nella prima l'accesso all'aritenoida avviene attraverso uno sportello eseguito sulla cartilagine tiroidea e prosegue, quindi, con i tempi già descritti (Figura 3). La seconda può essere considerata piuttosto un trattamento di recupero in caso di insuccesso della tecnica di King o di Kelly e consiste nell'esecuzione di un'aritenoidectomia in seguito ad un approccio laterocervicale (Figura 4).



Figura 3

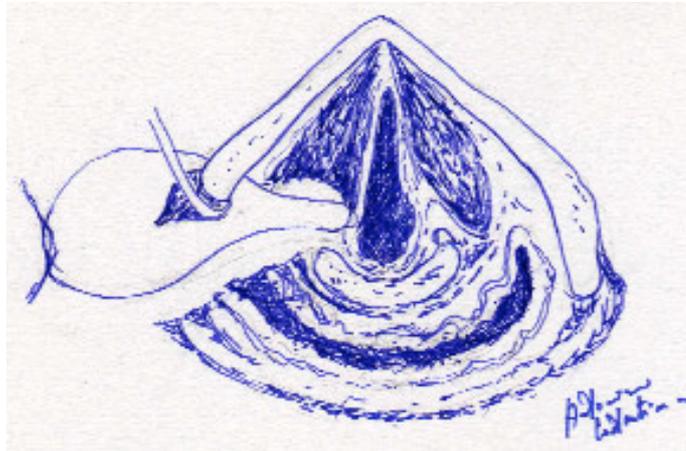


Figura 4

Le tecniche dinamiche si prefiggono lo scopo di ripristinare la motilità cordale attraverso l'innervazione delle corde vocali con la trasposizione di un lembo muscolare (l'omoioideo) con la sua innervazione proveniente dall'ansa discendente dell'ipoglosso. Il lembo muscolare dovrà avere una dimensione di circa 2 cm per 4 e verrà suturato a livello dei muscoli cricoaritenoidi posteriori. Ulteriori tecniche prevedono l'utilizzo del nervo frenico e del vago con conseguente sacrificio della loro funzione fisiologica.

Le tecniche endoscopiche vengono sempre più diffusamente applicate in considerazione del fatto che riescono ad ottenere un miglioramento della respirazione senza danneggiare le strutture laringee con ottimi risultati funzionali e psicologici. Sono state inizialmente proposte da Thornell e successivamente perfezionate da Kleinsasser. Si eseguono in microlaringoscopia in sospensione e prevedono l'incisione di un lembo di mucosa al di sopra dell'aritenoidi e quindi l'asportazione della stessa dopo averla disinserita dalla capsula. A questo punto è preferibile suturare il lembetto mucoso per evitare la formazione di granulazioni.

Tra le svariate tecniche di microchirurgia endoscopica delle paralisi ricorrenti bilaterali proposte, quelle che più si stanno diffondendo, almeno negli ultimi venti anni, prevedono l'utilizzo del laser CO₂. In microlaringoscopia in sospensione si effettua con il laser CO₂ un'incisione di circa 1 cm di lunghezza parallela alla plica ariepiglottica in corrispondenza della cartilagine corniculata dell'aritenoidi. Questa viene progressivamente liberata dalle inserzioni con i muscoli cricoaritenoidi, interaritenoidi, cricoaritenoidi laterali e tiroaritenoidi. La cartilagine aritenoidi viene quindi disarticolata alla base dalla faccetta articolare dell'anello cricoideo e viene asportata. A questo punto si esegue una resezione della metà posteriore della corda vocale vera e falsa avendo cura

di non ledere la mucosa interaritenoidea in quanto una conseguente cicatrice potrebbe compromettere il risultato funzionale.

Gli ampliamenti anteriori sono indicati quando si evidenzia una stenosi grave della laringe nel suo segmento anteriore. Si esegue una laringofissura che interessa anche la cricoide ed il primo anello tracheale. Si posiziona quindi nella breccia anteriore così eseguita, un lembo cartilagineo rivestito da fascia lata e successivamente un tubo di Aboulker che deve oltrepassare di 1/2 cm il piano glottico.

Gli ampliamenti posteriori sono indicati nei casi di grave stenosi laringea sviluppatosi a carico della porzione posteriore della laringe. Il principio è quello di allontanare le corde vocali aprendo la glottide posteriormente grazie alla sezione verticale del castone cricoideo (Figura 5). La sezione della cartilagine deve essere prudente per evitare di aprire la mucosa della bocca esofagea. Devono essere evitate tutte le protesi a dimora ma una protesi dilatatrice temporanea deve essere posta in laringe per mantenere un'apertura glotto-sotto-glottica (Figura 6).

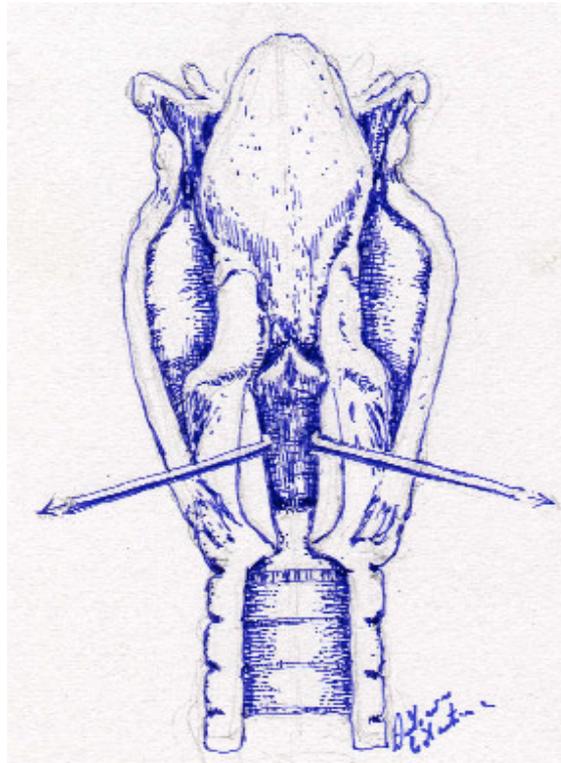


Figura 5

RIASSUNTO

Le complicanze a carico dei nervi laringei superiori (NLS) ed inferiori (NLI) secondarie a chirurgia tiroidea possono essere mono o bilaterali, precoci (entro 5gg) o tardive, transitorie (6mesi) o definitive (oltre i 6 mesi).

La paralisi del NLS si estrinseca con aumento dell'affaticabilità vocale, difficoltà nell'emissione dei toni acuti e talvolta raucedine. Il trattamento è di pertinenza foniatrica salvo i rari casi in cui a suddetta sintomatologia si associno deficit deglutitori.

La paralisi del NLI monolaterale si manifesta con disfonia con voce diplofonica, soffiata e d'intensità ridotta. Il trattamento anche in questi casi è foniatrico e logopedico. Nel caso di paralisi bilaterale a cui consegue dispnea di grado variabile, il trattamento chirurgico rimane di prima scelta e mira al raggiungimento di un equilibrio tra una buona qualità vocale e una valida funzione respiratoria. Oltre alla tracheotomia d'urgenza necessaria per risolvere crisi respiratorie nell'immediato post-chirurgico, gli interventi eseguibili si dividono in interventi per via esterna ed interventi per via endoscopica. Le tecniche per via esterna si dividono ulteriormente in dinamiche, volte al ripristino della motilità cordale tramite la trasposizione di un lembo muscolare con la sua innervazione o l'utilizzo del nervo frenico o del vago, e statiche che mirano invece all'ampliamento dello spazio respiratorio attraverso l'esecuzione di una aritenoidectomia ed aritenopessia per via tirotomica o laterocervicale.

Le tecniche per via endoscopica che si avvalgono del laser CO2 possono essere utilizzate per ampliamenti posteriori od anteriori in accordo alla localizzazione e all'entità della stenosi.

Presso il Dipartimento Universitario di Otorinolaringoiatria, Audiologia e Foniatria "G. Ferreri" abbiamo analizzato 32 pazienti tra il 1999 ed il 2005 con una diagnosi di paralisi bilaterale delle corde vocali conseguente ad un intervento di tiroidectomia totale. Nel trattamento di questi pazienti abbiamo cercato di applicare le tecniche chirurgiche più conservative come il Laser CO2, riservando le metodiche a cielo aperto ai casi più complessi e selezionati.

ABSTRACT

The complications on inferior laryngeal nerves and superior laryngeal nerves, secondary in thyroid surgery can be unilateral or bilateral, temporary (6 month) or permanent (over 6 month), premature or definitive.

Superior laryngeal palsy expresses itself in the rise of voice tiredness, difficulty when pronouncing acute shades and sometimes with husky voice. The required treatment is usually phoniatric rehabilitation, while a surgical therapy is only used with patients that also show swallowing problems.

Laryngeal unilateral nerves palsy appears with dysphonia with dyphonic voice, and with reduced intensity. In this case too, the most used therapy is phoniatric rehabilitation. In case of bilateral paralysis with a consequent dyspnea, surgical treatment represents the most useful way, which main purpose is to reach a good balance between voice quality and a valid respiratory function. In this situation Above tracheotomy, used during a severe respiratory crisis, the most common surgical treatment are external and endoscopic techniques. The external techniques may be dynamic, aiming to improve vocal folds motility, and static that aims to enlarge laryngeal airway through arytenoidectomy and arytenopexy.

Endoscopic treatments usually require CO2 laser and can be used to enlarge laryngeal airway, taking into consideration an anterior or posterior stenosis.

In the University Department of Otorhinolaryngology, Audiology and Phoniatry "G. Ferreri", we analyzed 32 patients with bilateral vocal folds palsy after thyroid surgery between 1999 and 2005. They underwent more conservative surgical techniques as laser CO2 and external treatment were utilized only in selected and complicated cases.

Bibliografia

- 1 Teitelbaum BJ, Superior laryngeal nerve injury from thyroid surgery. *Head Neck*. 1995 Jan-Feb;17(1):36-40
- 2 Cernea CR et al. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. *Head Neck* 1992;14:380-3
- 3 Rosato L et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004 Mar;28(3):271-6. Epub 2004 Feb 17.
- 4 Ekberg et al. Pharyngeal swallowing in patients with paresis of the recurrent laryngeal nerve. *Acta Radiol DiagnStockh* 1986;27:697-700
- 5 Eisele DW et al. Electrophysiologic identification and preservation of the superior laryngeal nerve during thyroid surgery. *Laryngoscope* 1991; 101:313-6
- 6 Roher HD et al. Complications in thyroid surgery. Incidence and therapy. *Chirurg* 1999;70:999-1010
- 7 Friedrich T. et al. Incidence of damage to the recurrent laryngeal nerve in surgical therapy of various thyroid gland diseases: a retrospective study. *Zentralbl Chir* 1998; 123:25-9
- 8 Chiang FY et al. Recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy with routine identification of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery*. 2005 Mar;137(3):342-7.
- 9 Hong KH, Kim IK. Phonatory characteristics of patients undergoing thyroidectomy without laryngeal nerve injury. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1997 Oct;117(4):399-404.
- 10 Alajmo E. On arytenoidectomy operations and extralaryngeal arytenopexy with fixation of the vocal cord. *Boll Mal Orecch Gola Naso*. 1963 Mar-Apr;81:176-90
- 11 Motta S, Moschillo L, Imperiali M, Motta G. CO2 laser treatment of bilateral vocal cord paralysis in adduction. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 2003 Nov-Dec;65(6):359-65.
- 12 Gupta AK, Mann SB, Nagarkar N. Surgical management of bilateral immobile vocal folds and long-term follow-up. *J Laryngol Otol*. 1997 May;111(5):474-7.
- 13 Sato K, Umeno H, Nakashima T. Laser arytenoidectomy for bilateral median vocal fold fixation. *Laryngoscope*. 2001 Jan;111(1):168-71.

MODIFICAZIONI VOCALI DA LESIONI NERVOSE DOPO CHIRURGIA DELLA TIROIDE

F. Ottaviani, A. Schindler, D. Ginocchio, A. Peri, E. Leopaldi (*)

Introduzione

Le alterazioni vocali da lesioni nervose costituiscono la complicanza più frequente e temuta della chirurgia tiroidea (1). Con l'affinarsi delle tecniche operative si va delineando una maggiore attenzione alla definizione delle complicanze, in particolare delle paralisi ricorrentiali, monolaterali e bilaterali, nonché delle lesioni spesso misconosciute al nervo laringeo superiore (2). Mentre le lesioni ricorrentiali bilaterali sono codificate tra le gravi patologie dell'apparato respiratorio, le lesioni monolaterali possono alterare significativamente la qualità vocale e della vita (3); non bisogna dimenticare che le lesioni del nervo laringeo superiore possono assumere un significato gravemente disabilitante nei professionisti vocali, artistici e non (4).

La chirurgia tiroidea è eseguita da chirurghi generali, da chirurghi endocrini e da otorinolaringoiatri; solo questi ultimi tuttavia sono in grado di valutare in modo autonomo le complicanze vocali da lesione nervosa in seguito a chirurgia tiroidea e, ove necessario, porvi rimedio. Le lesioni nervose della laringe richiedono infatti abilità specifiche per il loro riconoscimento e trattamento; negli anni recenti sono state proposte diverse metodiche chirurgiche per ovviare al deficit di funzione glottica associato a paralisi del nervo ricorrente, tra le quali ricordiamo l'infiltrazione della corda vocale, la tiroplastica di tipo I e la reinnervazione laringea (5-9).

Danni del nervo ricorrente di durata superiore a sei mesi, quindi considerate permanenti, sono state calcolate in una incidenza variabile fra lo 0,5% e il 2% se l'intervento è eseguito da operatori esperti (10-13). L'importanza del nervo laringeo ricorrente ha indotto inoltre numerosi Autori a studiarne le varianti anatomiche, legate ad alterato sviluppo embriologico (14); in modo particolare il nervo laringeo non-ricorrente, cioè avente origine direttamente dal nervo vago cervicale, è stato considerato come possibile causa di lesione nervosa grave (15). Fortunatamente questa variante sembra essere rara, essendo stata riscontrata nello 0,51% dei casi (n = 6000). La percentuale di lesioni nervose dipende piuttosto da altre variabili: esperienza dell'operatore, intervento chirurgico, patologia tiroidea e tempo intercorso fra intervento chirurgico e valutazione laringea (2,

Cattedra e Scuola di Specializzazione in Otorinolaringoiatria I (Dir.: Prof. F. Ottaviani)

(*) Cattedra e Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale (Dir.: Prof. E. Trabucchi)

Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco" Università degli Studi di Milano

E-mail: francesco.ottaviani@unimi.it

16-17). In uno studio retrospettivo su quasi quindicimila interventi la lesione ricorrente bilaterale è stata osservata nello 0,4%, quella monolaterale nel 2%, anche se solo nella metà dei pazienti si è rivelata permanente, cioè ancora riscontrabile obiettivamente a distanza di sei mesi dall'intervento. Nei casi di tiroidectomia totale la lesione ricorrente è stata del 4,3% (2,4% temporanea, 1,3% definitiva), mentre nella lobectomia i valori si abbassano al 2% (rispettivamente 1,4% e 0,6%). Sempre nello stesso studio, nei casi di patologia neoplastica la percentuale di lesioni ricorrenti si alza al 5,7%, mentre altri Autori riportano una percentuale di 0,9% di monoplegie laringee dopo chirurgia tiroidea per patologia benigna (17).

Le lesioni del nervo laringeo superiore sono probabilmente altrettanto frequenti, anche se la loro identificazione è complessa poiché spesso asintomatiche e non facilmente evidenziabili con il solo esame clinico e videoendoscopico, necessitando di una conferma elettromiografica (4); casistiche cliniche ed elettromiografiche concordano tuttavia nello stimare le lesioni del nervo laringeo superiore intorno al 4% degli interventi di chirurgia tiroidea (12, 18).

Un ulteriore particolare è rappresentato dalle modificazioni vocali in assenza di lesioni nervose; il meccanismo ipotizzato è l'alterazione della muscolatura laringea estrinseca, necessaria per stabilizzare la laringe durante la fonazione. I pochi studi presenti in letteratura (19-23), uno solo dei quali basato su metodiche di autovalutazione (peraltro non validate) (23), concordano nell'osservare che in assenza di lesioni nervose a distanza di una settimana dall'intervento chirurgico si assiste a un abbassamento della frequenza fondamentale media, mentre a distanza di un mese i parametri non mostrano alterazioni significative.

In una nostra recente casistica sono state valutate le alterazioni vocali nei pazienti sottoposti a chirurgia tiroidea in assenza e in presenza di lesioni nervose laringee; sono state ricercate sia le alterazioni morfologiche laringee, le caratteristiche aerodinamiche, percettive e acustiche della voce, sia la disabilità percepita legata al problema vocale. A tal fine è stato utilizzato il Voice Handicap Index (VHI) (24), strumento dalle solide proprietà psicometriche e largamente in uso in tutto il mondo (25-28).

Casistica personale

In un recente studio prospettico (29) sono stati esaminati 55 pazienti consecutivi sottoposti a chirurgia della loggia tiroidea, di cui 51 per patologia tiroidea, da due diversi operatori (un chirurgo generale ed un otorinolaringoiatra) presso il Dipartimento di Scienze Cliniche "L. Sacco" dell'Università degli Studi di Milano; questi ultimi 51 pazienti, 15 maschi e 36 femmine, avevano un'età compresa fra 22 e 82 anni (media = 56,6). Le patologie che hanno portato all'intervento chirurgico erano così distribuite: gozzo 40 pazienti, carcinoma 4 pazienti, m. Basedow 4 pazienti, m. Plummer 3 pazienti. Ogni soggetto è stato sottoposto a valutazione laringologica prima dell'intervento ed a distanza di una settimana (1° follow-up) e di un mese dell'intervento di tiroidectomia (2° follow-up). Ad ogni soggetto è stata illustrata la procedura di valutazione laringologica e il moti-

vo della valutazione pre- e post-operatoria. Seguendo le linee guida del Committee on Phoniatrics of the European Laryngological Society (30) ogni paziente è stato contestualmente sottoposto a valutazione multidimensionale delle proprie abilità vocali prima dell'intervento di tiroidectomia, a distanza di una settimana e di un mese. La valutazione multidimensionale comprendeva: videolaringoscopia, valutazione percettiva tramite scala GIBBAS (31, 32), misura del massimo tempo di fonazione, valutazione elettroacustica con spettrogramma e classe di Yanagihara, calcolo degli indici di perturbazione del segnale (frequenza fondamentale, jitter, shimmer, noise to harmonic ratio) (33-35), range dinamico di intensità nella lettura di un brano e autovalutazione tramite il questionario VHI, nella sua versione italiana (24, 28). Il tipo di intervento chirurgico eseguito, il numero di pazienti per ogni tipo di intervento e il numero di persi al follow-up sono riportati nella tabella 1.

Analisi statistica. Nei pazienti che non presentavano lesioni clinicamente evidenziate della motilità laringea prima dell'intervento chirurgico è stato eseguito un confronto fra la valutazione pre-operatoria e rispettivamente la prima e la seconda valutazione post-operatoria. I dati sono riportati con il valore medio e la deviazione standard. Per i dati elettroacustici, aerodinamici e di autovalutazione è stato utilizzato lo Student t-test per valori appaiati. Per le due scale ordinali presenti, scala di Yanagihara e scala GIBBAS, è stato utilizzato il test non parametrico per valori appaiati di Wilcoxon. Per l'analisi statistica è stato utilizzato il sistema SPSS 11.5 (SPSS Science, Chicago, IL).

Pazienti. Dei 51 pazienti studiati, 42 hanno seguito in modo completo il protocollo di studio; in 9 casi, invece, i pazienti hanno eseguito esclusivamente la valutazione pre-operatoria e quella a distanza di una settimana dall'intervento. In tutti i 9 casi che non hanno completato il protocollo non si sono osservate significative differenze fra la prima e la seconda valutazione ($p > 0,5$) nelle valutazioni videolaringoscopica, aerodinamica, percettiva, elettroacustica e di autovalutazione; si ritiene pertanto che la mancanza dei dati del 2° follow-up non alteri in modo significativo il risultato dello studio e il suo significato.

Valutazione videolaringoscopica. La valutazione videolaringoscopia pre-operatoria ha evidenziato che alcune alterazioni laringee erano presenti prima dell'intervento chirurgico; si è osservato un caso di leucoplachia, uno di cisti intracordale e uno di polipo angiomatoso della corda vocale vera. Su 51 pazienti sottoposti a chirurgia tiroidea, si sono osservati tre casi di paralisi ricorrente (5,8%) e sei casi di sospetta lesione del nervo laringeo superiore (11,6%). Quest'ultima era desunta dai parametri endoscopici di ritardo del lato lesio nei movimenti rapidi di adduzione/abduzione delle corde vocali e di laringe ruotata controlateralmente al lato lesio (36). Cinque pazienti hanno rifiutato la conferma elettromiografica; l'unico paziente di cui si è ottenuto riscontro elettromiografico della lesione del nervo laringeo superiore mostrava parametri endoscopici e vocali sovrapponibili ai rimanenti cinque. I tre casi con paralisi ricorrente erano di sesso femminile, operate di tiroidectomia totale per voluminoso gozzo multinodulare; una (RC) aveva un'età di 53 anni, una (MP) di 37 e l'ultima (TL)

di 83 anni. L'evoluzione a lungo termine delle tre pazienti è stata molto diversa; se infatti MP ha ripreso la motilità laringea dopo 6 mesi, pur con segni di sofferenza del nervo laringeo superiore omolaterale, RC non ha recuperato la motilità laringea, ma dopo 4 mesi di terapia logopedica ha ottenuto una voce adeguata. TL anche a distanza di 18 mesi non aveva recuperato la motilità laringea e la voce rimaneva compromessa.

Nei 42 pazienti di cui erano disponibili i dati completi del protocollo di studio sono stati pertanto individuati tre gruppi: tre pazienti con lesione ricorrente, 33 soggetti senza evidenza di lesioni nervose e sei soggetti con sospetta lesione del nervo laringeo superiore. Per l'analisi dei dati i 39 soggetti senza lesioni ricorrenti e con sospetta lesione del nervo laringeo superiore sono stati considerati come un'unico gruppo.

Valutazione percettiva. I valori della valutazione percettiva nei tre casi di paralisi ricorrente sono riportati nella tabella 2. Si osserva solo nei primi due casi un evidente peggioramento del quadro vocale a distanza di una settimana, ulteriormente peggiorato al controllo a distanza di un mese. Nel caso di MP, invece, non era udibile alcuna differenza fra la condizione pre-operatoria e quelle post-operatorie.

Nella tabella 3 sono riportati i valori medi emersi alla valutazione percettiva nei tre momenti previsti dal protocollo di studio nel gruppo di pazienti senza lesioni ricorrenti e nel gruppo di soggetti con sospetta lesione del nervo laringeo superiore. Si noti come i valori medi calcolati in entrambi i gruppi in tutte le misurazioni siano inferiori a 1, indicando una condizione generalmente eufonica. L'analisi statistica ha mostrato valori non significativi per entrambi i gruppi sia nel confronto fra valutazione pre-operatoria e 1° controllo, sia nel confronto fra valutazione pre-operatoria e 2° controllo.

Valutazione aerodinamica. Nelle tre pazienti con paralisi ricorrente i valori del MTP sono passati per RC da 20,8 sec, a 16,3 sec e quindi a 12,0 sec; per TL il MTP è passato da 16,2 sec, a 2,9 sec e infine a 2,6 sec. Nel caso di MP, invece, il MTP è passato da 17,2 sec, a 15,2 sec e a 12,6 sec. Nei primi due casi il peggioramento è stato importante e continuo; nel terzo, invece, il peggioramento si è rivelato molto sfumato. Si noti in modo particolare che per TL il MPT non raggiunge i 5 sec ritenuti indispensabili per evitare la dispnea d'eloquio.

Nella tabella 4 sono riportati i valori del MPT per i soggetti senza lesioni ricorrenti e con sospetta lesione del nervo laringeo superiore. Si osserva che le differenze sono minime.

Valutazione elettroacustica. I valori assunti dalle tre pazienti con paralisi ricorrente nelle misurazioni elettroacustiche sono riassunti nella tabella 5.

Anche in questi dati si conferma quanto già visto nelle valutazioni percettive e aerodinamiche; un significativo peggioramento al primo controllo, esacerbato ulteriormente a distanza di un mese nelle prime due pazienti; nel caso di MP l'andamento negativo è apparso alquanto sfumato.

In questi due casi sono stati inoltre misurati l'estensione e il range dinamico nella lettura del brano. I valori di RC per l'estensione sono passati da 123 Hz –

233 Hz a 130 Hz – 196 Hz e infine a 174 Hz – 220 Hz; per TL i valori registrati sono stati invece di 116 Hz – 220 Hz, a 155 Hz – 220 Hz e infine 103 Hz – 146 Hz. In MP i valori sono passati da 146 Hz – 233 Hz a 123 Hz – 233 Hz per finire a 164 Hz – 261 Hz. Per il range dinamico si è osservato per RC un passaggio da 16 dB SPL a 10 dB SPL e a 9 dB SPL; per TL i valori sono rimasti invece stabili a 12 dB SPL in tutte le tre registrazioni. Nel caso di MP si è osservato un passaggio da 23 dB SPL, a 19 dB SPL e a 23 dB SPL.

Nella tabella 6 sono riportati i dati relativi alla perturbazione del segnale nelle tre valutazioni eseguite nei due gruppi oggetto di studio, il gruppo di pazienti senza lesioni ricorrenti e il gruppo con sospetta lesione del nervo laringeo superiore.

Sia in un gruppo di pazienti sia nell'altro le variazioni dei valori nelle tre misurazioni sono alquanto ridotte; lo Student t-test ha mostrato valori molto elevati con p compreso fra 0,082 e 0,68, confermando la non significatività delle differenze riportate.

Nella tabella 7 sono riportati i valori della classificazione secondo Yanagihara, della F_0 e del range dinamico calcolato durante la lettura del brano nei due gruppi di pazienti per i tre momenti di valutazione. Anche in questi tipi di valutazione oggettiva della voce le variazioni osservate nei due gruppi nei tre momenti di valutazione sono minime; lo Student t-test (Wilcoxon test per la scala di Yanagihara) conferma la non significatività delle differenze riportate con valori di p che sono oscillati fra 0,08 e 0,98.

Autovalutazione. L'autovalutazione dei tre casi con paralisi ricorrente sono mostrati nella tabella 8. In tutti i casi si è osservato un peggioramento: mentre per TL e MP l'andamento è stato progressivo, per RC si è osservato un lieve miglioramento al 2° controllo. Nella tabella 9 sono riportati i valori medi \pm deviazione standard del VHI del gruppo di 39 soggetti senza lesioni ricorrenti e nel gruppo di 6 soggetti con sospetta lesione del nervo laringeo superiore. I valori medi in entrambe i gruppi sono molto simili nelle tre valutazioni eseguite; la differenza è infatti risultata non statisticamente significativa con valori di p che oscillavano fra 0,2 e 0,9.

Discussione

Le alterazioni vocali da lesioni nervose nella chirurgia tiroidea sono complicanze temibili e tutt'altro che rare, che tutt'ora ricevono attenzione inadeguata. Nella casistica personale sono stati ricercate in modo prospettico le lesioni ricorrenti e del nervo laringeo superiore in pazienti sottoposti a intervento di tiroidectomia; inoltre sono state analizzate nel dettaglio le eventuali modificazioni della voce anche nei soggetti che non mostravano all'esame videolaringoscopico alterazioni della motilità laringea. In tutti i pazienti è stato utilizzato un protocollo multidimensionale che valutasse la voce attraverso metodiche obiettive per immagini, aerodinamiche, acustiche, percettive e autovalutativa.

La percentuale di lesioni nervose esaminate è simile a quanto riportato da altri Autori. I dati più interessanti derivano tuttavia dal confronto delle modificazioni

vocali nei soggetti con lesione ricorrentiale, nei soggetti con sospetta lesione del nervo laringeo superiore e nei soggetti senza lesioni significative. I dati mostrano chiaramente come nel caso di lesioni ricorrentiali si assista a un peggioramento significativo dei parametri vocali aerodinamici, acustici e di autovalutazione a distanza di una settimana dall'intervento e in modo ancora più distinto a distanza di un mese; si noti tuttavia che in un caso la sola valutazione percettiva non sarebbe stata in grado di includere la paziente nel gruppo di soggetti con lesione ricorrentiale. Il dato riportato da alcuni Autori, peraltro sulla base di opinione di esperti e non di studi clinici, che le lesioni ricorrentiali sono asintomatiche nel 30-50% dei casi (37-39) è del tutto condivisibile. E' bene ricordare che in molti di questi pazienti si assiste a un recupero della motilità laringea o per lo meno a un netto miglioramento della funzione vocale nei primi 6-18 mesi dall'intervento chirurgico (40-41). L'opinione di diversi chirurghi endocrini, con conoscenze laringologiche solo parziali, secondo cui la lesione dei nervi ricorrenti unilaterale può essere asintomatica, è da interpretarsi come risultato a lungo termine ed esclusivamente per l'analisi percettiva della voce di conversazione rispetto a uno standard medio, ma non per la voce analizzata con metodiche aerodinamiche, acustiche, di autovalutazione e rispetto al quadro vocale preoperatorio.

Il secondo rilievo riguarda i sospetti di lesione del nervo laringeo superiore; i dati della nostra valutazione prospettica evidenziano che nella voce di conversazione non si evidenziano alterazioni significative. Questo dato necessita di essere valutato con attenzione: da un lato è possibile che i casi sospettati siano dei falsi positivi, mancando la conferma elettromiografica del sospetto di lesione nervosa; dall'altro l'assenza di segni strumentali deve essere interpretata alla luce del protocollo stesso, che permette unicamente di verificare l'assenza di segnale vocale ad altezza e intensità comode, mentre non valuta condizioni vocali di altezza e intensità estreme come attraverso un esame fonetografico. I report sulle lesioni del nervo laringeo superiore mostrano come soprattutto attraverso la misura del campo vocale si sia giunti alla diagnosi (36, 42). Se il protocollo di studio qui adottato non consente di analizzare l'affaticabilità e l'agilità vocale, che più di altre funzioni sono alterate nel caso di lesione del nervo laringeo superiore, va notato che non esiste un consenso internazionale riguardo alla modalità di misurazione di questi parametri. E' possibile comunque affermare che le lesioni del nervo laringeo superiore provochino danni del tutto secondari per la voce utilizzata dal paziente medio; viceversa nel caso dei cosiddetti atleti vocali (cantanti, attori, professionisti vocali in genere) le conseguenze di una lesione nervosa di tale genere possono essere disastrose, dal momento che agiscono direttamente sullo strumento principale di lavoro e di sostentamento di questi soggetti.

Il terzo dato degno di interesse che emerge dalla casistica personale riguarda le alterazioni vocali nei soggetti senza alterazioni nervose evidenziabili. Le modificazioni della voce dopo tiroidectomia sono state già oggetto di studio da parte di diversi Autori (tabella 10) utilizzando strumenti di misura e parametri distinti in tempi variabili dall'intervento (tabella 11). Nella tabella 10 sono ripor-

tati i dati a distanza di un mese dall'intervento nello studio di Hong et al. e in quello di Lombardi et al., di due settimane dall'intervento nello studio di Debruyne et al., di due mesi nello studio di Sinagra et al. e di tre mesi nello studio di Stojadinovic. Questi Autori hanno indagato in modo specifico le alterazioni della voce da un punto di vista esclusivamente acustico e anatomico, senza prendere in considerazioni la voce nella sua multidimensionalità e soprattutto nel suo valore ecologico: in nessun caso è stata effettuata una valutazione percettiva, né un'autovalutazione con strumenti validati.

Nel presente campione sono stati analizzati non solo i parametri acustici e anatomici laringei, ma anche quelli percettivi e di autovalutazione. Con entrambe le metodiche si è osservata una condizione sostanzialmente eufonica e non disabilitante nelle valutazioni post-operatorie. Considerato il crescente numero di contenziosi medico-legali e il valore scientifico che sta assumendo la analisi multidimensionale della voce grazie alla messe di dati prodotti da diversi gruppi di ricerca (42-44), la completa valutazione laringologica pre- e post-operatoria mette a disposizione del chirurgo uno strumento obiettivo indispensabile.

Le complicanze vocali nella chirurgia della regione tiroidea sono rare ma degne della massima attenzione; in modo particolare devono essere conosciute nei loro dettagli da tutti i chirurghi della regione, indipendentemente dalla loro formazione. Solo conoscendo le complicanze ed i metodi di valutazione obiettiva è possibile informare adeguatamente i pazienti prima dell'intervento. Le lesioni ricorrentiali sono le più gravi, ma in una significativa percentuale dei casi si assiste a miglioramento od a remissione spontanea. Nei pazienti in cui ciò non avvenga l'evoluzione tecnica e chirurgica otorinolaringoiatrica consente di affrontare il problema, offrendo un panorama di possibilità ampio. Le lesioni del nervo laringeo superiore sono probabilmente più frequenti di quelle ricorrentiali, ma spesso sono misconosciute dal momento che le conseguenze sulla vita quotidiana sono minime. Anche questo tipo di complicanza va tuttavia considerata in quanto in soggetti che necessitano di voce agile, forte e resistente le conseguenze di questa specifica lesione nervosa tendono ad appalesarsi in modo significativo. Nella maggioranza dei casi, infine, non si osservano lesioni nervose. I dati della letteratura convergono sul fatto che nella prima settimana dall'intervento siano presenti minime alterazioni vocali; la casistica personale presentata mostra tuttavia come queste conseguenze non siano significative e disabilitanti per i pazienti e che a distanza di un mese siano completamente regredite.

Se sembrano quindi delinearci in maniera abbastanza chiara le conseguenze di una lesione nervosa dopo chirurgia della tiroide, ancora controverso è il modo in cui queste debbano essere gestite. I progressi delle tecniche chirurgiche consentono di migliorare in modo significativo la voce nei pazienti con paralisi ricorrentiale, ma non è ben definito quando sia consigliabile intervenire e quale sia il ruolo del trattamento riabilitativo logopedico, anche se i primi studi mostrano come un inizio precoce porti a discreti risultati in una percentuale significativa di casi (45). Resta ancora da definire quale tipo di gestione si debba seguire nel caso di lesioni del nervo laringeo superiore.

Tabella 1: tipo di intervento chirurgico; per ogni tipo di intervento viene riportato il numero di pazienti e il numero di soggetti persi al follow-up.

Intervento chirurgico	numero di pazienti (%)	persi al 1° follow-up (%)	persi al 2° follow-up (%)
Tiroidectomia totale	21 (41,2%)	-	3 (5,8%)
Loboistmectomia	30 (58,8%)	-	6 (11,6%)

Tabella 2. I valori della scala GIRBAS prima dell'intervento chirurgico e nei due successivi follow-up nelle tre pazienti con paralisi ricorrente.

Iniziali pz.	valutazione pre-	1° follow-up	2° follow-up
RC	G0I1R0B0A0S0	G2I2R2B1A0S0	G2I2R3B2A0S0
TL	G0I1R0B0A0S0	G1I2R1B0A0S0	G2I2R2B3A1S0
MP	G0I0R0B0A0S0	G0I0R0B0A0S0	G0I0R0B0A0S0

RC, TL MP: iniziali delle tre pazienti con paralisi ricorrente dopo intervento di tiroidectomia.

Tabella 3: i valori medi della scala GIRBAS nelle tre valutazioni previste dal protocollo nel gruppo di pazienti senza lesioni ricorrenti e nel sottogruppo di soggetti con sospetta lesione del nervo laringeo superiore.

Gruppo pz.	valutazione pre-						1° follow-up						2° follow-up					
	G	I	R	B	A	S	G	I	R	B	A	S	G	I	R	B	A	S
n = 33	0,1	0,2	0,3	0,2	0,0	0,2	0,1	0,2	0,3	0,3	0,3	0,0	0,1	0,1	0,5	0,1	0,2	0,2
n = 6	0,1	0,2	0,2	0,3	0,2	0,1	0,1	0,3	0,3	0,4	0,2	0,1	0,1	0,2	0,3	0,2	0,2	0,1

Tabella 4: valori del MPT per i soggetti senza lesioni ricorrenti e con sospetta lesione del nervo laringeo superiore nelle tre valutazioni previste nel protocollo di studio.

Gruppo di pz	MPTa	MPTb	MPTc	p1	p2
n = 33	16,3 ± 7,1	16,5 ± 7,1	15,8 ± 7,3	0,36	0,21
n = 6	16,1 ± 3,2	17,5 ± 6,1	19,8 ± 6,3	0,54	0,08

a = valutazione pre-operatoria; b = 1° follow-up; c = 2° follow-up; p1 = valore di p per un confronto fra MPTa e MPTb; p2 = valore di p per un confronto fra MPTa e MPTc.

Tabella 5. I valori dei parametri elettroacustici nelle tre pazienti con paralisi ricorrente.

Iniziali	Yanag			Jitt			Shimm			NHR		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
RC	1	4	4	0,4	4,3	7,7	2,7	7,4	29,6	0,12	0,28	0,44
TL	1	4	4	0,4	1,7	6,3	1,9	7,7	16,0	0,12	0,21	0,79
MP	1	1	4	0,2	0,5	0,3	2,0	4,2	5,8	0,11	0,13	0,13

a = valutazione pre-operatoria; b = 1° follow-up; c = 2° follow-up; Yanag = punteggio emerso alla valutazione secondo Yanagihara; Jitt = Bitter; Shimm = Shimmer; NHR = Noise to Harmonic Ratio.

Tabella 6: perturbazione del segnale nelle tre valutazioni eseguite nel gruppo di pazienti senza lesioni ricorrenti (n = 33) e nel gruppo con sospetta lesione del nervo laringeo superiore (n = 6). Sono riportati i valori medi e la deviazione standard.

N	Jitt			Shimm			NHR		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c
n = 33	1,0 ±	0,79 ±	0,89 ±	4,45 ±	3,6 ±	4,06 ±	0,14 ±	0,13 ±	0,14 ±
	0,85	0,47	0,77	2,91	1,67	2,72	0,03	0,01	0,04
n = 6	0,88 ±	1,0 ±	0,71 ±	3,6 ±	4,1 ±	3,8 ±	0,13 ±	0,13 ±	0,12 ±
	0,36	0,52	0,42	1,33	2,29	1,86	0,04	0,03	0,02

a = valutazione pre-operatoria; b = 1° follow-up; c = 2° follow-up; Jitt = Bitter; Shimm = Shimmer; NHR = Noise to Harmonic Ratio.

Tabella 7: valori medi e deviazione standard nella valutazione del rumore secondo Yanagihara, della F_0 e del range dinamico per le tre valutazioni nei due gruppi di pazienti senza lesioni ricorrenti ($n = 33$) e con sospetta lesione del nervo laringeo superiore ($n = 6$).

Gruppo	Yanag			F_0			Range		
	a	b	C	a	b	c	a	b	c
n = 33	1,8 ±	1,6 ±	1,7 ±	180 ±	179 ±	220 ±	16,8	15,0	14,7
	1,3	1,3	1,2	50	48	80	± 8,3	± 2,4	± 2,5
n = 6	2,3 ±	2,3 ±	1,3 ±	185 ±	181 ±	178 ±	16,4	15,6	16,0
	1,8	1,5	1,5	56	47	54	± 8,6	± 8,9	± 7,4

a = valutazione pre-operatoria; b = 1° follow-up; c = 2° follow-up; Yanag = punteggio emerso alla valutazione secondo Yanagihara; i valori di F_0 sono riportati in Hz; i valori di range dinamico sono riportati in dB SPL.

Tabella 8: i valori emersi dal VHI alla valutazione pre-operatoria e al 1° e 2° follow-up nei tre casi con paralisi ricorrente.

Iniziali	VHI _t			VHI _p			VHI _f			VHI _e		
	a	b	c	A	b	c	a	b	c	a	b	C
RC	18	36	32	9	3	17	4	15	12	5	18	3
TL	0	12	33	0	0	11	0	9	18	0	0	4
MP	6	24	24	6	16	14	0	8	10	0	0	0

a = valutazione pre-operatoria; b = 1° follow-up; c = 2° follow-up; VHI_t = VHI valore totale; VHI_p = VHI valore fisico; VHI_f = VHI valore funzionale; VHI_e = VHI valore emotivo.

Tabella 9: i valori emersi dal VHI alla valutazione pre-operatoria e al 1° e 2° follow-up nel gruppo senza lesioni ricorrenti e nel gruppo con sospetta lesione del nervo laringeo superiore.

Dato	VHI _t			VHI _p			VHI _f			VHI _e		
	a	b	C	a	b	c	a	b	c	a	b	C
media (n = 33)	5,8	6,8	5,11	3,1	3,7	3,1	2,2	2,1	1,4	0,5	0,8	0,6
DS (n = 33)	7,8	8,3	7,3	4,2	4,7	4,4	3,5	3,8	2,7	1,2	1,8	1,7
media (n = 6)	5,6	7,8	4,2	3,5	3,6	3,3	2,6	2,7	2,4	0,6	0,7	0,6
DS (n = 6)	7,9	8,2	7,9	4,6	4,8	4,2	3,0	2,9	2,8	1,4	1,3	1,7

a = valutazione pre-operatoria; b = 1° follow-up; c = 2° follow-up; VHI_t = VHI valore totale; VHI_p = VHI valore fisico; VHI_f = VHI valore funzionale; VHI_e = VHI valore emotivo; DS = deviazione standard.

Tabella 10: le modificazioni della voce dopo tiroidectomia desumibili dalla letteratura . Adenom = adenoma; adenok = adenocarcinoma; ipertiroidis = ipertiroidismo; beng = benigno; malign = maligno; carcin = carcinoma; altez = altezza massima; intens = intensità; nr = non riportato; F₀ = frequenza fondamentale; pert = perturbazione; F_{0high} = frequenza fondamentale massima; F_{0low} = frequenza fondamentale minima; F_{0m} = frequenza fondamentale media; Jit = jitter; Shim = shimmer; F_{0r} = range della frequenza fondamentale; NHR = noise to harmonic ratio; sem = semitoni; MPT = massimo tempo di fonazione; FA = flusso aereo.

Autore	Malattia tiroidea (n° pz)	Sintomi (% pz)	Misure acustiche	Misure aerodin	Misure percettive
Hong et al, 1997	gozzo (23) adenom (20) adenok (11)	fatica (72%) canto (65%) altez (65%) intens (44%)	F ₀ = 196 Hz Pert = 0,41% F _{0m} = 180 Hz en = 47,9 dB F ₀ = 205 Hz Jit% = 1,0 % Shim = 0,45	MPT (18,8 s.)	
Debruyne et al, 1997	gozzo ipertiroidis (tot = 47)	-	F ₀ = 155 Hz Jit% = 0,6 % Shim = 1,90 NHR = 0,13	-	-
Stojadinovic et al, 2002	benig (19) malig (31)	fatica (7%) altez (14%) intens (14%)	F ₀ = 20 sem F _{0m} = 176 Hz Shim = 0,81	MPT (17,8 s.) FA (191 ml/s)	GRBAS (nr)
Sinagra et al, 2004	gozzo (10) adenom (19) carcin (17)	fatica (87%) canto (nr) altez (nr)	F ₀ = 191,5 Hz Jit% = 0,5% Shim = 3,3 NHR = 0,1 F _{0max} = 158 Hz F _{0min} = 402 Hz	-	-
Lombardi et al, 2006	non specificato (39)	questionario (10 item)		MPT (19,7 s.)	

Tabella 11: distanza dall'intervento per lo studio della voce nei quattro lavori pubblicati sulle modificazioni vocali dopo tiroidectomia senza alterazioni dei nervi laringei.

Autore	Distanza dall'intervento
Hong et al, 1997	pre-, 1m post-, 3m post-, 6m post-
Debruyne et al, 1997	pre-, 4g post-, 2s post-
Stojadinovic et al, 2002	pre-, 1s post-, 3 m post-
Sinagra et al, 2004	pre-, 2m post-, 4m post-, 6m post-
Lombardi et al, 2006	pre-, 3 m post-

Pre- = preoperatoria; m = mese; post- = postoperatoria; g = giorno; s = settimana.

Riassunto

Le alterazioni vocali da lesioni nervose (paralisi ricorrentiali, monolaterali e bilaterali, e le lesioni al nervo laringeo superiore) costituiscono la complicanza più frequente e temuta della chirurgia tiroidea. Le lesioni ricorrentiali permanenti sono riscontrate nel 0,5-2% dei casi, quelle ricorrentiali bilaterali in meno dello 0,4% dei casi, mentre le lesioni del nervo laringeo superiore si aggirano intorno al 4%.

Nella casistica personale sono riportati i dati relativi a un gruppo di 51 pazienti sottoposti a chirurgia tiroidea e valutati prospetticamente prima dell'intervento e a distanza di una settimana e un mese con un protocollo multidimensionale, composto da videoendoscopia, massimo tempo di fonazione, indici di perturbazione del segnale, valutazione percettiva e autovalutazione. Nove pazienti sono stati persi alla seconda visita di controllo; dei rimanenti 42, in tre casi si è riscontrata una paralisi ricorrentiale unilaterale, in sei casi un sospetto di lesione del nervo laringeo superiore, mentre in 33 pazienti non si è osservata nessuna alterazione. Mentre in due dei 3 pazienti con lesioni ricorrentiali si è osservato un netto peggioramento di tutti i parametri vocali, nei restanti pazienti la differenza fra la valutazione pre-operatoria e quelle post-operatorie non è stata statisticamente positiva.

La chirurgia tiroidea è eseguita da chirurghi generali e da otorinolaringoiatri; solo questi ultimi sono in grado di valutare in modo autonomo le complicanze vocali da lesione nervosa e, se necessario, porvi rimedio. Le lesioni nervose della laringe richiedono abilità specifiche per distinguerle dai frequenti casi di alterazioni vocali minime, senza danno nervoso, e giungere al loro riconoscimento, che deve essere il più precoce possibile per una gestione ottimale.

Abstract

Voice modifications due to nervous lesions (recurrent laryngeal palsy, either monolateral or bilateral, and superior laryngeal nerve damage) are the most common and dreadful complications of thyroid surgery. Recurrent laryngeal lesions are found in 0.5-2.% of the cases, bilateral recurrent lesions are seen in less than 0.4% of the cases, while superior laryngeal nerve damage are present in about 4% of the cases.

In the personal case histories the data on 51 patients who underwent thyroid surgery are reported; each patient was prospectively assessed before surgery and one week and one month afterwards through a multidimensional protocol, including videoendoscopy, maximum phonation time, perturbation analysis, perceptual assessment and self-assessment. Nine patients were lost on second follow-up; of the remaining 42 patients, in three cases a recurrent laryngeal palsy was found, in six patients a superior laryngeal nerve palsy was suspected, while in the remaining 33 no alteration was visible. In two out of three patients with recurrent laryngeal palsy a clear worsening of all voice parameters was seen; in the remaining population the difference between pre- and post-operative assessment was not statistically significant.

Thyroid surgery is performed by both general surgeons and otolaryngologist; however, only otolaryngologist can assess by themselves the complications due to nervous lesions, and, if necessary, cure them. Special skills are needed in order to discern laryngeal nervous lesions from the common cases of minimal voice modification, without nervous damage; so it is possible to early recognize nervous damages and manage them in the best possible way.

Bibliografia

- 1 Martensson H, Terins J. Recurrent laryngeal nerve palsy in thyroid gland surgery related to operations and nerves at risk. *Arch Surg* 1985; 120: 475-477.
- 2 Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pelizzo MR, Pezzullo L. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study in 14,934 patients operated in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004; 28: 271-276.
- 3 Spector BC, Nettekville JL, Billante C, Clary J, Reinisch L, Smith TL. Quality-of-life assessment in patients with unilateral vocal cord paralysis. *Head Neck Surg* 2001; 125: 176-182.
- 4 Aluffi P, Policarpo M, Cherovac C, Olina M, Dosdegani R, Pia F. Post-thyroidectomy superior laryngeal nerve injury. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 451-454.
- 5 Behrman A. Evidence-based treatment of paralytic dysphonia: making sense of outcomes and efficacy data. *Otolaryngol Clin N Am* 2004; 37: 75-104.
- 6 Tucker HM, Rusnov M. Laryngeal reinnervation for unilateral vocal cord paralysis: long-term results. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1981; 90: 457-459.
- 7 Baldissera F, Cantarella G, Marini G, Ottavini F. Restoring abduction of paralyzed vocal cords in the cat using selective laryngeal reinnervation by phrenic motoneurons. *Laryngoscope* 1986; 96: 1399-1404.
- 8 Baldissera F, Cantarella G, Marini G, Ottavini F, Tredici G. Recovery of inspiratory abduction of the paralyzed vocal cords after bilateral reinnervation of the cricoarytenoid muscles by one single branch of the phrenic nerve. *Laryngoscope* 1989; 99: 1286-1292.
- 9 Baldissera F, Tredici G, Marini G, Fiori MG, Cantarella G, Ottaviani F, Zanoni R. Innervation of the paralyzed laryngeal muscles by phrenic motoneurons. A quantitative study by light and electron microscopy. *Laryngoscope* 1992; 102: 907-916.
- 10 Assenza M, Ricci G, Romagnoli F, Binda B, Rengo M. Thyroid surgery: total and partial resection. Analysis of complications and a review of the literature. *Chir Ital* 2004; 56: 371-382.
- 11 Picucci L, Persico Stella L, Alibrandi M, Cardillo L, Trombini R, Morano C. Postoperative complications after thyroid surgery. Review of the literature and personal experience. *Minerva Chir* 1997; 52: 901-912.
- 12 Rosato L, Avenia N, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pezzullo L. Complications of total thyroidectomy: incidence, prevention and treatment. *Chir Ital* 2002; 54: 635-642.
- 13 Zambudio AR, Rodriguez J, Riquelme J, Soria T, Canteras M, Parrilla P. Prospective study of postoperative complications after total thyroidectomy for multinodular goiters by surgeons with experience in endocrine surgery. *Ann Surg* 2004; 240: 18-25.
- 14 Rocco A, Maurizi M, Galli J, Frank P. Non-recurrent inferior laryngeal nerve. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 1994; 14: 535-541.
- 15 Toniato A, Mazzarotto R, Piotta A, Bernante P, Pagetta C, Pelizzo MR. Identification of the nonrecurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: 20-year experience. *World J Surg* 2004; 28: 659-661.
- 16 Lo C, Kwok K, Yuen P. A prospective evaluation of recurrent laryngeal nerve paralysis during thyroidectomy. *Arch Surg* 2000; 135: 204-207.
- 17 Dener C. Complication rates after operations for benign thyroid disease. *Acta Otolaryngol* 2002; 122: 679-683.
- 18 Teitelbaum BJ, Wenig BL. Superior laryngeal nerve injury from thyroid surgery. *Head Neck* 1995; 17: 36-40.
- 19 Debruine F, Ostyn F, Delaere P, Wellens W. Acoustic analysis of the speaking voice after thyroidectomy. *J Voice* 1997; 11: 479-482.
- 20 Hong KH, Kim YK. Phonatory characteristics of patients undergoing thyroidectomy without laryngeal nerve injury. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 117: 399-404.
- 21 Sinagra DL, Montesinos MR, Tacchi VA, Moreno JC, Falco JE, Mezzadri NA, Debonis DL, Curutchet HP. Voice changes after thyroidectomy without recurrent laryngeal nerve injury. *J Am Coll Surg* 2004; 199: 556-560.
- 22 Stojadinovic A, Shaha AR, Orlikoff RF, Nissan A, Kornak MF, Singh B, Boyle JO, Shah JP, Brennan MF, Kraus DH. Prospective functional voice assessment in patients undergoing thyroid surgery. *Ann Surg* 2002; 236: 823-832.
- 23 Lombardi CP, Raffaelli M, D'Alatri L, Marchese MR, Rigante M, Paludetti G, Bellantone R. Voice and

- swallowing changes after thyroidectomy in patients without laryngeal nerve injuries. *Surgery* 2006; 140: 1026-1034.
- 24 Jacobson BH, Johnson A, Grywalski A, Silbergait A, Jacobson G, Benninger MS, Newman C. The Voice Handicap Index (VHI): development and validation. *Am J Speech-Lang Pathol* 1997; 6: 66-70.
 - 25 Guimaraes I, Abberton E. An investigation of the Voice Handicap Index with speakers of Portuguese: preliminary data. *J Voice* 2004; 18: 71-82.
 - 26 Hsiung MW, Lu P, Kang BH, Wang HW. Measurement and validation of the voice handicap index in voice-disordered patients in Taiwan. *J Laryngol Otol* 2003; 117: 478-481.
 - 27 Nawka T, Wiesmann U, Gonnermann U. Validation of the German version of the Voice Handicap Index. *HNO* 2003; 51: 921-930.
 - 28 Schindler A, Gilardone M, Spadola Bisetti M, Di Rosa R, Ottaviani F, Schindler O. Physical examination in dysphonia syndrome. *Acta Phon Lat* 2000; 22: 355-363.
 - 29 Ottaviani F, Schindler A, Riolo V, Mozzanica F, Peri A. Valutazione prospettica della funzionalità laringea nella chirurgia della loggia tiroidea. *Otorinolaringologia* (submitted).
 - 30 Dejonckere PH, Bradley P, Clemente P, Cornut G, Crevier-Buchman L, Friedrich G, Van De Heyning P, Remacle M, Woisard V. A basic protocol for functional assessment of voice pathology, especially for investigating the efficacy of (phonosurgical) treatments and evaluating new assessment techniques. Guideline elaborated by the Committee on Phoniatrics of the European Laryngological Society (ELS). *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001; 258: 77-82.
 - 31 Hirano M. Psycho-acoustic evaluation of voice. In: Hirano M (eds) *Clinical Examination of voice*. New York: Springer-Verlag. 1981. pp 81-84.
 - 32 Dejonckere P, Remacle M, Fresnel-Elbaz E, Woisard V, Crevier-Buchman L, Millet B. Differentiated perceptual evaluation of pathological voice quality: reliability and correlations with acoustic measurements. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1996; 3: 219-224.
 - 33 Yanagihara, N. Significance of harmonic changes and noise components in hoarseness. *J Speech Hear Res* 1967; 10: 531-541.
 - 34 Ricci Maccarini A, Lucchini E. La valutazione soggettiva e oggettiva della disfonia. Il protocollo SIFEL. *Acta Phon Lat* 2002; 1-2: 13-42.
 - 35 Titze IR. Summary statement. Workshop on Acoustic Voice Analysis. National Center for Voice and Speech, Wendell Johnson Speech and Hearing Center, The University of Iowa, Iowa; Denver, February 17th-18th, 1994. <http://www.ncvs.org/ncvs/library/pubs/sumstat/sumstat.pdf>
 - 36 Dursun G, Sataloff RT, Spiegel JR, Mandel S, Heuer RJ, Rosen DC. Superior laryngeal nerve paresis and paralysis. *J Voice* 1996; 10: 206-211.
 - 37 Cunnings DS. Unilateral vocal cord paralysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1955; 64: 487-491.
 - 38 Huppler EG, Schmidt HW, Devine KD, Gage RP. Ultimate outcome of patients with vocal cord paralysis of undetermined cause. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1956; 73: 52-60.
 - 39 Rueger BG. Benign disease of the thyroid gland in vocal cord paralysis. *Laryngoscope* 1974; 84: 897-992.
 - 40 Hong KH, Ye M, Kim YM, Kevorkian KF, Berke GS. The role of strap muscles in phonation — in vivo canine laryngeal model. *J Voice* 1997; 11: 23-32.
 - 41 Tsunoda K, Kikkawa YS, Kumada M, Higo R, Tayama N. Hoarseness caused by unilateral vocal fold paralysis: how long should one delay phonosurgery? *Acta Otolaryngol* 2003; 123: 555-556.
 - 42 Schindler A, Banderali M, Dobrea D, Ginocchio D, Barucca F, Ottaviani F. Superior laryngeal nerve paralysis due to motor vehicle trauma: a rare cause of dysodia. *Acta Phon Lat* 2005; 27: 568-572.
 - 43 Pribuisiene R, Uloza V, Saferis V. Multidimensional voice analysis of reflux laryngitis patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 35-40.
 - 44 The voice evaluation protocol of the European Laryngological Society (ELS) – first results of a multicenter study. *Laryngorhinootologie* 2005; 84: 744-752.
 - 45 Uloza V, pribuisiene R, Saferis V. Multidimensional assessment of functional outcomes of medialization thyroplasty. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2005; 262: 616-621.
 - 46 Schindler A, Bottero A, Capaccio P, Ginocchio D, Adorni F, Ottaviani F. Vocal improvement after voice therapy in unilateral vocal fol paralysis. *J Voice* sept 29 [Epub ahead of print]

LE COMPLICANZE POST-CHIRURGICHE DELLE PARATIROIDI

G. Gasparri

Introduzione.

Le paratiroidi sono corpiccioli bruno giallastri che si trovano sulla faccia posterolaterale della ghiandola tiroidea; le superiori, più profonde, sono situate in un cerchio di 2,5 cm al di sopra dell'ingresso nella tiroide dei rami terminali dell'arteria tiroidea inferiore, le inferiori, più superficiali, in un cerchio analogo ma sottostante. La loro mobilità embriologica ne giustifica le frequenti anomalie di posizione. Le superiori, infatti, possono trovarsi o in sede alta, faringea o molto spesso, per il loro stesso peso, possono scivolare lungo l'esofago nel mediastino posteriore o localizzarsi a ridosso del fascio vascolonervoso carotidogiugulare. Le inferiori, avendo l'origine in comune con il timo dalla III tasca branchiale, spesso si trovano nel legamento tireotimico al di sotto del polo inferiore della tiroide o all'interno del timo stesso. Più rare le ectopie mediastiniche profonde intorno all'anonima, vena ed arteria, a livello della finestra aorto polmonare o nel sacco pericardico.

Le paratiroidi sono in numero di 4, raramente 5, ancor più raramente 6 o 3. Hanno un diametro di 3-4 mm ed un peso di 40-50 mg.

La vascolarizzazione delle paratiroidi superiori è data dall'80 all'85% dei casi da rami dell'arteria tiroidea inferiore, mentre ciò avviene dal 90 al 95% dei casi per le inferiori. Il ramo nutritivo principale è terminale e penetra nella ghiandola a livello dell'ilo. Purtroppo esistono delle connessioni con piccoli vasi esofagei o tracheali, perciò la legatura del tronco principale dell'arteria tiroidea inferiore non causa generalmente danni vascolari irreversibili.

Quali interventi possono scatenare un ipoparatiroidismo?

La tiroidectomia totale, soprattutto quando associata ad una linfadenectomia del comparto centrale o ad una dissezione laterale modificata del collo per carcinoma, è l'intervento che più frequentemente si accompagna ad ipocalcemia, spesso fortunatamente transitoria.

La tiroidectomia totale per gozzo ha un'incidenza minore per la possibilità della presenza di paratiroidi ectopiche alte o nel mediastino anterosuperiore e quindi lontane dal tessuto tiroideo: esse possono essere inavvertitamente asportate in caso di linfadenectomia ma rimangono in sede in una tiroidectomia totale non allargata. In ogni caso è buona norma preservare, dopo averle accuratamente cercate, le due paratiroidi superiori, in sede più costante rispetto alle infe-

riori. In uno struma voluminoso o retrosternale le inferiori spesso sono confuse con il tessuto tiroideo e sono rimosse con esso. Se riconosciute è opportuno asportarle, poiché spesso la loro vascolarizzazione residua è precaria e reimpiantarle nel muscolo sternocleidomastoideo dopo averle sezionate in piccoli frammenti di 1-2 mm.

La tiroidectomia subtotale raramente causa ipoparatiroidismo poiché il frammento di tiroide che è conservato è quello adiacente all'ingresso nella cartilagine cricoidea del nervo ricorrente e la paratiroide superiore si trova molto spesso in questa zona.

Da non prendere in considerazione la possibilità di un'ipocalcemia dopo una loboistmectomia totale, salvo non si tratti della radicalizzazione di un precedente intervento eseguito dall'altro lato.

Naturalmente i reinterventi sono più a rischio per l'insorgenza di un'ipocalcemia sintomatica, come per tutte le complicazioni maggiori legate a questo tipo di chirurgia.

Quali accorgimenti sono utili per prevenire un ipoparatiroidismo transitorio o definitivo?

La paratiroide superiore, per la sua posizione profonda e maggiormente costante, come già è stato detto, è quella che meglio si presta per essere lasciata in situ.

L'inferiore, spesso alta sul lobo tiroideo, può essere inavvertitamente asportata con il lobo perchè è spesso difficile il suo isolamento e la conservazione del suo peduncolo vascolare per poter essere lasciata in sede. Il suo reimpianto nel muscolo sternocleidomastoideo omolaterale, ridotta in minuti frammenti di pochi mm per facilitarne l'attaccamento, può evitare l'ipoparatiroidismo postoperatorio, anche solo transitorio.

E' quindi sempre opportuno anche se si sono già riconosciute le superiori tentare di identificare le paratiroidi inferiori. E' opportuno conservarla in attesa del reinnesto in soluzione fisiologica ghiacciata; questo accorgimento permette anche una sua migliore sezione.

Il tessuto paratiroideo ha la caratteristica di attecchire con estrema facilità, nozione ben conosciuta dai chirurghi che si occupano di questa patologia per la possibilità di una paratiroidite da rottura della capsula di un adenoma.

Occorre usare particolare cautela nell'isolamento delle ghiandole paratiroidi e soprattutto non si deve danneggiare la loro vascolarizzazione o provocare lesioni con il coagulatore. Sono tuttora in corso degli studi prospettici e retrospettivi per valutare l'efficacia dei nuovi mezzi di sintesi vascolare come il bisturi ad ultrasuoni (Ultracision) o la radiofrequenza (Ligasure), ma ad oggi non si sono ancora ottenuti risultati certi e definitivi sui vantaggi che possono portare al chirurgo in questo campo.

In ogni caso, quando non si è sicuri della buona vascolarizzazione di una paratiroide, poiché è assai difficile una sua successiva ripresa, è meglio ricorrere all'autoinnesto. Un famoso endocrinologo americano, Van Heerden, ripete

spesso ai suoi allievi che, quando essi pensano che la paratiroide sotto esame stia morendo, essa è già morta e quindi non si deve perder tempo, ma è bene reimpiantarla tempestivamente.

Le nuove tecniche adattate alla chirurgia tiroidea aiutano a meglio individuare e preservare le paratiroidi. La tecnica videoscopica e la videoassistita offrono una visione magnificata del campo operatorio e possono facilitare l'identificazione delle ghiandole. Anche l'utilizzo di occhiali ad ingrandimento (normalmente 2,5) può essere di valido ausilio per il chirurgo per identificare, isolare e preservare le paratiroidi.

Di nessuna utilità, a nostro avviso, l'uso di coloranti vitali come il blu di metilene.

Nel passato alcuni chirurghi hanno suggerito di identificare, asportare e reimpiantare sempre tutte le paratiroidi: questa tecnica non ha trovato entusiasti sostenitori per l'elevata incidenza di ipocalcemie postoperatorie.

Un suggerimento che può sembrare ovvio ma che si può rivelare utilissimo è quello di considerare ogni ghiandola che è reperita come fosse l'unica superstite e trattarla così con le dovute cautele ed attenzioni.

Quante paratiroidi devono essere salvate per evitare un ipoparatiroidismo?

E' difficile rispondere con certezza a questa domanda: alcuni Autori ritengono che una paratiroide sia sufficiente, altri sostengono che almeno tre siano un corredo indispensabile per ottenere una buona omeostasi del calcio. Il tessuto paratiroideo è unico anche se suddiviso tra 4 ghiandole per un peso complessivo di 120 mg circa. Purtroppo vi possono essere delle differenze nella risposta alla calcemia (set point del calcio differente) tra una ghiandola e l'altra per cui si possono osservare degli ipoparatiroidismi transitori seppur con ghiandole normali in sede. Il chirurgo che si appresta ad una tiroidectomia deve sempre cercare di rispettare il maggior numero di paratiroidi ed in ogni caso attuare quelle manovre che servono a salvaguardare integro il tessuto paratiroideo ricorrendo eventualmente all'autoinnesto. Nel caso vi sia un concomitante iperparatiroidismo primitivo o si abbiano dei dubbi sulla presenza di una iperplasia paratiroidea è opportuno ricorrere alla crioconservazione in liquido di Waymouth a -190 gradi di alcuni frammenti di paratiroide così da poterli reimpiantare in caso di ipoparatiroidismo nel decorso postoperatorio. In questi casi è opportuno attendere uno, due mesi prima di effettuare il reinnesto, per dare tempo al tessuto paratiroideo residuo in sede cervicale di riprendersi dallo stupore della manipolazione che avviene durante la tiroidectomia.

Quando si può dire che vi è un ipoparatiroidismo postoperatorio?

Un paziente è considerato ipoparatiroideo quando nel decorso postoperatorio presenta un calcio ionizzato inferiore ad 1,10-1,05, un fosforo abnormemente alto ed ha sintomi correlati all'ipocalcemia come parestesie agli arti, segni di Chvostek (contrazione della muscolatura facciale per stimolazione del nervo faciale subito al davanti dell'orecchio, ricordando però che tale manovra può

risultare positiva anche nel 15% dei soggetti normali) e Trousseau (spasmo carpopedale dopo aver gonfiato per 3 minuti una cuffia per misurare la pressione, anch'essa però presente nell'1% dei soggetti normocalcemicici) positivi, stato di ansia, dispnea sino a giungere alla tetania.

Come si deve intervenire o come si può prevenire la sintomatologia da ipoparatiroidismo?

Si inizia precocemente, prima dell'insorgere di un quadro clinico conclamato, una terapia con Vitamina D e Calcio per os. L'azione sull'intestino della Vitamina D non è immediata ma trascorrono normalmente 24 ore prima che si possa osservare un aumento dei valori calcemicici.

Nei casi gravi la terapia deve essere immediatamente praticata per via endovenosa somministrando 2 fiale di calcio gluconato a bolo seguite da 250 cc di glucosata al 5% o una fisiologica con 4-6 fiale di calcio gluconato. Quando il paziente è dimissibile si continua a domicilio la terapia per os con calcio e vitamina D sino a normalizzazione del quadro clinico, evento che si verifica normalmente nell'arco di 10-15 giorni.

Alcuni chirurghi dimettono sempre precocemente i pazienti dopo tiroidectomia anche totale con una terapia con calcio e vitamina D per os senza mai aver osservato delle mancate riprese funzionali delle paratiroidi residue inibite da tale supporto farmacologico. Altri chirurghi preferiscono non somministrare farmaci se non in casi chiaramente sintomatici per non inibire la funzionalità delle paratiroidi residue ed anzi per stimolarle a riprendere il loro ruolo per la lieve ipocalcemia.

A nostro avviso, poiché vi è la tendenza ad una dimissione sempre più rapida dei pazienti, sovente afferenti alla divisione chirurgica anche da zone lontane, è norma prudenziale, anche se il chirurgo ha evidenziato e salvaguardato tutte le paratiroidi durante l'intervento, somministrare calcio e vitamina D per os nella prima settimana, invitando il paziente ad effettuare due controlli della calcemia (possibilmente calcio ionizzato).

Qual'è la reale incidenza dell'ipoparatiroidismo transitorio?

L'incidenza della forma transitoria è riferita variamente nelle casistiche dopo tiroidectomia e va dal 10 all'80% dei casi, evidentemente poiché non vi è uniformità di analisi clinica.

E qual'è l'incidenza dell'ipoparatiroidismo permanente e come può essere definita questa sindrome?

L'incidenza varia tra lo 0 ed il 10%: se si resta in termini reali si può pensare che intorno al 3% sia un'analisi corretta. I casi veramente gravi e che richiedono un supporto calcico costante sono però davvero pochi. Si tratta di pazienti che a distanza di un anno dall'intervento hanno un calcio ionizzato inferiore ad 1, un PTH indosabile, sono sintomatici e richiedono pertanto una terapia sostitutiva continuativa.

L'ipoparatiroidismo permanente é un'affezione che porta ad una grave disabilità: affaticamento costante, parestesie fastidiose, irritabilità sono i sintomi più comuni. Il 70, 80% di questi pazienti sviluppa una cataratta e tutti hanno un quadro osseo compromesso per la comparsa di un'osteoporosi.

Inoltre l'ipocalcemia interagisce con l'eccitabilità neuromuscolare per cui i segni di Chvostek e Trousseau sono costanti. Si notano anche disfagia e disartria, paranoia e depressione, crampi muscolari, alterazioni elettrocardiografiche con un allungamento del tratto QT ed inversione dell'onda T.

Nella correzione di questo stato occorre controllare anche il magnesio (basso) ed il Fosforo (alto).

L'unica terapia oggi attuabile è quella con alte dosi di calcio e vitamina D per os in attesa di un paratormone sintetico o della possibilità, per ora ancora difficile, di un trapianto paratiroideo.

Se si sono criopreservati dei frammenti di paratiroide è opportuno reimpiantarli: il tempo ideale per questo reinnesto è tra i due ed i sei mesi. Oltre i sei mesi la garanzia che tali frammenti si conservino vitali non è accertata. Il reinnesto in questi casi può essere fatto con una semplice anestesia locale ponendo i frammenti in due, tre tasche marcate con filo non riassorbibile, nel muscolo brachioradiale del braccio non dominante.

Riassunto

La paratiroide superiore, per la sua posizione profonda e maggiormente costante è quella che meglio si presta per essere lasciata in situ. L'inferiore, spesso alta sul lobo tiroideo, può essere inavvertitamente asportata con il lobo perchè è spesso difficile il suo isolamento e la conservazione del suo peduncolo vascolare. Il suo reimpianto nel muscolo sternocleidomastoideo omolaterale, ridotta in minuti frammenti di pochi mm per facilitarne l'attecchimento, può evitare l'ipoparatiroidismo postoperatorio, anche solo transitorio. Le nuove tecniche adattate alla chirurgia tiroidea aiutano a meglio individuare e preservare le paratiroidi. La tecnica videoscopica e la videoassistita offrono una visione magnificata del campo operatorio e possono facilitare l'identificazione delle ghiandole. Anche l'utilizzo di occhiali ad ingrandimento (normalmente 2,5) può essere di valido ausilio per il chirurgo per identificare, isolare e preservare le paratiroidi.

Un suggerimento che può sembrare ovvio ma che si può rivelare utilissimo è quello di considerare ogni ghiandola che è reperita come fosse l'unica superstite e trattarla così con le dovute cautele ed attenzioni. Quante paratiroidi devono essere salvate per evitare un ipoparatiroidismo? Alcuni Autori ritengono che una paratiroide sia sufficiente, altri sostengono che almeno tre siano un corredo indispensabile per ottenere una buona omeostasi del calcio.

L'incidenza dell'ipoparatiroidismo transitorio è riferita variamente nelle casistiche dopo tiroidectomia e va dal 10 all'80% dei casi, evidentemente poiché non vi è uniformità di analisi clinica. L'incidenza del definitivo varia tra lo 0? ed il 10%: se si resta in termini reali si può pensare che intorno al 3% sia un'analisi corretta. I casi veramente gravi e che richiedono un supporto calcico costante sono però davvero pochi. Si tratta di pazienti che a distanza di un anno dall'intervento hanno un calcio ionizzato inferiore ad 1, un PTH indosabile, sono sintomatici e richiedono pertanto una terapia sostitutiva continuativa.

Abstract

Bibliografia.

- Bellantone R., Lombardi C.P., Bossola M., Boscherini M., De Crea C., Alesina P., Traini E., Trinci P., Raffaelli M. Total thyroidectomy for management of benign thyroid disease: review of 526 cases *World J. Surg.* 28: 218-219: 2004.
- Bergamaschi R., Becouarn G., Ronceray J., Arnaud J.P. Morbidity of thyroid surgery *Am. J. Surg.* 176; 71-75: 1998.
- Davies C. Surgery of thyroid cancer in *Surgical Endocrinology*, Lynn J., Bloom S.R. Ed., 240-257, 1993.
- Rosato L., Avenia N., Bernante P., De Palma M., Gulino G., Nasi P.G., Pelizzo M.R., Pezzullo L. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years *World J. Surg.* 28; 271-276: 2004.
- Sanders L.E., Rossi R.L., Cady B. Surgical complications and their management in *Surgery of the thyroid and parathyroid glands* Cady B., Rossi R.L. Ed. The Saunders Company 326-336, 1991.
- Sherwood M.L., Santora A.C. Hypoparathyroid states in the differential diagnosis of hypocalcemia in *The parathyroids, basic and clinical concepts* Bilezikian J.P. Ed. Raven Press 747-752, 1994.
- Songun I., Kievit J., Vandeveld J.H. Complications of thyroid surgery in *Textbook of endocrine surgery* Clark O.H., Duh Quan-Yang Ed. The Saunders Company 167-174, 1997.
- Thomusch O., Machens A., Sekulla C., Ukkat J., Lippert H., Gastinger I., Dralle H. Multivariate analysis of risk factors for postoperative complications in benign goiter surgery: prospective multicenter study in Germany *World J. Surg.* 24; 1335-1341: 2000.



TUMORI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE: GESTIONE CLINICA, TERAPIA E FOLLOW-UP

P. Caraci, M. Martinese, F. Garino, E. Bianco, F. Arecco, B. Puligheddu, F. Orlandi

Indice

1. Trattamento iniziale

- 1.1 Terapia chirurgica
 - 1.1.1 Valutazione pre-operatoria
 - 1.1.2 Intervento chirurgico sulla tiroide
 - 1.1.3 Intervento sui linfonodi regionali
 - 1.1.4 Valutazione post-operatoria
- 1.2 Trattamento ablativo radiometabolico con ¹³¹I
- 1.3 Trattamento TSH-soppressivo con L-tiroxina

2. Follow-up

- 2.1 Strumenti per la conduzione del follow-up
 - 2.1.1 Dosaggio della tireoglobulina circolante
 - 2.1.2 Scintigrafia totale corporea con ¹³¹I
 - 2.1.3 Ecografia ed esami radiologici tradizionali
 - 2.1.4 Scintigrafia con traccianti positivi e tomografia ad emissione di positroni (PET)
- 2.2 Modalità generale di conduzione del follow-up
- 2.3 Gestione clinica in caso di persistenza e recidiva di malattia in sede loco-regionale
- 2.4 Gestione clinica in caso di metastasi a distanza

TUMORI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE: GESTIONE CLINICA, TERAPIA E FOLLOW-UP.

I tumori differenziati della tiroide (CDT) comprendono il carcinoma papillare e il carcinoma follicolare della tiroide con le loro varianti (vedi capitolo relativo). Comprendono circa l'80-90% dei tumori maligni della tiroide, che rappresentano circa l'1% dei tumori umani, con incidenza riportata tra 1,2 e 3,8 su 100.000 persone per anno nelle diverse popolazioni e sensibile prevalenza nel sesso femminile ⁽¹⁾. La loro frequenza è comparabile a quella del linfoma di Hodgkin e dei carcinomi dell'esofago e della laringe.

I CDT sono neoplasie a basso grado di malignità, efficacemente curabili, spesso guaribili e comunque associati a lunga sopravvivenza. Ciò comporta una notevole difficoltà nel programmare e valutare studi prospettici controllati e randomizzati, poiché la bassa letalità ed il protratto rischio di recidiva comportano la necessità di condurre i trial nell'arco di più decenni, con implicazioni etiche di non poco conto laddove si volessero randomizzare diversi tipi di trattamento. Non a caso, gli studi attualmente disponibili sono studi di coorte, spesso retrospettivi.

Esistono comunque, nel mondo, diverse linee di pensiero sulla necessità di un trattamento sistematicamente radicale, ovvero di un approccio più conservativo, applicato in gruppi selezionati di pazienti a basso rischio. I diversi centri, caratterizzati da multidisciplinarietà delle competenze, applicano spesso linee guida supportate dall'esperienza clinica in specifiche realtà geografico-sanitarie ⁽²⁻⁵⁾. In Italia, nel 2004 sono state stilate linee guida orientative, con la partecipazione della società Italiana di Endocrinologia e delle Associazioni Nazionali di Medicina Nucleare e di Fisica Medica ⁽⁶⁾. Più recentemente, nel 2006, l'European Thyroid Association (ETA) e l'American Thyroid Association (ATA) hanno indipendentemente pubblicato le linee guida per la gestione dei tumori tiroidei differenziati, mediante la partecipazione dei principali centri, rispettivamente Europei ⁽⁶⁾ e Americani ⁽⁷⁾.

L'approccio clinico al paziente con CDT è per definizione multidisciplinare. E' universalmente riconosciuto che la terapia chirurgica rappresenta il trattamento iniziale per tutte le neoplasie maligne tiroidee.

In questo capitolo vengono discusse le linee essenziali del trattamento iniziale dei CDT e del successivo follow-up. Per una trattazione più completa delle tecniche chirurgiche, si rimanda ai capitoli specifici.

1. TRATTAMENTO INIZIALE

1.1 TERAPIA CHIRURGICA

1.1.1 Valutazione pre-operatoria. Una volta posta la diagnosi di neoplasia o sospetta neoplasia mediante l'esame citologico con ago sottile (vedi capitolo relativo), l'esame obiettivo ed ecografico del collo hanno la funzione di indicare al chirurgo l'estensione tiroidea e soprattutto le eventuali localizzazioni linfo-

ghiandolari della malattia ^(8,9). La TAC senza mezzo di contrasto e la RM del collo sono tecniche complementari, che possono completare la valutazione morfologico-topografica, soprattutto nei casi di estensione mediastinica o di invasione delle strutture anatomiche del collo. La scintigrafia tiroidea può essere utile per avere una mappa preoperatoria, da confrontare con le scansioni post-chirurgiche, per definire se una zona di captazione si proietta in corrispondenza del letto tiroideo o fuori di esso (metastasi locoregionali). Una valutazione laringoscopica, diretta o indiretta, può essere utile per valutare la motilità delle corde vocali, in vista di possibili complicanze ricorrenti.

Il dosaggio della calcitonina può essere utile per escludere l'istotipo midollare, che può richiedere un approccio chirurgico più radicale sulle strutture linfonodali, mentre di scarsa utilità pratica risulta il valore preoperatorio della tireoglobulina.

1.1.2 Intervento chirurgico sulla tiroide. L'intervento di scelta nella grande maggioranza dei pazienti con CDT è la *tiroidectomia totale o 'quasi totale'* ^(6, 7, 10-16), che consente un approccio multidisciplinare di tipo radicale, mediante trattamento adiuvante con dosi ablativo di radioiodio. Il termine 'quasi totale' indica una procedura che consiste nella loboistmectomia totale omolateralmente al nodo neoplastico e nella rimozione di quasi tutto il lobo controlaterale, con l'eccezione di una piccola quota di parenchima, pari a meno di 2 grammi, per ridurre al minimo le complicanze paratiroidee e ricorrenti. Interventi più estesi sono indicati nei rari casi di infiltrazione delle strutture extra-tiroidee da parte della neoplasia. In caso di intervento parziale, con diagnosi istologica di neoplasia associata ad aspetti prognostici negativi (dimensione, istotipo, estensione extratiroidea) è senz'altro indicato un secondo intervento di radicalizzazione ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Il reintervento può comunque ragionevolmente essere evitato in caso di microcarcinoma papillare unifocale, senza adenopatie né lesioni nodulari ecograficamente dimostrabili nel lobo controlaterale.

Alcune scuole hanno suggerito già inizialmente un approccio più conservativo, mediante *loboistmectomia totale* non seguita da radioterapia metabolica, qualora i fattori prognostici indichino una neoplasia a basso rischio di recidiva ^(20, 21); le più recenti linee guida europea ed americana, concordano con questo approccio ^(6, 7): la tipologia del paziente a basso rischio è quella di un istotipo papillare ben differenziato monocentrico, di diametro < 1 cm, in pazienti di età inferiore a 40-45 anni. La difficoltà principale nell'identificare questi pazienti è la possibilità di focolai neoplastici bilaterali, non sempre individuabili mediante le tecniche di immagine ⁽¹⁸⁾. In favore di un approccio radicale depongono la bassa morbilità post-chirurgica in mani esperte, la necessità di instaurare comunque un trattamento con L-tiroxina, la frequente multicentricità del carcinoma papillare e, secondo alcuni studi, la più bassa percentuale di recidive locali a 20 anni ⁽¹¹⁾.

La necessità di un giudizio diagnostico intraoperatorio è controversa: mentre non vi sono dubbi che l'istotipo papillare già definito mediante FNA non neces-

siti di istologia estemporanea, le diagnosi citologiche di neoplasia follicolare si prestano per definizione al dilemma della distinzione tra adenoma e carcinoma. In letteratura è ancora viva la disputa tra chi ritiene utile e talora irrinunciabile l'esame estemporaneo per indirizzare il tipo di intervento ⁽²²⁻²⁵⁾ e chi rinvia il problema all'esame definitivo, facendo poco conto sulla sua affidabilità diagnostica ^(26, 27).

1.1.3 Intervento sui linfonodi regionali. E' opinione diffusa che lo svuotamento del compartimento centrale del collo dovrebbe essere eseguito in tutti i casi ^(28, 29), poiché l'interessamento linfonodale nei CDT è molto frequente, soprattutto per l'istotipo papillare, dal 20 al 90% nelle diverse casistiche ^(30, 31).

La linfadenectomia 'di principio' delle catene laterali del collo a scopo profilattico non è invece considerata la terapia di scelta in tutti i CDT: lo svuotamento mirato ai compartimenti coinvolti dalla malattia (svuotamento funzionale) diventa un'opzione irrinunciabile in caso di localizzazioni secondarie, documentate preoperatoriamente mediante ecografia, FNA e/o dosaggio HTG nel liquido di lavaggio di FNA, ovvero evidenziate intraoperatoriamente mediante l'esplorazione chirurgica ^(8, 32, 33).

1.1.4 Valutazione post-operatoria. Consiste nel prendere visione dell'esame istologico definitivo, indispensabile ai fini della stadiazione, e nel ricercare eventuali complicanze post-chirurgiche, mediante valutazione del metabolismo calcio-fosforico ed eventuale laringoscopia.

L'opportunità di iniziare una terapia con ormoni tiroidei e la sua modalità di conduzione dipendono dai tempi di programmazione della terapia con radioiodio ⁽⁵⁾: è buona norma lasciare il paziente in sospensione dal trattamento sostitutivo se la radioterapia metabolica è programmata entro 30-40 giorni e di iniziare terapia con L-T4 se, per ragioni organizzative, la radioterapia non può essere effettuata prima di due mesi. Nei casi intermedi, può essere opportuno iniziare una terapia con L-triiodotironina, che si caratterizza per la più breve emivita e per la più rapida induzione di ipotiroidismo dopo la sua sospensione; la posologia consigliata è indicativamente di 20 µg 3-4 volte al dì, da sospendere 2-3 settimane prima della somministrazione del radiofarmaco.

1.2. TRATTAMENTO RADIOMETABOLICO ABLATIVO CON ¹³¹I

Con il termine di trattamento ablativo con radioiodio si definisce la distruzione del tessuto tiroideo normale residuo, dopo intervento di tiroidectomia totale o 'quasi totale'. Tale procedura è parte integrante del trattamento multidisciplinare integrato dei CDT ^(5-7, 34).

Le cellule follicolari della tiroide hanno la peculiare capacità di captare avidamente e selettivamente lo iodio, grazie ad un meccanismo di trasporto attivo a livello di membrana (co-trasportatore dello iodio e del sodio, *Sodium Iodine Symporter*, NIS), codificato da uno specifico gene. Tale caratteristica è conservata anche nelle cellule della maggior parte dei tumori differenziati della tiroide,

così da consentire l'erogazione di dosi elevate di radioattività a livello delle cellule neoplastiche, mediante l'impiego di isotopi radioattivi dello iodio. L'isotopo radioattivo utilizzato comunemente a scopo terapeutico è lo iodio 131 (^{131}I), che raggiunge l'effetto citotossico grazie all'emissione dominante di radiazioni beta, che esplicano il loro effetto nel raggio di 1-2 mm dal punto di emissione. Farmaceuticamente, il radionuclide è disponibile sotto forma di ioduro di sodio in forma liquida o in capsule, per ingestione orale. In casi particolari, caratterizzati dall'incapacità del paziente a collaborare, può essere utilizzata una formulazione iniettabile per via endovenosa di ^{131}I . I fattori che influenzano l'entità della dose erogata a livello del bersaglio dipendono dalla captazione totale, dal volume di tessuto tiroideo funzionante, dall'emivita fisica ($T/2 = 8$ giorni) e dal tempo di dismissione dal tessuto (emivita biologica o clearance del ^{131}I)⁽⁵⁾

L'utilità della somministrazione post-chirurgica di dosi terapeutiche di radioiodio si può riassumere nei seguenti obiettivi:

1. Contribuire alla stadiazione, evidenziando segni di malattia neoplastica locoregionale o a distanza, mediante scintigrafia totale corporea (Total Body Scan, TBS).
2. Eradicare eventuali foci di malattia residua in sede locoregionale, con conseguente miglioramento della prognosi.
3. Facilitare il follow-up mediante l'ablazione del tessuto residuo sano, aumentando l'accuratezza diagnostica del dosaggio della tireoglobulina circolante e delle successive TBS.

L'influenza della ablazione radiometabolica post-chirurgica sulla prognosi è molto dibattuta, soprattutto a causa della carenza di studi prospettici. Numerosi studi retrospettivi hanno descritto una significativa riduzione delle recidive di malattia e/o della mortalità tumore specifica⁽³⁵⁻⁴⁰⁾. Tuttavia, altri studi non hanno univocamente confermato queste osservazioni⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾, poiché solo le forme di neoplasia più avanzata o prognosticamente più sfavorevoli sembravano beneficiare del trattamento. La stratificazione dei pazienti in classi di rischio, come proposto in una recente consensus europea⁽³⁴⁾, può guidare gli operatori nella selezione dei pazienti da avviare alla radioterapia ablativa. I pazienti con "rischio molto basso" di recidiva possono ragionevolmente essere esclusi dal trattamento: si tratta di carcinomi di istotipo papillare ben differenziato, monofocali, di dimensioni pari o inferiori a 1-1,5 cm, senza evidenza di localizzazioni secondarie linfonodali o a distanza^(6, 7, 34): in questi casi si ritiene che la prognosi sia così favorevole che la sola chirurgia possa essere considerata risolutiva. Se si eccettua un gruppo intermedio di pazienti a rischio medio-basso, per il quale non è stato trovato unanime accordo⁽⁶⁾, i pazienti a medio-alto rischio sono eligibili al trattamento ablativo e comprendono tutti i tumori differenziati con stadiazione superiore al pT2 No Mo, i tumori a cellule ossifile, le varianti aggressive del carcinoma papillare (a cellule alte e colonnari) e i tumori medio-differenziati (ad esempio l'istotipo insulare)^(6,7, 34).

Il trattamento con radioiodio deve essere effettuato con valori circolanti di TSH elevati, almeno superiori a 25-30 uU/ml, per favorire la captazione del radionuclide da parte delle cellule tiroidee sane e neoplastiche^(5,45). Generalmente si ricorre a una stimolazione con TSH endogeno, mediante una condizione di ipotiroidismo che può seguire direttamente la tiroidectomia totale, a distanza di 30-40 giorni, oppure essere indotto mediante sospensione della terapia con L-tiroxina o L-triiodotironina, precedentemente instaurata, quando i tempi del trattamento siano differiti per motivi clinici o organizzativi. Ovviamente, i tempi di sospensione sono differenti tra la L-T4 (4-5 settimane) e la L-T3 (2-3 settimane), a causa della differente farmacocinetica⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. La terapia ablativa può anche essere eseguita con TSH esogeno, mediante l'impiego di TSH umano ricombinante (rhTSH)^(49,50). Questa indicazione terapeutica per l'rhTSH, che è stata solo recentemente approvata in Europa ma non ancora in America, è elettivamente indicata in caso di ipopituitarismo o di concomitanti patologie internistiche o psichiatriche che possano essere negativamente condizionate dell'ipotiroidismo⁽⁵⁾. Risulta molto interessante un recente studio eseguito in Germania che, prendendo in considerazione i pazienti arruolati in un vasto trial clinico, ha documentato un favorevole rapporto tra costi economici e benefici clinici per il gruppo di pazienti sottoposti ad ablazione con rh-TSH rispetto a quelli radiotrattati in ipotiroidismo da sospensione⁽⁵¹⁾.

Allo scopo di non interferire con la captazione del radioiodio da parte delle cellule bersaglio, deve essere evitata nei mesi precedenti l'assunzione di prodotti ad elevato contenuto di iodio (farmaci, mezzi di contrasto radiologici, alimenti, prodotti cosmetici)⁽⁵⁻⁷⁾. Una dieta a basso contenuto di iodio nell'intervallo post-chirurgico (< 50 µg giornalieri) è da taluni fortemente consigliata⁽⁵²⁾. In casi dubbi, la determinazione della ioduria giornaliera può essere un indice utile di apporto iodico e può guidare i tempi del trattamento^(5,52).

Prima della terapia, può essere eseguito un test di iodocaptazione con scintigrafia cervicale per stimare l'entità del tessuto residuo e quindi meglio calibrare la dose terapeutica^(5,53). È importante che a tale scopo vengano impiegate basse dosi di ¹³¹I, per evitare un possibile "ottundimento" del tessuto tiroideo (stunning), che può limitare l'efficacia della successiva terapia radiometabolica^(53,54).

La dose terapeutica ablativa ottimale è ancora oggetto di controversia. La dose assorbita generalmente ritenuta efficace a livello del tessuto bersaglio (successo in oltre l'80% dei trattamenti) si aggira intorno ai 300 Gy⁽⁵⁾. Teoricamente, la procedura migliore dovrebbe prevedere una valutazione dosimetrica preliminare individualizzata, al fine di ottenere elevate percentuali di successo con una sola somministrazione di radioiodio ed evitare nel contempo dosi eccessive. Nella pratica, data la complessità della procedura, vengono somministrate attività fisse di ¹³¹I, generalmente comprese tra 30 e 100 mCi (1,1 e 3,7 GBq)⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾. La somministrazione di attività comprese tra 30 e 60 mCi (1,1 e 2,2 GBq) è efficace nella maggior parte dei pazienti e ha il vantaggio di limitare gli effetti indesiderati e la durata del ricovero. Dosi più alte, superiori o uguali a 100 mCi (3,7

GBq), aumentano le probabilità di successo del trattamento⁽⁵⁹⁾, soprattutto qualora si sospettino micrometastasi occulte. E' pertanto opportuno modulare l'attività di ^{131}I sulla base dei fattori di rischio del soggetto (età e stadiazione).

La scansione scintigrafica corporea post dose, utile per localizzare/quantizzare il residuo cervicale irradiato e le eventuali metastasi, viene consigliata a 3-5 giorni⁽⁶⁾ oppure a 5-8 giorni⁽⁷⁾ dalla terapia, da parte delle due principali linee guida, rispettivamente Europea e Americana. La terapia TSH-soppressiva con L-tiroxina va iniziata circa 24 ore dopo la somministrazione della dose terapeutica di radioiodio (vedasi oltre).

1.3. TRATTAMENTO TSH-SOPPRESSIVO CON L-TIROXINA

Sin dalle prime osservazioni cliniche di regressione di neoplasie tiroidee mediante trattamento con ormoni tiroidei, risalenti ad oltre 50 anni fa^(60,61), la L-tiroxina è diventata parte integrante della strategia terapeutica del tumore della tiroide⁽⁶²⁾.

Poiché evidenze cliniche e sperimentali indicano che l'ormone tireotropo (TSH) è in grado legarsi a specifici recettori e di stimolare la crescita dei tumori differenziati della tiroide⁽⁶³⁻⁶⁵⁾, la terapia con ormoni tiroidei ha assunto finalità non solo sostitutiva, ma anche rivolta ad impedire o rallentare la crescita di eventuali foci tumorali^(11, 66-69).

L'ormone di scelta per la terapia a lungo termine è la L-tiroxina (L-T4). La L-T4 è in buona parte convertita a livello periferico in FT3, che rappresenta la forma attiva dell'ormone. L'emivita plasmatica è lunga, intorno a 6-8 giorni, per cui è sufficiente una unica somministrazione giornaliera. L'assorbimento intestinale è pari a circa l'80% e può essere significativamente ridotto se assunta contemporaneamente al cibo o ad alcuni farmaci (resine, statine, idrossido di alluminio, solfato ferroso, sucralfato, inibitori di pompa protonica), per cui si raccomanda di assumere il farmaco al mattino a digiuno, almeno 20'-30' prima della colazione.

La dose giornaliera di L-T4, necessaria per sopprimere il TSH, è strettamente individuale e varia in rapporto all'età ed al peso corporeo. In generale, la dose è compresa tra 2 e 2,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ di peso corporeo e deve essere individualizzata in base ai periodici controlli degli ormoni tiroidei e soprattutto del TSH. L'attuale disponibilità di metodiche di dosaggio ultrasensibili consente di calibrare in maniera ottimale il trattamento⁽⁷⁰⁻⁷¹⁾. Il grado di inibizione del TSH idoneo ad assicurare l'effetto terapeutico ideale è tuttora oggetto di discussione, anche in relazione ai possibili effetti collaterali legati all'ipertiroidismo subclinico (eventi cardiovascolari e osteopenia), conseguenti al trattamento soppressivo^(72, 73). Le linee guida europee⁽⁶⁾ propongono di mantenere il TSH inferiore a 0,1 uU/ml, preferibilmente se ancora dosabile con la metodica ultrasensibile; tale dosaggio soppressivo è consigliato a tempo indefinito nei pazienti con persistenza di malattia e solo per 3-5 anni nei pazienti ad alto rischio di recidiva, per poi passare ad un dosaggio semi-soppressivo; nei pazienti a basso rischio di recidiva

viene considerato sufficiente un TSH non soppresso, ai limiti inferiori del range di normalità, compreso tra 0,5 e 1 uU/ml ⁽⁷⁴⁾. Le linee guida americane ⁽⁷⁾ differiscono leggermente, in quanto propongono valori di TSH compresi tra 0,1 e 0,5 uU/ml per 5-10 anni nei pazienti ad alto rischio ma liberi di malattia, mentre suggeriscono di mantenere il TSH tra 0,3 e 2 uU/ml nei pazienti a basso rischio, liberi da malattia.

Per valutare con una certa affidabilità l'effetto farmacologico, è opportuno eseguire i controlli dopo almeno 3 mesi ⁽⁶⁾ e il prelievo dovrebbe essere eseguito a distanza di 24 ore dall'ultima assunzione di L-T4. Una volta trovata la posologia ottimale, i controlli periodici possono essere eseguiti annualmente (vedi paragrafo relativo al follow-up). Aggiustamenti della posologia possono rendersi necessari in caso di avanzamento dell'età, gravidanza o terapie concomitanti che possano interferire con l'assorbimento o la metabolizzazione della tiroxina ^(6, 74).

2. FOLLOW-UP

Lo scopo del follow-up, in tutti i pazienti trattati inizialmente per tumore tiroideo differenziato, è quello di individuare precocemente la persistenza o la recidiva della neoplasia, al fine di garantire il trattamento più adeguato nei tempi più brevi.

La modalità di conduzione del follow-up del carcinoma differenziato della tiroide è oggetto di controversie e può differire significativamente nei diversi centri ⁽²⁻⁷⁾. La ragione della mancanza di un protocollo universalmente accettato risiede nella bassa malignità complessiva di queste neoplasie, che garantisce nella maggior parte dei casi lunghissime sopravvivenze, indipendentemente dall'approccio terapeutico più o meno aggressivo adottato. Gli studi clinici esistenti non sono quindi in grado di definire in senso assoluto e definitivo le linee di condotta più idonee, poiché sarebbero necessari trial clinici prospettici molto rappresentati numericamente e condotti per tempi lunghissimi.

In ogni caso, i controlli più o meno intensivi devono essere proseguiti per tutta la vita poiché le recidive, generalmente rilevabili nei primi anni dalla diagnosi, possono comparire anche in tempi molto tardivi ^(6, 7).

Nei Centri in cui si adottano strategie iniziali meno aggressive, quali la lobectomia o la tiroidectomia subtotale, vengono meno molti dei presupposti su cui si basa il follow-up dei pazienti trattati con il protocollo radicale, che prevede tiroidectomia totale e ablazione radioiodio-metabolica. **Se l'approccio scelto è di tipo conservativo**, il follow-up viene condotto con tecniche non specifiche, mediante controlli clinici e l'esecuzione periodica di ecografie cervicali ed addominali, Rx torace o altre tecniche di immagine, mirate sulla base di sintomi o segni clinici. Il dosaggio della tireoglobulina rimane utile ⁽⁶⁾, ma perde molto in sensibilità e specificità.

Per quanto riguarda i **pazienti trattati secondo l'approccio radicale**, esistono invece modalità specifiche e sensibili, quali il dosaggio della tireoglobulina

circolante e la scintigrafia totale corporea con ^{131}I , per la localizzazione delle recidive locoregionali o delle metastasi a distanza. Anche in questo gruppo di pazienti, la stratificazione del rischio diventa essenziale per la scelta delle modalità di conduzione del follow-up, che può essere più o meno intensivo, e quindi più o meno impegnativo e costoso.

2.1. STRUMENTI PER LA CONDUZIONE DEL FOLLOW-UP

2.1.1 Dosaggio della tireoglobulina circolante

La tireoglobulina (Human Thyroglobulin, HTG) è una glicoproteina iodata ad alto peso molecolare, prodotta in maniera esclusiva dalle cellule follicolari tiroidee, sane e neoplastiche. Essa rappresenta il precursore degli ormoni tiroidei ed è contenuta in massima parte all'interno dei follicoli; una certa quantità è immessa in circolo come tale e può essere dosata su siero mediante metodiche di dosaggio specifiche e sensibili. I livelli circolanti della glicoproteina sono variabili da soggetto a soggetto e i valori più elevati possono essere riscontrati nei pazienti portatori di diverse tireopatie, sia benigne sia maligne ⁽⁷⁵⁾.

Il presupposto fondamentale su cui si basa l'impiego clinico del dosaggio su sangue circolante è che la proteina non dovrebbe essere dosabile nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e successiva ablazione radiometabolica: la sua presenza, anche in piccola quantità, rappresenta un indice specifico e sensibile di persistenza o recidiva della malattia neoplastica. Al contrario, nei pazienti non sottoposti a chirurgia e radioiodio, livelli circolanti dosabili e anche elevati non rappresentano indice di malattia tumorale, poichè vi è ampia sovrapposizione di valori con i pazienti portatori di tireopatie benigne, quali il gozzo e le tiroiditi ^(75, 76).

I metodi di dosaggio attualmente disponibili in commercio, radioimmunologici (RIA) e immunoradiometrici (IRMA), sono altamente specifici e sensibili, tali da rilevare con precisione valori molto bassi della proteina, dell'ordine di 0,5-1 ng/ml. La presenza in circolo di anticorpi anti-tireoglobulina (anti-TG) può alterare il dosaggio della HTG, producendo risultati sia falsamente negativi sia positivi (RIA) oppure solo falsamente negativi (IRMA): per tale motivo (unidirezionalità dell'interferenza), quest'ultima metodica di dosaggio è generalmente preferita ⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾. È stato segnalato che gli anti-TG possono negativizzarsi nell'arco di qualche anno dopo la remissione completa ed eventualmente ricomparsi in caso di ripresa di malattia ⁽⁸⁰⁾.

Una caratteristica biologica molto importante dell'HTG è che la sua secrezione dipende dalla stimolazione tireotropinica ⁽⁷⁶⁾: è evidente che la sua sensibilità diagnostica nei confronti di una recidiva sarà molto maggiore se il dosaggio è eseguito con livelli circolanti più elevati di TSH, come in condizioni di ipotiroidismo o dopo somministrazione di TSH esogeno. I rari falsi negativi della HTG stimolata da TSH esogeno o endogeno riguardano per lo più piccole loca-

lizzazioni linfonodali, dimostrabili ecograficamente ^(81, 82) In linea generale, la stimolazione della HTG mediante TSH endogeno, durante ipotiroidismo da sospensione, è più efficace di quella che si ottiene mediante TSH-ricombinante umano (Recombinant Human TSH, rh-TSH). ⁽⁸³⁾ Nella grande maggioranza dei pazienti in remissione completa, quindi, i livelli di HTG risulteranno indosabili sia durante la terapia TSH-soppressiva sia in ipotiroidismo. Viceversa, la positivizzazione del dosaggio dell'HTG durante il follow-up in condizioni basali o stimolate, anche a livelli molto bassi (dell'ordine di 2-5 ng/ml), rappresenta un indicatore precoce di recidiva della malattia ^(84, 85).

Dopo tiroidectomia e ablazione con radioiodio, i livelli di HTG su sangue periferico decadono lentamente, per cui viene consigliato di non ricontrollare il dato prima di 3 mesi. Per ragioni di riproducibilità del dato, è altresì preferibile eseguire il dosaggio sempre presso lo stesso laboratorio, valorizzando non solo i valori assoluti dell'analita, ma anche il suo andamento nel tempo ⁽⁶⁾.

2.1.2 Scintigrafia totale corporea con ¹³¹I

La capacità di captare avidamente e selettivamente lo iodio da parte delle cellule follicolari tiroidee, mediante il sistema specifico di membrana (NIS), consente di ottenere delle scansioni corporee scintigrafiche affidabili nei confronti delle recidive di malattia (total body scan, TBS). Anche in questo caso, l'intensità della captazione e quindi l'intensità della rilevazione scintigrafica è dipendente dalla stimolazione tireotropinica, per cui l'esame viene eseguito con valori circolanti di TSH elevati, ottenibili mediante ipotiroidismo da sospensione oppure mediante somministrazione esogena di rh-TSH ⁽⁵⁻⁷⁾.

TBS in condizioni di ipotiroidismo da sospensione. La preparazione alla TBS a scopo diagnostico è sostanzialmente identica a quella eseguita prima del trattamento ablativo e prevede la sospensione della L-tiroxina per circa 4-5 settimane, così da ottenere ipotiroidismo con livelli endogeni di TSH superiori a circa 25-30 uU/ml. Generalmente, la TBS viene eseguita 48-72 ore dopo la somministrazione orale di 74-185 MBq (2-5 mCi) di ¹³¹I, mediante gamma camera a grande campo ^(5, 6). Dosi di radioattività superiori, pur aumentando la sensibilità diagnostica dell'esame, non sono indicate in quanto possono ridurre l'effetto terapeutico di una successiva dose terapeutica di radioiodio, per un effetto di 'stordimento' ('stunning') delle cellule tiroidee (86). Precauzioni da osservare sono l'esclusione di una eventuale gravidanza in atto e la preventiva astensione da alimenti o preparati farmacologici contenenti importanti quantità di iodio. Le immagini a 72 ore hanno migliore rapporto segnale/fondo e sono particolarmente utili per evidenziare localizzazioni a bassa captazione. Poiché la sensibilità della TBS è proporzionale all'attività di radioattività somministrata ⁽⁵⁾, nei casi in cui il sospetto di recidiva è elevato si può direttamente procedere alla somministrazione di una dose elevata, che ha già in prima battuta valenza diagnostica e terapeutica ⁽⁸⁷⁾.

TBS mediante TSH ricombinante (rhTSH). Rappresenta una importante innovazione degli ultimi anni, conseguente alla clonazione del gene della sub-

unità beta del TSH umano, nel 1988⁽⁸⁸⁾. L'impiego dell'rh-TSH consente di eseguire la TBS evitando al paziente il periodo di ipotiroidismo, che può essere mal tollerato soggettivamente e rischioso nei casi di concomitanti patologie cardiopolmonari⁽⁸⁹⁾. La somministrazione di TSH umano, prodotto con tecnica ricombinante, è infatti in grado di stimolare la produzione di HTG e, in minor misura, la captazione del radioiodio nel tessuto tiroideo residuo o nelle metastasi, in condizioni di eutiroidismo⁽⁹⁰⁾.

Il protocollo consigliato nella pratica clinica prevede la somministrazione di 2 fiale da 0.9 mg di rhTSH, per via intramuscolare, a distanza di 24 ore l'una dall'altra. La HTG viene dosata basalmente e 4-5 giorni dopo l'iniezione del farmaco. La dose diagnostica di radioiodio, standardizzata in 4 mCi (148 MBq), viene somministrata 24 ore dopo la seconda fiala di rhTSH, e la scintigrafia eseguita a distanza di 48 ore dalla somministrazione del ^{131}I ^(5, 6, 90).

L'rhTSH è stato testato *in vitro*^(91, 92) e *in vivo* mediante sperimentazioni cliniche multicentriche di fase III^(90, 93-95). In tutti gli studi clinici la qualità di vita, valutata mediante questionari specifici, è risultata nettamente migliore dopo rhTSH rispetto all'ipotiroidismo. I risultati di questi studi hanno dimostrato una notevole concordanza tra scintigrafia total body eseguita in sospensione o con rhTSH. Ulteriore dato di primaria importanza è stata l'osservazione di un netto miglioramento della sensibilità diagnostica della tireoglobulina circolante, rispetto a quanto osservato durante terapia soppressiva.

Nel corso degli ultimi anni, diversi studi hanno sempre più evidenziato che l'esecuzione della scansione scintigrafica dopo rhTSH aggiunge molto poco, in termini di sensibilità diagnostica, al dosaggio della HTG^(84, 85, 96), poiché generalmente risulta negativa in caso di HTG indosabile; peraltro, in un paziente con evidenza di malattia sulla base di alti livelli di HTG circolanti, è superfluo eseguire la scintigrafia diagnostica, essendo già indicate le dosi terapeutiche^(87, 97-99). Di conseguenza, l'orientamento delle principali linee guida è quello di condurre il follow-up senza eseguire sistematicamente la scintigrafia diagnostica dopo rhTSH^(5-7, 74, 100). L'esame rimane insostituibile in presenza in circolo di anti-TG, che inficiano la sensibilità diagnostica dell'HTG.

2.1.3. Ecografia ed esami radiologici tradizionali

L'ecografia del collo rappresenta un esame molto importante nel follow-up del tumore tiroideo, poiché le è oggi riconosciuta elevata sensibilità nell'individuazione delle recidive locoregionali e linfonodali^(101, 102). Nel caso delle adenopatie, la forma tondeggiante, l'assenza dell'ilo e la presenza di microcalcificazioni possono guidare l'operatore verso la corretta diagnosi. L'esame viene eseguito mediante sonde ad alta risoluzione (7,5 – 13 MHz) ed è particolarmente utile perché in grado di individuare delle recidive anche in presenza di valori normali di HTG e negatività scintigrafica. Viene generalmente raccomandata la sua esecuzione in tutti i pazienti con tumore differenziato ogni 6-12 mesi.

L'esame citologico mediante ago sottile (fine needle aspiration, FNA)^(6,7), con eventuale dosaggio della HTG sul liquido aspirato^(103, 104), può avere lo scopo

di confermare la natura neoplastica di una lesione, preventivamente individuata dall'ecografia.

Considerando la bassa sensibilità degli esami radiografici standard, gli esami complementari più utili sono costituiti da risonanza magnetica (**RM**) e tomografia computerizzata (**TC**), con l'accortezza di eseguire quest'ultima senza mezzo di contrasto, per evitare l'impregnazione iodica ⁽⁵⁻⁷⁾.

2.1.4. Scintigrafia con traccianti positivi e tomografia ad emissione di positroni (PET)

Nei casi in cui la tireoglobulina circolante elevata indica persistenza di malattia, in assenza di captazione del radioiodio alla scansione totale corporea, può nascere la necessità di localizzare i siti di malattia per mirare trattamenti convenzionali (chirurgia o radioterapia esterna), ancorché spesso a scopo palliativo.

Scintigrafia con ^{99m}Tc-Sestamibi. Poiché si tratta di un tracciante che si lega selettivamente alla matrice mitocondriale, tale metodica è stata proposta per l'individuazione delle neoplasie a cellule di Hurthle, anche se tutte le neoplasie differenziate hanno dimostrato di captare il radionuclide, sia pure in percentuale variabile ⁽¹⁰⁵⁾. Il protocollo di esecuzione prevede la somministrazione di 740 MBq (20 mCi) e scansioni 'total body' a 15 minuti dalla somministrazione ⁽⁵⁾. Questa metodica è impiegata per l'identificazione delle recidive di malattia e sembra particolarmente sensibile per quanto riguarda le localizzazioni linfonodali a minor grado di differenziazione, non più iodo-captanti ⁽¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾.

Tomografia ad emissione di positroni con 18 fluorodessiglucosio (¹⁸FDG-PET). La captazione del ¹⁸FDG è aspecifica ma caratterizza molte neoplasie tiroidee ed è più frequente in caso di sdifferenziazione del tumore. L'esame viene eseguito con acquisizioni del tracciante a 40-45 minuti, dopo somministrazione di 370 MBq di tracciante ⁽⁵⁾. L'esame è utile nel follow-up, soprattutto in caso di elevazione dell'HTG con 131-I TBS negativa ⁽¹⁰⁹⁾, e la sensibilità sembra aumentare se l'esecuzione avviene in condizioni di ipotiroidismo ⁽¹⁰⁸⁾. La negatività di captazione di ¹³¹I, con captazione alla FDG-PET, è considerata un evento prognosticamente negativo ⁽¹¹⁰⁻¹¹¹⁾.

2.2. MODALITA' GENERALE DI CONDUZIONE DEL FOLLOW-UP

A prescindere dall'orientamento più o meno aggressivo dei singoli centri, l'elemento clinico fondamentale per la scelta del tipo di follow-up è la stratificazione dei pazienti in sottogruppi a diverso rischio di recidiva ⁽⁵⁻⁷⁾. I soggetti a basso rischio possono essere sottoposti ad un follow-up meno aggressivo e condurre una terapia con L-tiroxina di tipo sostitutivo piuttosto che di tipo TSH-soppressivo.

I principali parametri da prendere in considerazione per la stima del rischio nei singoli pazienti sono l'istotipo, la stadiazione, l'età ed i segni biochimico-strumentali di persistenza di malattia (HTG, HTG basale e dopo rhTSH, scintigrafia o ecografia positive).

Istotipo. All'interno degli istotipi principali follicolare e papillare, vi sono

delle sottovarianti associate ad una prognosi meno favorevole, che vengono di seguito elencate. Per l'istotipo papillare: variante a cellule alte; variante a cellule colonnari; variante sclerosante diffusa. Per l'istotipo follicolare: varianti follicolari scarsamente differenziate (carcinomi insulari); carcinomi ampiamente invasivi; carcinomi a cellule di Hurthle.

Stadiazione. Nel tempo, sono stati adottati diversi sistemi di stadiazione ^(13,41,113-118), ma il sistema più diffusamente utilizzato in ambito clinico è il TNM (AJCC/UICC TNM staging), la cui ultima revisione è stata pubblicata nel 2002 (Tabella 1) ⁽¹¹⁷⁾. Il valore prognostico dell'ultima revisione trova conferma mediante un recente studio retrospettivo, che evidenzia come sia in grado di predire con maggiore accuratezza l'evoluzione clinica delle neoplasie differenziate con estensione extratiroidea ⁽¹¹⁸⁾.

La classificazione TNM può essere clinica (cTNM), anatomo-patologica (pTNM) o di ristadiazione post-trattamento (rTNM). Nella tabella 1 si vede come l'età, inferiore o superiore a 45 anni, costituisca un fattore fondamentale per l'attribuzione della classe di rischio

Tabella 1. Stadiazione TNM del carcinoma della tiroide, 6° edizione, 2002 (117)

Tumore primitivo

- T0** – Nessuna evidenza di tumore primitivo
T1 – Tumore di diametro inferiore a 2 cm, intratiroideo
(Supplemento alla 6a ed.: **T1a**, tumore di diametro inferiore/uguale a 1 cm;
T1b, tumore 1-2 cm)
T2 – tumore di diametro di 2-4 cm, intratiroideo
T3 – tumore di diametro superiore a 4 cm, intratiroideo oppure qualsiasi tumore con minima estensione extratiroidea (es. estensione ai tessuti molli o al muscolo sternocleidomastoideo)
T4a – tumore di qualsiasi dimensione che si estende oltre la capsula tiroidea e invade i tessuti molli sottocutanei, la laringe, la trachea, l'esofago o il nervo ricorrente
T4b – tumore che invade la fascia prevertebrale o infiltra la carotide interna o i vasi mediastinici.
Tutti i tumori anaplastici sono classificati T4
T4a – Carcinoma anaplastico intratiroideo – chirurgicamente reseccabile
T4b – Carcinoma anaplastico con estensione extratiroidea – chirurgicamente non reseccabile

Linfonodi locoregionali: del compartimento centrale, laterocervicali e del mediastino superiore

- NX** – linfonodi regionali non valutabili
N0 – assenza di metastasi linfonodali
N1 – metastasi ai linfonodi regionali
N1a – metastasi ai linfonodi del livello VI (pretracheali, paratracheali and prelarin-gei/Delfiani)
N1b – metastasi laterocervicali monolaterali, bilaterali o controlaterali; metastasi mediastino superiore

Metastasi a distanza

- MX** – metastasi a distanza non valutabili
M0 – assenza di metastasi a distanza
M1 – presenza di metastasi a distanza
-

STADIAZIONE

Viene raccomandata la stadiazione a gruppi separati per i carcinomi papillare/follicolare, midollare e anaplastico (indiff.)

Papillare o follicolare di età inferiore a 45 anni

Stadio I	Ogni T	Ogni N	M0
Stadio II	Ogni T	Ogni N	M1

Papillare o follicolare di età uguale o superiore a 45 anni

Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3	N0	M0
Stadio IV A	T1	N1a	M0
	T2	N1a	M0
	T3	N1a	M0
	T4a	N0	M0
	T4a	N1a	M0
	T1	N1b	M0
	T2	N1b	M0
Stadio IV B	T3	N1b	M0
	T4a	N1b	M0
Stadio IV B	T4b	Any N	M0
Stadio IV C	Any T	Any N	M1

Si descriveranno di seguito le modalità di conduzione del follow-up nei diversi gruppi di pazienti.

A prescindere dalla classe di rischio, è pratica comune in tutti i pazienti l'esecuzione annuale di HTG, anti-TG, (FT3), FT4, TSH e dell'ecografia del collo, che rappresentano esami semplici, non invasivi, di basso costo e di elevata sensibilità diagnostica.

1. Pazienti a rischio di recidiva molto basso: (pT1 < 1cm N0 M0) (6), generalmente non sottoposti a trattamento radio-ablativo del residuo, trattati con interventi parziali (lobectomia e tiroidectomia subtotale) oppure con tiroidectomia totale/subtotale.

Non si ritiene necessario un trattamento con tiroxina a dosi soppressive: è pratica comune utilizzare dosi sostitutive o sub-soppressive, mantenendo il TSH ai limiti inferiori della norma, tra 0,5 e 1 uU/ml secondo le linee guida europee ⁽⁶⁾ o tra 0,3 e 2 uU/ml secondo le linee guida americane ⁽⁷⁾.

Viene consigliato di eseguire almeno ogni anno (FT3), FT4, TSH, HTG, anti-TG ed ecografia cervicale. La sensibilità diagnostica del dosaggio dell'HTG è inferiore rispetto al protocollo radicale, ma l'esame si ritiene comunque utile ai fini clinici.

2. Pazienti a rischio di recidiva medio-basso (pT1 > 1cm N0 M0; pT2 N0 M0; pT1 multifocale N0 M0) ⁽⁶⁾, sottoposti a trattamento radio-ablativo del residuo, senza evidenza biochimico-strumentale di malattia.

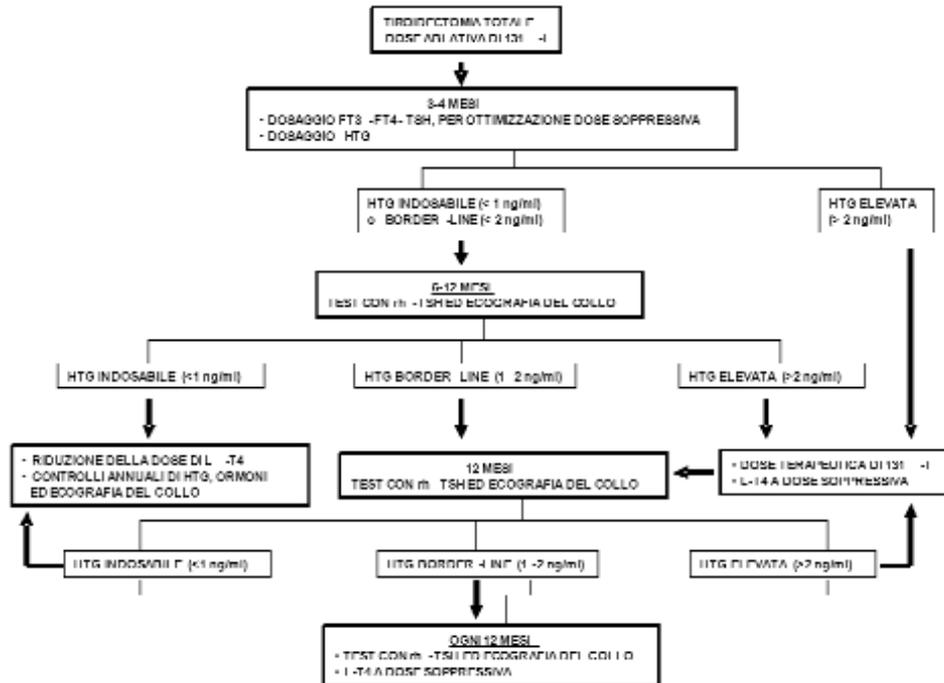
Per questa categoria di pazienti, il rischio di recidiva viene considerato <1% a 10 anni ⁽⁶⁾. Il trattamento con L-tiroxina viene inizialmente condotto a dosi TSH-soppressive (TSH<0,1 uU/ml), da riportare a dosi sostitutive/sub-soppressive secondo i parametri sopra descritti dopo alcuni mesi, non appena venga confermata l'assenza di malattia ^(6,7).

- In caso di HTG > 2 ng/ml(valore che può variare per i diversi laboratori) ⁽⁶⁾, si propone una ulteriore dose terapeutica di radioiodio, con finalità anche diagnostica (elevata sensibilità della scintigrafia TB con dosi elevate di ¹³¹I). In caso di assenza di captazioni extratiroidiche, si programma test con rhTSH a distanza di 6-12 mesi dal trattamento. Se negativo, vengono eseguiti controlli annuali di ormoni, HTG e anti-TG, unitamente all'ecografia. Precauzionalmente, un ulteriore test con rhTSH può essere riprogrammato entro 3-5 anni.

- In caso di HTG non dosabile oppure dosabile a valori compresi tra 1 e 2 ng/ml (valori che possono variare per i diversi laboratori) ⁽⁶⁾, viene eseguito test con rhTSH a 6-12 mesi dall'ablazione. L'elevazione dell'HTG dopo stimolo sopra i 2 ng/ml comporta la somministrazione di una dose terapeutica di radioiodio. Se l'HTG è compreso tra 1 e 2 ng/ml, viene consigliato di ripetere il test con rh-TSH ad un anno. Se l'HTG è indosabile dopo rhTSH (circa l'80% dei casi), si propone follow-up annuale con (FT3), FT4, TSH, HTG e anti-TG, oltre alla consueta ecografia cervicale.

In figura 1 è riportato l'algoritmo consigliato dalle linee guida europee ⁽⁶⁾ per la conduzione del follow-up dopo il trattamento iniziale chirurgico e radiometabolico.

Figura 1. Algoritmo del follow-up, consigliato dopo il trattamento iniziale (6).



3. Pazienti ad alto rischio di recidiva (pT3-4 oppure N1 oppure M1) (7), già sottoposti a terapia radiometabolica, in apparente remissione (HTG e scintigrafia negative).

Il trattamento con L-tiroxina è a dosi TSH-soppressive (TSH<0,1 uU/ml) per 3-5 anni secondo le linee guida europee(6), per 5-10 anni secondo le linee guida americane (7), quindi si passa ai dosaggi sostitutivi/sub-soppressivi in caso di documentata assenza di malattia..

Il protocollo di valutazione periodica ricalca quello descritto per la classe a rischio medio-basso: dosaggio annuale di HTG, basale ed eventualmente stimolata da rhTSH + ecografia cervicale. In caso di recidiva, viene somministrata una dose terapeutica di radioiodio, che potrà essere ripetuta ogni 6-12 mesi, fino a negatività scintigrafica e indosabilità della HTG.

Vengono generalmente eseguiti esami di immagine mirati (ecografia/FNA/dosaggio HTG su liquido aspirato, Rx, TC, RM, scintigrafie a traccianti positivi), finalizzati a individuare le metastasi e a definirne le caratte-

ristiche anatomiche, allo scopo di stabilire l'indicazione a trattamenti aggiuntivi, non ultima l'exeresi chirurgica, come si vedrà nella successiva trattazione.

4. Pazienti con segni di malattia persistente.

Eseguite le somministrazioni periodiche di radioiodio terapeutico ed espletati i trattamenti complementari, si mantiene la terapia con L-tiroxina a dosaggio soppressivo, con TSH < 0,1 uU/ml ^(6,7).

2.3. GESTIONE CLINICA IN CASO DI PERSISTENZA E RECIDIVA DI MALATTIA, IN SEDE LOCO-REGIONALE

La persistenza o la recidiva di malattia in sede locale è rilevabile nel 5-20% dei pazienti con tumore differenziato ^(119, 120) (11 % in un'ampia casistica italiana) ⁽¹²⁰⁾ e può coinvolgere il letto tiroideo, i linfonodi regionali, i tessuti molli o gli organi adiacenti. La malattia locoregionale è più frequente in caso di istotipo aggressivo e nei casi non sottoposti a trattamento radicale chirurgico/radiometabolico. La sopravvivenza complessiva dei pazienti con recidiva locale, sottoposti a trattamento chirurgico, è stata stimata intorno al 60% a 10 anni ⁽¹²¹⁾.

Recidive locali. Rappresentano circa il 20% di tutte le recidive locoregionali ⁽¹²⁰⁾. Si tratta soprattutto di neoplasie aggressive, con incompleta resezione chirurgica. In caso di massa iodio-captante, vi è indicazione alla radioterapia iodio-metabolica. Tuttavia, dimensioni della massa superiori a 1-2 cm richiedono, laddove è tecnicamente possibile, una preventiva resezione chirurgica. In caso di neoplasie non captanti il radionuclide, la scelta è necessariamente chirurgica, eventualmente seguita da trattamento radiante esterno ^(6,7).

Recidive linfonodali. Rappresentano il 60-75 % di tutte le recidive nella regione cervicale ⁽¹²⁰⁾. Interessano generalmente i livelli VI (compartimento centrale), II, III, IV (compartimenti laterali) e V (compartimento del triangolo posteriore). Più raro, ma comunque possibile, l'interessamento della regione retrofaringea e mediastinica.

Dal punto di vista diagnostico, acquisisce particolare rilevanza l'ecografia. Infatti, le localizzazioni linfonodali di piccole dimensioni possono non essere rilevate dagli esami scintigrafici ed essere addirittura presenti in caso di negatività della HTG basale o stimolata da rhTSH ^(101, 102). L'FNA, eventualmente supportato dal dosaggio dell'HTG su liquido di lavaggio del campione aspirato ^(6,7,103, 104), può confermare la diagnosi.

Il trattamento può essere chirurgico o radiometabolico, dal momento che le dosi terapeutiche possono aumentare la probabilità di captazione del radionuclide ⁽⁵⁻⁷⁾. La chirurgia può essere indicata già in prima battuta, in caso di localizzazioni multiple o di grosse dimensioni ^(6,7): in tal caso è generalmente consigliato l'intervento di svuotamento del compartimento centrale e la dissezione funzionale orientata sul compartimento laterale ^(32, 33, 122).

Recidive nei tessuti molli (connettivo cervicale, vasi, muscoli, nervi) e nelle vie aereo-digestive. Rappresentano meno del 10% delle recidive locali e si tratta di neoplasie molto aggressive ⁽¹²⁰⁾. Laddove sia tecnicamente possibile, è

selettivamente indicata la resezione chirurgica della massa, preventivamente identificata mediante gli esami strumentali e di immagine (TC, RMN, esofago-gastroscofia, tracheo-bronco fibroscopia) ^(123, 124). La radioterapia esterna viene generalmente associata agli interventi con asportazione completa della massa, ma non è chiaro quale ne sia l'impatto prognostico.

A scopo palliativo, si rende talora necessario eseguire interventi demolitivi di resezione delle vie aeree e digestive invase dalla neoplasia ^(125, 126), se necessario associando tracheostomia e/o gastrostomia, che possono talora consentire una accettabile qualità di vita al paziente.

2.4 GESTIONE CLINICA IN CASO DI METASTASI A DISTANZA.

E' stato stimato che il 10-15% dei pazienti con carcinoma differenziato sviluppa metastasi a distanza, che interessano con maggiore frequenza i polmoni e l'osso, più raramente fegato, cervello, cute ed altri organi ⁽¹²⁷⁾. In circa la metà dei casi, le localizzazioni a distanza sono presenti al momento della diagnosi; nei rimanenti casi, la diagnosi avviene più frequentemente nei primi anni, ma una buona percentuale (circa il 15%) viene riscontrata oltre i 10 anni di malattia ⁽¹²⁸⁾.

A differenza di molte altre neoplasie epiteliali, la presenza di metastasi a distanza si associa frequentemente con un decorso indolente e con lunghe sopravvivenze ⁽¹²⁹⁾. I fattori prognostici da considerare in caso di metastasi a distanza sono molteplici ed includono l'istotipo, lo stadio, l'età, la localizzazione, il volume e il numero di metastasi ^(112-118, 127, 128). E' quindi ampiamente giustificato un approccio clinico multidisciplinare, individualizzato sul singolo paziente, finalizzato alla remissione clinica ed al prolungamento della sopravvivenza.

In linea generale, poiché almeno 2/3 dei casi riguardano metastasi captanti il ^{131}I , la terapia radiometabolica rappresenta l'approccio più comune e meno invasivo. Una guarigione completa si osserva nel 30-50% dei casi ⁽¹²⁷⁾: l'efficacia terapeutica del radioiodio è maggiore in caso di micrometastasi, mentre difficilmente si può ottenere la completa eradicazione delle localizzazioni macroscopiche della neoplasia. Di conseguenza, un approccio chirurgico preventivo deve essere sempre tenuto in considerazione nel caso di metastasi isolate e di grosse dimensioni. La risposta alla terapia chirurgica e radiometabolica è stata associata ad aumento della sopravvivenza ^(7,128, 130-135). Il numero di trattamenti, la dose da somministrare e l'intervallo tra le dosi si stabiliscono empiricamente. In genere vengono consigliate dosi di 3,7-7,4 GBq (100-200 mCi), da ripetere ogni 4-12 mesi per i primi 2 anni, quindi a intervalli più lunghi (6, 7). L'impiego del litio in combinazione con il ^{131}I può potenziare l'effetto della radioterapia metabolica, essendo in grado di inibire il rilascio del radionuclide, aumentando la dose sul bersaglio ^(136, 137).

Trattamenti alternativi, quali la radioterapia esterna e la chemioterapia anti-blastica, rappresentano alternative di seconda scelta, con finalità generalmente palliativa. In particolare, l'impiego dei citostatici è limitato dalla scarsa efficacia, generalmente non superiore al 20-25% di risposte parziali, con schemi general-

mente comprendenti antracicline⁽¹³⁸⁾. Merita conferma la segnalazione di un miglioramento delle risposte cliniche in caso di chemioterapia associata ad ipotiroidismo da sospensione⁽¹³⁹⁾.

Metastasi polmonari. Sono le localizzazioni in assoluto più frequenti. Due casistiche cumulative italiana e francese, comprendenti 526 pazienti, le hanno rilevate nel 63% dei casi (57% isolate e 16% associate a MTS ossee). Sono più frequenti nei pazienti giovani o in età pediatrica e in caso di istotipo papillare, preferenzialmente nelle varianti a cellule alte e colonnari⁽¹²⁷⁾.

I migliori risultati in seguito a radioterapia metabolica si ottengono nel sottogruppo con micrometastasi, per il quale viene consigliato di procedere con dosi ripetute fino a remissione o a mancata captazione⁽⁵⁾. Teoricamente non vi è un limite massimo di dose cumulativa, ma generalmente la remissione si ottiene con dosi inferiori a 22 GBq (600 mCi)⁽⁶⁾; oltre tale dosaggio, il proseguimento della terapia deve essere considerato sul singolo paziente. La fibrosi polmonare è una possibile, rara complicanza della terapia con radioiodio con elevate dosi cumulative, in caso di metastasi diffuse⁽⁷⁾. In caso di macrometastasi, anche radiocaptanti, la prognosi è meno favorevole e quindi deve essere considerata la resezione chirurgica, nel caso di metastasi isolate. Altre opzioni terapeutiche, quali la radioterapia esterna e il trattamento laser endobronchiale hanno finalità palliativa e possono essere proposte in casi particolari⁽⁷⁾.

Metastasi ossee. Sono più frequenti allo scheletro assiale (colonna e bacino) e almeno in 1/3 dei casi rappresentano localizzazioni isolate. Prediligono l'età adulta/avanzata e sono frequentemente associate all'istotipo follicolare^(27, 128).

Il trattamento delle metastasi isolate, laddove la sede anatomica lo consente, è elettivamente chirurgico, in associazione al radioiodio (se radiocaptanti) o alla radioterapia esterna^(130, 133). Tale approccio consente una buona risposta in termini di sopravvivenza, soprattutto nei soggetti di età inferiore a 45 anni. In caso di metastasi multiple o diffuse, la radioterapia metabolica rappresenta l'opzione di scelta.

Laddove si prospetta un possibile iniziale peggioramento clinico, conseguente alla reazione flogistica locale post-radioiodio (localizzazioni rachidee o craniche), viene consigliato il preventivo impiego di steroidi o radioterapia esterna, al fine di limitarne gli effetti⁽¹⁴⁰⁾.

Trattamenti palliativi, con finalità esclusivamente sintomatica, sono l'ablazione con radiofrequenze e con etanolo^(141, 142), la chemio-embolizzazione arteriosa (143), l'infusione di bis-fosfonati⁽¹⁴⁴⁾, la radioterapia metabolica con Stronzio o Samario (145), la cementoplastica⁽⁶⁾.

Metastasi encefaliche. Sono relativamente rare e si osservano prevalentemente in età avanzata⁽²⁷⁾. Sono associate a prognosi negativa e vi sono pochi dati che dimostrano l'efficacia del radioiodio, nei casi che captano il radionuclide. Il trattamento è elettivamente chirurgico o radiante esterno^(131, 146). In caso di metastasi captanti il ¹³¹I, il trattamento radiometabolico è indicato, ma deve essere preceduto da radioterapia esterna e da terapia steroidea, per minimizzare l'effetto 'flogistico' acuto del radioiodio⁽⁷⁾.

In conclusione, il carcinoma della tiroide con metastasi a distanza è suscettibile di trattamento integrato mediante chirurgia, radioterapia iodio-metabolica, radioterapia esterna e L-tiroxina. Una buona percentuale di pazienti, pari a circa un terzo, raggiunge una remissione completa (assenza di malattia strumentalmente obiettivabile e HTG circolante indosabile). Nella restante parte dei pazienti, spesso si ottiene una stabilizzazione di malattia o una buona palliazione, che consentono talora lunghe sopravvivenze e una accettabile qualità di vita. E' quindi fortemente raccomandato, nei pazienti affetti da tale patologia, un follow-up adeguato, calibrato in relazione ai fattori prognostici, che consenta la diagnosi precoce della progressione di malattia.

Riassunto

I tumori differenziati della tiroide (CDT) comprendono il carcinoma papillare e il carcinoma follicolare della tiroide con le loro varianti. Comprendono circa l'80-90% dei tumori maligni della tiroide, che rappresentano circa l'1% dei tumori umani. I CDT sono neoplasie a basso grado di malignità, efficacemente curabili, spesso guaribili e comunque associati a lunga sopravvivenza. Recentemente, nel 2006, l'European Thyroid Association (ETA) e l'American Thyroid Association (ATA) hanno pubblicato in maniera indipendente le linee guida per la gestione dei tumori tiroidei differenziati, mediante la partecipazione dei principali centri, rispettivamente Europei e Americani. In questo capitolo vengono discusse le linee essenziali del trattamento iniziale dei CDT e del successivo follow-up, utilizzando come riferimento prevalente le suddette linee guida. Una volta posta la diagnosi di neoplasia o sospetta neoplasia mediante l'esame citologico con ago sottile, l'esame obiettivo ed ecografico del collo hanno la funzione di indicare al chirurgo l'estensione locoregionale della malattia. L'intervento di scelta nella grande maggioranza dei pazienti è la tiroidectomia totale o 'quasi totale', che consente un approccio multidisciplinare di tipo radicale, mediante trattamento adiuvante con dosi postoperatorie ablativo di radioiodio. Alcune scuole hanno suggerito un approccio più conservativo, mediante loboistmectomia totale non seguita da radioterapia metabolica, qualora i fattori prognostici indichino una neoplasia a basso rischio di recidiva: la tipologia del paziente a basso rischio è quella di un istotipo papillare ben differenziato monocentrico, di diametro < 1 cm, in pazienti di età inferiore a 40-45 anni. Il trattamento ablativo con radioiodio, parte integrante nell'approccio radicale, consiste nella distruzione attinica del tessuto tiroideo normale residuo, dopo intervento di tiroidectomia totale o 'quasi totale'. L'influenza della ablazione radiometabolica post-chirurgica sulla prognosi è molto dibattuta, ma numerosi studi retrospettivi hanno descritto una significativa riduzione delle recidive di malattia e/o della mortalità tumore specifica. La stratificazione dei pazienti in classi di rischio può guidare gli operatori nella selezione dei pazienti da avviare alla radioterapia ablativa. Il trattamento con radioiodio deve essere effettuato con valori circolanti di TSH elevati, almeno superiori a 25-30 uU/ml, per favorire l'incorporazione del radionuclide nelle cellule tiroidee sane e neoplastiche. Generalmente si ricorre a una stimolazione con TSH endogeno, mediante una condizione di transitorio ipotiroidismo, oppure può essere eseguita con TSH esogeno, mediante l'impiego di TSH umano ricombinante (rhTSH). L'indicazione terapeutica per l'rhTSH è stata recentemente approvata in Europa, ma non ancora in America. La radioterapia metabolica è seguita dalla somministrazione di L-tiroxina, che è diventata parte integrante della strategia terapeutica del tumore della tiroide con finalità non solo sostitutiva, ma anche rivolta ad impedire o rallentare la crescita di eventuali foci tumorali. La modalità di conduzione del follow-up del carcinoma differenziato della tiroide è oggetto di controversie e può differire significativamente nei diversi centri. Esistono modalità diagnostiche

specifiche e sensibili per la localizzazione delle recidive locoregionali o delle metastasi a distanza, quali il dosaggio della tireoglobulina circolante e la scintigrafia totale corporea con ^{131}I . La stratificazione del rischio diventa essenziale per la scelta delle modalità di conduzione del follow-up, che può essere più o meno intensivo, e quindi più o meno impegnativo e costoso. Il dosaggio della tireoglobulina circolante, nei pazienti sottoposti a chirurgia e radioiodio, rappresenta un indice specifico e sensibile di persistenza o recidiva della malattia neoplastica. La sua sensibilità diagnostica nei confronti di una recidiva sarà molto maggiore se il dosaggio è eseguito con livelli circolanti elevati di TSH, come si ottiene in condizioni di ipotiroidismo oppure dopo somministrazione esogena di rh-TSH. In particolare, è diventato ormai routinario l'impiego dell'rhTSH a distanza di 6-12 mesi dopo la prima terapia radiometabolica, per collocare il paziente in una precisa fascia di rischio che consenta di pianificare l'intensità del successivo follow-up. Per quanto riguarda le metodiche diagnostiche di ricerca delle recidive cervicali, deve essere segnalato il ruolo emergente dell'ecografia che, in quanto esame economico e non invasivo, fa ormai parte della gestione routinaria di questi pazienti. Vengono infine discusse le modalità terapeutiche di trattamento della malattia metastatica, che si avvale oltre che della radioiodioterapia metabolica, di trattamenti mirati per la gestione palliativa delle localizzazioni a distanza.

Abstract

DIFFERENTIATED THYROID CANCER: MANAGEMENT, TREATMENT AND FOLLOW-UP.

Differentiated thyroid cancer (DTC), which includes papillary and follicular cancer, comprises the vast majority (about 90%) of malignant thyroid tumors (1% of all human malignancy). As a whole, DTC are associated with good prognosis and long survival. Recently, in 2006, both the European Thyroid Association (ETA) and the American Thyroid Association (ATA) independently reported consensus guidelines for management of DTC. In this paper, we mostly rely on these guidelines to outline diagnosis, treatment and follow-up of DTC. Diagnosis is largely based on clinical picture, neck ultrasonography and fine needle aspiration biopsy (FNAB). The standard surgical treatment for most patients is total or 'near-total' thyroidectomy; the radical approach includes post-surgical radioiodine ablation, which facilitates adequate follow-up and may improve prognosis, when considering that some studies reported prolonged survival and significant reduction of relapses. Conservative approach can be accepted for solitary well differentiated papillary cancer less than 1 cm in diameter, with no evidence for nodal or distant metastases, in patients less than 40-45 years old: these patients may be operated on by lobectomy, without post-surgery ablative radioiodine. Risk stratification has to be considered to select patients for ablative radioiodine. Thyroid ablation refers to the post-surgical administration of ^{131}I , whose aim is to destroy any thyroid residue in the thyroid bed. Serum TSH should be measured prior to ^{131}I administration and should be above an empirically determined level of 25-30 IU/ml. Adequate TSH stimulation can be obtained by means of thyroid hormone withdrawal and consequent hypothyroidism, or administration of recombinant human TSH (rhTSH), with the patient continuing thyroxine replacement. Therapeutical use of rhTSH has been approved only in European Countries. The role of TSH-suppressive therapy after initial treatment is twofold: the first aim is to correct the hypothyroidism using a dosage appropriate to achieve normal blood levels of thyroid hormone; the second aim is to inhibit the TSH-dependent growth of residual cancer cells by decreasing the serum TSH level to <0.1 IU/ml. The follow-up of DTC has been matter of controversy and can be mildly different in the worldwide thyroid cancer centers. To date, circulating Thyroglobulin (HTG) and total body ^{131}I scintiscan are commonly accepted as specific and sensitive diagnostic tools to manage DTC patients. HTG sensitivity improves if TSH-stimulated, by means of thyroxine withdrawal or rhTSH administration. The latter has been increasingly accepted as routine use after 6-12 months following radioiodine ablation, in order to obtain risk stratification and titrate the intensity of follow-up. In the last years, neck ultrasonography emerged as a sensitive tool to periodically assess lymph node chains as well as the thyroid bed. Finally, radioiodine treatment and palliation of advanced disease will be briefly discuss.

Bibliografia

- 1 Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, MacFarlane GJ: The epidemiology of thyroid carcinoma., *Crit Rev Oncogenesis*. 4:25,1993.
- 2 Guidelines for the Management of Thyroid Cancer in Adults. Ed. Publication Unit of the Royal College of Physicians. London: British Thyroid Association and Royal College of Physicians, 2002.
- 3 Rodrigues FJC, Limbert ES, Marques AP, Santos AP, Lopes C, Rodrigues E, Borges F, Carrilho FM, de Castro JJ, Neto JMA, Salgado L & Oliveira MJ. Thyroid Study Group. Protocol for the treatment and follow-up of differentiated follicular thyroid carcinomas. *Portuguese Medical Minutes*, 18, 2005.
- 4 Van De Velde CJH, Hamming JF, Goslings BM, Schelfout LJD, Clark OH, Smeds A, Bruining HA, Krenning P & Cady B. Report of the consensus development conference on the management of differentiated thyroid cancer in The Netherlands., *Eur J Cancer Clin Oncol*, 24:287-292, 1988
- 5 Trattamento e Follow-up del Carcinoma Tiroideo Differenziato della Tiroide. Linee Guida SIE-AIMN-AIFM, pp 1-75, 2004.
- 6 Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce: European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium., *Eur J Endocrinol*, 154: 787-803, 2006.
- 7 Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer., *Thyroid*, 16 (2), 1-33, 2006.
- 8 Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastases: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 28 498-501, 2004.
- 9 Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol*, 29:4-10, 1998
- 10 Doherty GM, Skogseid BM(eds) *Surgical Endocrinology*. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, 2001.
- 11 Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med*, 49: 418-428,1994.
- 12 Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Le JE, Evans DB. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. *Surgery*, 130 921-930, 2001.
- 13 Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR & Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 114: 1050-1058, 1993.
- 14 Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA & Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*, 124 958-966, 1998.
- 15 Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, Shah JP, Fremgen AM, Stewart AK & Holzer S. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the United States during 1996. *Cancer*, 89: 202-217 , 2000.
- 16 Machens A, Holzhausen HJ & Dralle H. The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* , 103: 2269-2273, 2005.
- 17 Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Truman C, Sparling YH, Wartofsky L, Sessions RB & Ringel MD. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 126: 309-312, 2000
- 18 Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid*, 11: 877-881, 2001.
- 19 Machens A, Hinze R, Lautenschlager C, Thomusch O, Dralle H. Prophylactic completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: prediction of extrathyroidal soft tissue infiltrates. *Thyroid*, 11: 381-384, 2001.

- 20 Schroeder DM, Chambors A, France DL: Operative strategy of thyroid cancer: is total thyroidectomy worth the price?, *Cancer*, 58: 2320-2328, 1985.
- 21 Rossi RL, Cady B, Silverman ML, Wool MS, Remine SG, Hodge MB, Salzman FA. Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma., *World J Surg*, 10: 612-622, 1986.
- 22 Simpson PR. Frozen section? Just do it., *Am J Clin Pathol*, 112: 124-126, 1998.
- 23 Brooks AD, Shaha AR, Du Mornay W, Huvos AG, Zakowski M, Brennan MF, Shah J. Role of fine needle aspiration biopsy and frozen section analysis in the surgical management of thyroid tumors., *Ann Surg Oncol*, 8: 92-100, 2001.
- 24 Mulcahy MM, Cohen JJ, Anderson PE, Ditamasso J, Schmidt W: Relative accuracy of fine needle aspiration and frozen section in the diagnosis of well-differentiated thyroid cancer., *Laryngoscope*, 108: 494-496, 2001.
- 25 Caraci P, Aversa S, Mussa A, Pancani G, Ondolo C, Conticello S. Role of fine needle aspiration biopsy and frozen-section evaluation in the surgical management of thyroid nodules., *Br J Surg*, 89: 797-801, 2002.
- 26 Hamburger JJ, Hamburger SW: Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules., *Surgery*, 98: 307-312, 1985.
- 27 De May RM: Frozen section of thyroid? Just say no., *Am J Pathol*, 110: 423-424, 1998.
- 28 Scheumann GF, Giulio O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H 1994 Prognostic significance and surgical management-of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid Cancer. *World J Surg* 18:559-568.
- 29 Tisell LE, Nilsson B, Moine J, Hansson G, Fjalling M, Jansson S, Wingren U. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer' after surgical microdissection. *World J Surg*, 20:854-859, 1996.
- 30 Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: Biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am*, 5:43-63, 1996
- 31 Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Momo BS, Sherman Si, Vassilopoulou-Sellin R, Lee JE, Evans DB Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 134: 946-955, 2003.
- 32 Kupferman ME, Patterson DM., Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope*, 114: 403-406, 2004.
- 33 Goropoulos A, Karamoshos K, Christodoulou A, Ntitsias T, Paulou K, Samaras A, Xirou P, Efstratiou I. Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 28:1275-1281, 2004.
- 34 Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Sanchez Franco F, Smit J, Wiersinga W. Post surgical use of radioiodine (I-131) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation. A consensus report., *Eur J Endocrinol*, 153 651-659, 2005.
- 35 Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 75: 714-720, 1992.
- 36 Mazzaferri EL, Young RL, Oertel JE, Kemmerer WY, Page CP. Papillary thyroid carcinoma: the impact of therapy in 576 patients. *Medicine (Baltimore)*, 56: 171-196, 1977.
- 37 DeGroot LI, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 71: 414-424, 1990.
- 38 Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: a systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 89: 3668-3676, 2004.
- 39 Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, Bigos ST, Brierly J, Cooper D, Haugen B, Hay I, Hertzberg V, Klein I, Klein H, Ladenson P, Nishiyama R, Ross D, Sherman S, Maxon HR. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med*, 129: 622-627, 1998.
- 40 Mazzaferri EL, Jhiang SM. Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc*. 106: 151-170, 1994.

- 41 Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Mauver MS, McIver B, Millan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JA. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444-consecutively treated patients. *World J Surg*, 26:879-885, 2000.
- 42 Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg*, 133:419-425, 1998.
- 43 Kim S, Wei IP, Braveman JM, Brams DM. Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg*, 139:390-394, 2004.
- 44 Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985-1995. *Cancer* 83:2638-2648, 1998.
- 45 Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol* 50:799-807, 1977.
- 46 Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J. Influence of triiodothyronine withdrawal time on ¹³¹I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 50:734-739, 1980.
- 47 Schneider AB, Line B, Goldman M, Robbins J. Sequential serum thyroglobulin determinations, ¹³¹I scans, and ¹³¹I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 53:1199-1206, 1981.
- 48 Grigsby PW, Siegel BA, Bekker S, Clutter WE, Moley IF. Preparation of patients with thyroid cancer for ¹³¹I scintigraphy or therapy by 1-3 weeks of thyroxine discontinuation. *J Nucl Med*, 45:567-570, 2004.
- 49 Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, Ghossein R, Tuttle RM. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *Journal of Nuclear Medicine*, 43: 1482-1488, 2002.
- 50 Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haughen B, Corone C, Molinaro E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulloux S, Ricard M, Yoo J, Busaidy NL, Delpassand E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M & Reiners C. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 926-932, 2006.
- 51 Mernagh P, Campbell S, Dietlein M, Luster M, Mazzaferri E, Weston AR. Cost-effectiveness of using recombinant human TSH prior to radioiodine ablation for thyroid cancer, compared with treating patients in hypothyroid state: the German perspective. *Eur J Endocrinol*, 155 (3): 405-414, 2006.
- 52 Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, Romijn JA & Smit JW. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxford)* 58: 428-435, 2003.
- 53 Park HM, Park YH & Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. *Thyroid* 7: 277-280, 1997.
- 54 Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, McMenemin RM & Reed NS. Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic I-131 and I-123. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29: 783-788, 2002.
- 55 Rosario PW, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA. Efficacy of low and high ¹³¹I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. *Nucl Med Commun*, 25:1077-1081, 2004.
- 56 Bal C, Padhy AK, Jana S, Pant GS, Basu AK. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of ¹³¹I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*, 77:2574-2580, 1996.
- 57 Creutzig H. High or low dose radioiodine ablation of thyroid remnants? *Eur J Nucl Med* 12:500-502, 1987.
- 58 Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 32:252-254, 1991.
- 59 Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and ¹³¹I dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (oxf)* 52:765-773, 2000.
- 60 Dunhill TP. Surgery of the thyroid gland (The Lettosomian Lectures), *Br Med J*, 1: 460-461, 1937.

- 61 Balme HW. Metastatic carcinoma of the thyroid successfully treated with thyroxine., *Lancet*, 1: 812-813, 1954.
- 62 Crile G. The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth., *Cancer*, 10: 1119-1137, 1957.
- 63 Carayon P, Thomas-Morvan C, Costanas E, Tubiana M. Human thyroid cancer: membrane thyrotropin binding and adenylate cyclase activity., *J Clin Endocrinol Metab*, 51: 915-920, 1980.
- 64 IchiKawa Y, Saito E, Abe Y, Homma M, Muraki T, Ito K. Presence of TSH receptor in thyroid neoplasm., *J Clin Endocrinol Metab*, 42: 395-398, 1976.
- 65 Elisei R, Pinchera A, Romei C, Gryczynska M, Pohl V, Menhaut C, Fugazzola L, Pacini F. Expression of thyrotropin receptor (TSH-R), thyroglobulin, thyroperoxidase, and calcitonin messenger ribonucleic acids in thyroid carcinomas: evidence of TSH-R gene transcript in medullary histotype., *J Clin Endocrinol Metab*, 78: 867-871, 1994.
- 66 Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Haughen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 8: 737-744, 1998.
- 67 McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F & Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Annals of Medicine* 34: 554-564, 2002.
- 68 Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 4318-4323, 1996.
- 69 Wang PW, Wang ST, Liu RT, Chien WY, Tung SC, Lu YC, Chen HY, Lee CH. Levothyroxine suppression of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 84:4549-4553, 1999.
- 70 Burmeister LA, Goumaz MO, Mariash CN, Oppenheimer JH. Levothyroxine dose requirements for thyrotropin suppression in the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 75: 344-350, 1992.
- 71 Bartalena L, Martino E, Pacchiarotti A, Grasso L, Afghini-Lombardi F, Buratti L, Bambini G, Breccia M, Pinchera A. Factors affecting suppression of endogenous thyrotropin secretion by thyroxine treatment: retrospective analysis in athyreotic and goitrous patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 64: 849-855, 1987.
- 72 Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab*, 1: 32-40, 2005.
- 73 Horne MK 3rd, Singh KK, Rosenfeld KG, Wesley R, Skarulis MC, Merryman PK, Cullinane A, Costello R, Patterson A, Eggerman T, Bernstein DM, Pucino F, Csako G. Is thyroid hormone suppression therapy prothrombotic? *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4469-4473, 2004.
- 74 Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Lambert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Franco FS, Toft A, Wiersinga WM. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective., *Eur J Endocrinol*. 150: 105-112, 2004.
- 75 Pacini F, Pinchera A. Serum and tissue thyroglobulin measurement: clinical application in thyroid disease., *Biochimie*, 81: 463-467, 1999.
- 76 Pacini F, Lari R, Mazzeo S, Grasso L, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 23: 405-411, 1985.
- 77 Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P, Carayon P, Ericsson UB, Koutras DA, Lamas de Leon L, DeNayer P, Pacini F, Palumbo G, Santos A, Schlumberger M, Seidel C, Van Herle AJ, De Vijlder JJM. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 1st part: assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity. *Ann Biol Clin (Paris)*, 54 : 337-342, 1996.
- 78 Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P, Carayon P, Ericsson UB, Koutras DA, Lamas de Leon L, DeNayer P, Pacini F, Palumbo G, Santos A, Schlumberger M, Seidel C, Van Herle AJ, De Vijlder JJ. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 2nd part: physicochemical characterization and certification. *Ann Biol Clin (Paris)*, 54: 343-348, 1996.
- 79 Mariotti S, Cupini C, Giani C, Lari L, Rolleri E, Falco A, Marchisio M, Pinchera A. Evaluation of a solid-

- phase immunoradiometric assay (IRMA) for serum thyroglobulin: effect of antithyroglobulin antibody., *Clin Chim Acta*, 123: 347-355, 1982.
- 80 Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med*, 139: 346-351, 2003.
- 81 Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 3668-3673, 2003.
- 82 Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, D'Azzo G, Meringolo D, Ferretti E, Sacco R, Arturi F, Filetti S. Follow-up of low risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3402-3407, 2004.
- 83 Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, Taddei D, Elisei R, Capezzone M & Pinchera A. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 5686-5690, 2001.
- 84 Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid carcinoma?, *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 175-178, 2000.
- 85 Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 87: 1499-1501, 2002.
- 86 Park HM, Perkins OW, Edmondson JW, Schnure RB, Manatunga A. Influence of diagnostic radioiodine on the uptake of ablative dose of iodine-131. *Thyroid*, 4:49-54, 1994.
- 87 Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *Nucl Med*, 28: 1888-1891, 1987.
- 88 Wondisford FERadovick S, Moates JM, Usala SJ, Weintraub BD. Isolation and characterization of the human thyrotropin beta-subunit gene. *J Biol Chem*, 263: 12538-12542, 1988.
- 89 Schroder PR, Haughen BR, Pacini F, Rainers C, Schlumberger M, Sherman SI, Cooper DS, Schuff KG, Braverman LE, Skarulis MC, Davis TF, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Wintraube BD, Ridgway EC & Ladenson PW. A comparison of short term changes in health related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with rhTSH compared to thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab*, 91: 878-884, 2006.
- 90 Haugen BR, Pacini F, Rainers C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becher DV, Maxon HR, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 3877-3885, 1999.
- 91 Thotackura NR, Desai RK, Bades LG, Cole ES, Pratt BM, Weintraub BD. Biological activity and metabolic clearance of a recombinant human thyrotropin produced in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology*, 128: 341-348, 1991.
- 92 Huber GK, Fong P, Concepcion ES, Davies TF. Recombinant human thyroid-stimulating hormone: initial bioactivity assessment using human fetal thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab*, 72: 1328-1331, 1991.
- 93 Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, Wondisford FE, Davies TF, De Groot LJ, Daniels GH, Ross DS, Weintraub BD. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 337:888-896, 1997.
- 94 Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski C, Incerti C, Rainers C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 85: 3640-3645, 2000.
- 95 Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioio-

- dine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 12:37-43, 2002.
- ⁹⁶ Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 87:1490-1498, 2002.
- ⁹⁷ Schlumberger M, Pacini F. *Thyroid tumors*, Editions Nucleon, Paris, 1999.
- ⁹⁸ Schlumberger M, Mancasi F, Baudin E, Pacini F. 131I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid*, 7: 273-276, 1997.
- ⁹⁹ Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofski L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitor method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 1433-1441, 2003.
- ¹⁰⁰ Wartofsky L. Using baseline and recombinant human TSH-stimulated Tg measurements to manage thyroid cancer without diagnostic 131-I scanning. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 1486-1489, 2002.
- ¹⁰¹ Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M, di Coscio G, Alberti B, Iaconi P, Baldi V, Fallahi P, Banchieri L. Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer. *Thyroid*, 5:25-28, 1995.
- ¹⁰² Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*, 97: 90-96, 2003.
- ¹⁰³ Pacini F, Fugazzola L, Lippi L, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R, Pinchera A. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 74:1401-1404, 1992.
- ¹⁰⁴ Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, Valcavi R. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 9: 105-111, 1999.
- ¹⁰⁵ Grunwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J, Franckson T, Biersack HJ. Comparison of 18FDG-PET with 131-iodine and 99mTc-sextamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 7(3): 327-335, 1997.
- ¹⁰⁶ Rubello D, Mazzarotto R, Casara D. The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the planning of therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery. *Eur J Nucl Med*, 27 (4): 431-440, 2000.
- ¹⁰⁷ Kucuk NO, Kulak HA, Aras G. Clinical importance of technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile (MIBI) scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative I-131 scanning results. *Ann Nucl Med*, 20 (6): 393-397, 2006.
- ¹⁰⁸ Iwata M, Kasagi K, Misaki T, Matsumoto K, Iida Y, Ishimori T, Nakamoto Y, Higashi T, Saga T, Konishi J. Comparison of whole-body 18F-FDG PET, 99mTc-MIBI SPET, and post-therapeutic 131I-Na scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31 (4): 491-498, 2004.
- ¹⁰⁹ Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. Fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med*, 24 (11): 1342-1348, 1997.
- ¹¹⁰ Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G, Yeung H, Macapinlac H, Rosai J, Robbins RJ. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1107-1113, 2000.
- ¹¹¹ Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, Robbins RJ. Resistance of [18F]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 11:1169-1175, 2001.
- ¹¹² Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery*, 104: 947-953, 1998.
- ¹¹³ Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery*, 118:1131-1138, 1995.
- ¹¹⁴ Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, van Glabbeke

- M. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer*, 15: 1033–1041, 1979.
- 115 Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Landenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 83: 1012–1021, 1998.
- 116 Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JThM, Piers DA, Boezen HM, Dullaart RPF, deVries EGE, Sluiter WJ. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocrine-related Cancer*, 12: 272–280, 2005.
- 117 Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 94: 2511–2516, 2002.
- 118 Wada N, Nakayama H, Suganuma N, Masudo Y, Rino Y, Masuda M, Imada T. Prognostic value of the 6th edition AJCC/UICC TNM classification for differentiated thyroid carcinoma with extrathyroid extension. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006. In press.
- 119 Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med*, 338: 297–306, 1998.
- 120 Pacini F, Elisei R, Pinchera A. Recidive locali e metastasi regionali. In: "Tumori della tiroide", F Pacini e A Pinchera eds, pp107-114, Mediserve Milano-Firenze-Napoli, 2003.
- 121 Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, La panche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmenter C. Long term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer*, 55: 794-804, 1985.
- 122 Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, Watanabe S. Modified radical neck dissection for differentiated thyroid cancer: Operative technique. *World J Surg* 28:1199-1203, 2004.
- 123 Avenia N, Ragusa M, Monacelli M, Calzolari F, Daddi N, Di Carlo L, Semeraro A, Puma F. Locally advanced thyroid cancer: Therapeutic options. *Chir Ital*, 56:501-508, 2004.
- 124 McCaffrey JC. Evaluation and treatment of aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control*, 7:246-252, 2000.
- 125 Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheumann GF, Klempnauer J. Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. *Surgery* 126: 1078-1087, 1999.
- 126 Wada N, Nakayama H, Masudo Y, Suganuma N, Rino Y. Clinical outcome of different modes of resection in papillary thyroid carcinomas with laryngotracheal invasion. *Langenbecks Arch Surg*, 391 (6): 545-549, 2006.
- 127 Pacini F, Elisei R, Pinchera A. Metastasi a distanza. In: "Tumori della tiroide", F Pacini e A Pinchera eds, pp115-123, Mediserve Milano-Firenze-Napoli, 2003.
- 128 Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med*, 37: 598-605, 1996.
- 129 Akslen LA, Haldorsen T, Thoresen SO, Glatte E. Survival and causes of death in thyroid cancer: a population based study of 2479 cases from Norway. *Cancer Res*, 51:1234-1241, 1991.
- 130 Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Saillant G, Hejblum G. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1568-1573, 2001.
- 131 Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3637-3642, 1997.
- 132 Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M. Long term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefit and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 91 (8): 2892-2899, 2006.
- 133 Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, Niederle B. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma-Surgery or conventional therapy?. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56:377-382, 2002.

- 134 Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai J, Larson SM, Robbins RJ. Bone metastases from thyroid carcinoma: Clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 10:261-268, 2000.
- 135 Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, Goellner IR, Gorman CA, Hay ID. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at One institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab*, 80:2041-2045, 1995.
- 136 Pons F, Carrio I, Estorch M, Ginjaume M, Pons J, Milian R. Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med*, 12: 644-647, 1987.
- 137 Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, Robbins J. Lithium as a potential adjuvant to ¹³¹I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 84: 912- 916,1999.
- 138 Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C. Chemotherapy in metastatic non-anaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori*, 76: 480-483,1990.
- 139 Santini F, Bottici V, Elisei R, Montanelli L, Mazzeo S, Basolo F, Pinchera A & Pacini F. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4160-4165, 2002.
- 140 Luster M, Lippi F, Jarzab B, Penos P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroidcarcinoma:-Acomprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 12:49-64, 2005.
- 141 Posteraro AF, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Related radiofrequency ablation of bony metastatic disease. *Clin Radiol*, 59:803-811, 2004.
- 142 Monchik JM, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg*, 244 (2): 296-304, 2006.
- 143 Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MI, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, Pereira AM, Smit JW. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 88:3184-3189, 2003.
- 144 Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, Abbruzzese A, Lupoli G. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer* 84:1586-1590, 2001.
- 145 Hellman RS, Krasnow AZ. Radionuclide therapy for palliation of pain due to osteoblastic metastases. *J Palliative Med* 1:277-283, 1998.
- 146 McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: A study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years., *Cancer*, 98:356-362, 2003.

MEDULLARY CARCINOMA OF THE THYROID

P. Caraci, F. Garino, E. Bianco, M. Martinese, B. Puligheddu, E. Saggiorato, F. Orlandi

Summary

1. Introduction and general overview
2. Surgical treatment
3. Follow-up and detection of persistent or recurrent disease
4. Radiation therapy
 - 4.1 External radiotherapy
 - 4.2 Radionuclide therapy
5. Treatment with biological response modifier
6. Chemotherapy
7. Abstract
8. Riassunto
8. References

1. INTRODUCTION AND GENERAL OVERVIEW

Although pathologists were describing an ‘unusual solid thyroid carcinoma’ in the first decades of 20th century, it was not until the classical publication from the Cleveland Clinic by Hazard et al. in 1959 that medullary thyroid carcinoma (MTC) was recognized and accepted as a distinct and clearly separate type of thyroid carcinoma ⁽¹⁾. Since then, several discoveries and clinical observations have been improving our knowledge regarding the peculiar biology and clinical behaviour of this tumour.

MTC arises from the parafollicular C cells, and accounts for about 5-10%

of all thyroid cancers^(2,3), both sexes being nearly equally affected, with mild excess for females (3). MTC can be sporadic in about 75% of cases or familial in about 25%^(2,4). Sporadic MTC usually presents as a unifocal clonal population of tumour cells, while the heritable forms are typically multifocal⁽⁵⁾. Familial MTC is inherited as an autosomal dominant trait linked to chromosome 10 and may occur in one of three distinct clinical settings: as MEN (Multiple Endocrine Neoplasia) 2a; as MEN 2b; as familial non-MEN (FMTC)^(6,7,8). In table 1 are listed the clinical features of the three familial syndromes which include MTC. Experimental evidence has been accumulating that heritable germline missense mutations of the RET protooncogene, mapped in the pericentromeric region of chromosome 10, are involved in the carcinogenesis of familial medullary thyroid carcinoma⁽⁹⁻¹⁵⁾. Associations between specific RET mutations (genotype) and aggressiveness of MTC and presence or absence of other endocrine neoplasms (phenotype) are well documented⁽¹⁶⁾. Genetic modifiers, such as polymorphisms in RET and its coreceptors and ligands, may affect the clinical presentation of the disease in individual patients carrying the same mutation⁽¹⁷⁾.

Somatic mutations of the RET protooncogene, only occurring in the tumour, have also been found in sporadic MTC and may be useful markers for non-hereditary disease⁽¹⁸⁾.

Application of RET proto-oncogene mutation analysis to the clinical management of hereditary MTC has simplified and enhanced the power of genetic screening of individuals in families at risk^(19,20).

C-cell hyperplasia is commonly found in conjunction with familial MTC; it is thought to progress towards nodular hyperplasia which eventually leads, through clonal progression, to malignancy⁽⁵⁾.

MTC synthesize and secrete large amounts of calcitonin (CT) and a number of other substances^(8,19,21,22) such as calcitonin gene-related peptide (CGRP), carcinoembryonic antigen (CEA), neuron-specific enolase (NSE), cromogranin-A, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) (see table 2).

Calcitonin is the most specific both circulating and immunohistochemical marker for MTC, widely employed for diagnostic purpose^(8,19,21-23). Calcitonin is elevated in all cases of clinically palpable MTC; however, in smaller tumors and C-cells hyperplasia, basal levels may be normal: in these instances, only stimulation will divulge pathology. The recognition that the release of calcitonin was stimulated by pentagastrin⁽²⁴⁾ led to the widespread use of this behaviour as a provocative test for identifying both subclinical MTC and gene carriers in families at risk^(25,26); in recent years, genetic screening has been progressively replacing biochemical tests^(19,20). The combination of calcium and pentagastrin infusion test has been proposed in order to potentiate the secretagogue stimulus for calcitonin⁽²⁷⁾.

The patient usually presents with a painless nodular thyroid enlargement, often accompanied by cervical adenopathies. Symptoms of ectopic hormone production may occur, including Cushing syndrome, diarrhoea and facial flushing^(8,21,22,28). The correct diagnosis is commonly obtained by means of fine nee-

dle aspiration biopsy or by calcitonin plasma immunoassay. Some Authors advocate the routine measurement of circulating calcitonin in all patients with thyroid nodules, to facilitate the timely diagnoses of the tumour, thus providing the chance of curative surgery ⁽²⁹⁻³¹⁾.

Prognosis and effectiveness of the treatment are largely related to the tumour stage ⁽³²⁻³⁵⁾, so that early diagnosis represents the most important goal in patients with MTC, in order to obtain the highest cure rate. The 10-year survival rate in patients with clinical MTC is approximately 65% ⁽³⁴⁾. Other factors that influence survival are the type of MTC (sporadic or hereditary) and the age and gender of the patient: a poor outcome is observed in male patients and individuals older than 45 years at initial diagnosis, in patients with sporadic MTC and with MEN 2b. Early surgery in carrier members of family at risk, identified by means of stimulated calcitonin and, more recently, with molecular analysis, has now significantly improved the prognosis of familial MTC ^(36, 37). After unsuccessful surgery, MTC may be fatal or remain stable for decades: searching for precise survival predictors, serum CEA and calcitonin doubling-time has been recently proposed as a powerful independent prognostic indicator ⁽³⁸⁾.

The diagnosis of MTC in a patient has several implications involving a specific strategy ⁽³⁹⁻⁴¹⁾: 1. Disease extent should be evaluated by a pre-operative work-up; 2. Screening should be initiated for associated endocrinopathies, especially pheochromocytoma; 3. Genetic testing should be performed in patients and relatives, in order to determine whether MTC is sporadic or hereditary.

2. SURGICAL TREATMENT

There is little controversy regarding the initial surgical treatment of MTC, because it represents the only definitive therapy for this particular thyroid malignancy. Since local recurrency may ultimately prove fatal, aggressive and meticulous surgery is required.

Accurate clinical staging and exclusion of concomitant pheochromocytoma are warranted before surgery. If pheochromocytoma is diagnosed, then adrenalectomy should be performed before thyroidectomy.

Early surgery is indicated as soon as possible in carrier members of families who are identified biochemically, and within 6 years age in individuals with RET germline mutations who are identified by genetic screening ⁽⁴²⁾. In these patients, video assisted prophylactic thyroidectomy and central compartment nodes clearance has been recently proposed ⁽⁴³⁾.

Since MTC is often a multicentric and bilateral disease, the currently accepted surgery is total thyroidectomy with central node dissection, extending from the hyoid bone superiorly to the innominate vessels inferiorly, and to the jugular veins laterally ⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. A lymph-node dissection of the lower two-thirds of the jugulo-carotid chain has also been claimed as a routine procedure ⁽⁴¹⁾, while other Authors are prone to remove only the macroscopically abnormal nodes laterally and in the upper mediastinum ^(44,45). In any case, if metastatic regional nodes are pathologically identified, a standard modified (functional) radical neck dissec-

tion is indicated ^(46, 47). It appears to give no advantage of a classical radical neck dissection over the more conservative modified approach, where the sternocleidomastoid muscle, the spinal accessory nerve and the internal jugular veins are preserved ⁽⁴⁶⁾.

The four parathyroid glands should be identified and preserved during surgery; if they appear to be normal, they can be left in place or immediately transplanted in a sternocleidomastoid or in a non-dominant forearm muscle ⁽⁴¹⁾. Permanent postoperative hypoparathyroidism should be kept at approximately 1% ⁽⁴⁸⁾. In patients with concomitant hyperparathyroidism with diffuse parathyroid hyperplasia (MEN 2a syndrome), the removal of all three with reimplant of only a portion of one remaining gland is recommended ⁽⁴¹⁾.

Post-operative elevated calcitonin levels indicate residual disease, commonly attributable to microscopic locoregional lymph nodes involvement. A careful reoperation lasting several hours, consisting of meticulous ultra-radical dissection, has been proposed in order to normalise calcitonin plasma levels and, presumably, to improve the cure rates: Tisell et al. ⁽⁴⁹⁾ reported normalisation of circulating calcitonin in four of eleven patients reoperated on a mean of 3.3 years after initial thyroidectomy; similarly, Buhr et al. ⁽⁵⁰⁾ reported results in 14 patients in whom microsurgical dissection achieved biochemical cure in all but one cases. The former Authors, in a later report of 40 patients ⁽⁵¹⁾, found that after the operation 63% had undetectable basal CT levels while at the last control (mean follow-up 6 years) only 30% were negative at basal CT assay; however, 35 of 40 patients had progressively increasing stimulated plasma CT level with time.

A more conservative approach in the management of patients with persistent post-operative hypercalcaemia has been claimed by Others ⁽⁵²⁾, due to the indolent clinical course observed when residual disease is not macroscopically detectable ^(52, 53). In these patients, the standard approach could be the continuing observation alone, until clinical examination or imaging procedures identify patients which undergo to aggressive course. Only long term follow-up data on large series will be able to determine whether the microsurgical or conservative approach is of value.

Palliative surgery for metastatic MTC is sometimes a necessary approach in current clinical practice. Neurological involvement in back bone metastases can request decompressive surgery. Resection of brain metastases may be of symptomatic value, although a prolonged survival has not been demonstrated ⁽⁵⁴⁾.

Finally, non-surgery palliative interventions in advanced MTC may include percutaneous ethanol injection in the thyroid gland and transcatheter arterial embolisation followed by ethanol percutaneous injection to liver metastases, which have successfully reported in an anecdotal case ⁽⁵⁵⁾.

3. FOLLOW-UP AND DETECTION OF RESIDUAL OR RECURRENT DISEASE

Postoperative normalisation of circulating basal and pentagastrin-stimulated calcitonin identifies patients with no residual disease ^(19, 21). Due to the long life in

blood, CT measurement should be performed 1-2 months after surgery ⁽⁵⁶⁾. Circulating tumour markers are usually repeated every 6-12 months, in order to exclude recurrent or metastatic disease.

As reported above, when biochemical markers persist elevated in serum after surgery, there is presumption of residual disease. In these patients, localisation studies have implications for the clinical management and may be of prognostic relevance.

The initial localising modality should be high resolution ultrasonography, with ultrasound guided fine needle aspiration biopsy (FNAB) for cytological confirmation of the equivocal cases ⁽⁵⁷⁾. Non invasive imaging procedures include computed tomography and/or magnetic resonance imaging ⁽⁵⁸⁾, though their sensitivity to identify occult disease has not been demonstrated satisfactory ^(58, 59).

Radioisotopic procedures have been often used to detect metastatic MTC. Scanning with ¹³¹I-metaiodo-benzylguanidine (¹³¹I-MIBG) and with ¹¹¹In-octreotide showed the specific radionuclide taken-up in about 40%-50 % of cases ⁽⁶⁰⁻⁶³⁾. Technetium-99m-dimercaptosuccinic acid (^{99m}Tc(V)DMSA) revealed high sensitivity in both bone and soft tissue metastases in one study ⁽⁶⁰⁾ but the report was not confirmed by other Authors ⁽⁶³⁻⁶⁴⁾. Scanning performed with single positron emission computerised tomography technique (SPECT) revealed some advantages over the planar scanning ⁽⁶⁵⁻⁶⁶⁾. Immuno-scintiscan with radiolabeled monoclonal antibodies, such as anti-calcitonin and anti-CEA, are highly specific but have shown limited sensitivity ^(67, 68). Reports on fluorine-18-glucose (FDG) positron emission tomography (PET) are encouraging ⁽⁶⁹⁻⁷¹⁾, but further experience is awaited to define its diagnostic value. As a whole, radionuclide scanning are non invasive procedures which are able to detect sizeable tumours but commonly demonstrate poor accuracy when searching for occult disease.

More invasive technology has been sometimes applied to identify micrometastases. Selective venous sampling catheterisation with calcitonin measurements has been demonstrating of value for localising occult disease, in order to obtain microsurgical removal of neoplastic tissue ^(51, 59, 72, 73). Pentagastrin stimulated sampling may enhance the diagnostic power of the manouver.

After initial treatment, long term follow-up is performed every six months for two years and annually thereafter. It includes serum calcitonin and CEA measurements; in selected patients, pentagastrin-stimulated calcitonin could improve diagnostic sensitivity. In patients with hereditary MTC, screening for pheochromocytoma and hyperparathyroidism is performed annually.

As above discussed, when serum MTC markers are elevated, the subsequent work-up include clinical and histriumental examination.

Patients with undetectable post-surgery both basal and stimulated calcitonin are likely to be free of disease. In 5-10% of patients considered disease-free after initial treatment, serum calcitonin became detectable during follow-up ⁽⁴¹⁾: this underlines the need for long term follow-up in all MTC patients.

Elevated calcitonin levels are compatible with a long-term survival, while high serum CEA concentration and rapid increase of serum markers may indicate

disease progression ^(38, 41).

Most distant metastases found during follow-up are small at the time of their discovery: they usually progress slowly and are compatible with long survivals, even in absence of treatment ⁽⁴¹⁾. When rapid disease progression is documented, systemic therapy may be indicated.

4. RADIATION THERAPY

4.1 EXTERNAL RADIOTHERAPY

Responses to external beam radiotherapy in patients with MTC have been commonly considered unsatisfactory ^(74, 75). In 1988, Samaan et al. ⁽⁷⁶⁾ studied retrospectively 57 patients which received 2500-6000 rads over 5 weeks. No improvement in survival rates were observed when patients treated with surgery alone or a combination of surgery and radiation therapy were matched for age and for the involvement of cervical nodes, neck soft tissue and distant metastases.

Other Authors have found external radiotherapy to be beneficial in selected groups of patients. Anecdotally, radiotherapy has been reported to alleviate pain due to bone metastases ⁽¹⁹⁾. Steinfeld et al. ⁽⁷⁷⁾ reported local control in three patients with widespread metastases, who initially presented with enlarging neck masses and lymphadenopathy, for periods of 3, 4 and 6 years. In 1985, Tubiana et al. ⁽⁷⁸⁾ compared retrospectively 80 patients treated with surgery alone and 35 receiving also external radiotherapy. Though the relapse-free survival and total survival rates were identical, the results of radiotherapy were considered favourable because the irradiated patients had initially a higher degree of disease involvement, with poorer prognostic factors, such as lower radicality of surgery excision and more extensive extrathyroid and nodal diffusion. In this series, eight patients were also irradiated for inoperable tumours: one had complete remission, two had regression of more than 50% of the tumour and four experienced significant palliation, with regression of less than 50% of bulk; two of these patients were living in remission four and six years after radiotherapy, respectively. More recent experiences confirm the positive results of the external radiotherapy, which may induce long-term stabilisation in some patients with inoperable tumours. It has been reported to reduce by a factor of 2-4 the risk of local and regional recurrences in patients with post-operative hypercalcaemia with occult disease: even if biochemical markers will not normalise after radiotherapy, a long term stabilisation may be expected ^(34, 41).

4.2 RADIONUCLIDE THERAPY

¹³¹I-iodine treatment has not been demonstrated of value in treatment of MTC ⁽⁷⁹⁻⁸⁰⁾, and is now abandoned. Since ¹³¹I-MIBG is taken-up by a number of MTCs (61, 81), its administration has been proposed as radiometabolic treatment in patient with significant scintigraphic uptake ^(61, 82). Published reports on small series suggest overall response rate of approximately 40%, although symptom

palliation may be achieved in a higher percentage of patients ^(61, 83). Because only a minority of MTCs demonstrated uptake, with unpredictable response to therapy and high costs, the role of ¹³¹I-MIBG in the management of the disease is limited.

Finally, radiometabolic treatment with anti-CEA labelled monoclonal antibody (anti-CEA MoAb) has been proposed. A recent trial enrolled 15 patients with advanced MTC to receive ¹³¹I anti-CEA MoAb, titrated as maximum tolerated dose to bone marrow: seven patients had a median of 55% reduction of tumour markers; one patient showed dramatic improvement in the mass effects on the airways, caused by 3 tumour lesions in the neck and eleven patients had stabilisation of disease lasting 3+ to 26+ months ⁽⁸⁴⁾. Further studies are needed to confirm these positive results.

5. TREATMENT WITH BIOLOGICAL RESPONSE MODIFIERS.

Biological response modifiers, such as hormones and cytokines, have been investigationally studied in several neuroendocrine tumours, including MTC.

The presence of high-affinity somatostatin (SRIF) receptors in MTC ⁽⁸⁵⁾ and the experimental observation that SRIF can decrease the release of calcitonin ⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾ suggested a potential role for endocrine treatment of patients with MTC. As in other endocrine tumours ⁽⁸⁹⁻⁹¹⁾, octreotide, a pharmacological long-acting analogue of SRIF, demonstrated some promising but inconstant positive results in a few cases of advanced MTC. Both refracted doses and continuous subcutaneous administration of the drug have been tested. Variable doses have been used in the different studies, ranging from 0.05 mg to 4 mg daily. Because a significant reduction in measurable tumour mass has never been observed, the available clinical studies have focused on inhibition of abnormal hormone release and improving of hormone-related symptoms, such as diarrhoea and flushing.

Low dose octreotide, acutely or short term administered, commonly failed to inhibit CT secretion. Schrezenmeir et al. ⁽⁹²⁾ could not reduce CT levels in three patients with 0.05 mg twice daily; with the same dose, Jerkins et al. ⁽⁹³⁾ found no effect on circulating CT in a patient with disseminated MTC associated with pancreatic nesidioblastosis, although diarrhoea promptly disappeared; other Authors ⁽⁹⁴⁾ reported no change in CT levels with 0.1 mg daily octreotide; finally, no significant effect of an acute four-hours perfusion octreotide was found in eleven patients studied by Modigliani et al. ⁽⁹⁵⁾.

As long term treatment is concerned, the latter Authors ⁽⁹⁶⁾ treated 14 patients for 90 days with continuous subcutaneous (0.5 mg daily) octreotide administration and did not observe any significant decrease of calcitonin levels or any symptomatic/morphological improvement. In another series, seven patients with progressive MTC, given octreotide 2-3 times per day for 3-9 months, showed poor response on tumour markers, control of diarrhoea and tumour growth ⁽⁹⁷⁾. High doses octreotide, 4 mg/daily subcutaneously, administered continuously for up to 12 months, were also ineffective in one patient with advanced disease, reported by Zlock et al. ⁽⁹⁸⁾.

More favourable results were obtained in other studies. Three times daily subcutaneous injections of rising doses octreotide (0.3 to 1.5 daily) decreased CT levels of 25-35% in 5/18 patients studied by Guliana et al.⁽⁹⁹⁾; the inhibitory effect was more evident in patients with less extensive disease. Clements et al.⁽¹⁰⁰⁾ reported on inhibitory effect of 0.5 mg octreotide on CT levels up to 40% in two of three patients. Mahler et al.⁽¹⁰¹⁾ observed symptomatic relief in all three patients treated with s.c. continuous infusion octreotide of 0.6-1 mg/daily by automatic pump, yet the decrease of CT levels was partial and transient. Symptomatic improvement has also been observed by Others^(93, 102, 103), but a reduction of tumour bulk was never reported.

Human recombinant- α -interferon (rIFN- α -2b) has been shown to possess some therapeutic effects on advanced neuroendocrine tumours⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁷⁾. In particular, the 'Italian Trials in Medical Oncology Group'⁽¹⁰⁴⁾ reported subjective symptomatic relief in 64% of patients. This series included 1 patient affected by MTC with mediastinal node of 3 cm diameter, which experienced a complete remission assessed by computed tomography scan.

Since a combination of rIFN- α -2b and octreotide obtained a dramatic response in a case of metastatic carcinoid (108), this therapeutic schedule has been tested by Lupoli et al.⁽¹⁰⁹⁾ in advanced MTC. They treated eight patients with one-year subcutaneous administration of octreotide (1.15 to 0.30 mg/daily) in combination with intramuscular rIFN- α -2b 5,000,000 IU three times a week: five patients experienced symptomatic improvement; a decrease in plasma CT was observed in six cases, without any reduction in size of metastases. Another similar protocol was recently proposed by Vitale et al.⁽¹¹⁰⁾, evaluating the results of lanreotide in combination with IFN- α -2b administration in seven patients: clinical benefit was reached in six of seven patients, with a decrease of 50% or more in serum calcitonin in three of seven patients.

Recently, Bodei et al.⁽¹¹¹⁾ proposed the use of the somatostatin analogue [DOTA⁰,Tyr³] Octreotide (DOTATOC) labeled to ⁹⁰Y, evaluating retrospectively ⁹⁰Y-DOTATOC efficacy on twenty-one patients: the results obtained were two complete responses and twelve stabilization of disease for a duration of 3-40 months.

In conclusion, the clinical studies available in literature have excluded any antiproliferative activity of octreotide and other biological response modifiers, even if may suggest a supportive symptomatic role in a minority of patients with advanced MTC. Recent experimental studies, performed on animal models of MTC, have opened a fascinating avenue for gene therapies. It has been demonstrated that transduction of interleukin-2 (IL-2) gene^(112, 113) and herpes simplex 1 thymidine kinase (HSV1-TK) gene in MTC cells, injected in the host animals, are able to induce apoptosis (110) and to enhance the endogenous mechanisms of immunosurveillance against cancer⁽¹¹¹⁾; moreover, these gene therapies were capable to sensitise MTC cells to the action of immunoactive/cytotoxic drugs, such as IL-2 and gancyclovir⁽¹¹²⁾. Recently, it was also proposed a different therapeutic approach, using dendritic cell vaccination on seven patients: all subjects

developed a strong delayed-type hypersensitivity skin reaction, followed in three out of seven by a decrease in Calcitonin and CEA levels, and a complete regression of liver metastases and a significant reduction of pulmonary lesions in one of them ⁽¹¹⁴⁾. These results were not completely confirmed by Stift et al. ⁽¹¹⁵⁾, revealing a positive immunological response in all of the ten patients treated, with three partial responses, one minor response, four stable diseases and four still progressive diseases. These observations may have importance in view of future applications of immunoregulatory gene therapies for MTC management in man.

6. CHEMOTHERAPY

Since MTC usually follows an indolent course even at the stage of distant spread, with long survival rates ^(34, 35, 41, 52), chemotherapy plays no role in the early management of disease. In most cases, symptomatic or palliative treatment is adequate, by means of external radiotherapy, selective surgery of discrete metastases, supportive drugs for pain or diarrhoea.

In a minority of patients, chemotherapy could be indicated because of rapidly progressive metastatic disease, which is an unpredictable event in the natural history of the disease. The rarity of advanced MTC precluded either studies involving a large patient population or randomised clinical trial. As a result, the actual response rate to different chemotherapeutic regimens is not well known.

Several open studies have been performed, mainly on few patients who were at times included in the various series with other types of thyroid cancer or neuroendocrine tumours.

The agent most frequently used is doxorubicin, singly or in combination with other cytotoxic drugs. Early experiences suggested that about one half patients could obtain an objective reduction in tumour size ^(116, 117). Actually, the response rate is lower than initially reported, not exceeding 20-30% of patients, commonly being partial and short-lasting (about few months) ⁽¹¹⁸⁻¹²⁶⁾. The combination of doxorubicin with cis-platinum did not achieve a significant higher response rate, but major toxic effect have been observed ^(118, 127, 128). De Besi et al. ⁽¹²⁹⁾ reported more encouraging results in a small series of eight patients with advanced MTC, included in a larger population of thyroid tumours of various histology, which were treated with a doxorubicin, cis-platinum and bleomycin multidrug combination: they observed four partial responses and stabilisation of disease lasting less than 4 months in the remaining patients.

Epirubicin has been employed in some patients to achieve selective chemoembolization for hepatic metastases, so providing good symptomatic palliation for the majority of them ⁽¹³⁰⁾.

Experience in the treatment of MTC using other cytotoxic drugs is even more limited than the experience with doxorubicin. In small series or in anecdotal cases, various chemotherapeutic regimens have been tested, including cis-platin ^(125, 131), etoposide ^(125, 132), vindesine ^(133, 134), rubidazole ⁽¹³⁵⁾, dacarbazine (DTIC) ⁽¹³⁶⁻¹⁴²⁾, 5-fluorouracil (5-FU) ^(137, 139, 142), cyclophosphamide ^(138, 143), vincristine ⁽¹³⁸⁾, strepto-

zocin^(141, 143), given either as single agents or in combination, with conflicting results.

Some of these drugs were tested in MTC because of their demonstrated activity in other neuroendocrine tumours, such as carcinoid or islet cell carcinomas, where have been achieved good response rates with regimens containing 5-FU, DTIC and streptozocin^(136, 142, 144-147).

As MTC treatment is concerned, Petursson⁽¹³⁷⁾ first described a complete clinical and biochemical response to combination chemotherapy with DTIC (250 mg/m²) and 5-FU (450 mg/m²) daily for 5 days monthly, in a patient with advanced MTC metastatic to lung and skin. Subsequently, we treated seven patients, 6 female and 1 male, bearing progressive locally advanced or metastatic MTC, with 5 days intravenous courses of DTIC (250 mg/m²) and 12-hour intravenous infusion of 5-FU (450 mg/m²), given every 4 weeks. Partial results of this study have been already published^(139, 140). Four partial responses, lasting 9, 20, 54 and 40+ months respectively, were observed; another patient had stable disease lasting 35 months and two patients showed progressive disease. The treatment was well tolerated, even in older patients, and it contrasts with the severe myelotoxicity observed elsewhere⁽¹³⁷⁾; the administration of 5-FU as a long-lasting infusion may be an explanation for the lower toxicity. In our experience, four responses over seven patients appear to be of clinical interest, although all remissions were partial and often short-lasting.

Other Authors⁽¹⁴¹⁾, by alternating 5-fluorouracil-DTIC and 5-fluorouracil-streptozocin combinations in 20 patients, achieved 3 partial tumour responses and 11 stabilisation of disease, with improvement of performance status in seven patients; no significant toxicity occurred. A partial response in the only case of advanced MTC, enrolled within an heterogeneous neuroendocrine tumour series of 25 patients, was recently reported with the combination of 5-FU, DTIC and doxorubicin⁽¹⁴¹⁾. Another clinical trial combined DTIC, cyclophosphamide and vincristine⁽¹³⁸⁾ in 7 patients: 2 had partial tumour and biochemical response, 2 had stable disease and 3 had progressive disease.

Since RET-protooncogene encodes a transmembrane tyrosine-kinase receptor, the effects of tyrosine-kinase inhibitors as antiproliferative agents on MTC cells have been evaluated: although *in vitro* studies detected a selective inhibition of MTC cells⁽¹⁴⁸⁾, the concentrations of the drug commercially available (STI571, Gleevec), required to significantly inhibit the cell proliferation, are not clinically obtainable at the tissue level⁽¹⁴⁹⁾. Further research and clinical trials may be required to evaluate the possible role of tyrosine-kinase inhibitors, also in view of the introduction of a low weight tyrosine kinase inhibitor (ZD6474), showing in *Drosophila* high efficacy and low toxicity⁽¹⁵⁰⁾.

In conclusion, chemotherapy with different protocols of cytostatic drugs has shown a degree of activity in terms of tumour response, but no benefit could be demonstrated for survival. The lacking activity in a consistent percentage of patients has been partially explained by experimental observations on cultured human MTC cells, such as the overexpression of the multidrug resistance gene 1

(*mdr-1*)^(151, 152). *In vitro* studies have demonstrated that the overexpression of *mdr-1* gene and its resistance to doxorubicin can be partially reversed by cyclosporin, verapamil and other investigational drugs^(153, 154), and may stimulate further basic and clinical advancement of research, in order to improve the medical approach to the advanced MTC.

Another interesting approach was recently proposed by Sharkey et al.⁽¹⁵⁵⁾, combining in a phase I trial high-dose ⁹⁰Y-labeled humanized anti-CEA monoclonal antibody with doxorubicin and peripheral blood stem cell rescue: the treatment was well tolerated by all the fourteen patients, with 1 partial response, 2 minor responses and 4 cases of stable disease.

Due to the very low toxicity and the appreciable activity observed in the available reports and personal experience, we think that medical treatment with regimens containing 5-FU and DTIC could be of choice in the first line treatment of advanced rapidly progressive MTC, alternatively to the anthracyclin containing regimens. Further controlled studies on large series are warranted.

Abstract

Medullary thyroid carcinoma (MTC) arises from the parafollicular C cells and accounts for about 5-10% of all thyroid cancers. MTC can be sporadic in about 75% of cases or familial in about 25%. Familial MTC is inherited as an autosomal dominant trait and may occur in one of three distinct clinical settings: as MEN (Multiple Endocrine Neoplasia) 2a; as MEN 2b; as familial non-MEN (FMTC). Application of RET proto-oncogene mutation analysis to the clinical management of hereditary MTC allowed to simplify and enhance the power of genetic screening of individuals in families at risk. MTC synthesizes and secretes large amounts of biologically active substances such as calcitonin. Circulating basal and pentagastrin-stimulated calcitonin represents a very sensitive and specific tumor marker. The patient usually presents with a painless nodular thyroid enlargement, often accompanied by cervical adenopathies. Symptoms of ectopic hormone production may occur, including Cushing syndrome, diarrhoea and facial flushing. The correct diagnosis is commonly obtained by means of fine needle aspiration biopsy or by calcitonin plasma immunoassay. Prognosis and effectiveness of the treatment are largely related to the tumour stage, so that early diagnosis represents the most important goal in patients with MTC, in order to obtain the highest cure rate. There is little controversy regarding the initial surgical treatment of MTC, because it represents the only definitive therapy for this particular thyroid malignancy. Since MTC is often a multicentric and bilateral disease, the current surgical approach is total thyroidectomy with central node dissection. If metastatic regional nodes are identified, a standard modified (functional) radical neck dissection is indicated. Postoperative normalization of circulating calcitonin identifies patients with no residual disease, while elevated calcitonin levels indicate residual disease, commonly attributable to microscopic locoregional lymph node involvement. In these patients, localisation studies have implications for the clinical management and may be of prognostic relevance. The initial localising modality should be high resolution ultrasonography, with ultrasound guided fine needle aspiration biopsy (FNAB) for cytological confirmation. Non-invasive imaging procedures include computed tomography, magnetic resonance imaging and radioisotopic procedures; among them, fluorine-18-glucose (FDG) positron emission tomography (PET) have shown encouraging results, but further experience is awaited to define its diagnostic value. Most distant metastases found during follow-up are small at the time of their discovery: they usually progress slowly and are associated with long survivals, even in absence of treatment. When rapid disease progression is documented, systemic therapy with biological response modifiers (hormones and cytokines) and chemotherapy could be employed: they have shown a degree of activity in terms of tumour response, but no benefit has been demonstrated for survival. External beam radiotherapy, surgery and chemoembolization have been sometimes employed to obtain palliation in metastatic disease.

Riassunto

CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE

Il carcinoma midollare della tiroide (medullary thyroid carcinoma, MTC) origina dalle cellule parafollicolari e rappresenta il 5-10% delle neoplasie tiroidee maligne. Le forme familiari sono trasmesse con meccanismo autosomico dominante e configurano 3 quadri distinti: MEN (Neoplasie Endocrine Multiple) di tipo 2a, MEN di tipo 2b e MTC familiare non-MEN. L'introduzione dei test molecolari, mediante la ricerca delle mutazioni dell'oncogene RET, ha decisamente migliorato lo screening clinico finalizzato all'individuazione degli individui affetti dalla malattia familiare. Il MTC sintetizza e secerne notevoli quantità di sostanze biologicamente attive, in primo luogo la calcitonina (CT): il dosaggio su plasma periferico della calcitonina, in condizioni basali o dopo stimolo con pentagastrina, rappresenta un irrinunciabile marker, sensibile e specifico, della malattia. Alla diagnosi, il MTC si presenta come un nodo tiroideo, evidente all'ecografia o alla palpazione, talora con sintomi di produzione ormonale ectopica (diarrea, reazioni vasomotorie, raramente sindrome di Cushing). La conferma diagnostica si ottiene mediante il dosaggio plasmatico della calcitonina e/o l'esame citologico mediante biopsia con ago sottile. La prognosi e l'efficacia del trattamento sono principalmente correlati allo stadio clinico, per cui è fondamentale una diagnosi precoce. Il trattamento iniziale è chirurgico ed è l'unica terapia che può condurre a guarigione. Poiché il MTC è spesso multicentrico e bilaterale, vi è uniforme consenso alla tiroidectomia totale con asportazione dei linfonodi del compartimento mediano. Di fronte al sospetto di coinvolgimento adenopatico locoregionale, vi è indicazione a svuotamento funzionale del compartimento laterocervicale, uni- o bilaterale. La normalizzazione postoperatoria della calcitonina è segno di radicalità, mentre la persistenza di elevati livelli circolanti dopo l'intervento indica la presenza di malattia residua, generalmente (ma non esclusivamente) dovuta a microfoci neoplastici a livello dei linfonodi del collo. In questi casi, gli esami diagnostici finalizzati ad individuare le sedi di malattia sono importanti per la successiva conduzione della terapia: l'ecografia con eventuale FNA mirata, la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) e le tecniche radioisotopiche sono gli esami generalmente impiegati. Tra le procedure radioisotopiche, la tomografia ad emissione di positroni con 18-fluoro-glucosio (FDG-PET) rappresenta una metodica emergente, la cui affidabilità diagnostica richiede tuttavia ulteriori conferme. La maggior parte delle metastasi a distanza evidenziate nel corso del follow-up è di piccole dimensioni e si associa ad un decorso lento, indolente, che consente lunghissime sopravvivenze, anche in assenza di trattamento. Vi può essere indicazione chirurgica laddove la malattia sia aggredibile. Nei casi in cui venga documentata una rapida progressione, può trovare indicazione un trattamento sistemico mediante modificatori della risposta biologica (ormoni e citochine) oppure mediante chemioterapici antiproliferativi. Nell'insieme, queste terapie hanno

mostrato un certo grado di attività in una percentuale non elevata di pazienti, ma non sembrano influire in maniera significativa sulla prognosi a distanza. Altri trattamenti, da impiegare utilmente ma con finalità esclusivamente palliativa, possono essere rappresentati dalla chirurgia delle metastasi, dalla radioterapia esterna e dall'ablazione mediante radiofrequenze o chemioembolizzazione.

References

- 1 Hazard JB, Hawk WA, Crile GJ 1959 Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **19**:152-161
- 2 Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS Jr, Hickey RC, Samaan NA 1984 Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Med Baltimore* **63**:319-342
- 3 Hill CS Jr, Ibanez ML, Samaan N, Ahearn MJ, Clark RL 1973 Medullary (Solid) carcinoma of the thyroid gland: An analysis of the M.D. Anderson Hospital experience with patients with the tumor, its special features and its histogenesis. *Medicine* **52**:141-171
- 4 Block MA, Jackson CE, Greenawald KA, Yott JB, Tashjian Ah Jr 1980 Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma. Treatment implications. *Arch Surg* **115**:142-148
- 5 Hazard TB 1977 The c-cells (parafollicular cells) of the thyroid gland and medullary thyroid carcinoma. A review. *American Journal of Pathology* **88**:214-149
- 6 Sipple JH 1961 The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland. *American Journal of Medicine* **31**:163-166
- 7 Williams ED 1965 A review of 17 cases of carcinoma of the thyroid and pheochromocytoma. *Journal of Clinical Pathology* **18**: 288-292
- 8 Grauer A, Raue F, Gagel RF 1990 Changing concepts in the management of hereditary and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **19**:613-635
- 9 Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, Howe JR, Moley JF, Goodfellow P, Wells SA Jr 1993 Mutations in the RET-proto-oncogene are associated with MEN2A and FMTC. *Hum Mol Genet* **2**:851-856
- 10 Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, Love DR, Mole SE, Moore JK, Papi L, Ponder MA, Telenius H, Tunnacliffe A, Ponder BAJ 1993 Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* **363**:458-460
- 11 Carlson KM, Dou S, Chi D, Scavarda N, Toshima K, Jackson CE, Wells SA Jr, Goodfellow PJ, Donis-keller H 1994 Single missense mutation in the tyrosine kinase catalytic domain of the RET protooncogene is associated with multiple endocrine neoplasia type 2B. *Proc Natl Acad USA* **91**:1579-1583
- 12 Eng C, Smith DP, Mulligan LM, Nagi MA, Healey CS, Ponder MA, Gardner E, Scheumann GF, Jackson CE, Tunnacliffe A, Ponder BA Jr 1994 Point mutation within the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2B and related sporadic tumors. *Hum Mol Genet* **3**:237-241
- 13 Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, Pasini B, Hoppener JW, van Amstel HK, Romeo G, Lips CJM, Buys CHCM 1994. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* **367**:375-376
- 14 Van Heiningen V 1994 One gene-four syndromes. *Nature* **367**:319-320
- 15 Pierotti MA, Arighi E, Degl'innocenti D, Borrello MG. RET activation in medullary carcinomas. *Cancer Treat Res.* 2004;**122**:389-415.
- 16 Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid.* 2005 Jun;**15**(6):531-44.
- 17 Lesueur F, Cebrian A, Robledo M, Niccoli-Sire P, Svensson KA, Pinson S, Leyland J, Whittaker J, Pharoah PD, Ponder BA. Polymorphisms in RET and its coreceptors and ligands as genetic modifiers of multiple endocrine neoplasia type 2A. *Cancer Res.* 2006 Jan **15**:66(2):1177-80.
- 18 Romei C, Elisei R, Pinchera A, Ceccherini I, Molinaro E, Mancusi F, Martino E, Romeo G, Pacini F 1996 Somatic mutations of the ret proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma are not restricted to exon 16 and are associated with tumor recurrence. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **81**: 1619-1622
- 19 Marsh DJ, Learoyd DG, Robinson BC 1995 Medullary thyroid carcinoma. Recent advances and manage-

- ment update. *Thyroid* 5: 407-424
- 20 Wohllk N, Cote GJ, Evans DB, Goepfert H, Ordonez NG, Gagel RF 1996 Application of genetic screening information to the management of medullary thyroid carcinoma and multiple endocrine neoplasia type 2. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 25:1-25
- 21 Cobin RH Medullary carcinoma of the thyroid 1992 In: *Malignant Tumors of the thyroid*, pp 112-141. Eds RH Cobin and DK Sirota, , New York: Springer-Verlag.
- 22 Van Heerden JA, Hay ID 1994 Medullary thyroid carcinoma. In: *Diseases of the thyroid*, pp 393-404. Eds MH Wheeler and JH Lazarus, London: Chapman and Hall.
- 23 Tashjian AHJ, Howland BG, Melvin KEW, Hill CSJ 1970 Immunoassay of human calcitonin: Clinical measurement, relation to serum calcium and studies in patients with medullary carcinoma. *New England Journal of Medicine* 283: 890-895
- 24 Wells SA Jr, Baylin SB, Linehan WM, Farrell RE, Cox EB, Cooper CW 1978 Provocative agents and the diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Annals of Surgery* 188: 139-141.
- 25 Gagel RF, Tashjian AH Jr, Cummings T, Papatanasopoulos N, Kaplan MM; DeLellis RA, Wolfe HJ, Reichlin S 1988 The clinical outcome of prospective screening for multiple endocrine neoplasia type 2a. An 18-year experience. *New England Journal of Medicine* 318:478-484
- 26 Ponder BA, Ponder MA, Coffey R, Pembrey ME, Gagel RF, Telenius Berg M, Semple P, Easton DF 1988 Risk estimation and screening in families of patients with medullary thyroid carcinoma. *Lancet* 1:397-401.
- 27 Hennessy JF, Wells SA Jr, Ontjes DA, Cooper CW 1974. A comparison of pentagastrin injection and calcium infusion as provocative agents for the detection of medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 39:487-495
- 28 Mure A, Gicquel C, Abdelmoumene N, Tenenbaum F, Francese C, Travegli JP, Gardet P, Schlumberger M 1995 Cushing's syndrome in medullary thyroid carcinoma. *Journal of Endocrinological Investigation* 18:180-185.
- 29 Vierhapper H, Niederle B, Bieglmayer C, Kaserer K, Baumgartner-Parzer S. Early diagnosis and curative therapy of medullary thyroid carcinoma by routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid disorders. *Thyroid*. 2005 Nov;15(11):1267-72
- 30 Pacini F, Fontenelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A 1994 Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 78:826-829.
- 31 Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Wienhausl A, Niederle B 1997 Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid diseases. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 82:1589-1593
- 32 Hoie J, Jorgensen OG, Stenwig AE, Langmark F 1988 Medullary thyroid cancer in Norway. A 30-year experience. *Acta Chir Scand* 154:339-343
- 33 Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L 1996 Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer* 77: 1556-1565.
- 34 Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T 1996 Medullary thyroid cancer: analysis of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 6:305-310
- 35 Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc J, Corcuffa B, Guilhelm I 1998 Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clinical Endocrinology* 48:265-273
- 36 Telander RL, Zimmerman D, van Heerden JA, Sizemore GW 1986 Results of early thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia type 2. *Journal of Pediatric Surgery* 21:1190-1194
- 37 Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med*. 2005 Sep 15;353(11):1105-13.
- 38 Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF; GTE Study Group. Prognostic impact of serum calci-

- tonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6077-84. Epub 2005.
- 39 Weber T, Schilling T, Buchler MW. Thyroid carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2006 Jan;18(1):30-5
- 40 Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004 Sep;61(3):299-310.
- 41 Schlumberger M, Pacini F 1999 *Thyroid Tumors*, Paris: Eds Nucleon.
- 42 Wells SA Jr, Chi DD, Toshima K, Dehner LP, Coffin CM, Downton SB, Ivanovich JL, De Benedetti MK, Dilley WG, Moley JF, Norton JA, Donis-Keller H 1994 Predictive DNA testing and prophylactic thyroidectomy in patients at risk for multiple endocrine neoplasia type 2A. *Annals of Surgery* **220**:237-250.
- 43 Miccoli P, Elisei R, Berti P, Materazzi G, Agate L, Castagna MG, Cosci B, Faviana P, Ugolini C, Pinchera A. Video assisted prophylactic thyroidectomy and central compartment nodes clearance in two RET gene mutation adult carriers. *J Endocrinol Invest.* 2004 Jun;27(6):557-61.
- 44 Duh QY, Sancho JJ, Greenspan FS, Hunt TK, Galante M, DeLorimier AA, Conte FA, Clark OH 1989 Medullary thyroid carcinoma. The need for early diagnosis and total thyroidectomy. *Archives of Surgery* **124**:1206-1210.
- 45 Kallinowski F, Buhr HJ, Meybier H, Eberhardt M, Herfarth C 1993 Medullary carcinoma of the thyroid. Therapeutic strategy derived from fifteen years of experience. *Surgery* **114**:491-496
- 46 Russel CF, Van Heerden JA, Sizemore GW, Edis AJ, Taylor WF, ReMine WH, Carney JA 1983 The surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Annals of Surgery* 197:42-48
- 47 Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol.* 2005 Jul;6(4):347-54.
- 48 Van Heerden JA, Groh MA, Grant CS 1987 Early postoperative morbidity after surgical treatment for thyroid carcinoma. *Surgery* **101**:224-227
- 49 Tisell LE, Hansson G, Jansson S, Salander H 1986 Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma. *Surgery* **99**:60-66
- 50 Buhr HJ, Kallinowski F, Raue F, Frank Raue K, Herfarth C 1993 Microsurgical neck dissection for occultly metastasizing medullary thyroid carcinoma. Three-year results. *Cancer* **72**:3685-3693
- 51 Tisell LE, Dilley WG, Wells SA Jr 1996 Progression of postoperative residual medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels. *Surgery* **119**: 34-39.
- 52 Van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM 1990 Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Annals of Surgery* **212**:395-400
- 53 Wells SA, Baylin SB, Gann DS 1978 Medullary thyroid carcinoma: Relationship of method of diagnosis to pathologic staging. *Annals of Surgery* **188**:377-383.
- 54 Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI 1997 Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **82**: 3637-3642.
- 55 Isozaki T, Kiba T, Numata K, Saito S, Shimamura T, Kitamura T, Morita K, Tanaka K, Sekihara H 1999 Medullary thyroid carcinoma with multiple hepatic metastases: treatment with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. *Internal Medicine* **38**:17-21.
- 56 Fugazzola L, Pinchera A, Luchetti F, Iacconi P, Miccoli P, Romei C, Puccini M, Pacini F 1994 Disappearance of serum calcitonin after total thyroidectomy in medullary thyroid carcinoma. *International Journal of Biological Markers* **9**:21-24
- 57 Sutton RT, Reading CC, Charboneau JW 1988 US-guided biopsy of neck masses in postoperative management of patients with thyroid cancer. *Radiology* **168**:769-772
- 58 Shulkin BL, Shapiro B 1990 The role of imaging tests in the diagnosis of thyroid carcinoma. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **19**: 523-543.
- 59 Abdelmoumene N, Schlumberger M, Gardet P, Roche A, Travagli JP, Francese C, Parmentier C 1994 Selective venous sampling catheterisation for localization of persisting medullary thyroid carcinoma. *British Journal of Cancer* **69**:1141-1144
- 60 Clarke S, Lazarus CR, Wraight P, Sampson C, Maisey MN 1988 Pentavalent (99mTc) DMSA, (131I) MIBG and (99mTc) MDP. An evaluation of three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the

- thyroid. *The Journal of Nuclear Medicine* **29**:33-38
- 61 Clarke S, Lazarus CR, Edwards S, Murby B, Clarke DG, Roden TM, Fogelman I, Maisey M 1987 Scintigraphy and treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *The Journal of Nuclear Medicine*
- 62 Baudin E, Lumbroso J, Schlumberger M, Leclere J, Giammarile F, Gardet P, Roche A, Travagli JP, Parmentier C 1996 Comparison on octreotide scintigraphy and conventional imaging in medullary thyroid carcinoma. *The Journal of Nuclear Medicine* **37**:912-916.
- 63 Berna L, Cabezas R, Mora J, Torres G, Estorch M, Carriò I 1995 ^{111}In -Octreotide and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V) dimer-captosuccinic acid studies in the imaging of recurrent medullary thyroid carcinoma *Journal of Endocrinology* **144**:339-345.
- 64 Patel MC, Patel RB, Ramanathan P, Ramamoorthy N, Krishna BA, Sharma SM 1988 Clinical evaluation of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ [V]-dimercaptosuccinic acid (DMSA) for imaging medullary carcinoma of thyroid and its metastasis. *European Journal of Nuclear Medicine* **13**:507.
- 65 Dorr U, Wurstlin S, Frank Raue K, Raue F, Hehrmann R, Iser G, Scholz M, Guhl L, Buhr HJ, Bihl H 1993 Somatostatin receptor scintigraphy and magnetic resonance imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma: a comparative study. *Hormone Metabolic Research (Suppl)* **27**:48-55
- 66 Udelsman R, Ball D, Baylin SB, Wong CY, Osterman FA Jr, Sostre S 1993 Preoperative localization of occult medullary carcinoma of the thyroid gland with single-photon emission tomography dimercaptosuccinic acid. *Surgery* **114**:1083-1089.
- 67 Goldenberg DM 1983 Tumor imaging with monoclonal antibodies. *Journal of Nuclear Medicine* **24**:350-362.
- 68 Manil L, Boudet F, motte P, Gardet P, Saccavini JC, Lumbroso JD, Schlumberger M, Caillou B, Bazin JP, Ricard M, Bellet D, Bohuon C, Tubiana M, Di Paola R, Parmentier C 1989 Positive anticalcitonin immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma. *Cancer Research* **49**:5480-5485.
- 69 Gasparoni P, Rubello D, Ferlin G 1997 Potential role of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the staging of primitive and recurrent medullary thyroid carcinoma. *Journal of Endocrinological Investigation* **20**:527-530
- 70 De Groot JW, Links TP, Jager PL, Kahraman T, Plukker JT. Impact of 18F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004 Aug;**11**(8):786-94.
- 71 Khan N, Oriuchi N, Higuchi T, Endo K. Review of fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in the follow-up of medullary and anaplastic thyroid carcinomas. *Cancer Control*. 2005 Oct;**12**(4):254-60
- 72 Wells SA JrR, Baylin SB, Johnsrude IS, Harrington DP, Mendelsohn G, Ontjes DJ, Cooper DJ 1982 Thyroid venous catheterization in the early diagnosis of familial medullary thyroid carcinoma. *Annals of Surgery* **196**:505-511
- 73 Frank-Raue K, Raue F, Buhr HJ, Baldauf G, Lorenz D, Ziegler R 1992 Localization of occult persisting medullary thyroid carcinoma before microsurgical reoperation: high sensitivity of selective venous catheterization. *Thyroid* **2**:113-117.
- 74 Williams ED, Brown CL, Doniach I 1996 Pathological and clinical findings in a series of 67 cases of medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of Clinical Pathology* **19**:103-113.
- 75 Melvin KEW, Tashjian AH, Miller HH 1972 Studies in familial (medullary) thyroid carcinoma. *Recent Progress in Hormone Research* **28**:399-....
- 76 Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC 1988 Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **67**:801-805.
- 77 Steinfeld AD 1977 The role of radiation therapy in medullary carcinoma of the thyroid. *Radiology* **123**:745-746
- 78 Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D 1985 External radiotherapy in thyroid cancer. *Cancer* **55**:2062-2071.
- 79 Hellman DE, Karchner M, Van Antwerp JD, Salmon SE, Patton DD, O'Mara R 1979 Radioiodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **48**:451-455

- ⁸⁰ Saad MF, Guido JJ, Samaan NA 1983 Radioactive iodine in the treatment of medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **57**:124-128
- ⁸¹ Clarke SE, Lazarus CR, Edwards S, Murby B, Clarke DG, Roden TM, Fogelman I, Maisey MN 1987 Scintigraphy and treatment of medullary carcinoma of the thyroid with iodine-131 metaiodobenzylguanidine. *Journal of Nuclear Medicine* **28**:1820-1825
- ⁸² Schwartz C, Delisle MJ 1991 Results of (¹³¹I)metaiodobenzylguanidine therapy administered to two patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Journal of Nuclear Biological Medicine* **35**:332-333
- ⁸³ Clarke SE 1991 (¹³¹I)metaiodobenzylguanidine therapy in medullary thyroid cancer: Guy's Hospital experience. *Journal of Nuclear Biological Medicine* **35**:323-326.
- ⁸⁴ Juweid ME, Hajjar G, Swayne LC, Sharkey RM, Suleiman S, Herskovic T, Pereira M, Rubin AD, Goldenberd DM 1999 Phase I/II trial of (131)I-MN-14F(ab)₂ anti-carcinoembryonic antigen monoclonal antibody in the treatment of patients with metastatic medullary carcinoma. *Cancer* **85**: 1828-1842.
- ⁸⁵ Lamberts SW, Krenning EP, Reubi JC 1991 The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocrine Reviews* **12**:450-482
- ⁸⁶ Pacini F, Elisei R, Anelli S, Basolo F, Cola A, Pinchera A 1989 Somatostatin in medullary thyroid cancer. In vitro and in vivo studies. *Cancer* **63**:1189-1195
- ⁸⁷ Gordin A, Lamberg A, Prelkonen R, Almquist S 1978 Somatostatin inhibits the pentagastrin induced release of serum calcitonin in medullary carcinoma of the thyroid. *Clinical Endocrinology* **8**:289-295
- ⁸⁸ Bertagna XY, Bloomgarden ZT, Rabin D, Roberts LJ, Orth DN 1980 Molecular weight forms of immunoreactive calcitonin in a patient with medullary carcinoma of the thyroid: dynamic studies with calcium, pentagastrin and somatostatin. *Clinical Endocrinology* **13**:115-123
- ⁸⁹ Kraenzlin ME, Ch'ng JLC, Wood SM, Carr DH, Bloom SR 1985 Long-term treatment of VIPoma with somatostatin analogue resulting in remission of symptoms and possible shrinkage of metastases. *Gastroenterology* **88**:185-187
- ⁹⁰ Anderson JV, Bloom SR 1986 Neuroendocrine tumours of the gut: long-term therapy with the somatostatin analogue SMS 201-995. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **21**(Suppl. 119):115-128
- ⁹¹ Kvols LK 1988 The carcinoid syndrome: a treatable malignant disease. *Oncology* **2**:33-41
- ⁹² Schrezenmeir J, Plewe G, Sturmer W, Kahaly G, Opperman D, Krause U, Del Pozo E, Kaspar H, Beyer J 1986 Treatment of APUDomas with the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **21**(Suppl. 119):223-227
- ⁹³ Jerkins TW, Sacks HS, O'Dorisio TM, Tuttle S, Solomon SS 1987 Medullary carcinoma of the thyroid, pancreatic nesidioblastosis and microadenosis, and pancreatic polypeptide hypersecretion: a new association and clinical and hormonal responses to a long-acting somatostatin analogue SMS 201-995. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* **64**:1313-1319
- ⁹⁴ Ahlman H, Tisell LE 1987 The use of a long-acting somatostatin analogue in the treatment of advanced endocrine malignancies with gastrointestinal symptoms. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **22**:938-942
- ⁹⁵ Modigliani E, Chayvialle JA, Cohen R, Perret G, Guliana JM, Vassy R, Roger P, Siame-Mourot C, Bennet M, Bentata-Pessayre M, Baulieu JL, Charpentier G, Rusniewsky P, Deider A, Calmettes C 1988 Effect of a somatostatin analog (SMS 210-995) in perfusion on basal and pentagastrin-stimulated calcitonin levels in medullary thyroid carcinoma. *Hormone Metabolic Research* **20**:773-775
- ⁹⁶ Modigliani E, Cohen R, Joannidis S, Siame Mourot C, Guliana JM, Charpentier G, Cassuto D, Bentata Pessayre M, Tabarin A, Roger P, Caron P, Guillausseau PJ, Lalau JD, Tournaiaiaire J, Bayard F, Aufevre P, James-Deidier A, Calmettes C 1992 Results of long-term continuous subcutaneous octreotide administration in 14 patients with medullary thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* **36**:183-186.
- ⁹⁷ Frank Raue K, Ziegler R, Raue F 1993 The use of octreotide in the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Hormone Metabolic Research* **27**:44-47
- ⁹⁸ Zlock DW, Greenspan FS, Clark OH, Higgings CB 1994 Octreotide therapy in advanced thyroid cancer. *Thyroid* **4**:427-431.
- ⁹⁹ Guliana JM, Guillausseau PJ, Caron J, Siame Mourot C, Calmettes C, Modigliani E 1989 Effects of short-term subcutaneous administration of SMS 201-995 on calcitonin plasma levels in patients suffering from

- medullary thyroid carcinoma. *Hormone Metabolic Research* **21**:584-586.
- 100 Clements D, Webb J, Heath D, McMaster P, Elias E 1986 SMS 201-995 and endocrine tumours. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **21**(Suppl 119):251-255.
- 101 Mahler C, Verhelst J, de Longueville M, Harris A 1990 Long-term treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma with the somatostatin analogue octreotide. *Clinical Endocrinology* **33**:261-269
- 102 Smid WM, Dullaart RP 1992 Octreotide for medullary thyroid carcinoma associated diarrhoea. *Netherland Journal of Medicine* **40**:240-243
- 103 Steven WJ, Lamberts J, Krenning EP, Reubi JC 1991 The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocrine Reviews* **12**:450-482
- 104 Bajetta E, Zilembo N, Di Bartolomeo M, Di Leo A, Pilotti S, Bochicchio AM 1993 Treatment of metastatic carcinoids and other neuroendocrine tumors with recombinant interferon alpha-2a. *Cancer* **72**:3099-3105
- 105 Oberg K, Funa K, Alm G 1983 Effects of leukocyte interferon on clinical symptoms and hormone levels in patients with midgut carcinoid tumors and carcinoid syndrome. *New England Journal of Medicine* **309**:129-133
- 106 Grohn P, Kumpulainen E, Jakobsson M 1990 Response of medullary thyroid cancer to low dose alpha-interferon therapy. *Acta Oncologica* **29**:950-951
- 107 Moertel CG, Rubin J, Kvols LK 1983 Therapy of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome with recombinant leukocyte a-interferon. *Journal of Clinical Oncology* **7**:865-868
- 108 Joensuu H, Katka K, Kujari H 1983 Dramatic response of a metastatic carcinoid tumour to a combination of interferon and octreotide. *Acta Endocrinologica* **126**:184-185
- 109 Lupoli G, Cascone E, Arlotta F, Vitale G, Celentano L, Salvatore N, Lombardi G 1996 Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of recombinant interferon a-2b and octreotide. *Cancer* **78**:114-1118.
- 110 Vitale G, Tagliaferri P, Caraglia M, Rampone E, Ciccarelli A, Bianco AR, Abbruzzese A, Lupoli G 2000 Slow release lanreotide in combination with interferon-alpha2b in the treatment of symptomatic advanced medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* **85**:983-8
- 111 Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C, Mazzetta C, Rocca P, Bartolomei M, Lopera Sierra M, Cremonesi M, Chinol M, Macke HR, Paganelli G 2004 Receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTA-TOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm* **19**:65-71
- 112 Soler MN, Milhaud G, Lekmine F, Treillhou-Lahille F, Klatzmann D, Lausson S 1999 Treatment of medullary thyroid carcinoma by combined expression of suicide and interleukin-2 genes. *Cancer Immunol Immunother* **48**:91-99.
- 113 Zhang R, Minemura K, De Groot LJ 1998 Immunotherapy for medullary thyroid carcinoma by a replication-defective adenovirus transducing murine interleukin-2. *Endocrinology* **139**: 601-608.
- 114 Schott M, Seissler J, Lettmann M, Fouxon V, Scherbaum WA, Feldkamp J 2001 Immunotherapy for medullary thyroid carcinoma by dendritic cell vaccination. *J Clin Endocrinol Metab* **86**:4965-9.
- 115 Stift A, Sachet M, Yagubian R, Bittermann C, Dubsy P, Brostjan C, Pfragner R, Niederle B, Jakesz R, Gnant M, Friedl J 2004 Dendritic cell vaccination in medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* **10**:2944-53
- 116 Gottlieb JA, Hill CS Jr 1975 Adriamycin (NSC-123127) Therapy in thyroid carcinoma. *Cancer Chemother Rep Part 3* **6**:283-296
- 117 Burgess MA, Hill CS Jr 1978 Chemotherapy in the management of thyroid cancer. In: *Thyroid Cancer*, pp 233-246. Ed LD Greenfield. West Palm Beach: CRC Press.
- 118 Shimaoka K, Schoenfield DA, DeWys WD, Creech RH, DeConti R 1985 A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* **56**:2155-2160
- 119 Husain M, Alsever RN, Lock JP, George WF, Katz FH 1978 Failure of medullary carcinoma of the thyroid to doxorubicin therapy. *Hormone Research* **9**:22-25
- 120 Rougier P, Parmentier C, Laplanche A, Lefevre M, Travagli JP, Caillou B, Schlumberger M, Lacour J, Tubiana M 1983 Medullary thyroid carcinoma: prognostic factors and treatment. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* **9**:161-169.

-
- 121 Simpson WJ, Palmer JA, Rosen JB, Mustard RA 1982 Management of medullary carcinoma of the thyroid. *American Journal of Surgery* **144**:420-421
- 122 O'Brian RM, Baker LH, Gottlieb JE 1977 Dose response evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer* **39**: 1940-1948.
- 123 Leight GS, Farrell RE, Wells SA, Falletta JM 1980 Effect of chemotherapy on calcitonin (CT) levels in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma (MTC) (Abstr.). *Proc Am Assoc Cancer Res* **21**:155.
- 124 Harada T, Shimaoka K, Mimura K, Ito K 1981 Chemotherapy for thyroid cancer. In: *Advances in Thyroid Neoplasia*, pp 347-352. Eds M Andreoli, F Monaco, J Robbins. Rome: Field Educational Italia 347-352
- 125 Hoskin PJ, Harmer C 1987 Chemotherapy for thyroid cancer. *Radiother Oncol* **10**:187-194
- 126 Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, Ghosn M, Gardet P, Parmentier C 1990 Chemotherapy in metastatic non anaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori* **76**:480-483
- 127 Williams SD, Birch R, Einhorn LH 1986 Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a southeastern cancer study group trial. *Cancer Treat Rep* **70**:405-407
- 128 Sridhar KS, Holland JF, Brown JC, Cohen JM, Ohnuma TD 1985 Doxorubicin plus cisplatin in the treatment of apudomas. *Cancer* **55**:2634-2637
- 129 De Besi P, Busnardo B, Toso S, Girelli ME, Nacamulli D, Simioni N, Casara D, Zorat P, Fiorentino MV 1991 Combined chemotherapy with bleomycin, adriamycin, and platinum in advanced thyroid cancer. *Journal of Endocrinological Investigation* **14**: 475-480.
- 130 Lorenz K, Brauckhoff M, Behrmann C, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff K, Gimm O, Dralle H. Selective arterial chemoembolization for hepatic metastases from medullary thyroid carcinoma. *Surgery*. 2005 Dec;138(6):986-93.
- 131 Kamalakar P, Freeman AI, Higby DJ, Wallace HJ Jr, Sinks LF 1977 Clinical response and toxicity with cis-dihlorodiammineplatinum (II) in children. *Cancer Treat Rep* **61**:835-839
- 132 Fiore JJ, Kelson DP, Cheng E, Dukeman M 1984 Phase 2 trial of VP-16 in Apudomas. *Proc Am Assoc Cancer Res* **15**:174.
- 133 Scherubl H, Raue F, Ziegler R 1990 Combination therapy with adriamycin, cisplatin and vindesine in C cell carcinoma of the thyroid. *Onkologie* **13**:198-202
- 134 Russoff AH, Chandra G, Wolter J, Showel J 1979 Phase II trial of vindesine (desacetyl vinblastine amide sulfate, VND) in advanced metastatic cancer (Abstr). *Proc Am Assoc Cancer Res* **20**:146
- 135 Stepanas AV, Samaan NA, Hill CS Jr, Hickey RC 1979 Medullary thyroid carcinoma: Importance of serial serum calcitonin measurement. *Cancer* **43**:825-837
- 136 Kessinger A, Foley JF, Lemon HM 1983 Therapy of malignant apudoma cell tumors. *Cancer* **51**:790-794
- 137 Petursson SR 1988 Metastatic medullary thyroid carcinoma: complete response to combination chemotherapy with dacarbazine and 5-fluoro-uracil. *Cancer* **62**:1899-1903
- 138 Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, De Bustros A, Baylin SB, Macguire III WP 1994 Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Cancer* **73**:432-436
- 139 Orlandi F, Caraci P, Berruti A, Puligheddu B, Pivano G, Dogliotti L, Angeli A 1994 Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Annals of Oncology* **5**:763-765.
- 140 Orlandi F, Caraci P, Mussa A, Saggiorato E, Pancani G, Angeli A 2001 Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Relat Cancer* **8** :135-47. Review
- 141 Schlumberger M, Abdelmoumene N, Delisle MJ, Couette JE, Group d'Etude des Tumeurs á Calcitonine (GETC) 1995 Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5 FU-streptozocin and 5FU-dacarbazine. *British Journal of Cancer* **71**:363-365.
- 142 Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, Seregni E, Ferrari L, Di Bartolomeo M, Regalia E, Cassata A, Procopio G, Mariani L 1998 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* **83**:372-378.
- 143 Weiss R 1978 Failure of streptozocin in rare hormonally active malignancies. *Cancer Treat Rep* **62**:847-849
- 144 Moertel CG 1983 Treatment of the carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome. *Journal of Clinical Oncology* **1**:727-740.

-
- ¹⁴⁵ Engstrom PF, Lavin PT, Folsch E, et al 1984 Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumors. *Journal of Clinical Oncology* **2**:1255-1259
- ¹⁴⁶ Bukowski RM, Stephens R, Oishi N, Petersen R, Chen T 1983 Phase II trial of 5-FU, adriamycin, cyclophosphamide, and streptozocin (FAC-S) in metastatic carcinoid (Abstr). *Proc Am Soc Clin Oncol* **2**:130.
- ¹⁴⁷ Moertel CG, Henley JA, Johnson LA 1980 Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* **303**:1189-1194
- ¹⁴⁸ Cohen MS, Hussain HB, Moley JF. Inhibition of medullary thyroid carcinoma cell proliferation and RET phosphorylation by tyrosine kinase inhibitors. *Surgery*. 2002 Dec;132(6):960-6.
- ¹⁴⁹ Skinner MA, Safford SD, Freermerman AJ. RET tyrosine kinase and medullary thyroid cells are unaffected by clinical doses of STI571. *Anticancer Res*. 2003 Sep-Oct;23(5A):3601-6.
- ¹⁵⁰ Vidal M, Wells S, Ryan A, Cagan R 2005 ZD6474 suppresses oncogenic RET isoforms in a Drosophila model for type 2 multiple endocrine neoplasia syndromes and papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* **1**; **65**:3538-41.
- ¹⁵¹ Yang K-P, Liang Y-F, Samaan NA 1991 Intrinsic drug resistance in human medullary thyroid carcinoma cell line: association with overexpression of *mdr1* gene and low proliferation fraction. *Anticancer Research* **11**:1065-1068
- ¹⁵² Larsson R, Nygren P 1990 Verapamil and cyclosporin A potentiate the effects of chemotherapeutic drugs in the human medullary thyroid carcinoma TT cell line not expressing the 170 kDa p-glycoprotein. *Cancer Lett* **54**:125-131
- ¹⁵³ Massart C, Gibassier J, Raoul M, Pourquier P, Leclech G, Robert J, Lucas C 1995 Cyclosporin A, verapamil and S9788 reverse doxorubicin resistance in a human medullary thyroid carcinoma cell line. *Anticancer Drugs* **6**:135-146.
- ¹⁵⁴ Massart C, Gibassier J, Denais A, Genetet N 1998 Effect of PSC 833 on the efficacy of doxorubicin in vitro in a medullary thyroid carcinoma cell line. *Anticancer Research* **18**: 2953- 2956
- ¹⁵⁵ Sharkey RM, Hajjar G, Yeldell D, Brenner A, Burton J, Rubin A, Goldenberg DM 2005 A phase I trial combining high-dose ⁹⁰Y-labeled humanized anti-CEA monoclonal antibody with doxorubicin and peripheral blood stem cell rescue in advanced medullary thyroid cancer. *J Nucl Med* **46** :620-33.

PROBLEMI RELATIVI ALLE LESIONI NEOPLASTICHE EPITELIALI BENIGNE E MALIGNI DELLA TIROIDE IN ETÀ PEDIATRICA

M. Piemonte, M.G. Ruggiu, S. Palma

INTRODUZIONE

Le lesioni neoplastiche di origine epiteliale a carico della tiroide, che si manifestano generalmente con la comparsa di uno o più noduli a livello tiroideo, rappresentano una patologia più rara nel bambino rispetto all'adulto⁽¹⁾. La loro reale incidenza è difficilmente determinabile, in quanto si presentano frequentemente come lesioni asintomatiche, riconosciute incidentalmente dai genitori o dal curante o nel corso dell'esecuzione di indagini di "imaging" condotte sulla regione cervicale per altre indicazioni.

Si deve anticipare fin d'ora che l'atteggiamento diagnostico nei confronti del nodulo tiroideo deve essere necessariamente maggiormente aggressivo nel bambino rispetto all'adulto in quanto maggiori sono le possibilità che si tratti di una lesione maligna (circa 26% di probabilità per un nodulo tiroideo del bambino che si tratti di una lesione maligna, contro il 5% dell'adulto)^(2,3).

I carcinomi della tiroide rappresentano infatti circa il 10% dei tumori maligni e il 35% dei carcinomi diagnosticati al di sotto dei 18 anni⁽⁴⁾.

I **carcinomi ben differenziati** della tiroide (papillare principalmente e follicolare) rappresentano il 90-95% di tutti i carcinomi tiroidei in età pediatrica.

Presentano nel bambino alcune caratteristiche peculiari rispetto all'adulto:

- il comportamento del tumore è generalmente più aggressivo a livello locale rispetto all'età adulta, con dimensioni maggiori al momento della diagnosi e una incidenza superiore di multifocalità e bilateralità, che sono presenti in più del 20% dei casi;
- a livello sistemico in età pediatrica risulta più frequente il coinvolgimento linfonodale loco-regionale, riscontrabile spesso già al momento della diagnosi (dal 35 fino all'83% dei casi)⁽⁵⁻⁷⁾ e con una più frequente presenza di metastatizzazione precoce a distanza, quasi esclusivamente localizzata a livello polmonare (5-16% dei casi)⁽⁸⁾;
- anche le recidive neoplastiche dopo terapia chirurgica presentano un'incidenza superiore nel bambino rispetto all'adulto.

Tuttavia nonostante queste caratteristiche di maggiore malignità, la prognosi dei carcinomi tiroidei al di sotto dei 18 anni è del tutto sovrapponibile, se non addirittura migliore, rispetto al giovane adulto (< 45 anni), anche in presenza di

metastasi linfonodali o a distanza, con una percentuale di sopravvivenza a 20 anni che raggiunge il 98-99% dei casi^(9,10).

I **carcinomi insulari e anaplastici** rappresentano nel bambino fortunatamente un evento di riscontro eccezionale, essendo osservati quasi esclusivamente nei soggetti di età superiore ai 65 anni.

Il **carcinoma midollare** rappresenta un istotipo particolare in ambito tiroideo in quanto derivato non da tessuto ghiandolare tiroideo patrimoniale, bensì da tessuto neuroendocrino di origine neuroectodermica e deve pertanto essere considerato più un carcinoma “nella” tiroide piuttosto che “della” tiroide. Il carcinoma midollare, infatti, descritto per la prima volta da Hazard nel 1959⁽¹¹⁾, si differenzia dai carcinomi differenziati in quanto non origina dalle cellule tiroidee principali, ma deriva dalle cellule parafollicolari C calcitonino-secernenti, di derivazione neuroectodermica, che rappresentano circa l'1% di tutte le cellule tiroidee. Questo carcinoma viene quindi collocato dal punto di vista classificativo tra i tumori neuroectodermici diffusi del sistema APUD. La sua particolare origine istologica lo rende completamente differente dagli altri carcinomi tiroidei per quanto riguarda le caratteristiche istologiche, istochimiche, immunoistochimiche, biologiche e cliniche. Riveste particolare importanza, nonostante la sua rarità, per le sue caratteristiche biologiche di tumore neuroendocrino e rappresenta solo il 5-8% di tutti i carcinomi della tiroide diagnosticati in età pediatrica. Si tratta di un tumore ad elevata malignità che presenta metastasi a livello dei linfonodi loco-regionali in una elevata percentuale di casi (circa nel 50%), mentre le metastasi a distanza (prevalentemente a carico di polmoni e ossa) sono più rare.

Le **lesioni neoplastiche epiteliali benigne** della tiroide sono rappresentate nel bambino, come nell'adulto, essenzialmente dall'adenoma follicolare con i suoi diversi sottotipi, che vengono distinti in base alle dimensioni, alla presenza o meno di follicoli ed al grado di cellularità: normo, macro o microfollicolare, trabecolare/solido, trabecolare ialinizzante, a cellule ossifile, con iperplasia papillare, ecc.

La problematica principale di queste neoplasie benigne, nel bambino ancor più che nell'adulto, riguarda la diagnosi differenziale con le neoplasie maligne.

Le caratteristiche stesse dell'età pediatrica pongono davanti al riscontro di una sospetta lesione neoplastica tiroidea in un soggetto di età inferiore ai 18 anni problematiche estremamente serie, che, sebbene con numerosi punti in comune con l'adulto, rendono peculiari le scelte del medico generale e specialista per quanto riguarda sia l'aspetto diagnostico, sia l'aspetto terapeutico.

EPIDEMIOLOGIA

Come nell'adulto, anche nel bambino le neoplasie della tiroide interessano più frequentemente il sesso femminile, con un'incidenza femmine-maschi di

1,5:1 al di sotto dei 15 anni, e di 3:1 al di sopra dei 15. L'incidenza di carcinomi della tiroide è bassissima nella prima infanzia e aumenta progressivamente con l'età per raggiungere un picco intorno ai 13-14 anni, soprattutto per le femmine^(12,13).

Negli Stati Uniti nella fascia di età compresa tra 15 e 19 anni il carcinoma della tiroide risulta essere l'ottavo tumore più frequentemente diagnosticato (7,5% di tutti i tumori), mentre considerando solo il sesso femminile della stessa fascia di età diventa il secondo tumore maligno per frequenza (13,4% di tutti i tumori)^(14,15).

Sebbene la globale bassa incidenza di queste neoplasie in età pediatrica ne renda difficile una sua valutazione definitiva, in linea generale l'incidenza dei carcinomi tiroidei differenziati in età pediatrica è rimasta stabile negli ultimi anni, per quanto riguarda gli Stati Uniti, la Germania e la Gran Bretagna e verosimilmente anche l'Italia. Tuttavia si sono verificati nel corso degli ultimi 60 anni, due distinti picchi di incidenza.

Il primo si è verificato tra gli anni 1920 e 1960 come conseguenza dell'utilizzazione della terapia radiante per il trattamento di lesioni benigne della testa, del collo e del torace, come ad esempio l'ipertrofia tonsillare e l'iperplasia del timo. La spiccata sensibilità della tiroide del bambino alle radiazioni ionizzanti ha determinato un aumento dello sviluppo di neoplasie maligne a carico di questo organo, che si possono manifestare anche a distanza di oltre 40 anni dall'esposizione. Il riscontro di questa associazione patologica ha portato al progressivo abbandono dell'utilizzazione delle radiazioni ionizzanti per il trattamento delle lesioni benigne. Tuttavia il rischio aumentato di sviluppare un carcinoma della tiroide persiste tutt'oggi nei bambini che necessitano di essere sottoposti a terapia radiante per il trattamento di neoplasie maligne della regione testa e collo^(16,17). Il secondo picco di incidenza si è verificato negli anni '90 nei paesi dell'est europeo, Bielorussia e Ucraina in particolare, come conseguenza del disastro nucleare di Chernobyl verificatosi nel 1986. Il picco di sviluppo di tumori tiroidei si è verificato a partire da circa 4-5 anni dopo l'esposizione, in particolare nei bambini che all'epoca del disastro erano di età inferiore ai 5 anni: tra questi bambini l'incidenza di carcinomi tiroidei è risultata addirittura 10 volte superiore rispetto a bambini non irradiati. L'esperienza di Chernobyl viene quindi a confermare la spiccata maggiore sensibilità della tiroide agli effetti delle radiazioni ionizzanti durante l'infanzia rispetto all'età adulta^(18,19).

La problematica dei carcinomi tiroidei in pazienti esposti a radiazioni ionizzanti sarà estesamente trattata nel successivo capitolo di questa Relazione.

Per quanto riguarda il carcinoma midollare, vengono distinte classicamente due forme di carcinoma midollare della tiroide: la forma sporadica e la forma familiare.

Contrariamente a quanto si verifica in età adulta, la forma familiare è nettamente più frequente della forma sporadica in età pediatrica (anche in considerazione della diagnosi precoce conseguente ad indagine ereditaria in famiglie

con diagnosi di carcinoma midollare in un suo componente).

La forma familiare di carcinoma midollare viene trasmessa geneticamente come carattere autosomico dominante ad alto indice di penetrazione, si presenta generalmente con localizzazioni tiroidee multiple e bilaterali, e si associa nella maggior parte dei casi ad una sindrome MEN (Multiple Endocrine Neoplasia): MEN 2A o MEN 2B.

Essenzialmente il carcinoma midollare può essere espressione di tre differenti sindromi:

- MEN 2A o sindrome di Sipple: associazione di carcinoma midollare, feocromocitoma mono o bilaterale, multiplo e/o ectopico, e iperparatiroidismo, da iperplasia o adenoma delle paratiroidi; rappresenta più del 75% delle forme familiari;
- MEN 2B o sindrome di Gorlin: è la forma più aggressiva di MEN2, caratterizzata dall'associazione di carcinoma midollare, feocromocitoma, ganglioneuromatosi diffusa delle mucose e dei visceri (per lo più a carico delle palpebre, delle labbra, della lingua e del tratto gastrointestinale) e aspetto marfanoid;
- non MEN o FMCT (Familial Medullary Thyroid Cancer): più rara delle precedenti, rappresenta la forma familiare di carcinoma midollare isolato, non associato ad altre patologie neuroendocrine.

Nella maggior parte dei casi, nelle sindromi MEN il carcinoma midollare è il primo tumore a rendersi manifesto. Generalmente la MEN2B si manifesta come malattia maggiormente aggressiva e quindi con prognosi peggiore rispetto alla MEN2A, che a sua volta presenta una maggiore aggressività rispetto al FMCT⁽²⁰⁾.

La recente identificazione di specifiche mutazioni dell'oncogene RET, che sono in grado, se identificate, di predire lo sviluppo di una sindrome MEN, ha completamente rivoluzionato l'atteggiamento diagnostico e terapeutico nei confronti del carcinoma midollare della tiroide in particolare nel bambino.

DIAGNOSI

Il riscontro di uno o più noduli tiroidei nel bambino è evento piuttosto raro, rispetto alla frequenza con cui si ritrovano nell'adulto. Come già sottolineato, le probabilità che si tratti di una lesione maligna sono però superiori in età pediatrica rispetto all'età adulta. Questo dato impone l'immediata messa in atto di un adeguato protocollo diagnostico che permetta con ragionevole certezza di escludere la presenza di una lesione maligna.

L'esame obiettivo, sebbene privo di valori di sensibilità e specificità significativi, è irrinunciabile per l'impostazione del successivo processo diagnostico: le caratteristiche stesse del nodulo tiroideo possono infatti in taluni casi presentare degli aspetti particolarmente "sospetti", ad esempio un nodulo di consistenza marcatamente aumentata, con irregolarità strutturale, fisso rispetto alle strutture adiacenti, a rapido aumento di volume, associato alla presenza di adenopatie late-

ro-cervicali e/o paralisi della corda vocale.

Il volume del nodulo tiroideo non sembra avere alcun significato predittivo sulla possibile malignità della lesione⁽²¹⁾.

Lo studio della funzionalità tiroidea, mediante dosaggio di T3-T4-TSH è indispensabile, ma anch'esso scarsamente significativo per quanto riguarda la diagnosi differenziale del nodulo tiroideo; nella maggior parte dei carcinomi tiroidei del bambino si ritrova infatti un quadro di eutiroidismo. A questi dosaggi deve essere associato il dosaggio della calcitonina serica, ormone polipeptidico costituito da 32 aminoacidi, che viene prodotto esclusivamente dalle cellule parafollicolari C. In caso di presenza di carcinoma midollare, valori di calcitonina significativamente elevati vengono riscontrati praticamente nel 100% dei soggetti, come espressione circolatoria dell'ipersecrezione da parte del tumore di questo ormone. In pazienti con tumore di dimensioni microscopiche o allo stadio di iperplasia delle cellule C, i livelli di calcitonina circolante possono essere nella norma. In questi casi può essere utile l'esecuzione di un test di stimolazione con pentagastrina, eseguibile anche in età pediatrica a partire dai 5 anni: tale sostanza è in grado di determinare dopo circa 5 minuti dalla sua somministrazione endovenosa un abnorme incremento dei livelli plasmatici di calcitonina.

Risulta importante dal punto di vista diagnostico anche il dosaggio del CEA, in quanto, sebbene poco specifico con, valori elevati si ritrovano nell'80% dei carcinomi midollari, ed è quindi utile soprattutto nel follow-up oncologico post-operatorio⁽²²⁾.

E' stato proposto il dosaggio di altri *marcatori tumorali*, quali la Katalcalcina (PDN 21) o il CGRP, che tuttavia non presentano significativi vantaggi rispetto alla calcitonina. In caso di sospetto carcinoma midollare, è necessario completare gli accertamenti con il dosaggio di calcemia totale e calcio ionizzato, fosfate-mia, calciuria e fosfaturia, paratormone (PTH) serico, catecolamine e cataboliti urinari, per escludere la presenza associata di un iperparatiroidismo e/o un feocromocitoma (quest'ultimo presenta precedenza terapeutica rispetto al carcinoma midollare).

L'ecografia tiroidea è senza alcun dubbio l'indagine di "imaging" di prima scelta per lo studio del nodulo tiroideo in età pediatrica. Questo esame, caratterizzato dalla facile accessibilità, dalla non invasività e dal costo contenuto, consente di definire le dimensioni, l'ecogenicità e la localizzazione del o dei noduli tiroidei, oltre allo studio dei linfonodi del collo. La sua sensibilità è elevata anche per lesioni nodulari di dimensioni molto ridotte, ma purtroppo la sua specificità, anche se affiancata dall'utilizzazione dell'eco-color e power Doppler, nella distinzione tra lesioni benigne e maligne è ancora piuttosto bassa. I criteri ecografici di sospetta malignità nel bambino sono sovrapponibili a quelli dell'adulto, e sono rappresentati principalmente da: ipoecogenicità, irregolarità o scarsa definizione dei margini, reperto power Doppler di aumentata vascolarizzazione peri e intranodulare, e presenza di microcalcificazioni, sebbene quest'ultimo dato risulti meno correlato al carcinoma nel bambino rispetto all'adulto⁽²³⁾.

Le indicazioni all'esecuzione della *scintigrafia tiroidea* sono state nel bambino come nell'adulto progressivamente ridotte dall'introduzione dell'uso di routine dell'ecografia.

L'esecuzione di tale esame può essere ancora indicato nei casi di lesioni nodulari solide o miste ecograficamente, associate ad un abbassamento dei valori di TSH, allo scopo di confermare la natura calda del nodulo e quindi la sua verosimile benignità. Ricordiamo infatti la rarissima incidenza di carcinomi tiroidei su noduli "caldi", registrati per lo più nell'Europa dell'Est verosimilmente come conseguenza di un lungo periodo di carenza di iodio, seguito da un brusco relativo aumento del suo apporto in seguito ad una campagna di profilassi⁽²⁴⁾.

La maggior parte dei noduli "freddi" nel bambino è invece rappresentata da adenomi follicolari, mentre solo circa il 30% è rappresentato da una lesione maligna⁽²⁵⁾: la necessità di una corretta diagnosi differenziale è quindi inderogabile in questi casi.

Per lo studio dei carcinomi midollari, il 99-Tecnezio V-acido dimercaptosuccinico (^{99m}Tc-DMSA) è da molti anni considerato il radiofarmaco per "imaging" tumorale che ha dimostrato possedere la maggiore sensibilità tra quelli impiegati finora per lo studio del carcinoma midollare⁽²⁶⁾, non essendo infatti captato dai carcinomi papilliferi e follicolari, ma esclusivamente dai carcinomi midollari. False positività possono però ritrovarsi con tale radiofarmaco a causa della possibile captazione da parte di traumatismi scheletrici, flogosi localizzate, esiti di interventi chirurgici⁽²⁷⁾. Il suo impiego è tuttavia oggi reso difficoltoso dalla scarsa reperibilità sul mercato del radiofarmaco, che per questo motivo è stato via via sostituito nell'uso quotidiano con altri marcatori. La meta-iodo-benzil guanidina (MIBG), analogo strutturale della noradrenalina senza effetto farmacologico, con accumulo caratteristico nei tumori di derivazione neuroectodermica⁽²⁸⁾ e l'¹¹¹In-octreotide, analogo radiomarcato della somatostatina, captato dal carcinoma midollare che possiede recettori per la somatostatina, e dotato di una sensibilità variabile tra il 60 e il 70% nella diagnosi del carcinoma midollare, vengono oggi sempre più utilizzati come tecniche scintigrafiche per la ricerca di recidive o metastasi di tale tumore in fase di follow-up post-operatorio⁽²⁹⁾.

Per la diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne diventa quindi fondamentale anche in età pediatrica l'esecuzione dell'*agoaspirato* tiroideo ecoguidato (*fine needle aspiration biopsy - FNAB*). L'utilizzazione di tale tecnica in età pediatrica è stata a lungo limitata dal timore di possibili complicazioni, quali sviluppo di un ematoma o di un'infezione a livello della sede del prelievo, e dalla necessità di sedare il piccolo paziente per l'esecuzione dell'esame a causa della sua limitata collaborazione. In realtà è stato osservato che in mani esperte la necessità di sedazione si presenta molto raramente e le complicanze della FNAB sono decisamente trascurabili (prossime allo zero nelle casistiche riportate in letteratura in età pediatrica)^(30,31).

Le indicazioni all'esecuzione della FNAB sono rappresentate essenzialmente dalla presenza di un nodulo tiroideo isolato di diametro uguale o superiore a 1

centimetro, o di dimensioni inferiori con rilievi ecografici di elementi sospetti ⁽³²⁾.

Gli studi più recenti presenti in letteratura riportano nel bambino valori di sensibilità e specificità della FNAB sovrapponibili a quelli ritrovati nel soggetto adulto. Per quanto riguarda la sensibilità i valori sono variabili tra l'80 ed il 100%, il che dimostra l'incidenza minima di falsi negativi, mentre per quanto riguarda la specificità i valori sono più bassi e oscillano tra il 65 e il 90% ⁽³³⁻³⁵⁾.

La maggior parte dei casi falsi positivi come nell'adulto corrispondono ai casi descritti dal citologo come "neoplasia follicolare", in cui rientrano i noduli iperplastici, gli adenomi follicolari ed i carcinomi follicolari. Considerando che globalmente in questi casi una lesione maligna viene confermata dall'esame istologico nel 20-30% dei casi, con probabilità più elevate che si tratti di una lesione maligna proprio nei soggetti di età inferiore ai 20 anni ⁽³⁶⁾, si impone ancor più in età pediatrica la necessità di procedere all'asportazione chirurgica della lesione.

La ricerca di markers genetici specifici di malignità sul materiale citologico ottenuto mediante FNAB potrà verosimilmente aumentare la specificità di tale esame, e molte ricerche scientifiche sono attualmente proiettate in questa direzione. Secondo i dati più recenti disponibili in letteratura i più significativi markers neoplastici correlati ai carcinomi differenziati della tiroide nel bambino sembrano essere: mutazione dell'oncogene *ret/PTC* (per il carcinoma papillifero) ⁽³⁷⁾, Galectin-3 associata all'espressione di HBME-1 nella distinzione tra lesioni benigne e maligne nelle "neoplasie follicolari" all'esame citologico ⁽³⁸⁾, mutazioni del gene *BRAF*, *AKAP9-BRAF* ⁽³⁹⁾. Questi studi molecolari rappresentano sicuramente l'aspetto più promettente nei futuri progressi per quanto riguarda la diagnostica differenziale dei noduli tiroidei, sia nell'adulto che nel bambino.

In conclusione dell'iter diagnostico l'esecuzione di una *Tomografia Computerizzata (TC)* trova indicazione attualmente solo in un numero limitato di casi, essenzialmente qualora sia necessaria una maggior precisazione morfologica della lesione tiroidea, per sospetta estensione mediastinica o infiltrazione di strutture o organi peritiroidei (trachea, laringe, esofago) o l'esplorazione della regione mediastinica, nella ricerca di eventuali lesioni metastatiche.

La *Risonanza Magnetica* trova indicazioni analoghe alla TC, con il vantaggio di una miglior definizione dei tessuti e la possibilità di eseguire ricostruzioni multiplanari.

Un discorso a parte merita certamente il carcinoma midollare, infatti l'identificazione nel 1993 della mutazione genetica responsabile delle sindromi MEN2⁽⁴⁰⁾ ha rivoluzionato l'approccio diagnostico e terapeutico nei confronti di questo tumore. La mutazione è localizzata a livello del protooncogene *RET* (REarranged during Transfection), situato nella regione pericentrometrica del cromosoma 10 (10q11.2). L'oncogene *RET* codifica per un recettore transmembrana con attività tirosin-kinasica. La sede della mutazione sull'oncogene *RET* determina il fenotipo clinico della sindrome ⁽⁴⁰⁾, ma le differenze codone-specifici-

che presentano anche importanti implicazioni cliniche soprattutto in età pediatrica. La possibilità infatti di conoscere sulla base dell'individuazione della sede della mutazione lo specifico potenziale di malignità del tumore e la sua prognosi a lungo termine può servire da guida nell'intraprendere fondamentali decisioni di carattere terapeutico⁽⁴²⁾.

Attualmente vengono distinti tre livelli di rischio di aggressività tumorale sulla base dell'analisi codone specifica di RET⁽⁴³⁾:

1. livello elevatissimo di aggressività, corrispondente alle mutazioni tipiche della MEN 2B;
2. livello elevato di aggressività, comprendente le mutazioni del codone 634 e la maggior parte delle mutazioni dell'esone 10;
3. livello intermedio di aggressività, comprendente le mutazioni a carico del codone 804.

Lo screening genetico attraverso l'analisi del DNA permette attualmente di identificare con un'accuratezza prossima al 100% i soggetti portatori della mutazione dell'oncogene RET responsabile delle sindromi MEN e quindi verosimilmente destinati a sviluppare un carcinoma midollare. L'esecuzione dell'analisi del DNA risulta indicata in tutti i soggetti in cui si sospetti la presenza di una MEN2 e nei familiari di soggetti affetti da sindrome MEN riconosciuta; i parenti di primo grado (genitori, fratelli, sorelle e figli) di soggetti affetti da MEN2 sono potenziali portatori della mutazione, con una probabilità del 50%. Le più recenti linee guida pongono l'indicazione a sottoporre ad analisi del gene RET anche tutti i soggetti affetti da carcinoma midollare o da feocromocitoma apparentemente sporadici; infatti sebbene in questi casi una mutazione genetica sia riscontrata piuttosto raramente (1-7% dei casi), l'importanza di un tale riscontro è tale da rendere comunque significativa l'esecuzione dell'esame⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾.

L'analisi del gene RET ha parzialmente soppiantato l'utilizzazione per la diagnosi precoce di carcinoma midollare del dosaggio della calcitonina, sia basale sia dopo stimolazione con pentagastrina. Questo dosaggio infatti sebbene dotato di elevata sensibilità, presenta una minore specificità rispetto all'analisi del DNA. Conserva comunque tutto il suo valore sia in fase preoperatoria sia nel follow-up dopo tiroidectomia, come indicatore precoce di persistenza o di recidiva di malattia.

TERAPIA

a) Neoplasie epiteliali benigne

Le neoplasie epiteliali benigne della tiroide nel bambino, rappresentate come già ricordato essenzialmente dall'adenoma follicolare, presentano elettiva indicazione alla terapia chirurgica, consistente prevalentemente nella emitiroidectomia. Questa opzione terapeutica, attualmente ben codificata e riconosciuta, è caratterizzata in mani esperte da bassissimi rischi di complicanze che ben vengono compensati da altissime probabilità di successo terapeutico con risoluzione definitiva della problematica patologica e possibilità di conferma istologica della benignità della lesione. L'alternativa alla terapia chirurgica è rappresentata dal

monitoraggio nel tempo dell'adenoma, previa verifica citologica della sua benignità; tuttavia la sua potenziale evoluzione nel tempo verso un carcinoma follicolare rende il trattamento chirurgico raccomandato⁽¹⁾.

b) Carcinomi tiroidei differenziati

Per quanto riguarda i carcinomi tiroidei differenziati, il trattamento chirurgico, seguito o meno da terapia radiometabolica con radioiodio e/o terapia ormonale, rappresenta allo stato attuale la scelta terapeutica d'elezione univocamente e internazionalmente riconosciuta.

Nei carcinomi di maggiori dimensioni, multifocali, bilaterali o con diffusione extratiroidea, l'indicazione chirurgica alla tiroidectomia totale è indiscussa. Ricordiamo che la contropartita negativa della tiroidectomia in età pediatrica è principalmente rappresentata dalla necessità di sopperire costantemente alla funzione ormonale tiroidea chirurgicamente compromessa con una terapia farmacologia sostitutiva "long-life term".

La questione ancora dibattuta riguarda l'opzione strategica tra tiroidectomia totale e loboistmectomia tiroidea nelle neoplasie di piccole dimensioni, presumibilmente monolaterali in base all'inquadramento clinico-strumentale preoperatorio.

L'opzione della loboistmectomia trova supporto ideologico:

- nella minore aggressività chirurgica dell'intervento rispetto alla tiroidectomia totale;
- nell'esposizione a rischio di un solo nervo laringeo inferiore;
- nell'assenza di rischio di ipoparatiroidismo post-operatorio;
- nella possibilità di salvaguardare, con la emitiroide residua, alcune funzioni simil-ormonali o biochimiche (extra-ormone tiroideo) non ancora compiutamente identificate e precisate, ma che sembrano comunque intervenire in qualche modo nel complesso sistema metabolico e omeostatico dell'organismo;
- "last but not least", in alcune casistiche (peraltro relative a pazienti adulti) che riferiscono di risultati terapeutici sovrapponibili per sopravvivenza e incidenza di recidive e metastasi tra pazienti con tumori tiroidei "a basso rischio" trattati con loboistmectomia e tiroidectomia totale.

A proposito di quest'ultima indicazione tuttavia si deve precisare che il concetto di "basso rischio" dei tumori tiroidei non è esattamente trasferibile dal paziente adulto al paziente pediatrico in quanto:

- nel paziente pediatrico il parametro età (<45 anni) non sembra rivestire lo stesso significato del giovane adulto;
- il parametro dimensionale (T1, T2, ecc; microcarcinoma) non è immediatamente sovrapponibile a quello dell'adulto in considerazione dei diversi rapporti dimensionali tra la tiroide dell'adulto e del bambino⁽⁴⁶⁾;
- nel paziente pediatrico è descritta una maggiore incidenza sia di multifocalità che di bilateralità tumorale;
- nel paziente pediatrico è descritta una maggiore incidenza di diffusione loco-

regionale (N+, estensione extratiroidea di T) e sistemica (M+) del tumore, con esigenze più pressanti di uno stretto “follow-up” post-chirurgico e di una eventuale radioiodoterapia post-tiroidectomia.

Per contro l'opzione chirurgica di tiroidectomia totale trova sostegno nei seguenti punti:

- intervento chirurgico unico e risolutivo, senza prevedibili necessità di un “second shot” in caso di persistenze neoplastiche, di multifocalità o di bilateralità della neoplasia;
- azzeramento presumibile del tessuto tiroideo e della tireoglobulinemia con ottimali possibilità di impiego di tale parametro e della scintigrafia per il “follow-up” oncologico e di esecuzione di radioiodoterapia post-chirurgica;
- prevenzione, di fatto, di manifestazioni patologiche neoplastiche e non neoplastiche a carico del lobo tiroideo residuo (anche in considerazione dell'ormai riconosciuto concetto di “patologia d'organo” nella maggior parte delle tireopatie nodulari);
- necessità di terapia ormonale sostitutiva e non soppressiva (con ricorso a dosaggi di l-tiroxina o triiodotironina minori e meglio tollerati rispetto alla terapia soppressiva).

Alla luce di quanto sopra riassunto, l'attuale indicazione terapeutica in letteratura di fronte a neoplasie tiroidee differenziate sembra oggi propendere per l'intervento di tiroidectomia totale eventualmente associata a dissezione linfonodale del VI livello, in concomitanza all'esecuzione di “neck dissection” nei casi N+ alla prima osservazione o di positività all'esame estemporaneo dei linfonodi del livello VI. Peraltro l'esistenza di alcune casistiche non concordi con questa linea di comportamento giustifica oggi la persistenza di un atteggiamento possibilista di fronte a questo problema, quantomeno in casi selezionati “a basso rischio” pediatrico, in attesa di maggiori e più convincenti conferme clinico-statistiche⁽⁴⁷⁻⁵¹⁾.

c) Carcinoma midollare

La terapia del carcinoma midollare tiroideo rappresenta un problema a tutt'oggi ancora non del tutto risolto.

La terapia deve necessariamente prevedere una tiroidectomia totale radicale, in quanto il carcinoma midollare non essendo iodo-captante è suscettibile di terapia radiometabolica con diversi radionuclidi solo in un numero limitato di casi.

Restano comunque alcune problematiche aperte riguardo alla necessità o meno di associare alla tiroidectomia lo svuotamento linfonodale, considerata l'elevata percentuale in cui si ritrovano metastasi linfonodali, e le indicazioni e il timing dell'esecuzione della tiroidectomia profilattica nelle forme familiari.

Gli attuali orientamenti terapeutici prevedono l'esecuzione nei soggetti N- di tiroidectomia totale più dissezione dei linfonodi delle stazioni ricorrentiali e centrale. Lo svuotamento latero-cervicale viene riservato ai casi in cui l'esame

estemporaneo intra-operatorio dei linfonodi mediani sia risultato positivo per metastasi. Nei pazienti invece clinicamente N+ la tiroidectomia totale deve essere associata all'esecuzione di svuotamento, oltre che ricorrentiale, latero-cervicale bilaterale⁽⁵²⁾.

Sulla base del dato che il 95% dei soggetti affetti da MEN2 sviluppa un carcinoma midollare della tiroide, risulta attualmente e unanimemente indicato sottoporre i bambini, in cui è stata dimostrata una mutazione RET caratteristica di queste sindromi, a tiroidectomia totale profilattica, al fine di prevenire lo sviluppo di questo carcinoma. Il dibattito è ancora aperto su quale sia l'età in cui eseguire l'intervento. L'intervento è indicato già entro il primo anno di vita nel caso di riscontro di mutazione tipica della MEN2B, a causa dell'aggressività del carcinoma midollare in questa sindrome. Nel caso della MEN2A la tiroidectomia può essere procrastinata fino all'età di 5 anni secondo alcuni⁽⁵³⁾, mentre secondo altri Autori l'intervento chirurgico dovrebbe comunque essere eseguito più precocemente, tra i 2 e i 3 anni⁽⁵⁴⁾.

Anche se i dati riportati in letteratura confermano la necessità di procedere precocemente all'intervento chirurgico per prevenire lo sviluppo del carcinoma tiroideo, la decisione di sottoporre ad intervento chirurgico un bambino per asportare un organo apparentemente sano pone comunque non pochi problemi sia di ordine psicologico per il piccolo e la sua famiglia, con conseguenti difficoltà nell'ottenere il consenso all'intervento, che di ordine etico e medico-legale, tenuto conto anche delle possibili complicanze della chirurgia tiroidea. Anche sulla base di queste considerazioni recentemente si è iniziato a orientare maggiormente l'indicazione all'intervento di tiroidectomia sulla base della sede di mutazione riscontrata sull'oncogene RET, secondo la scala di rischio di aggressività tumorale riportata precedentemente^(55,56).

Si deve inoltre sottolineare il fatto che è comunque indispensabile in tutte le forme familiari procedere, prima della tiroidectomia, all'accurata ricerca della presenza di un feocromocitoma. Questo tumore rappresenta infatti una indiscutibile priorità terapeutica, in considerazione degli importanti rischi anestesiológicos di un intervento realizzato in presenza di un tumore surrenalico secernente amine simpaticomimetiche. Per quanto riguarda invece la patologia paratiroidea, anche questa va ricercata prima della tiroidectomia, in quanto è suscettibile di un trattamento contestuale all'intervento sulla tiroide, vista l'illogicità di un trattamento in due tempi.

TECNICA DELLA TIROIDECTOMIA IN ETÀ PEDIATRICA

Per quanto riguarda la tecnica chirurgica della tiroidectomia in età pediatrica, essa non si discosta dall'equivalente tecnica del paziente adulto, ma sicuramente le diverse condizioni anatomiche e topografiche e soprattutto le diverse caratteristiche dimensionali e le aspettative di qualità di vita del paziente pediatrico richiedono un approccio chirurgico particolarmente attento e delicato.

Per questo motivo in letteratura è frequente l'invito a riservare la chirurgia della tiroide in età infantile a chirurghi di provata ed ampia esperienza in questo

campo⁽⁵⁷⁻⁶¹⁾.

Infatti la chirurgia della tiroide in età pediatrica non può prescindere da alcune condizioni "sine quibus non" tra cui ricordiamo soprattutto le seguenti:

- le dimensioni e i rapporti anatomici del collo pediatrico sono ovviamente ridotti rispetto al paziente adulto, e a ciò corrispondono sia un'esigenza di particolare delicatezza e precisione delle manovre dissestive al fine di non provocare lesioni iatrogene indesiderate (soprattutto a carico di strutture vascolari e nervose), sia l'esigenza di particolare competenza anatomo-topografica da parte del chirurgo per evidenziare le strutture anatomiche nobili più piccole. A titolo esemplificativo, il diametro del nervo ricorrente del bambino è circa la metà di quello dell'adulto, mentre le dimensioni delle ghiandole paratiroidee sono da un quarto a metà delle medesime ghiandole nell'adulto.
- Oltre ad essere di dimensioni ridotte, le strutture nobili peritiroidee sembrano essere più delicate e sensibili al danno iatrogeno da dissezione-manipolazione: ciò sembra giustificare una maggiore incidenza di ipocalcemia postoperatoria da ipoparatiroidismo dopo tiroidectomia totale/quasi totale in età pediatrica rispetto all'adulto, pur facendo ricorso a mani chirurgiche altrettanto esperte.
- Nel paziente pediatrico è possibile rilevare una maggiore importanza e incidenza di varianti anatomiche delle strutture tiroidee e peritiroidee, tra le quali "in primis" la persistenza di strutture anatomiche riferibili a residui del dotto tireoglossale (lobo piramidale iperplastico/ipertrofico, persistenza di residui del dotto tireoglossale, ecc.) e la coesistenza di tessuto timico ancora non in fase di involuzione ipotrofica. Ciò implica ovviamente una particolare competenza del chirurgo operatore non solo sull'anatomia normale e topografica della regione tiroidea e peritiroidea, ma anche sull'embriologia tiroidea e paratiroidea e sulle possibili varianti anatomiche.
- Infine le aspettative di qualità di vita del paziente pediatrico sono certamente diverse rispetto a quelle dell'adulto: non solo un'ipotiroidismo cronico post-chirurgico, ma anche e soprattutto un ipoparatiroidismo cronico o una disfonia persistente da deficit iatrogeno del ricorrente (o anche del nervo laringeo superiore) sono suscettibili di modificare in modo radicale le aspettative e le prospettive di vita e di lavoro di un paziente pediatrico, in grado certamente più elevato rispetto a un adulto che ha già conformato e organizzato la vita secondo esigenze ormai riconosciute e codificate.

Le principali possibili complicanze dell'intervento di tiroidectomia totale in età pediatrica sono sovrapponibili a quelle dell'adulto: deficit dei nervi laringei (inferiore o superiore) mono o bilaterale (estremamente rara), emorragia postoperatoria, ipoparatiroidismo transitorio o permanente, quest'ultimo di per sé asintomatico se adeguatamente trattato può portare però a complicazioni a distanza, quali cataratta precoce ed occasionali disordini extrapiramidali, cicatrizzazione anomala della ferita chirurgica con esiti estetici insoddisfacenti, fino

alla formazione di veri e propri cheloidi. Queste complicanze, che si verificano nel bambino con una frequenza lievemente superiore che nell'adulto⁽⁶²⁾, possono essere genericamente prevenute e percentualmente limitate da un comportamento chirurgico particolarmente attento ed esperto, ma la loro incidenza non può essere completamente azzerata neppure dalle mani chirurgiche migliori e con la tecnica operatoria più raffinata, in quanto il loro verificarsi è generalmente indipendente da questi fattori.

In riferimento alle particolari caratteristiche del paziente pediatrico avviato a tiroidectomia, si ritiene peraltro opportuno sottolineare alcuni fattori di rischio e di complicità meritevoli di specifica attenzione:

- il chirurgo operatore, come già anticipato, dovrà porre particolare attenzione nella gestione intraoperatoria delle paratiroidi, in considerazione della maggiore incidenza di ipoparatiroidismo post-operatorio descritto in letteratura a carico dei pazienti pediatrici sottoposti a tiroidectomia totale;
- la maggiore delicatezza dei nervi laringei inferiori e superiori nei pazienti pediatrici richiede una manipolazione intraoperatoria, se possibile, ancor più delicata;
- in genere, il ricorso a supporti ottici di ingrandimento visuale da parte del chirurgo (microscopio operatorio, "loupes") non è necessario, ma in casi selezionati tali ausili possono concorrere ad una più sicura attuazione di alcuni tempi chirurgici;
- nel decorso immediatamente post-operatorio, in considerazione della minore collaborazione volontaria del paziente pediatrico, è opportuno pianificare preventivamente un controllo particolarmente stretto del piccolo paziente operato da parte del personale sanitario e dei genitori, al fine di evitare movimenti impropri ed eccessivi del collo e crisi di agitazione inopportune. Il supporto anestesilogico post-operatorio non è generalmente necessario, ma può talora essere richiesto a fronte di esigenze particolari (agitazione del paziente in primo luogo).

Nel paziente pediatrico come nel paziente adulto, l'intervento di tiroidectomia (lobotomectomia o tiroidectomia totale) deve essere sempre e comunque seguito da un costante e accurato trattamento farmacologico sostitutivo con l-tiroxina, al fine di sostituire la funzione ormonale compromessa dall'ablazione completa della ghiandola ovvero per inibire l'iperfunzione compensatoria dell'emitiroide residua (soggetta in tal caso a stimolazione TSH anomala e fonte di ipertrofia anatomico-funzionale della ghiandola). Peraltro, nel paziente pediatrico la prospettiva di assunzione "a vita" dell'ormone tiroideo sostitutivo può suscitare maggiori difficoltà non solo dal punto di vista puramente farmacologico, a fronte di necessità metaboliche di crescita e sviluppo somatico in frequente cambiamento, ma anche dal punto di vista psicologico, in considerazione del rischio di una interpretazione della esigenza terapeutica farmacologica da parte del piccolo paziente in chiave di "handicap" o "diversità" rispetto ai coetanei⁽⁶³⁾. Il chirurgo, in uno con il collega pediatra e/o endocrinologo, dovrà pertanto porre particolare attenzione anche a questo aspetto di delicata gestione,

finalizzando il suo approccio clinico a una “s drammatizzazione” del problema farmacologico sostitutivo nei confronti di una vita futura del tutto “normale”.

A proposito della terapia radiometabolica, la somministrazione di una dose ablativa di radioiodio (¹³¹I) dopo tiroidectomia totale è effettuata ai seguenti scopi:

- distruggere ogni eventuale residuo di carcinoma tiroideo, compresi eventuali microfocolai;
- distruggere ogni residuo di tessuto tiroideo normale, potenziale produttore di tireoglobulina, rendendo quindi possibile l'utilizzazione del dosaggio di quest'ultima come marker di persistenza o recidiva neoplastica;
- permettere l'esecuzione della scintigrafia “total body” con ¹³¹I per la ricerca di localizzazioni secondarie e per il “follow-up”.

L'indicazione alla terapia ablativa con ¹³¹I in età pediatrica è stato un argomento lungamente dibattuto nel corso degli anni, con opinioni talora del tutto discordanti anche a causa della difficoltà nella realizzazione di studi prospettici su casistiche omogenee in considerazione della rarità della patologia in studio. Tuttavia recentemente in diversi studi è stata riportata una miglior sopravvivenza in assenza di recidiva nei pazienti in età pediatrica trattati con radio-iodio rispetto a quelli trattati con terapia chirurgica esclusiva⁽⁴⁷⁾. Addirittura Chow et al. riportano una riduzione del tasso di incidenza di recidive dal 42 al 6,3% nei casi trattati con terapia radiometabolica post-operatoria⁽⁶⁴⁾.

Sulla base anche della nota maggior aggressività dei carcinomi tiroidei nel bambino rispetto all'adulto, la maggior parte degli Autori concorda attualmente sull'indicazione all'esecuzione di terapia ablativa con ¹³¹I post-chirurgica in tutti i pazienti in età pediatrica, eccetto i casi di neoplasia monolaterale, di dimensioni ridotte e in assenza di metastasi linfonodali^(12,65,66).

L'indicazione al trattamento con radioiodio delle metastasi a distanza da carcinoma tiroideo differenziato è oggi universalmente riconosciuta. La risposta alla terapia dipende principalmente dalle dimensioni delle lesioni metastatiche, ma globalmente i risultati sono buoni e conducono alla guarigione in un'elevata percentuale di casi: le metastasi a distanza nel bambino appaiono infatti maggiormente responsive al ¹³¹I rispetto all'adulto⁽⁶⁷⁾.

A proposito degli effetti collaterali della somministrazione di ¹³¹I, è stata osservata nei bambini una maggior frequenza ed intensità degli effetti collaterali immediati, quali nausea, vomito, dolore in regione cervicale, xerostomia transitoria, effetti comunque controllabili con la terapia medica⁽⁶⁸⁾. Fino ad oggi non è stata riportata in letteratura nessuna statisticamente significativa associazione tra la terapia con ¹³¹I e possibili danni genetici o rischio di infertilità, ed esistono solo rarissimi casi riportati⁽⁵⁾ sullo sviluppo di tumori maligni dopo terapia con radioiodio in età pediatrica. Tuttavia questo rischio non può essere escluso, come testimoniano diversi studi eseguiti però su pazienti comprendenti tutte le fasce di età, in cui è stata messa in evidenza una correlazione tra la terapia radiometabolica e l'aumentata incidenza di carcinomi, soprattutto a carico di ghiandole sali-

vari, colon, retto e tessuti ossei, e di leucemie^(69,70).

La non completa assenza di effetti collaterali della terapia con 131-I, deve quindi far porre l'attenzione sul rapporto rischi-benefici ogni qualvolta si effettua una scelta terapeutica, in particolare in età pediatrica.

Come è noto, l'efficacia della terapia con 131-I è proporzionale ai valori di TSH, che devono necessariamente essere elevati, imponendo quindi una sospensione dall'assunzione della ormonoterapia sostitutiva, con conseguenti disagi per il paziente a causa dell'ipotiroidismo acuto indotto. Per questo motivo è stata introdotta l'utilizzazione del TSH ricombinante in alternativa alla sospensione della terapia sostitutiva; molto recentemente è stata riportata la preliminare esperienza di alcuni Autori a proposito dell'utilizzazione del TSH ricombinante in età pediatrica: sebbene il numero dei casi riportati sia molto scarso, i risultati dimostrano che il TSH ricombinante può essere utilizzato in sicurezza anche nel bambino, al fine di aumentare la captazione del 131-I da parte del tessuto tiroideo e stimolare la produzione di tireoglobulina^(71,72).

Come è noto, il carcinoma midollare non risponde alla terapia con radioiodio, per cui in caso di persistenza o recidiva di malattia dopo intervento chirurgico sono indicati:

- in primo luogo, in tutti i casi suscettibili, il reintervento a scopo di radicalizzazione;
- nei casi di captazione di MIBG o radioittrio, terapia radiometabolica con questi radiofarmaci;
- negli altri casi l'esecuzione di radioterapia a scopo adiuvante.

I risultati della radioterapia, che non viene mai eseguita a scopo profilattico ma esclusivamente in caso di dimostrati residui o recidiva di malattia dopo chirurgia radicale, non sono entusiasmanti, ma evidenziano tuttavia un aumento del controllo locale della malattia rispetto ai soggetti non trattati^(73,74). La radioterapia è indicata anche per il trattamento palliativo di metastasi a distanza, specie a livello osseo e cerebrale, considerando anche la scarsa efficacia della chemioterapia nel confronto di questi tumori⁽⁷⁵⁾.

Attualmente sono in fase di studio nuove alternative terapeutiche su base genetica ed immunitaria da poter applicare al carcinoma midollare in fase avanzata: buoni risultati finora sono stati ottenuti su modelli animali^(76,77).

PROGNOSI

Nonostante la frequente maggiore estensione della malattia neoplastica nel bambino rispetto all'adulto (multifocalità; bilateralità; estensione extratiroidea; incidenza N+; incidenza M+), la prognosi dei carcinomi tiroidei differenziati è migliore in età pediatrica rispetto all'adulto a parità di stadio TNM.

Infatti la sopravvivenza globale a 15-20 anni dei pazienti pediatrici affetti da neoplasia tiroidea ben differenziata sembra attualmente stabilizzata sul 95%, con percentuali del 98-99% per gli stadi iniziali^(59,78,79).

Anche la presenza di metastasi loco-regionali (N+), di estensione extracapsu-

lare (T4) e di metastasi a distanza (M+) non si correla significativamente con una prognosi sfavorevole come nell'adulto, in quanto appare maggiormente responsiva al trattamento, con dati di mortalità inferiori del 70% rispetto ad equivalenti casistiche di pazienti adulti.

Tra gli indici prognostici riportati in letteratura sembrano rivestire significatività statistica i seguenti:

- età del bambino alla diagnosi (i pazienti di età superiore a 10 anni hanno migliore prognosi rispetto ai bambini di età <10 anni) (80);
- tipo di trattamento chirurgico (la tiroidectomia totale sembra correlata a migliore sopravvivenza rispetto alla chirurgia parziale o conservativa);
- esecuzione di radioiodioterapia postchirurgica (l'attuazione di terapia radio-metabolica sembra migliorare le percentuali di sopravvivenza) (81).

Il follow-up dei carcinomi tiroidei differenziati è basato nel bambino come nell'adulto sui dosaggi periodici della tireoglobulina ed esecuzione di scintigrafia whole body con ¹³¹I, in condizioni di stimolazione con TSH. In considerazione del fatto che nei pazienti in età pediatrica recidive e metastasi da carcinoma tiroideo ben differenziato possono comparire dopo un intervallo di tempo libero ben più lungo rispetto a quanto osservato nei pazienti adulti, è indispensabile considerare per il follow-up dei tempi di osservazione più lunghi rispetto ai soggetti adulti, possibilmente superiori ai tradizionali 15-20 anni (che pur rappresentando in oncologia già un periodo di osservazione particolarmente lungo, non assume lo stesso significato in oncologia pediatrica) (82).

Pur trattandosi di un carcinoma con caratteristiche biologiche di aggressività superiori ai carcinomi differenziati della tiroide, il carcinoma midollare presenta anch'esso globalmente buone probabilità di sopravvivenza nel bambino, con indici di sopravvivenza dell'80-87% a 5 anni e del 65-78% a 10 anni. Anche nei casi di mancata radicalità del trattamento chirurgico, con persistenza di elevati valori di calcitonina, l'evoluzione della neoplasia è comunque per lo più lenta e consente una lunga sopravvivenza nonostante la malattia in atto.

Gli indici di prognosi negativa attualmente riconosciuti comprendono (83):

- l'estensione e lo stadio del tumore primitivo;
- la presenza di adenopatie metastatiche loco-regionali;
- la presenza di metastasi a distanza;
- il sesso maschile;
- l'età maggiore di 40 anni;
- le forme sporadiche rispetto alle familiari.

La prognosi maggiormente negativa delle forme sporadiche rispetto alle familiari dipende verosimilmente non dal diverso comportamento biologico della neoplasia di per sé, ma dalle migliori possibilità di diagnosi precoce e di tempestivo trattamento in fase preclinica di queste ultime.

Il follow-up dopo intervento di tiroidectomia totale è basato in questo caso sul dosaggio dei markers tumorali, primo fra tutti la calcitonina, basale o dopo stimolazione. La calcitonina basale infatti si normalizza già qualche ora dopo l'in-

tervento, mentre il CEA necessita circa di due mesi per la normalizzazione.

La mancata normalizzazione dei valori di calcitonina dopo l'intervento impongono la ripetizione del dosaggio dopo tre mesi. In caso di persistenza o aumento dei valori già precedentemente elevati bisogna sospettare la presenza di un residuo di malattia o di una metastasi linfonodale o a distanza non riconosciuta. Si impone quindi la messa in atto di un adeguato protocollo diagnostico basato su esami strumentali, in particolare ecografia, TC e scintigrafia, per valutare l'indicazione ad un eventuale reintervento.

Per quanto riguarda i soggetti sottoposti a tiroidectomia profilattica per dimostrata mutazione genetica RET la prognosi è estremamente buona: in caso di assenza di riscontro di alterazioni istopatologiche della tiroide i soggetti possono essere considerati guariti al 100%, e anche in coloro in cui si è riscontrata un'iperplasia delle cellule C o un focolaio di microcarcinoma midollare, l'incidenza di persistenza o ricorrenza di malattia è estremamente bassa. In questi casi quindi il carcinoma midollare della tiroide rappresenta uno dei pochissimi casi in cui è possibile non solo prevedere con largo anticipo lo sviluppo di un tumore familiare, ma anche prevenirlo mediante specifica terapia chirurgica profilattica.

Riassunto

Le lesioni neoplastiche epiteliali benigne e maligne della tiroide sono rappresentate nel bambino essenzialmente dall'adenoma follicolare con i suoi diversi sottotipi e dai carcinomi. Tra questi ultimi i carcinomi ben differenziati, papillare principalmente e follicolare, rappresentano il 90-95% dei casi, mentre il carcinoma midollare è diagnosticato nel restante 5%, essendo i carcinomi insulari e anaplastici un evento di riscontro eccezionale in età pediatrica. Pur manifestando le medesime caratteristiche istologiche, i carcinomi ben differenziati della tiroide presentano nel bambino alcune caratteristiche peculiari rispetto all'adulto, legate principalmente al comportamento maggiormente aggressivo del tumore sia a livello locale che sistemico rispetto all'età adulta, con riscontro più frequente di multifocalità, di coinvolgimento linfonodale loco-regionale, di metastatizzazione a distanza e di recidive dopo terapia chirurgica.

Tuttavia nonostante queste caratteristiche di maggiore malignità, la prognosi dei carcinomi tiroidei nei soggetti al di sotto dei 18 anni è del tutto sovrapponibile, se non addirittura migliore, rispetto all'adulto. Per quanto riguarda la diagnosi, bisogna considerare che il riscontro di un nodulo tiroideo nel bambino impone la messa in atto di un rigoroso protocollo diagnostico, tenendo conto del fatto che le possibilità che si tratti di una lesione maligna sono maggiori rispetto all'adulto (26% contro il 5% dell'adulto). L'esame chiave per la diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne è rappresentato dall'esecuzione dell'esame citologico su agoaspirato tiroideo ecoguidato. Questo esame presenta nel bambino elevati valori di specificità e sensibilità sovrapponibili a quelli dell'adulto, e la sua esecuzione risulta quindi indicata in tutti i casi in cui venga riscontrato un nodulo tiroideo isolato di diametro uguale o superiore a 1 centimetro, o di dimensioni inferiori in presenza di elementi ecografici sospetti. Per quanto riguarda il carcinoma midollare, sia esso sporadico o parte di una sindrome MEN (Multiple Endocrine Neoplasia) 2A o 2B, la diagnosi si basa essenzialmente sul dosaggio dei valori serici di calcitonina, sia basali che dopo stimolazione con pentagastrina. Tuttavia la recente identificazione di specifiche mutazioni dell'oncogene RET, che sono in grado, se identificate, di predire lo sviluppo di una sindrome MEN2, ha completamente rivoluzionato l'atteggiamento diagnostico e terapeutico nei confronti del carcinoma midollare della tiroide nel bambino. L'esecuzione dell'analisi del DNA risulta indicata in tutti i soggetti in cui si sospetti la presenza di una MEN2 e nei familiari di soggetti affetti da sindrome MEN riconosciuta, e secondo le più recenti linee guida anche in tutti i soggetti affetti da carcinoma midollare o da feocromocitoma apparentemente sporadici, al fine di evidenziarne l'eventuale familiarità.

Per quanto riguarda la terapia dei carcinomi tiroidei differenziati in età pediatrica, la scelta univocamente riconosciuta allo stato attuale è rappresentata dal trattamento chirurgico seguito o meno da terapia radiometabolica con radioiodio e/o terapia ormonale. Il trattamento chirurgico consiste attualmente nella maggioranza dei casi nell'esecuzione di tiroidectomia totale, eventualmente associa-

ta a dissezione linfonodale del VI livello e a “neck dissection” nei casi N+ alla prima osservazione o di positività all’esame estemporaneo dei linfonodi del livello VI. L’esecuzione di loboistmectomia tiroidea viene riservata ad un numero limitato di casi, caratterizzati da riscontro di neoplasia “a basso rischio” (neoplasie di dimensioni molto ridotte, presumibilmente monolaterali). La terapia del carcinoma midollare è necessariamente chirurgica, non essendo questo tumore responsivo alla terapia radiometabolica, e consiste nella tiroidectomia totale associata abitualmente a svuotamento dei compartimenti centrali del collo, data l’elevata tendenza di questi tumori a dare metastasi linfonodali. Sulla base del dato che il 95% dei soggetti affetti da MEN2 è destinato a sviluppare un carcinoma midollare della tiroide, risulta attualmente indicato sottoporre i bambini, in cui è stata dimostrata una mutazione RET caratteristica di queste sindromi, a tiroidectomia totale profilattica, al fine di prevenire lo sviluppo di questo carcinoma.

La tecnica chirurgica della tiroidectomia in età pediatrica non si discosta dall’equivalente tecnica nel paziente adulto, ma sicuramente le diverse condizioni anatomiche e topografiche e soprattutto le diverse caratteristiche dimensionali e le aspettative di qualità di vita del paziente pediatrico richiedono un approccio chirurgico particolarmente attento e delicato. Le principali complicanze infatti dell’intervento di tiroidectomia totale in età pediatrica sono sovrapponibili a quelle dell’adulto, e si verificano nel bambino con una frequenza lievemente superiore che nell’adulto. Nonostante la frequente maggiore estensione della malattia neoplastica (multifocalità; bilateralità; estensione extratiroidea; incidenza N+; incidenza M+), la prognosi dei carcinomi tiroidei differenziati è migliore in età pediatrica rispetto all’adulto a parità di stadio TNM, con una percentuale di sopravvivenza a 20 anni che raggiunge il 98-99% dei casi. Il follow-up dei carcinomi tiroidei differenziati è basato nel bambino sui dosaggi periodici della tireoglobulina e sull’esecuzione di scintigrafia whole body con ¹³¹I, in condizioni di stimolazione con TSH; la durata del follow-up deve essere nel bambino più lungo rispetto ai soggetti adulti, possibilmente superiore ai tradizionali 15-20 anni, in considerazione del fatto che nei pazienti in età pediatrica recidive e metastasi da carcinoma tiroideo ben differenziato possono comparire dopo un intervallo di tempo libero ben più lungo rispetto a quanto osservato nei pazienti adulti. Pur trattandosi di un carcinoma con caratteristiche biologiche di aggressività superiori ai carcinomi differenziati della tiroide, il carcinoma midollare presenta anch’esso globalmente buone probabilità di sopravvivenza nel bambino, con indici di sopravvivenza dell’80-87% a 5 anni e del 65-78% a 10 anni. Anche nei casi di mancata radicalità del trattamento chirurgico, con persistenza di elevati valori di calcitonina, l’evoluzione della neoplasia è comunque per lo più lenta e consente una lunga sopravvivenza nonostante la malattia in atto.

Abstract

PROBLEMS CONCERNING EPITHELIAL NEOPLASTIC BENIGN AND MALIGNANT LESIONS OF THE THYROID GLAND IN PAEDIATRIC AGE

Epithelial neoplastic benign and malignant thyroid lesions are mainly represented in the child by various subtypes of follicular adenomas and by carcinomas. Among these, well differentiated carcinomas (papillary and follicular ones), represent 90-95% of the cases, while medullary carcinomas are diagnosed in the remaining 5%: insular and anaplastic carcinomas are very rarely observed in paediatric age.

Well differentiated carcinomas of the thyroid show typical histological patterns in the child but clinical and biological behaviour present some peculiarities in comparison with the adults' tumors, mainly due to a more aggressive behaviour both at local and systemic level with a higher rate of multifocal intrathyroidal presentation, loco-regional lymphnodes involvement, early distant metastatization and early recurrence after surgical therapy.

However, despite these important malignant features, the prognosis of the thyroid carcinomas in the subjects younger than 18 years is equal or even better than in adult patients.

With reference to the diagnosis, it is necessary to underline that a thyroid nodule in the child imposes must always follow a strict diagnostic protocol, while malignant lesions rate is higher than in the adult (26% against the 5% of the grown-up). The key exam for the differential diagnosis between benign and malignant lesions is represented by the Fine Needle Aspiration Biopsy (FNAB) under ultrasound guide. This exam shows has high values of specificity and sensitivity and shall be performed in all cases of thyroid nodule with a diameter of 1 centimetre or more or even in smaller nodules, when an ultrasound exam result suspicious.

The diagnosis of Medullary Carcinoma of the Thyroid (CMT), both in sporadic or in MEN (multiple endocrine neoplasia) syndrome 2A or 2B, is essentially based on the calcitonine serum levels, both basal and after stimulation with pentagastrine. However the recent identification of oncogene RET specific mutation added an important and early diagnostic tool in Familial CMT, while this marker strictly relate to the development of a MEN 2 syndrome: therefore, diagnostic and therapeutic planning in children CMT has completely changed.

In well differentiated thyroid carcinomas in the paediatric age, surgery is the world recognized therapeutic approach: radioiodine radiometabolic therapy and/or hormonal therapy treatment could be added in selected cases. Total thyroidectomy actually seems the best surgical treatment in most cases, in association with a planned lymphnode dissection of the VI level and with a neck dissection in N+ cases at the first observation or in VI level N+ cases at lymph-node intraoperative frozen section examination. Lobo-isthmectomy should be reserved to a limited number of cases, characterized by "low risk" neoplasms (unilateral, unifocal tumors less than 1 cm diameter).

CMT therapy should be necessarily surgical, while CMT is not responsive to the radiometabolic therapy, and consists in a “radical” total thyroidectomy always associated to a planned central neck dissection of the VI level lymphnodes, given the high tendency of these tumours to early present lymphnode metastases. While the 95% of the subjects affected by MEN2 syndrome will develop a medullary thyroid carcinoma, it is actually well recognized that a children with MEN+ RET oncogene mutation shall undergo prophylactic total thyroidectomy, in order to prevent the development of this carcinoma.

The surgical technique of the thyroidectomy in paediatric age is quite similar to the adult patient one, but certainly the different anatomic and topographical conditions and above all the different dimensional features and the expectations of good quality of life of the paediatric patients require a really careful and experienced surgical approach.

Despite the frequent larger loco-regional and systemic extension of the neoplastic disease (multifocality; bilaterality; extrathyroideal extension; N+ rate, M+ rate), the prognosis of well differentiated thyroid carcinomas in children is better than in adult with the same TNM staging, with 20 years survival rate of 98-99%.

Follow-up of differentiated thyroid carcinomas in the child is based on the periodic assay of thyroglobulin serum level and on ¹³¹I scintigraphy under TSH stimulation; the follow-up in children should be longer than in the adults (more than 15-20 years), while recurrences and metastases can occur even after a longer free time interval

Medullary carcinoma has also a good survival rate in the child (80-87% at 5 years and 65-78% at 10 years).

Bibliografia

- 1 Niedziela M. Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children. *Endocr Relat Cancer* 2006;13:427-53.
- 2 Halac I, Zimmerman D. Thyroid nodules and cancers in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005;34:725-44.
- 3 Farahati J, Bucsky P, Parlowsky, Mader U, Reiners C. Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents with respect to age, gender and histology. *Cancer* 1997;80:2156-62.
- 4 Bernstein L, Gurney J. Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms. In *Cancer incidence and survival among children and adolescent: United States SEER Program 1975-1995*, pp 139-48. Cancer Statistics Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD.
- 5 Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gagel RF, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996;276:1575-9.
- 6 Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G, Colombo L. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-years experience in 85 patients. *J Nucl Med* 1997;38:669-75.
- 7 Frankenthaler RA, Sellin RV, Cangir A, Goepfert H. Lymph node metastasis from papillary-follicular carcinoma in young patients. *Am J Surg* 1990;160:341-3.
- 8 Shah JP, Loree TR, Dharker D. Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992;164:658-61.
- 9 Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, Sklar C, et al. Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Ann Surg* 1998;227:533-41.
- 10 La-Quaglia MP, Black T, Holcomb GW, Sklar C, Azizkhan RG, Haase GM, et al. Differentiated thyroid cancer: clinical characteristics, treatment, and outcome in patients under 21 years of age who present with distant metastases. A report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *J Ped Surg* 2000;35:955-9.
- 11 Brink JS, van-Heerden JA, McIver B, Salomao DR, Farley DR, Grant CS, et al. Papillary thyroid cancer with pulmonary metastases in children: long-term prognosis. *Surgery* 2000;128:881-6.
- 12 Hazard JB, Hawk WA, Crile CJ. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol* 1959;19:152-61.
- 13 Jarz B, Handkiewicz-Junak D, Wioch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *End Relat Cancer* 2005;12:773-803.
- 14 Wang C, Crapo MLL. The epidemiology of thyroid disease and implications for screening. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:189-218.
- 15 Feinmesser R, Lubin E, Segal K, Noyek A. Carcinoma of the thyroid in children: a review. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997;19:561-8.
- 16 Wu XC, Chen VW, Steele B. Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States, 1992-1997. *Adolesc Health* 2003;32:405-15.
- 17 Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabucchi K, Modan B, Pottern LM, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiation Research* 1995;141:259-77.
- 18 Gow KW, Lensing S, Hill DA, Krasin MJ, McCarville MB, Rai SN, et al. Thyroid carcinoma presenting in childhood after treatment of childhood malignancies: An institutional experience and review of the literature. *J Ped Surg* 2003;38:1574-80.
- 19 Mahoney MC, Lawvere S, Falkner KL, Averkin YI, Ostapenko VA, Michalek AM, et al. Thyroid cancer incidence trends in Belarus: examining the impact of Chernobyl. *Int J Epidemiol* 2004;33:1025-33.
- 20 Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg UW. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics* 2003;111:132-9.
- 21 Halac I, Zimmermann D. Thyroid nodules and cancers in children. *Endocr Clin North Am* 2005;34:725-44.

Problemi relativi alle lesioni neoplastiche epiteliali benigne e maligne della tiroide in età pediatrica

- 22 Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF; GTE Study Group. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6077-84.
- 23 Lyshchik A, Drozd V, Demidchik Y, Reiners C. Diagnosis of thyroid cancer in children: value of Gray-Scale and Power Doppler US. *Radiology* 2005;235:604-13.
- 24 Niedziela M, Breborovicz D, Trejster E, Korman E. Hot nodules in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000: clinical analysis of 31 patients. *J Ped Endocr Metabol* 2002;15:823-30.
- 25 Desjardins JG, Khan AH, Montupet P, Collin PP, Leboeuf G, Polychronakos C, et al. Management of thyroid nodules in children: a 20-year experience. *J Ped Surg* 1987;22:736-39.
- 26 Boni G, Grosso M, Fattori B, Nacci A, Bianchi F, Bruschini L. Tecniche medico nucleari nella diagnosi delle malattie della tiroide. Metodologia ed applicazioni cliniche. In: Bruschini P, Mariani G. *La scintigrafia in otorinolaringoiatria*. Ed. Torgraf, Lecce, 2003. p.137-57
- 27 Clarke SE, Lazarus CR, Wraight P, Sampson C, Maisey MN. Pentavalent [99mTc]DMSA, [131I]MIBG, and [99mTc]MDP- an evaluation of three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* 1988;29:33-8.
- 28 Guller U, Turek J, Eubanks S, Delong ER, Oertli D, Feldman JM. Detecting pheochromocytoma: defining the most sensitive test. *Ann Surg* 2006;243:102-7.
- 29 Krausz Y, Ish-Shalom S. Somatostatin receptor imaging of medullary thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1994;19:416-21.
- 30 Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, Thomas PA, Wakely PE. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics* 1995;95:46-9.
- 31 Sun HC, Mee J, Hanseong K. Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in children and adolescent. *J Korean Med Sci* 2006;21:469-73.
- 32 AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006;12:63-102.
- 33 Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, Weber G, Crino A, Andreo M, et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4644-8.
- 34 Michel LA, Donckier JE. Thyroid cancer 15 years after Chernobyl. *Lancet* 2002;359:1947.
- 35 Amrikachi M, Ponder TB, Wheeler TM, Smith D, Ramzy I. Thyroid fine-needle aspiration biopsy in children and adolescent: experience with 218 aspirates. *Diagn Cytopathol* 2005;32:189-92.
- 36 Willgerodt H, Keller E, Bennek J, Emmrich P. Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:507-15.
- 37 Kim ES, Nam-Goong IS, Gong GY, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Postoperative findings and risk for malignancy in thyroid nodules with cytological diagnosis of the so-called "Follicular neoplasm". *Korean J Intern Med* 2003;18:94-7.
- 38 Penko K, Livezey J, Fenton C, Patel A, Nicholson D, Flora M, et al. BRAF mutations are uncommon in papillary thyroid cancer of young patients. *Thyroid* 2005;15:320-5.
- 39 Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, et al. Characterization of thyroid "follicular neoplasm" in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:305-17.
- 40 Ciampi R, Nikiforov YE. Alterations of the BRAF gene in thyroid tumors. *Endocr Pathol* 2005;16:163-72.
- 41 Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS, Elsdon MJ, Eng C, Gardner E, et al. Germ-line mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature* 1993;363:458-60.
- 42 Brandl ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol* 2001; 86:5658-71.
- 43 Learoyd DL, Gosnell J, Elston MS, Saurine TJ, Richardson AL, Delbridge LW, et al. Experience of prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A kindreds with RET codon 804 mutations. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;63:636-41.

- 44 Eng C, Mulligan LM, Smith DP, Healey CS, Frilling A, Raue F, et al. Low frequency of germline mutations in the RET proto-oncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995;43:123-7.
- 45 Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM, Ordonez N, Evans DB, Goepfert H, et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3740-5.
- 46 Farahati J, Reiners C, Demidchik EP. Is the UICC/AJCC classification of primary tumor in childhood thyroid carcinoma valid? *J Nucl Med* 1999;40:2125.
- 47 Hung W, Sarlis NJ. Current controversies in the management of pediatric patients with well differentiated nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2002;12:683-702.
- 48 Okada T, Sasaki F, Takahashi H, Taguchi K, Takahashi M, Watanabe K, et al. Management of childhood and adolescent thyroid carcinoma: long-term follow-up and clinical characteristics. *Eur J Pediatr Surg* 2006;16:8-13.
- 49 Pazaitou-Panayiotou K. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: clinical course and therapeutic approach. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; Suppl. 3:508-12.
- 50 Collini P, Massimo M, Fagundes Leite S, Mattavelli F, Seregini E, Zucchini N, et al. Papillary thyroid carcinoma of childhood and adolescence: A 30-year experience at the istituto nazionale tumori in Milan. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:300-6.
- 51 Popovtzer A, Shpitzer T, Bahar G, Feinmesser R, Segal K. Thyroid cancer in children: management and outcome experience of a referral center. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;135:581-4.
- 52 Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Schultz PN, Sherman SI, Sellin RV, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1999;230:697-707.
- 53 Szinnai G, Meier C, Komminoth P, Zumsteg UW. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. *Pediatrics* 2003;111:132-9.
- 54 Heptulla RA, Schwartz RP, Bale AE, Flynn S, Genel M. Familial medullary thyroid carcinoma: presymptomatic diagnosis and management in children. *J Pediatr* 1999;135:327-31.
- 55 Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol* 2001; 86:5658-71.
- 56 Heizmann O, Haecker FM, Zumsteg U, Muller B, Oberholzer M, Oertli D. Presymptomatic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia 2a. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:98-102.
- 57 Miani P. Il carcinoma della tiroide. *Relaz. Uff. LXXIX Congresso nazionale SIO, Sorrento 6-10 giugno 1992, Pacini Ed., Pisa, 1992; pp.265.75.*
- 58 Harsha WJ, Perkins JA, Lewis CW, Manning SC. Head and neck endocrine surgery in children: 1997 and 2000. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131:564-70.
- 59 Sarlis NJ, Hung W. Thyroid cancer in childhood. In: Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, Kendall-Taylor P (Ed.): *Practical management of thyroid cancer*. Springer, London 2006:303-20.
- 60 Spinelli C, Bertocchini A, Antonelli A, Miccoli P. Surgical therapy of the thyroid papillary carcinoma in children: experience with 56 patients < or = 16 years old. *J Pediatr Surg* 2004;39:1500-5.
- 61 Haveman JW, van Tol K, Rouvé CW, Piers DA, Plukker JTM. Surgical experience in children with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003;10:15.20.
- 62 Van Santen HM, Aronson DC, Vulmsa T, Tummers RF, Geenen MM, De Vijlder JJ, et al. Frequent adverse events after treatment for childhood-onset differentiated thyroid carcinoma: a single institute experience. *Eur J Cancer* 2004;40:1743-51.
- 63 Wiersinga WM. Thyroid cancer in children and adolescents: consequences in later life. *J Pediatr Endocrinol Med* 2001;14:1289-96.
- 64 Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Yau S, Mang O, et al. Differentiated thyroid carcinoma in childhood and adolescence-clinical course and role of radioiodine. *Ped Blood Cancer* 2004;42:176-83.
- 65 Chaukar DA, Rangarajan V, Nair N, Deruz AK, Nadkarni MS, Pai PS, et al. Pediatric thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2005 ;92 :130-3.
- 66 Thompson GB, Hay ID. Current strategies for surgical management and adjuvant treatment of childhood papillary thyroid carcinoma. *W J Surg* 2004;28:1187-98.

Problemi relativi alle lesioni neoplastiche epiteliali benigne e maligne della tiroide in età pediatrica

- ⁶⁷ Samuel AM, Rajashejharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998;39:1531-36.
- ⁶⁸ van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, Acio E, Bursaw R, Wartofsky L. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002;12:121-34.
- ⁶⁹ Rubino C, De Vathaire F, Dottorino ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89:1638-44.
- ⁷⁰ Berthe E, Henry-Amar M, Michels JJ, Rame JP, Berthet P, Babin E, et al. Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Im* 2004;31:685-91.
- ⁷¹ Hoe FM, Charron M, Moshang T Jr. Use of the recombinant human TSH stimulated thyroglobulin level and diagnostic whole body scan in children with differentiated thyroid carcinoma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:25-30.
- ⁷² Lau WF, Zacharin MR, Waters K, Wheeler G, Johnston V, Hicks RJ. Management of pediatric thyroid carcinoma: recent experience with recombinant human thyroid stimulating hormone in preparation for radioiodine therapy. *Intern Med* 2006;36:564-70.
- ⁷³ Fife KM, Bower M, Harmer CL. Medullary thyroid cancer: the role of radiotherapy in local control. *Eur J Surg Oncol* 1996;22:588-91.
- ⁷⁴ Fersht N, Vini L, A'Hern R, Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001;11:1161-68.
- ⁷⁵ Orlandi F, Caraci P, Mussa A, Saggiorato E, Pancani G, Angeli A. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:135-47.
- ⁷⁶ DeGroot LJ, Zhang R. Viral mediated gene therapy for the management of metastatic thyroid carcinoma. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2004;4:235-44.
- ⁷⁷ Stift A, Sachet M, Yagubian R, Bittermann C, Dubsky P, Brostjan C, et al. Dendritic cell vaccination in medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:2944-53.
- ⁷⁸ Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T. Papillary and follicular thyroid cancer: prognostic factors in 1578 patients. *Am J Med* 1987;83:479-88.
- ⁷⁹ Kowalski LP, Filho JG, Lopes Pinto CA, Carvalho AL, de Camargo B. Long-term survival rates in young patients with thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:746-49.
- ⁸⁰ Alessandri AJ, Goddard KJ, Blair GK, Fryer CJ, Schltz KR. Age is the major determinant of recurrence in pediatric differentiated thyroid carcinoma. *Med Pediatr Oncol* 2000;35:41-6.
- ⁸¹ Jarbaz B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Multivariate analysis of prognostic factors for differentiated thyroid carcinoma in children. *Eur J Nucl Med* 2000;27:833-41.
- ⁸² Powers PA, Dinauer CA, Tuttle RM. Treatment of recurrent papillary thyroid carcinoma in children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003;16:1033-40.
- ⁸³ Clark JR, Fridman TR, Odell MJ, Brierley J, Walfish PG, Freeman JL. Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid cancer. *Laryngoscope* 2005;115:1445-50.

CARCINOMA DIFFERENZIATO TIROIDEO IN PAZIENTI RADIOTRATTATI PER NEOPLASIE MALIGNI INSORTE IN ETÀ PEDIATRICA

D. Saggese, A. Pasini*, I. Pelligra, A. Rinaldi Ceroni

Introduzione

L'esposizione a radiazioni ionizzanti è un noto fattore di rischio ambientale per lo sviluppo di processi proliferativi maligni a carico della ghiandola tiroide. Tale associazione è stata per la prima volta segnalata più di 50 anni fa in bambini esposti a radiazioni ionizzanti per la terapia dell'iperplasia timica. Negli anni a seguire numerosi studi hanno confermato un aumento d'incidenza di neoplasie tiroidee nell'età evolutiva dopo radioterapia esterna per differenti condizioni benigne del distretto testa-collo e del torace¹⁻². Un rischio aumentato di neoplasie della tiroide è stato inoltre messo in relazione con la contaminazione ambientale da radiazioni ionizzanti ed è stato documentato nei sopravvissuti all'esplosione atomica in Giappone nel 1945 e, più recentemente, in seguito al disastro nucleare di Chernobyl, che ha rilasciato nell'atmosfera quantità senza precedenti di materiale radioattivo (soprattutto ¹³¹I). Sessant'anni dopo Hiroshima e vent'anni dopo Chernobyl i dati della letteratura confermano l'aumento di prevalenza di carcinomi, noduli benigni e cisti della tiroide. Nessuna relazione significativa è emersa invece tra radiazioni ionizzanti e disordini tiroidei su base autoimmune³⁻⁴.

L'aumentata prevalenza di neoplasie tiroidee, benigne e maligne, è in relazione diretta con la dose radiante assorbita ed inversamente proporzionale alla distanza dall'epicentro ed all'età del soggetto al momento dell'esposizione. L'aumento di prevalenza è infatti maggiore in soggetti di età inferiore a 20 anni, con un rischio di lesioni maligne 3-10 volte maggiore in bambini con meno di 5 anni rispetto ai più grandi ed agli adulti⁵. Studi recenti riportano, inoltre, che la giovane età si correla anche con un più breve periodo di latenza di comparsa del tumore e con un pattern di crescita più frequentemente meno differenziato⁶⁻⁷. Il fenomeno è considerato in verosimile relazione con una elevata sensibilità agli effetti carcinogenetici delle radiazioni del tessuto tiroideo nei soggetti in età evolutiva. Esse indurrebbero il riarrangiamento, a livello del dominio tirosino-kinasi, del proto-oncogene RET, il cui ruolo nella patogenesi dei tumori tiroidei è ormai noto. Le mutazioni possibili sono diverse, ma quelle RET-PTC1 e RET-PTC3, a carico rispettivamente del gene H4 ed ELE1, risultano le più frequenti tra i soggetti radio-esposti, come confermano gli studi sulla popolazione resi-

Dipartimento di Chirurgie Specialistiche e di Anestesia - Sezione di Otorinolaringoiatria

*Dipartimento di Scienze Ostetriche, Ginecologiche e Pediatriche - Policlinico S. Orsola-Malpighi, Università degli studi di Bologna - E.mail: alberto.rinaldi@unibo.it

dente nelle aree limitrofe alla zona dell'incidente e sui cosiddetti "liquidatori" addetti alla bonifica dell'area contaminata nel caso del disastro di Chernobil⁸. Più controversa è l'influenza di tali mutazioni sul comportamento biologico dei carcinomi tiroidei radio-indotti. Alcuni Autori riportano per questi tumori un comportamento biologico non dissimile da quello dei carcinomi tiroidei in età pediatrica ad insorgenza convenzionale⁹. Altri riferiscono un maggior riscontro di pT elevato, di coinvolgimento linfonodale alla diagnosi e un pattern di crescita più frequentemente di tipo solido tra i pazienti radio-esposti rispetto ai controlli, specie se positivi per RET-PTC3¹⁰. Alcuni Autori hanno inoltre proposto per i carcinomi tiroidei radio-indotti un modello carcinogenetico di progressione sequenziale in base al quale il carcinoma follicolare originerebbe dall'adenoma follicolare ed il carcinoma papillare clinicamente manifesto da forme inizialmente occulte¹¹⁻¹². Tuttavia l'osservazione che i tumori maligni della tiroide in soggetti con pregressa radioesposizione si manifestano con tempi di latenza spesso minori rispetto ai benigni e che forme clinicamente manifeste od occulte del carcinoma papillare hanno tempi di comparsa simili sembra non avvalorare tale ipotesi¹³. Non v'è dubbio, infine, che il rischio di sviluppare neoplasie della tiroide si mantiene elevato anche a distanza di decenni dalla radio-esposizione. Un rischio aumentato di carcinoma tiroideo è riportato anche dopo 20 anni¹⁴ ed anche dopo 40 anni se si considera l'incidenza cumulativa di adenoma e carcinoma¹⁵. Alla luce di tali considerazioni, negli ultimi due decenni è venuta crescendo l'attenzione nei confronti della particolare frequenza con cui sviluppano noduli tiroidei i pazienti esposti a terapia radiante in età pediatrica per il trattamento di tumori maligni insorti in tale età. Per questi pazienti, come per i soggetti esposti a fallout radioattivo, la letteratura riporta un rischio aumentato di processi proliferativi maligni a carico della tiroide¹⁶. Tale rischio è aumentato anche per esposizione a basse dosi di radiazioni. La curva dose radiante-risposta mostra un picco per intervalli di dose di 15-20 Gy, raggiunge il plateau per intervalli di 20-29 Gy e decresce per dosi superiori a 30 Gy¹⁷. Il decremento del rischio dopo esposizione ad alte dosi di radiazioni ionizzanti è da mettere in relazione probabilmente con un effetto di "cell-killing" sul tessuto tiroideo con conseguente perdita della capacità di proliferazione¹⁸.

Questi tumori non sembrano mostrare un comportamento biologico diverso da quello dei carcinomi differenziati ad insorgenza convenzionale e conservano nel complesso una buona prognosi. Tuttavia l'impatto di una seconda neoplasia, il lungo periodo di latenza possibile tra radio-esposizione e comparsa del tumore, le caratteristiche istopatologiche improntate ad una maggiore aggressività nei carcinomi tiroidei radioindotti, sono tutti fattori che giustificano una particolare attenzione alla patologia nodulare in questa categoria di pazienti. E' di estrema importanza che i soggetti con storia di pregressa radioesposizione nell'infanzia vengano sottoposti ad un regime regolare di controlli. Le indicazioni della letteratura suggeriscono in tal senso l'opportunità di una valutazione annuale ed il ricorso alla citodiagnosi in tutti i casi sospetti¹⁹. L'esame clinico e i test di laboratorio sono fondamentali per guidare l'iter diagnostico e devono essere esegui-

ti ed interpretati con cura. La scintigrafia trova ormai scarsa applicazione in ambito pediatrico. La sua sola utilità clinica rimane quella di evidenziare i noduli “caldi”, che essendo a bassissimo potenziale di malignità vengono esclusi da ulteriori approfondimenti diagnostici, mentre non fornisce informazioni per la diagnosi di natura nei noduli “non-caldi”, per i quali sono necessari ulteriori accertamenti. L’ecografia, per semplicità e non invasività, rappresenta il “gold standard” nello screening della patologia nodulare tiroidea, ma non fornisce elementi definitivi per la discriminazione fra noduli benigni e maligni. Non esistono infatti criteri ecostrutturali, eco-color e power Doppler che permettano di formulare con sufficiente accuratezza una diagnosi di natura²⁰. Rimane comunque un’ottima metodica per la selezione dei noduli tiroidei da sottoporre a citoaspirazione e per lo studio preoperatorio della regione tiroidea e dei linfonodi cervicali. La citoaspirazione con ago sottile (FNAB) è la sola procedura in grado di predire, con sufficiente affidabilità, se un nodulo possiede elementi di rischio tali da giustificare l’exeresi chirurgica. La sua scarsa accettabilità e i possibili effetti collaterali (emorragia, proliferazione vascolare, trombosi, fibrosi, infarcimento ed ascesso) ne hanno limitato in passato un impiego routinario in età pediatrica²¹. Attualmente l’FNAB è ritenuta una procedura sicura anche nei bambini, se praticata da operatori esperti, e solo raramente richiede il ricorso all’anestesia. Oggetto di discussione sono invece le dimensioni nodulari oltre le quali è opportuno ricorrere alla citoaspirazione. La maggior parte degli Autori fissa il cut-off a 1 cm, altri a 1.5 cm o 2 cm o solo in presenza di noduli palpabili²². Considerato che anche noduli di 2 o più cm possono non essere palpabili se situati in profondità e che non sono rari i casi di carcinomi su noduli di dimensione sub-centimetrica, la tendenza è di ricorrere all’FNAB in tutti i casi di noduli che non abbiano carattere di benignità certa anche se di piccole dimensioni, in rapida crescita specie se in terapia TSH-soppressiva o con adenopatie associate. Per quanto concerne la chirurgia dei carcinomi tiroidei in pazienti con storia di pregressa radio-esposizione in età pediatrica, c’è accordo unanime nell’indicazione alla tiroidectomia totale con esplorazione sistematica del compartimento linfonodale centrale. La presenza di linfonodi sospetti impone lo svuotamento di tale compartimento, mentre l’esame istologico in estemporanea può risultare utile nei casi in cui l’aspetto macroscopico non sia orientativo. Alcuni Autori, tuttavia, data la maggiore frequenza di micrometastasi linfonodali nei carcinomi tiroidei radioindotti, propongono lo svuotamento ricorrentiale sistematico. La dissezione del compartimento linfonodale laterale trova indicazione solo nei casi di evidente coinvolgimento clinico o ecografico a tale livello.

Materiali e metodi

L’esperienza qui riportata deriva dalla collaborazione della Clinica ORL con la Sezione di Endocrinologia del Dipartimento Pediatrico del Policlinico S.Orsola di Bologna, dove è in corso uno studio prospettico relativo all’insorgenza di anomalie funzionali o morfologiche tiroidee dopo trattamenti chemio-radianti in età infantile effettuati nel periodo Marzo 1984 – Luglio 2006. Tale stu-

dio ha permesso di reclutare ad oggi 171 pazienti (115 maschi e 56 femmine) con età media alla diagnosi di 9 ± 4 anni. Il periodo medio di follow-up è stato di 9.4 ± 5.2 anni, con un follow-up inferiore a 5 anni in 36 pazienti, tra 5 e 10 anni in 62 pazienti e superiore a 10 anni in 73 pazienti. La patologia che aveva condizionato la necessità di una radioterapia era stata un linfoma di Hodgkin (LH) in 47 casi, un linfoma non-Hodgkin (LNH) in 31 casi, una leucemia acuta linfoblastica (LAL) in 35 casi, tumori cerebrali in 21 casi, un neuroblastoma (NBL) in 12 casi, un rhabdomyosarcoma (RMS) in 8 casi, un sarcoma di Ewing in 7 casi ed "altri" tumori in 10 casi. La dose radiante media erogata a livello della regione tiroidea è stata di 1400 cGy (range 100 – 4500 cGy). Più in particolare 26 pazienti (**gruppo 1**) hanno ricevuto una dose radiante effettiva a livello della regione tiroidea ≥ 2500 cGy, 66 pazienti (**gruppo 2**) una dose compresa tra 1000 e 2000 cGy e 72 pazienti (**gruppo 3**) una dose compresa tra 100 e 600 cGy. I 7 pazienti (**gruppo 4**) esposti a dosi terapeutiche di ^{131}I -MIBG per il trattamento di neuroblastoma sono stati considerati a parte.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti regolarmente a valutazione clinico-laboratoristica ed ecografica annuale ed ad esame citologico su agoaspirato per noduli tiroidei di diametro maggiore di 10 mm o per evidenza ecografica di rapide modificazioni del volume dei noduli o delle caratteristiche morfologiche della ghiandola. I dati di incidenza e di prevalenza di patologia tiroidea sono stati sottoposti ad analisi statistica mediante tests di Mann-Whitney e di Kruskal-Wallis.

L'esame citologico su agoaspirato è stato eseguito su 40 pazienti, di cui, sulla base del riscontro citopatologico, 18 continuano i controlli ecografici annuali mentre 22 sono stati avviati alla chirurgia. L'età media di questi ultimi era di 7.92 anni al termine della radioterapia (range 3.05 – 14.02 anni) e di 20.25 anni (range 11.5 – 29 anni) al momento dell'intervento chirurgico, quest'ultimo eseguito in media a distanza di 10.2 anni dal termine del trattamento radiante. Nei 22 pazienti operati la dose di radiazione erogata, calcolata sulla ghiandola tiroide, è risultata compresa tra 200 cGy e 2000 cGy, per linfoma non-Hodgkin (LNH) in 11 casi, leucemia acuta linfoblastica (LAL) in 4 casi, neuroblastoma (NLB) in 2 casi, linfoma di Hodgkin (LH) in 4 casi, rhabdomyosarcoma (RMS) e tumore di Wilms in 1 caso rispettivamente. Nell'unico caso di tumore di Wilms l'indicazione al trattamento radiante era derivata dalla presenza di metastasi polmonari all'esordio.

Risultati

Dei 171 pazienti sottoposti a studio prospettico dopo radioesposizione terapeutica (età media all'epoca della radioterapia di 9.3 ± 3.9 anni), si è riscontrata l'insorgenza di una patologia nodulare tiroidea in 76 casi, con incidenza pari al 44.4%, in media 7.9 ± 3.5 anni dal termine della radioterapia, con picco a 7 anni dalla fine del trattamento [fig. 1] e con un incremento di prevalenza ($p<0.0001$) durante il periodo di follow-up [fig. 2]. La comparsa di patologia nodulare si è mostrata inoltre significativamente più alta ($p<0.01$) nei soggetti esposti a dosi più basse [fig. 3]. Una chirurgia tiroidea è stata eseguita in 22 pazienti. In questi

la malattia ha esordito con una tumefazione a livello della tiroide in 20 casi e linfoghiandolare in 2 casi. La diagnosi preoperatoria formulata dopo FNAB era stata di carcinoma papillifero certo o sospetto in 10 casi, di gozzo colloido-cistico in 4 casi, di lesione follicolare in 7 casi e di cisti del dotto tireoglossico in 1 caso. Tutti i pazienti sono stati trattati con tiroidectomia totale (allargata ai muscoli sternotiroidei in 1 caso). L'esplorazione delle logge ricorrenti è stata eseguita in tutti i casi ed una chirurgia linfonodale è stata praticata in 5 casi, con svuotamento ricorrentiale monolaterale in 2 casi e svuotamento ricorrentiale bilaterale in 3 casi. Uno svuotamento laterocervicale funzionale monolaterale è stato associato in 2 casi. L'istopatologia ha posto diagnosi di carcinoma in 12 casi, pari al 54.55% dei pazienti operati, di tipo papillifero in 10 casi e di tipo follicolare in 2 casi di cui 1 a cellule di Hürtle. In questi la citodiagnosi preoperatoria era di malignità certa o sospetta in 10 casi (83.3%) e di benignità in 2. Nei rimanenti 10 pazienti (45.45%) con istopatologia negativa per patologia maligna la citodiagnosi era stata di sospetta malignità in 3 casi. La presenza di metastasi linfonodali (N+) è stata riscontrata in tutti i casi sottoposti a svuotamento. L'istopatologia ha inoltre rilevato un interessamento della capsula tiroidea (pT4) in 6 casi (50%) e la presenza di multifocalità in 4 casi (33.3%). In 5 casi, tutti di carcinoma papillifero, le dimensioni del nodulo erano inferiori a 1 cm.

All'ultimo follow-up (follow-up medio 18 mesi, range 6 – 25 mesi) 11 pazienti risultano liberi da malattia; in 1 caso, trattato mediante tiroidectomia totale e svuotamento ricorrentiale bilaterale associato a svuotamento laterocervicale monolaterale e mediastinico antero-superiore, si è avuta recidiva della malattia a livello del mediastino.

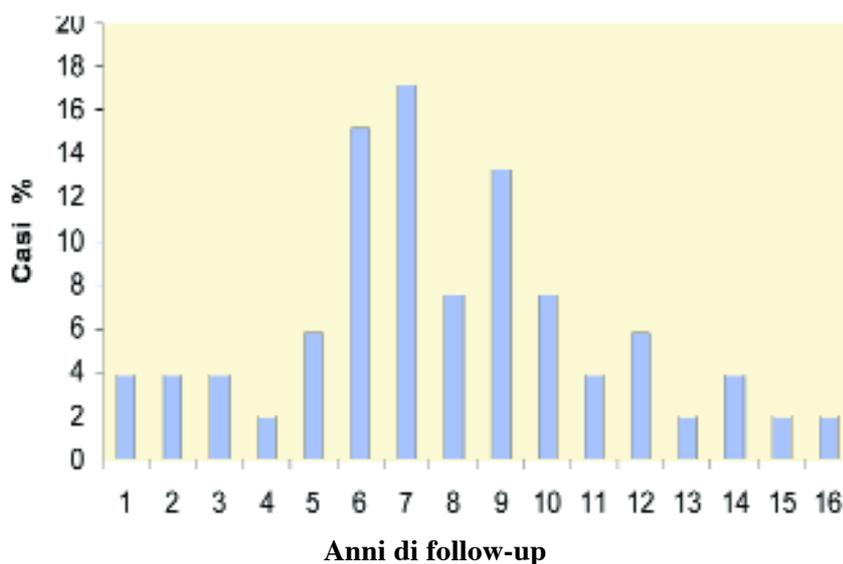


Fig. 1: Incidenza di patologia nodulare durante il follow-up

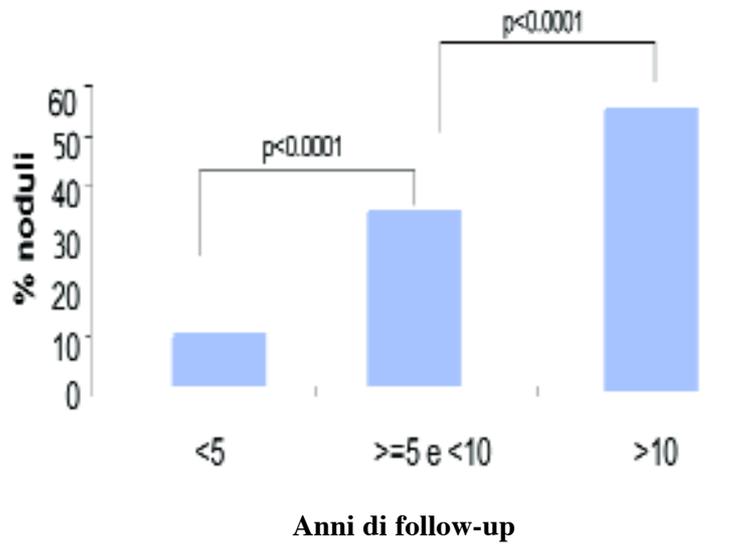


Fig. 2: Incremento di prevalenza durante il follow-up

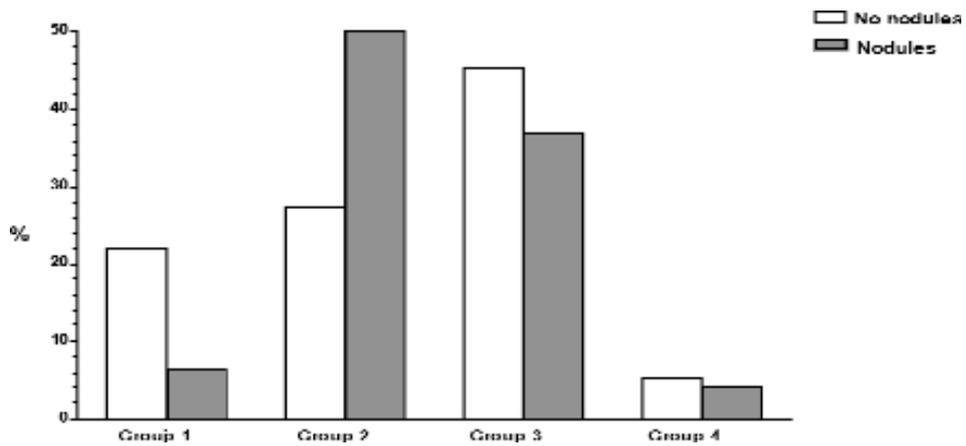


Fig. 3 Distribuzione della patologia nodulare in base alla dose radiante effettiva

Discussione

La somministrazione a scopo terapeutico di radiazioni ionizzanti per tumori maligni insorti nell'infanzia o nell'adolescenza si pone tra i fattori di rischio ormai certi per il secondario sviluppo di neoplasie della tiroide.

Nella nostra esperienza, relativa a 171 pazienti con anamnesi positiva per radioesposizione nell'infanzia, la comparsa di una patologia nodulare è stata diagnosticata nel 44.4% dei casi, con un picco di incidenza a 7 anni dal termine della radioterapia e con un incremento significativo di prevalenza ($p < 0.0001$) durante il periodo di osservazione. Per 12 pazienti, pari al 15.8% dei casi, la diagnosi istologica dopo chirurgia tiroidea è stata di malignità. I dati della letteratura riportano un rischio aumentato di carcinoma della tiroide anche a 20 anni dalla fine della radioterapia¹⁴. Se si considera l'incidenza cumulativa anche dell'adenoma, oltre che del carcinoma, tale rischio si mantiene elevato anche 40 anni dopo il termine del trattamento¹⁵. Tempi di latenza così lunghi giustificano un protocollo di follow-up che consenta di seguire con regolarità e per un periodo sufficientemente lungo i pazienti radio-trattati nell'infanzia, allo scopo di diagnosticare per tempo eventuali anomalie tiroidee¹⁹. Nel presente studio, i pazienti, in accordo con le indicazioni della letteratura, sono stati valutati annualmente presso il Dipartimento di Pediatria, mediante esame clinico funzionale ed ecografico della tiroide. In presenza di lesioni nodulari di diametro maggiore o uguale a 10 mm o di brusche variazioni volumetriche dei noduli o di rapidi cambiamenti delle caratteristiche ecografiche si è fatto ricorso alla citopatologia su agoaspirato. L'incidenza dei noduli si è mostrata significativamente più alta nei soggetti esposti a basse dosi di radiazioni ionizzanti ($p < 0.01$). In particolare, nessun paziente con dose radiante effettiva sulla tiroide superiore a 2000 cGy o esposto a dosi terapeutiche di ¹³¹I-MIBG ha sviluppato un carcinoma della tiroide. Tale osservazione conferma i dati della letteratura che riportano, per esposizioni a dosi radianti superiori a 3000 cGy, un decremento del rischio di carcinoma della tiroide, probabilmente per un effetto di "cell-killing" sul tessuto tiroideo con conseguente perdita della capacità di proliferazione¹⁸. Studi recenti sulla carcinogenesi dei tumori della tiroide attribuiscono un ruolo determinante al riarrangiamento, radio-indotto, del proto-oncogene RET (RET/PTC), riscontrabile con frequenza più elevata nei carcinomi tiroidei di pazienti in precedenza esposti a radioterapia esterna, sia a basse che ad alte dosi⁵. Tale mutazione è ritenuta essere la prima tappa nel processo di carcinogenesi dei tumori della tiroide associati a radiazioni ionizzanti ma non sembra in relazione con le caratteristiche cliniche e con il comportamento biologico di questi tumori⁹. Alcuni Autori, tuttavia, riportano un più frequente riscontro di tumori con pattern di crescita di tipo solido e una maggiore incidenza di pT elevato e di coinvolgimento linfonodale all'esordio tra i soggetti precedentemente radioesposti rispetto ai controlli, specie se positivi per RET/PTC3. Tutti questi elementi si correlerebbero con un incremento cumulativo della mortalità e con una prognosi peggiore¹⁰. Nel nostro studio l'istopatologia ha fornito una diagnosi di malignità nel 54.5% dei casi operati, pari al 15.8% del totale dei noduli. La presenza di foci tumorali multipli e di esten-

sione extracapsulare si è registrata nel 33.3% e nel 50% dei casi rispettivamente. In 5 pazienti, pari al 41.6% dei casi, erano presenti metastasi linfonodali. Per quanto non ci siano elementi certi di una peculiare aggressività biologica dei tumori tiroidei radio-indotti, tali riscontri istopatologici e l'impossibilità di ricorrere alla radioterapia in pazienti già precedentemente radioesposti, ci fanno concordare sull'opportunità in questi casi di un atteggiamento chirurgico ispirato ad un criterio della massima radicalità possibile sia su T che su N.

In conclusione, i dati di incidenza ed i riscontri istopatologici riportati confermano l'importanza sia di un monitoraggio a lungo termine delle condizioni della ghiandola tiroide in soggetti radioesposti in età infantile che di un approccio chirurgico radicale, sia riguardo a T che ad N, per i tumori insorti dopo radioesposizione, nonostante la maggioranza degli Autori riporti per essi un comportamento biologico non dissimile da quello del carcinoma tiroideo differenziato convenzionale⁹.

Riassunto

I soggetti esposti a trattamento radiante per tumori maligni insorti in età pediatrica hanno un rischio aumentato di sviluppare un carcinoma della tiroide. Nel periodo 1984 – 2006 sono stati prospetticamente valutati con cadenza annuale 171 pazienti con pregressa radioesposizione nell'infanzia. Una patologia nodulare è stata diagnosticata nel 44.4% dei casi, con un picco di incidenza a 7 anni dal termine del trattamento e con un incremento significativo di prevalenza rispetto alla popolazione generale durante il follow-up. L'incidenza è risultata significativamente più alta nei soggetti esposti a basse dosi di radiazioni ionizzanti. Un riscontro di malignità si è avuto nel 54.5 % dei casi sottoposti a chirurgia, pari al 15.8% del totale dei noduli. Un coinvolgimento metastatico dei linfonodi regionali (N+), il superamento della capsula tiroidea (pT4) ed una multifocalità sono stati riscontrati nel 41.6%, nel 50% e nel 33.3% dei casi rispettivamente. La nostra esperienza conferma l'importanza di un monitoraggio a lungo termine della situazione tiroidea dei pazienti con pregressa radioesposizione nell'infanzia e di un approccio chirurgico radicale, su T e su N, per i tumori tiroidei insorti dopo radio-esposizione.

Abstract

Subjects irradiated for childhood cancer have a significant risk of thyroid cancer. 171 childhood neoplasms survivors submitted to head or neck radiotherapy (RT) were followed-up yearly, from 1984 to 2006, for thyroid pathology. Nodules were found in the 44.4% of patients with an incidence peak 7 years after RT and an increasing prevalence during the follow-up. Nodules are significantly more frequent in those subjects submitted to lower RT dosages. Histologic diagnosis was malignant in the 15.8% of the nodules (54.5% of the cases submitted to surgery). Metastatic involvement of regional lymph nodes (N+), extracapsular growth (pT4) and multifocality were found in 41.6%, 50% and 33% of the patients respectively. Our experience confirms the importance of a life-long follow-up in subjects at risk and recommends total thyroidectomy with systematic lymph nodes dissection in radio-induced thyroid cancer.

Bibliografia

- 1 Collins BJ, Chiappetta G, Schneider AB, et al. RET expression in papillary thyroid cancer from patient irradiated in childhood for benign conditions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3941-3946.
- 2 Raab S, Silverman J, Elsheikh T, Thomas P, Wakely P. Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatric* 1995; 95: 46-49
- 3 Boice JD. Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl. *YAMA.* 2006;295(9):1060-1062.
- 4 Imaizumi M, Usa T, Tominaga T, et al. Radiation dose-response relationships for thyroid nodules and autoimmune thyroid disease in Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors 55-58 years after radiation exposure. *YAMA.* 2006;295(9): 1011-1021.
- 5 Schneider AB, Ron E, Lubin J, et al. Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:362-369.
- 6 Rabes HM, Demidchik EP, Sidorow JD, et al. Pattern of radiation induced RET and NTRK1 rearrangement in 191 post Chernobyl papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic and clinical implications. *Clin Cancer Res.* 2000;6:1093-1103.
- 7 Williams ED, Abrosimov A, Bogdanova T, et al. Thyroid carcinoma after Chernobyl latent period, morphology and aggressiveness. *British Journal of Cancer.* 2004;90:2219-2224.
- 8 Di Cristofaro J, Vasko V, Savchenko V, et al. ret/PTC1 and ret/PTC3 in thyroid tumours from Chernobyl liquidators: comparison with sporadic tumours from Ukrainian and French patients. *Endocrine-Related Cancer.* 2005;12:173-183.
- 9 Gow KW, Lensing S, Ashley Hill D, et al. Thyroid carcinoma presenting in childhood or after treatment of childhood malignancies: an institutional experience and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 1574-1580.
- 10 Roundbush CP, Asteris GT, DeGroot LJ. Natural history of radiation-associated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1988;138:1631-1634.
- 11 Winford-Thomas D. Origin and progression of thyroid epithelial tumours: cellular and molecular mechanism. *Hormone Res.* 1997;47:145-157.
- 12 Fagin JA, Matsuo K, Karmakar A, et al. High prevalence of mutations of the p53 gene in poorly differentiated human thyroid carcinomas. *J Clin Invest.* 1993;91:179-184.
- 13 Kikuchi S, Perrier ND, Ituarte P, et al. Latency period of thyroid neoplasia after radiation exposure. *Annals of Surgery.* 2004;239(4):536-543.
- 14 Tucker MA, Morris J, Boice JD, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. *Cancer Research.* 1991;51(1):2885-2888.
- 15 de Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, et al. Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med.* 1999;159:2713-2719.
- 16 Acharya S, Sarafoglu K, LaQuaglia M, et al. Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer* 2003;97:2397-403.
- 17 Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, et al. Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the childhood cancer survivor study): a nested case-control study. *Lancet.* 2005;365:2014-2023.
- 18 Gray LH. Radiation biology and cancer. In: *Cellular radiation biology: a collection of works presented at the 28th Annual Symposium on Experimental Cancer Research 1964.* Baltimore: Williams and Wilkins, 1965:7-25.
- 19 Shafford EA, Kingston JE, Healy JC et al. Thyroid nodular disease after radiotherapy to the neck for childhood Hodgkin's disease. *British Journal of Cancer.* 1999; 80(5/6):808-814.
- 20 Crom D, Kaste S, Tubergen D, et al. Ultrasonography for thyroid screening after head and neck irradiation in childhood cancer survivors. *Med Pediatr Oncol.* 1997;28:15-21.
- 21 Gordon DL, Wahner R, Dillehay GL, et al. The effect of fine-needle aspiration biopsy on the thyroid scan. *Clin Nucl Med* 1993; 495-497.

Carcinoma differenziato tiroideo in pazienti radiotrattati per neoplasie maligne insorte in età...

- ²² Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, et al. Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4644-4648.

THE ROLE OF RADIOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF THYROID CANCER

S. Allis, M.G. Ruo Redda

Thyroid cancer is a relatively rare disease. Approximately 30,180 new cases of thyroid carcinoma will be diagnosed in the United States in the year 2006, and the prevalence estimate is about 292,555^(1,2). As with thyroid nodules, this cancer occurs two to three times more often in women than in men. With the incidence increasing by 4% per year, thyroid cancer is currently the eighth most common malignancy diagnosed in women.

As classified by the World Health Organization (WHO), the four broad category of primary thyroid malignancies include the two differentiated forms, follicular and papillary carcinoma; medullary thyroid carcinoma and anaplastic cancer⁽³⁾.

Managing differentiated thyroid carcinoma can be a challenge, because no prospective randomized trials of treatment have been done. Results from ongoing randomized trials will not be available for many years, given the typically prolonged course and relative infrequency of these tumors. Most of the information about treatment comes from studies of large patient cohorts in which therapy has not been randomly assigned. This accounts for much of the disagreement about managing differentiated carcinoma. The treatment of choice is surgery, whenever possible, followed in many patients by radioiodine and thyroxine therapy⁽⁴⁾. Although surgery and radioiodine therapy are the mainstays of intervention for malignancies of the thyroid, there remains a definite group of patients for whom external radiation therapy (RT) is useful. There are no precise guidelines for the use of external beam radiotherapy (EBRT). Based on the review of the literature the recommendations for EBRT are as follows: (a) after a gross total resection, EBRT is given for patients older than 45 years who have positive margins, extrathyroidal extension (i.e. tracheal invasion), and/or extracapsular nodal disease, (b) for local regionally recurrent disease, EBRT follows surgery in patients older than 45 years, and (c) for unresectable gross disease. In younger adult patients (younger than 45 years), the decision on how to treat is clinically based on a combination of factors including adequacy of prior radioiodine therapy, thyroglobulin level, and the presence of distant metastases. Palliative irradiation also plays a role in patients with painful or destructive metastatic sites of all thyroid malignancies^(5,6,7). Tubiana et al. reported on 163 patients with either microscopic or gross residual disease following surgery; the 15-year local-regional control rate was 89% after EBRT compared with 67% after surgery and radioac-

tive iodine. Ninety-seven patients had an 85% local-regional control rate after EBRT following macroscopically incomplete surgery. For 17 patients with inoperable disease, the 5-year relapse-free survival and overall survival rates were 55% and 60%, respectively ⁽⁸⁾. Tsang and coworkers reported 155 patients with papillary thyroid carcinoma who had microscopic residual tumor after surgery. Patients who received EBRT had a 93% 10-year local-regional control rate compared with 78% for those who were not irradiated. Those who received EBRT also had a significantly improved cause-specific survival rate ⁽⁹⁾. In a series of 163 patients with stage pT4 lesions treated with total thyroidectomy, remnant ablation, and suppressive thyroid hormone-therapy, Farahati et al. demonstrated marked improvement in both local-regional control and disease-free survival for those older than 40 years who were treated with doses of 50 to 60 Gy ⁽¹⁰⁾.

Because of the high incidence of multicentricity and bilaterality within the gland, the treatment of choice for medullary thyroid carcinoma is total thyroidectomy. Variations in surgical strategy depend on the risk for loco-regional node metastases and incorporation of simultaneous parathyroid resection for hyperparathyroidism ⁽¹¹⁾. Because most failures occur in the mediastinum and neck, postoperative irradiation should be given to patients with positive lymph nodes. Medullary carcinomas do not concentrate radioiodine and are not suppressed with thyroid hormone. Although EBRT has not been adequately studied as adjuvant treatment in medullary carcinoma, slight improvements have been reported in local disease free-survival after EBRT for selected patients, such as those with extrathyroidal invasion or extensive locoregional node involvement. When EBRT is used, 40 Gy is typically administered in 20 fractions to the cervical, supraclavicular, and upper mediastinal lymphnodes over 4 weeks, with subsequent booster doses of 10 Gy in 5 fractions to the thyroid bed. Adjuvant EBRT can be considered for patients with T4a disease ⁽¹²⁾. As for differentiated carcinoma, EBRT can also be given to palliate painful or progressing bone metastases.

Anaplastic thyroid carcinomas (ATC) are aggressive undifferentiated tumors, with disease-specific mortality approaching 100%. The median survival from diagnosis ranges from 3 to 7 months. The 1- and 5-year survival rates are about 25% and 5%, respectively ⁽¹³⁾. Patients with ATC present with extensive local invasion, and distant metastases are found at initial disease presentation in 15% to 50% of patients (lungs, pleura, bone and brain metastases). Initial treatment options were limited to palliation of asphyxiation by tracheostomy, which was invariably associated with a poor outcome. Although ATC is radiation resistant, EBRT was added to relieve the airway obstruction. Because of ATC's systemic nature at presentation, chemotherapy (monotherapy and combination therapy) has been increasingly used over the last few decades. New treatment strategies, such as chemotherapy agents (paclitaxel and paclitaxel + manumycin), bovine serum ribonuclease, bone morphogenic protein, and p53 gene therapy are being developed to alter the course of the disease ^(14, 15, 16, 17). Except for patients whose tumors are small and confined entirely to the thyroid or readily excised structures

total thyroidectomy with complete tumor resection has not been shown to prolong survival⁽¹⁸⁾. The indications of EBRT have now evolved into a spectrum that ranges from palliation on the one hand to preoperative or/and postoperative therapy to prolong survival on the other hand. The issues relating to EBRT include the timing of EBRT, the dose administered and the pattern of delivery. Although up to 40% of patients may respond initially to EBRT, most have local recurrence. Treatment with single-drug chemotherapy also does not improve survival or local control of disease in the neck, although perhaps 20% of patients have some response in distant metastases. The introduction of hyperfractionated EBRT combined with radiosensitizing doses of doxorubicin may increase the local response rate to about 80% with subsequent median survival of 1 year⁽¹⁹⁾. Similar improvement in local disease control has been reported with a combination of hyperfractionated EBRT and doxorubicin, followed by debulking surgery in responsive patients. A review of the major published reports in the literature is shown in **Table 1**.

Various techniques have been described in the literature most of which are hampered by the need to reduce the dose to parts to the target volume to keep spinal cord doses below 45 Gy. Ideally a technique should be designed that allows the delivery of doses of 55 to 60 Gy to regions known to be microscopically positive, 50 Gy to nodes suspected but unproven, and 65 Gy or greater to macroscopically involved areas in the postoperative or unresectable nonmetastatic cases. Advances in the delivery system for radiation, especially improved imaging modalities in conjunction with three-dimensional conformal (3D-CRT) and intensity-modulated treatment planning systems (IMRT), allow safer delivery of higher doses to the region at risk (**Figure 1**)⁽²⁰⁾.

A systematic review of evidence-based treatment guidelines for the treatment of all thyroid malignancies was reported by Delaney and coworkers in 2006⁽²¹⁾.

TABLE I. Summary of the literature

Study	Year	No. of patients	Treatment	Survival (mo)	> 7-y survivors, n (%)
Jereb et al. ¹³	1975	79	SRC	2.5 (mean)	1 (1)
Aldinger et al. ¹⁷	1978	84	SRC	6.2 (mean)	8 (10)
Simpson et al. ⁸⁰	1980	94	SRC	NR	0
Kim and Lee ¹¹	1983	9	SRC	10 (mean)	0
Wessnes et al. ¹¹⁵	1984	19	SRC	9 (median)	NR
Pacini et al. ¹¹⁶	1984	9	SC	NR	NR
Shimaoka et al. ¹⁰⁵	1985	84	SC	NR	4
Talbroth et al. ¹¹⁷	1987	47	SRC	9 (median)	4
Kim and Lee ¹⁰¹	1987	19	RC	6 (median)	NR
Ahuja and Ernst ¹¹¹	1987	3	SC	4 (median)	NR
Spires et al. ³	1988	14	SRC	4 (median)	0
Auersperg et al. ¹¹⁸	1990	89	SRC	NR	1
Venkatesh et al. ⁴	1990	108	SRC	6 (median)	NR
Schmidberger et al. ¹⁵	1991	70	SRC	6 (median)	NR
Wong et al. ¹⁰⁸	1991	37	SRC	6 (median)	NR
DeMeeter et al. ¹⁰	1991	17	SR	12 (median)	5 (29)
Junor et al. ⁷	1992	91	SR	5 (median)	10 (11)
Levendag et al. ⁹⁰	1993	51	SR	7.5 (median)	NR
Mancusi et al. ¹¹⁴	1993	34	SRC	NR	NR
Tennvall et al. ¹⁴	1994	33	RC	4 (median)	4 (12)
Japanese Society of Thyroid Surgery ¹⁰⁹	1995	17	SC	11 (median)	NR
Biganzoli et al. ¹²⁰	1995	2	SC	2 (median)	NR
Tan et al. ⁸	1995	21	SRC	4.5 (median)	3 (14)
Kobayashi et al. ¹⁶	1996	37	SRC	NR	3 (8)
Nilsson et al. ⁶	1998	81	SRC	4.3 (mean)	8 (10)
Lo et al. ⁷	1999	28	SRC	2.3 (median)	1 (4)
Haigh et al. ⁵	2001	33	SRC	3.8 (median)	5 (15)
Ain et al. ⁵⁰	2000	19	SRC	6 (median)	NR
Lau et al. ⁶⁹	2000	38	SRC	7 (median)	7 (5)
McFuer et al. ³²	2001	134	SRC	7 (median)	NR
Bestic et al. ⁷⁷	2001	79	SRC	6 (median)	3 (3)
Sugitani et al. ⁷⁷	2001	47	SRC	6 (mean)	NR
Tennvall et al. ⁹⁹	2002	55	SRC	4.5 (median)	5 (9)
Sugino et al. ⁹⁵	2002	29	SRC	NR	3 (10)

S, surgery; R, radiotherapy; C, chemotherapy; NR, not reported

Figure 1. Upper mediastinal axial and sagittal slices of the planning target volume showing iso-dose curves in papillary thyroid carcinoma presented with gross disease recurrence in the right tracheoesophageal groove. The doses administered were 59.4 Gy to the upper neck and mediastinum and 70 Gy to the area of gross disease, in 33 fractions, using IMRT.

Abstract

Managing differentiated thyroid carcinoma can be a challenge, because no prospective randomized trials of treatment have been done and most of the information about treatment comes from studies of large patient cohorts in which therapy has not been randomly assigned. The treatment of choice is surgery, whenever possible, followed in many patients by radioiodine and thyroxine therapy. In some clinical situations, external beam radiotherapy (EBRT) is useful for loco-regional control of the disease. Similarly, the treatment of choice for medullary thyroid carcinoma is total thyroidectomy and postoperative irradiation should be given to patients with positive lymph nodes. As for differentiated carcinoma, EBRT can also be given to palliate painful or progressing bone metastases.

Anaplastic thyroid carcinomas (ATC) are aggressive undifferentiated tumors with a median survival from diagnosis ranges from 3 to 7 months. Initial treatment options were limited to palliation of asphyxiation by tracheostomy or EBRT to relieve the airway obstruction. Over the last few decades improvement in local disease control has been obtained using chemotherapy in combination with standard or hyperfractionated EBRT.

Advances in the delivery system for radiation, especially improved imaging modalities in conjunction with three-dimensional conformal (3D-CRT) and intensity-modulated treatment planning systems (IMRT), allow safer delivery of higher doses (55-65 Gy) to the region at risk.

Riassunto

Il trattamento elettivo dei carcinomi differenziati della tiroide è rappresentato dalla chirurgia, seguita nella maggior parte dei pazienti dalla terapia radiometabolica con radioiodio e tiroxina, mentre la radioterapia esterna è indicata in alcune situazioni cliniche con la finalità di aumentare il controllo locale. Nel carcinoma midollare della tiroide, la radioterapia transcutanea è indicata in fase postoperatoria nei pazienti con positività linfonodale. Come per le forme differenziate, la radioterapia esterna può essere utilizzata scopo antalgico in presenza di metastasi ossee.

A causa dell'elevata aggressività locale e a distanza del carcinoma anaplastico della tiroide, spesso le opzioni terapeutiche sono limitate alla palliazione dei sintomi ostruttivi respiratori mediante tracheotomia o radioterapia decompressiva. Negli ultimi anni, l'utilizzo di protocolli combinati di chemioterapia e radioterapia convenzionale o iperfrazionata, nonché l'implementazione di nuove tecniche, quali la radioterapia conformazionale tridimensionale e ad intensità modulata del fascio, hanno consentito di aumentare il controllo locale e la sopravvivenza mediana di queste neoplasie.

References

- 1 Jemal A, Siegel R et al. Cancer Statistics, 2006. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106-130.
- 2 Gloeckler Ries LA, Reichman ME et al. Cancer survival and incidence from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. *Oncologist* 2003; 8(6):541-552.
- 3 Hedinger C, Williams ED et al. The WHO istological classification of thyroid tumors: a commentary on the second edition. *Cancer* 1989; 63:908.
- 4 Sherman SI. Thyroid carcinoma. *The Lancet* 2003; 361:501-511.
- 5 Meadows KM, Amdur RJ et al. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *Am J Otolaryngol* 2006; 27: 24-28.
- 6 Keum KC, Suh YG et al. The role of postoperative external-beam radiotherapy in the management of patients with papillary thyroid cancer invading the trachea. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65(2):474-480.
- 7 Caron NR, Clark OH. Papillary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2006; 7(4):309-319.
- 8 Tubiana M, Haddad E et al. Externl radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985; 55(9 Suppl):2062-2071.
- 9 Tsang RW, Brierley JD et al. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1988; 82(2):375-388.
- 10 Farahati J, Reiners C et al. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 1996; 77(1):172-180.
- 11 Beahrs OH, Kiernan PD et al. Cancer of the thyroid gland. In: Suen JY, Myers EN, ed. *Cancer of the head and neck*. New York, Churchill Livingstone 1981:599-632.
- 12 Brierley J, Maxon HR. Radioiodine and external radiation therapy in the treatment of thyroid cancer. In: Fagin JA, ed. *Thyroid Cancer*. Boston/Dordrecht/London: Kluwer Academic 1998:285-317.
- 13 Shermann SI. Anaplastic carcinoma: clinical aspects. In: Wartofsky L, ed. *Thyroid Cancer: A Comprehensive Guide to Clinical Management*. Totowa NJ: Humana Press 1999:319-325.
- 14 Sai-Ching JY, Guangpu X et al. Manumicin enhances the cytotoxic effect of paclitaxel on anaplastic thyroid carcinoma cell. *Cancer Res* 2000; 60:650-666.
- 15 Kotchetkov R, Cinatl J et al. Selective activity of BS-RNase against anaplastic thyroid cancer. *Anticancer Res* 2001; 21:1035-1042.
- 16 Franzen A, Heldin NE. BMP-7-induced cell cycle arrest of anaplastic thyroid carcinoma cells via p21 and p27. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285:773-781.
- 17 Blagosklonny MV, Paraskevi G et al. Effects of p53 expressing adenovirus on the chemosensitivity and differentiation of anaplastic thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 83:2516-2522.
- 18 Junor EJ, Paul J et al. Anaplastic thyroid carcinoma: 91 patients treated by surgery and radiotherapy. *Eur J Surg Oncol* 1992; 18:83-88.
- 19 Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; 60:2372-2375.
- 20 Rosenbluth BD, Serrano V et al. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of nonanaplastic thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63(5): 1419-1426.
- 21 Delaney G, Jacob S et al. Estimating the optimal radiotherapy utilization for carcinoma of the central nervous system, thyroid carcinoma, and carcinoma of unknown primary origin from evidence-based clinical guidelines. *Cancer* 2006; 106:453-465.

SYSTEMIC ANTINEOPLASTIC TREATMENT FOR THYROID CANCER. STATE OF THE ART AND FUTURE PERSPECTIVES

A. Berruti, A. Ferrero, L. Russo, L. Dogliotti

Introduction

Carcinoma of the thyroid gland is an uncommon cancer, yet it is the most common malignancy of the endocrine system (Schlumberger, 1998). Most epithelial thyroid carcinomas derive from the malignant transformation of follicular cells; they are well differentiated and depict an indolent behaviour. About 5-10% of clinically recognized thyroid cancers are medullary cancer (Giuffrida 1998) and 2%, are anaplastic (Ain KB, 1999). Medullary thyroid carcinoma (MTC) is a well differentiated neuroendocrine cancer originating in the thyroid C cells. Anaplastic thyroid cancer (ATC) is one of the most aggressive malignancies known, portending to a dismal prognosis.

Differentiated tumors, such as papillary or follicular, are often curable with surgical resection, followed by radioactive iodine (^{131}I) ablation to effectively treat tumor foci exhibiting ^{131}I uptake, and pharmacologic suppression of thyroid-stimulating hormone (TSH) (Schlumberger 1998). At least two-thirds of patients with recurrent neck disease and one-third of patients with distant metastases achieve a long lasting complete remission with the above therapeutic modalities (Maxon 1983). Total thyroidectomy with lymph node dissection is the main treatment of MTC when the disease is confined to the neck (Giuffrida 1998), while anaplastic carcinoma is rarely amenable to locoregional treatments with radical intent (Ain 1999).

Medical systemic treatment of thyroid tumors is indicated in well differentiated malignancies that become poorly differentiated and insensitive to radioactive iodine treatment, in metastatic and/or locally advanced MTC non amenable to surgery, and in ATC.

“Standard” systemic treatment is actually chemotherapy. It is commonly believed that chemotherapy has limited efficacy in all thyroid tumors, although the rarity of these tumors made it difficult to design prospective studies to assess the efficacy of single agents or combination regimens.

Interestingly, thyroid carcinomas represent a particularly promising paradigm for targeted therapy.

In this paper, we provide an overview of commonly employed cytotoxic regimens in these tumors, discuss the rationale for the use of emerging targeted therapies, analyze challenges and perspectives for the future.

Chemotherapy in the management of radioiodine insensitive thyroid cancer

The “standard” therapeutic options for tumors that do not respond to radioiodine therapy are limited, and generally ineffective with regard to disease eradication. Occasionally, however, significant long-term palliation can be achieved (Sarlis 2001).

Currently, the most effective agent is doxorubicin (Adriamycin®), given either alone or in combination with other agents. As reported in table 1, single agent Doxorubicin therapy provides approximately 30-40% partial response of disease. Disease response obtained however is usually short lived with probably no impact on patient survival.

Low-dose weekly doxorubicin has been used in combination with external beam radiotherapy (EBXRT) as a “radiosensitizer” for the eradication of locally invasive, inoperable disease. Although this association seems to provide acceptable local control, it does not prevent the development of distant metastases (Kim 1987).

A number of different combinations of chemotherapy have been studied in advanced, progressive differentiated thyroid carcinomas (Table 2). The best-studied regimen has been adriamycin and cisplatin. Shimaoka and colleagues (1985) compared combination adriamycin (60 mg/m²) and cisplatin (40 mg/m²) every 3 weeks to adriamycin monotherapy (60 mg/m²) every 3 weeks. In this small randomised study the combination treatment led to a greater response rate (31%) than monotherapy (16%). All responses were partial except for two subjects who had complete responses with combination chemotherapy. The addition of cisplatin to adriamycin, however, led to a substantial increase of toxicity. The moderate activity of cisplatin and adriamycin observed in this study, however, was not confirmed in another study by Williams et al (1986) showing a partial response rate with this combination in less than 10% of treated patients. As a consequence of these results, whether the addition of cisplatin to adriamycin is useful or not is a matter of controversy (Haugen 1999). Busnardo and colleagues reported the activity of a combination regimen in which bleomycin was added to cisplatin and adriamycin. The disease response obtained in 41% of 22 treated cases is noteworthy but need confirmation. Santini et al (2002) explored the issue of whether increasing the metabolic rate of thyroid cancer cells by TSH stimulation might result in higher response rate to chemotherapy. The activity of carboplatin and Epirubicin associated with TSH stimulation, obtained by either inducing subclinical hypothyroidism or administering recombinant TSH, was tested in 14 patients with advanced thyroid cancer. The overall rate of positive responses was 37% that rose to 81% when including patients with stable disease. After a median follow-up of 21 months, 9 patients (64.3%) were alive. The rationale behind this study is that TSH receptor is conserved in most thyroid carcinomas (18), so that TSH suppression therapy may, to some extent, controls the cell growth. Since the activity of cytotoxic therapy is mainly dependent upon the rate of actively proliferating cells, the maintenance of TSH suppression could potentially limit the chemotherapy efficacy. The design and the results results of this

study are interesting but in the absence of randomisation it is difficult to discriminate whether the disease response rate obtained should be attributed to the TSH stimulation or a patient selection.

More recently, taxol and 2,2'-difluorodeoxycytidine (gemcitabine) have been used in patients with widely metastatic thyroid cancer, although with generally disappointing results (Ain 2000, De lord 2000).

Chemotherapy as a part of the multimodal approach of anaplastic thyroid cancer

As mentioned in the introduction, ATC is one of the most aggressive human malignant tumor. Most patients with ATC die within a few months, primarily because of local extension and airway obstruction, with a overall median survival of only 3 to 4 months (Pasiaka 2003).

Several risk factors have been shown to help prognostication. Age, sex, size of the tumor, resectability, and extent of disease have been shown to affect the course of the disease (Giuffrida 1998). Since most patients present at an advanced stage, surgical resection with curative intent often could not be the first treatment choice.

Half of the patients with ATC have distant metastases at diagnosis and the majority of initially non metastatic cases are destined to develop metastases during their illness, so that successful systemic chemotherapy is fundamental to the long-term survival of these patients. Unfortunately, the efficacy of chemotherapeutic agents on anaplastic carcinoma have been unsuccessful at altering the fatal outcome of this disease.

Doxorubicin is the most frequently used drug; however, monotherapy has been demonstrated to have less than a 20% response rate, with no evidence of a complete response in several studies (Ahuja 1987).

Disappointing results were also obtained with monotherapy consisting of bleomycin, etoposide, cisplatin, and methotrexate (Jereb 1975, Sokal 1978, Poster 1981).

Combination therapy based on doxorubicin associated with cisplatin, bleomycin, melphalan, and other drugs showed only a marginal increase in response rates (Are 2006).

It is commonly believed that multimodality therapy, combining surgery, chemotherapy, and radiation therapy is the most efficacious approach for ATC leading to prevent death from local progression and improve survival at least in some cases.

Are and Shaha recently performed an overview of published data on the efficacy of combined treatment in ATC patients. Thirty-four studies have been identified from 1975 to 2002 enrolling a total of 1556 patients. Multimodal therapy have changed from the first studies to the last ones.

The total dose of RT has increased from <30 Gy to between 45 and 60 Gy. The delivery of radiation has been altered to hyperfractionated and accelerated dose schedules to keep up with the rapid doubling volumes of ATC. Doxorubicin

monotherapy has been replaced by combination cytotoxic regimens.

Taken together these data shows that multimodality treatment modality was efficacious in avoiding local tumor progression and death for asphyssia, irrespective of timing of administering chemoradiation in relation to surgery. Death due to distant progression, however, was frequent and overall survival results were disappointing (median survival ranged from 2 to 9 months).

Chemotherapy for medullary thyroid cancer

MTC is a well differentiated neuroendocrine malignancy. This disease usually follows an indolent course even at the stage of distant spread, and patients with lung or liver metastases may survive years without systemic treatment (Saad et al, 1984). A general widely recognized rule in the management of well differentiated neuroendocrine carcinomas is that that these malignancies are generally poorly responsive to chemotherapy mainly due to their low proliferation activity. Patients with advanced well differentiated tumors are usually addressed to biotherapy (somatostatin analogs, interferon) to palliate endocrine related symptoms and potentially limit tumor growth. Somatostatin analogs and interferon, however, were found to be scarcely effective in controlling endocrine related symptoms (diarrhea) of MTC (Modigliani 2002) and are therefore not frequently used. Chemotherapy in MTC is indicated in a minority of metastatic patients showing rapidly progressive disease (Schlumberger, 1999). Table 3 displays the combination of drugs which have been shown to be active in MTC. Most employed cytotoxic regimens included dacarbazine associated with 5-fluorouracil, anthracyclines, vincristine, cyclophosphamide. Very few patients, however, were enrolled in each study making the interpretation and generalization of the results very difficult. The largest series reported 3 response out of 20 enrolled patients (15%).

Future perspectives: the target therapy

The past decade has seen a surge of research on targeted therapies aimed at proto-oncogenes, signal transduction pathways, or oncoproteins that are specific to cancer, but do not affect normal cells.

“Bench-to-bedside” research has recently led to the identification of the transcriptional machinery as a valid target for future therapeutic efforts in thyroid cancer. Activating mutations in genes encoding tyrosine kinases are believed to be common early events in thyroid oncogenesis. Pathways in thyroid oncogenesis include the RET/PTC rearrangement, which results in constitutive activation of the RET tyrosine kinase; mutations in H, K, and N-RAS, which lead to constitutive G protein activation; and BRAF mutations affecting the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway.

Recently, *in-vitro* studies have investigated the expression of epidermal growth factor receptor (EGFR) in anaplastic thyroid cancer cell lines and have highlighted the potential of EGFR targeting therapies as a new therapeutic approach (Nobuhara 2005). EGFR signalling could also stimulate angiogenic

mechanisms, through the up-regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF), which is a key regulator of tumor- induced endothelial cell proliferation and vascular permeability.

The RAS/RAF/MEK/ERK signalling pathway could be effectively inhibited by Sorafenib, a potent inhibitor of RAF-1. This drug is a multitarget inhibitor being able to also inhibit receptor tyrosine kinases such as VEGFR-2 and PDGFR- β involved in angiogenesis (Wilhem SM 2004).

Various small-molecule tyrosine kinase inhibitors that block both the VEGFR and the EGFR tyrosine kinase activities are currently in clinical development.

Among them, two promising agent and are under investigation. AMG 706 is a potent oral, multi-kinase inhibitor that targets VEGF, platelet-derived growth factor (PDGF), KIT and RET receptors, and has antiangiogenic and antitumor activity (Rosen L 2005). AG-013736 is a potent antiangiogenetic drug targeting VEGFR1, VEGFR2, and VEGFR3 (Rini B 2005). Both drugs have shown activity against thyroid cancer in preliminary phase I/II studies.

Two international multicenter phase II studies testing the activity of either AMG 706 or AG-013736 in patients with ^{131}I -refractory metastatic or unresectable locally advanced papillary, follicular, or Hurtle-cell thyroid cancer are actually open for enrolment.

References

- Ain KB: Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic challenge. *Semin Surg Oncol* 1999, 16:64–69.
- Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA (2000) Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative anaplastic thyroid cancer health intervention trials (CATCHIT) group. *Thyroid* 10:587–594.
- Ahuja S, Ernst H: Chemotherapy of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1987, 10:303–310.
- Are C., Shaha A.S. Anaplastic Thyroid Carcinoma: Biology, Pathogenesis, Prognostic Factors, and Treatment Approaches. *Annals of Surgical Oncology*, 2006; 13(4): 453–464
- Benker G, Reinwein D: Ergebnisse der chemotherapie des schilddrusenkarzinoms [Results of chemotherapy in thyroid cancer]. *Dtsch Med Wochenschr* 1983;108:403–406.
- Burgess MA, Hill CS: Chemotherapy in the management of thyroid cancer. In Greenfield LD (ed): “Thyroid cancer.” Palm Beach, FL: CRC Press; 1978. p. 233–277.
- Delord, J.P.; Raymond, E.; Chaouche, M.; Ruffie, P.; Ducreux, M.; Faivre, S.; Boige, V.; Le Chevalier, T.; Rixe, O.; Baudin, E.; Pautier, P.; Rodier, J.M.; Chouaki, N.; Escudier, B.; Kayitalire, L.; Armand, J.P. A dose-finding study of gemcitabine and vinorelbine in advanced previously treated malignancies. *Ann Oncol*, 2000, 11: 73–79.
- Di Bartolomeo M, Bajetta E, Bochicchio AM, Carnaghi C, Somma L, Mazzaferro V, Visini M, Gebbia V, Tumolo S and Ballatore P (1995) A phase II trial of dacarbazine, fluorouracil and epirubicin in patient with neuroendocrine tumors. A study by the italian trials in medical oncology (ITMO) group. *Ann Oncol* 6: 77–79
- Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, et al: Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer: experience at the Institut Gustave-Roussy. *Tumori* 1990;76:480–483.
- Frei E, Luce JK, Middleman E: Clinical trials of Adriamycin. In Carter SK, DiMarco A, Ghione M, et al. (eds): “International symposium on adriamycin.” Berlin-New York: Springer; 1972. p. 152–188.
- Giuffrida D, Gharib H. Current diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Annals of Oncology* 9: 695–701, 1998.
- Gottlieb JA, Hill CS Jr, Ibanez ML, Clark RL: Chemotherapy of thyroid cancer. An evaluation of experience with 37 patients. *Cancer* 1972;30:848–853.
- Gottlieb JA, Hill CS Jr: Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients. *N Engl J Med* 1974; 290:193–197.
- Haugen BR Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease *Seminars in Surgical Oncology* 1999; 16:34–41
- Jereb B, Stjernsward J, Lowhagen T. Anaplastic giant cell carcinoma of the thyroid: a study of treatment and prognosis. *Cancer* 1975; 35:1293–1295.
- Kim, J.H.; Leeper, R.L. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987;60:2372–2375.
- Kolaric K, Maracic Z, Nola P, Krusic J: Modified administration schedule of adriamycin in solid tumors. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol* 1977;88:255–260.
- Leeper RD, Shimaoka K: Treatment of metastatic thyroid cancer [Review]. *Clin Endocrinol Metab* 1980;9:383–404.
- Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, et al. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983; 309:937–941.
- Modigliani E, Cohen R, Joannidis S, Siame-Mourot C, Guliana JM, Charpentier G, Cassuto D, Bentata-Pessayre M, Tabarin A, Roger P, Caron P, Guillausseau PJ, Lalau JD, Tourniaire J, Bayard F, Aufevre P, James-Deider A, Calmettes C 1992 Results of long-term continuous subcutaneous octreotide administration of 14 patients with medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 36:183–186
- O’Bryan RM, Baker LH, Gottlieb JE, et al: Dose response evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 1977;39:1940–1948.
- Nobuhara Y, Onoda N, Yamashita Y, Yamasaki M, Ogisawa K, Takashima T, et al. Efficacy of epidermal growth factor receptor-targeted molecular therapy in anaplastic thyroid cancer cell lines. *Br J Cancer* 2005; 92:1110–1116.

- Orlandi F, Caraci P, Berruti A, Puligheddu B, Pivano G, Dogliotti L and Angeli A (1994) Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluoro-uracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 5: 763–765.
- Pacini F, Vitti P, Martino E, et al: Treatment of refractory thyroid cancer with adriamycin. *Drugs Exp Clin Res* 1984;10:911–916.
- Pasieka JL. Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2003, 15:78–83
- Petursson SR (1988) Metastatic medullary thyroid carcinoma: complete response to combination chemotherapy with dacarbazine and 5-fluoro-uracil. *Cancer* 62: 1899–1903
- Poster DS, Bruno S, Penta J, Pina K, Catane R. Current status of chemotherapy in the treatment of advanced carcinoma of the thyroid gland. *Cancer Clin Trials* 1981; 4:301-307.
- Rini B, Rixe O, Bukiowski R, Michaelson MD, Wilding G, Hudes G, Bolte O, Steinfeldt H, Reich SD, Motzer R. AG-013736, a multi-target tyrosine kinase receptor inhibitor, demonstrates anti-tumor activity in a phase 2 study of cytokine-refractory metastatic renal cancer (RCC). *Proc ASCO* 23: 4509.
- Rosen L, Kurzrock R, Jackson E, Wathen L, Parson M, Eschenberget M, et al. Safety and pharmacokinetics of AMG706 in patients with advanced solid tumors. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:195s (abstr 3013).
- Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS, Hickey RC and Saaman NA (1984) Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)* 63: 319–342.
- Santini F, Bottici V, Elisei R, Montanelli L, Mazzeo S, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Sep;87(9):4160-5.
- Sarlis N.J. Metastatic Thyroid Cancer Unresponsive to Conventional Therapies: Novel Management Approaches Through Translational Clinical Research. *Current Drug Targets - Immune, Endocrine & Metabolic Disorders*, 2001, 1, 103-115
- Schlumberger M, Abdelmoumene N, Delisle MJ and Couette JE (1995) Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5 FU streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 71: 363–365 365.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338:297–306.
- Schlumberger M and Pacini F (1999) Medullary thyroid carcinoma. In: *Thyroid tumors*. Editions Nucléon, Paris. pp 267–299
- Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al: A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56:2155–2160.
- Sokal M, Harmer CL. Chemotherapy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *Clin Oncol* 1978; 4: 3-10.
- Wilhem SM, Carter RC, Tang L, et al 2004: BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 64 (19) 7099-7109.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH: Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep* 1986;70:405–407.
- Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, De Bustros A, Baylin SB and Mac Guire III WP (1994) Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Cancer* 73: 432–436.

TABLE 1. Single agent adriamycin in the treatment of non anaplastic thyroid cancer

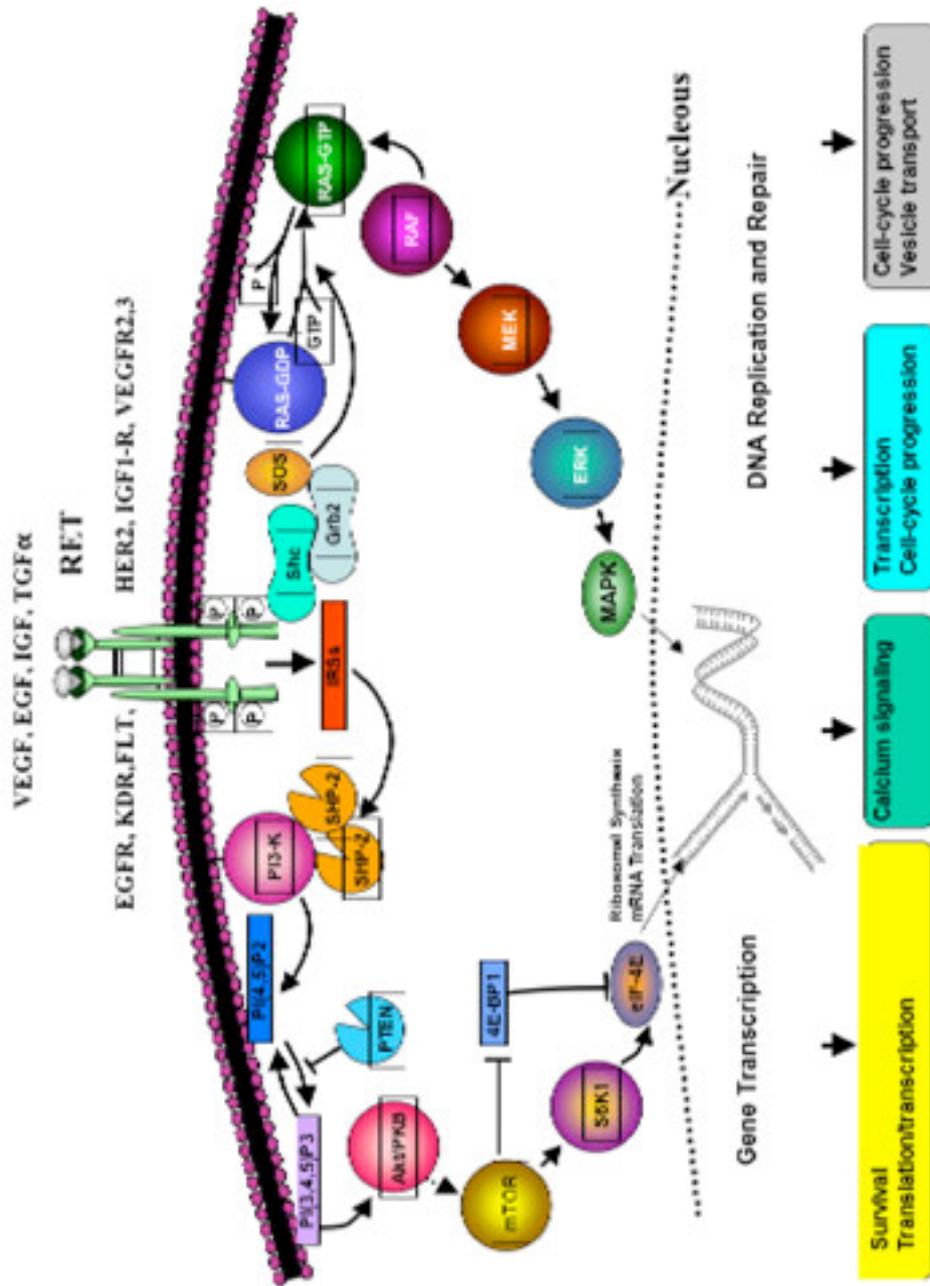
Author/year/reference	Patients	Objective Remissions	(%)
Gottlieb and Hill, 1972	2	2	100%
Frei et al., 1972	19	7	37%
Gottlieb and Hill, 1974	15	5	33%
O'Bryan et al., 1977	9	2	22%
Kolaric et al., 1977	16	5	31%
Burgess and Hill, 1978	19	7	37%
Leeper and Shimaoka, 1978	7	2	28%
Benker and Reinwein, 1983	11	8	73%
Pacini et al., 1984	5	4	90%
Droz et al., 1990	6	0	0%
Total	109	42	38.5%

TABLE 2. Combination regimens in the treatment of non anaplastic thyroid cancer

Author/year/reference	Scheme	Patients	Objective Remissions	(%)
Shimaoka K et al 1985	Adriamycin	41	7	17.0%
	vs Adriamycin Cisplatin	43	11	26.0%
Williams SD et al 1986	Adriamycin Cisplatin	22	2	9.1%
Busnardo et al, 1991	Bleomycin Adriamycin Cisplatin	22	9	40.9%
Santini D et al 2002	Carboplatin Epirubicin +TSH stimulation	14	6	42.8%

Table 3. Combination regimens in the treatment of medullary thyroid cancer

Author/year/reference	Scheme	Patients	Objective Remissions
Pertusson, 1988	5-fluorouracil Dacarbazine	1	1
Orlandi, 1994	5-fluorouracil Dacarbazine	5	3
Wu et al, 1994	Dacarbazine Vincristine Cyclophosphamide	7	2
Frame et al, 1988	Streptozotocyn Adriamycin	5	1
Di Bartolomeo 1995	Epirubicin Dacarbazine 5-fluorouracil	7	1
Schlumberger 1995	5-fluorouracil Alternating Dacarbazine or Streptozotocin	20	3



Legend to figure 1. A schematic representation of the Ras/Raf/MEK/ERK signalling pathway. Binding of extracellular growth factor to the membrane receptor activates either Ras or EGFR by phosphorylation. Ras activation leads to a sequential phosphorylation of Raf/MEK/ERK/MAPK. EGFR activation leads to a sequential phosphorylation of PI3K/AKT/m-TOR. These events lead the activation of various transcription factors, which in turn regulates cellular proliferation and apoptosis.

Abstract

There is no effective chemotherapeutic regimen for thyroid cancer. Patients with ¹³¹I-refractory metastatic or unresectable locally advanced papillary, follicular, or Hurtle-cell thyroid cancer are usually treated with doxorubicin or doxorubicin containing regimens, but responses occur rarely and are generally short lived. Disappointing results are also obtained with chemotherapy in the treatment of metastatic medullary thyroid cancer. Multimodal approach, obtained combining chemotherapy with either radiation therapy or surgery, is the treatment of choice of anaplastic thyroid cancer. This treatment modality is efficacious in avoiding local tumor progression but death in most patients occur within few months due to distant progression.

The high frequency of RET-activating mutation in papillary/follicular thyroid cancer and medullary thyroid cancer provide a strong rationale for the investigation of small molecules tyrosine kinase inhibitors targeting the RAS or EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) downstream effectors or VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor) expression. These new drugs, currently under investigations, represent the future of treatment of thyroid cancer.

Riassunto

TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO SISTEMICO PER IL CARCINOMA TIROIDEO: STATO DELL'ARTE E PROSPETTIVE FUTURE.

I carcinomi tiroidei rappresentano circa l'1% di tutte le neoplasie solide, e i carcinomi tiroidei ben differenziati (papillare e follicolare ~ WDTCs) sono circa l'80% di tutte le neoplasie tiroidee.

Uno studio epidemiologico del 1997 ha stimato che il carcinoma anaplastico (ATC) ha un'incidenza annuale di 1 caso su un milione. Nonostante l'incidenza relativamente bassa, esso è però responsabile di più del 50% delle morti attribuibili a neoplasie tiroidee.

Al momento non esistono trattamenti chemioterapici efficaci per il carcinoma tiroideo. Pazienti affetti da carcinoma tiroideo metastatico refrattario allo iodio ~ oppure da carcinoma papillare, follicolare o a cellule di Hurtle localmente avanzato o inoperabile sono usualmente trattati con doxorubicina in monoterapia o COII re(Timi contenenti doxorubicina, ma l'efficacia del trattamento antiblastico è modesta, con una percentuale di risposta molto variabile (dal 6% al 50%), senza evidenza di risposte obiettive e con un scarso impatto sulla sopravvivenza.

Risultati deludenti sono stati ottenuti anche per quanto riguarda il trattamento chemioterapico del

carcinoma midollare della tiroide. L'uso del trattamento polichemioterapico intensivo o di doxorubicina associata a cisplatino oppure a bleomicina ha dimostrato un piccolo miglioramento delle risposte cliniche. La recente aggiunta di paclitaxel ha evidenziato un miglioramento nelle risposte obiettive ma non un impatto sulla sopravvivenza.

L'approccio multimodale, ottenuto combinando chemioterapia, radioterapia, terapia chirurgica, da considerarsi il trattamento di scelta per il carcinoma anaplastico. La terapia combinata trova il suo razionale nel tentativo di controllare la malattia, e la chemioterapia associata a radioterapia migliora la radiosensibilità del carcinoma tiroideo anaplastico. Controversi rimangono però i tempi

della radio-chemioterapia rispetto al trattamento chirurgico. Un recente studio ha suggerito che la chemio-radioterapia primaria seguita dalla chirurgia ha un impatto favorevole sulla sopravvivenza libera da malattia, ma il tasso di metastatizzazione a distanza nel corso della neoplasia rimane elevato, con una sopravvivenza mediana che va dai 4 ai 12 mesi dalla diagnosi.

L'elevata frequenza della mutazione attivante del proto-oncogene RET nel carcinoma tiroideo papillare/follicolare e nel carcinoma midollare rende ragione del forte razionale alla base della ricerca sulle piccole molecole inibitrici delle tirosina-kinasi. Queste ultime agendo su RAS o sull'EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) bloccano le vie di trasduzione del segnale di diversi effettori

e inibiscono l'espressione di VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)~ rappresentando una prospettiva futura concreta per il trattamento del carcinoma tiroideo.

non tenga presente degli errori del riassunto in italiano. per motivi di tempo non è stato corretto. Lo faremo noi in tipografia.



PATOLOGIA BENIGNA E MALIGNA DELLA TIROIDE

PROFILI E CONSIDERAZIONI SULLA RESPONSABILITA' MEDICA

V. Mallardi, M. Re

Le malattie della tiroide comprendono una ampia gamma di forme patologiche, con le relative disfunzioni, ad elevata prevalenza nella popolazione adulta. La maggior parte dei dati epidemiologici più recenti mettono in chiara evidenza che circa la metà dei soggetti di età superiore ai 60 anni ad un esame ecografico del collo presenta uno o più noduli della tiroide e di questi circa il 5-8% è una neoplasia maligna. Tra l'altro non può esser dimenticato che l'ipotiroidismo, soprattutto nella forma sub-clinica, è rilevabile in circa un quinto delle donne sopra i 30 anni d'età, mentre l'ipertiroidismo ha un riscontro del 4-5% nel sesso femminile e meno dell'1% in quello maschile.

Da questa succinta analisi e considerata l'elevata frequenza ed incidenza, si può comprendere l'alto impatto sociale delle malattie della tiroide con costi sanitari per la diagnosi e la terapia molto spesso elevati da un lato e dall'altro, soprattutto in relazione ai trattamenti chirurgici e/o radio-chemio-terapici con le loro eventuali conseguenze ed esiti avversi, rappresentano il presupposto oggettivo di frequenti contenziosi e delle più disparate e più o meno valide e sostenibili rivendicazioni.

Nella condotta clinica, pertanto, risulta fondamentale la scelta consequenziale degli accertamenti da effettuare per poter porre la giusta diagnosi cercando di evitare l'esecuzione di esami superflui ed inutili che, oltre ad aumentare la spesa tendono a favorire lunghe liste di attesa, possono far correre al paziente rischi e pericoli inopportuni ed esporre ancor più il medico a condizioni e a situazioni di responsabilità professionale.

Attualmente la classe medica è oggetto di critiche, di rivendicazioni, di lamentele e di ricorsi alla Magistratura anche per un particolare eccesso, come si vedrà, della difesa del principio di autodeterminazione del malato, con una esposizione mediatica e con divulgazione massificata della medicina altamente sfavorevole, negativa e fuorviante.

In una piena ed innegabile crisi della professione dovuta al mutato rapporto medico-paziente, si tratta di una tendenza in continua espansione che non sembra attenuarsi anzi viene sempre più alimentata da una animosità che trova i suoi presupposti non solo nella mentalità della popolazione ma anche in ben evidenti interessi di alcuni settori della nostra società. Ad una semplice analisi si ha l'im-

pressione che il malato, che ormai direttamente o indirettamente ha preso sempre più coscienza dei propri diritti e in qualche non raro caso delle facili convenienze, quale "soggetto debole" voglia trasferire sul medico e sulle strutture sanitarie la responsabilità della sua malattia che gli ha procurato o continua a procurargli patimenti e limitazioni con un profondo disagio psico-fisico con ripercussioni sulla qualità della sua vita.

Per un paradossale e ristretto modo di pensare, sembra che il relativo compiacimento, su base rivendicativa, si concentri nell'identificazione a tutti i costi del responsabile di un insuccesso o di un evento avverso con la dissennata convinzione che una così misera soddisfazione sia in grado di attenuare le conseguenze e le sequele dell'iter clinico al di là ed indipendentemente dalla natura e dalla gravità dell'affezione soprattutto quando essa è di prognosi incerta o addirittura infausta.

Di fronte ad una iniziale e dubbiosa diagnosi infausta in seguito ampiamente smentita, invece di osservare una riduzione dei timori e delle ansie per lo scampato pericolo, si assiste frequentemente ad una serie di pretese che poggiano sul turbamento e sulle preoccupazioni esistenziali inutilmente vissute.

Si dimentica, a tal proposito, che l'impropria esposizione del medico tende paradossalmente non solo a cominciare ma anche a derivare dal fatto che tutte le tappe, soprattutto quelle dell'impostazione e dell'avvio della prestazione sanitaria per tutte le patologie e non solo quelle della ghiandola tiroide, devono prevedere una adeguata informazione al paziente che all'inizio può esser costituita da molti sospetti e da numerosi presupposti che rappresentano le ipotesi di lavoro diagnostico, elementi questi che devono essere dimostrati con accertamenti ed indagini in successione secondo una provata e scientificamente approvata filiera. A questo punto non è raro osservare che è il soggetto, in piena e giustificabile apprensione, tende a forzare l'entità informativa sugli iniziali dubbi diagnostici chiedendo tutte le possibili notizie sulla natura, sull'origine, sui pericoli, sui rischi, sulle conseguenze della sua situazione patologica e con quali benefici deve sottoporsi, in occasione di varie "offerte" diagnostiche e terapeutiche, ad indagini ed a trattamenti sia medici che chirurgici. Va detto che si notano pazienti che spesso chiedono un overdose di indagini.

Oggi una diagnosi errata, rispetto a quanto accadeva una cinquantina d'anni fa, può avere delle notevoli conseguenze giuridiche soprattutto in campo oncologico per la perdita o per l'accentuata riduzione delle probabilità di guarigione o di sopravvivenza. Infatti un tempo la diagnosi di neoplasia era nella realtà e nel vivere del paziente una condanna definitiva.

L'insuccesso, la complicità, l'evento avverso o l'evoluzione negativa di una malattia, come d'altra parte l'errore medico, pochi decenni fa, accettati comunemente come qualcosa di inevitabile insiti e compresi rispettivamente da un lato nell'aspetto fatalistico della vita e della sopravvivenza umana e dall'altro in una attività professionale a quel tempo rispettata sebbene piena di incertezze e caratterizzata dalla fallibilità, attualmente non sono più tollerati anche in assenza di danni o con pregiudizi minimi, parziali e transitori, come ad esempio una con-

tenuta disfonia che può seguire ad un intervento sulla tiroide. In qualche caso e per un puro aspetto culturale, non è raro assistere al fatto che il malato inizialmente è motivato da tale risentimento che sembra molto più interessato al discredito ed alla punizione del medico piuttosto che alla proposta di un futuro risarcimento. Questa reazione, in seguito, tende ancor più ad aumentare in rapporto all'assenza oppure all'esigua proposta di una ristorazione economica assicurativa o meno.

Comunque vada la vicenda nel frattempo il chirurgo ha pagato sia in senso reale professionale (viene lesa la sua reputazione) e materiale (visto l'onere economico per l'assistenza legale nonché per i ben noti dissapori successivi nel rapporto con la compagnia assicuratrice e il mancato guadagno, ecc.) sia in senso metaforico (sofferenza psicologica) per una situazione, nella maggior parte dei casi, a lui non addebitabile, condizione e risultato conclusivo che solitamente non ha la stessa intensità mediatica.

E' necessario premettere che la responsabilità professionale, come spesso è dato di riscontrare, non sempre e comunque non necessariamente deve essere considerata come elemento oggettivo di danno alla persona e che viene richiamata in stretta connessione con l'espressione di responsabilità medico-legale. Ne deriva che al criterio di responsabilità professionale, nel linguaggio attuale e nelle considerazioni degli organi di informazione, viene associato immediatamente il significato di errore oppure di incongruo comportamento sia nella fase diagnostica, che in quella prognostica o in quella terapeutica non solo quando da esso derivino danni al paziente, ma spesso e purtroppo anche quando non si raggiungano gli obiettivi previsti o le aspettative desiderate. Si ricorda a tal riguardo che per la prestazione medica, come per tutte le attività cosiddette intellettuali, non sussiste l'obbligo di risultato ma quello di porre in atto tutti i mezzi a disposizione per adempiere al meglio e con impegno l'opera che si è chiamati a compiere. Per inciso, tuttavia e a tal riguardo in contrapposizione, è necessario ricordare che la responsabilità professionale dalla forma extracontrattuale, quale era sino a qualche decennio fa, si è progressivamente mutata nelle interpretazioni giurisprudenziali in forma contrattuale situazione sfavorevole al medico non solo per i limiti della prescrizione del suo operato (da 5 a 10 anni) ma soprattutto per l'inversione dell'onere della prova. Infatti, il malato quale creditore, una volta individuata e in qualche modo ammessa legalmente l'esistenza di un aspetto contrattuale, reclama per l'eventuale danno subito quanto riportato dall'art. 1218 c.c. Di conseguenza spetta al debitore-medico dimostrare che l'inadempimento nella prestazione è stato determinato da cause a lui non imputabili.

Al significato "negativo" della locuzione "responsabilità medica" si dovrebbe sempre contrapporre ed attribuire anche quello "positivo" che va tradotto nell'essere sempre più responsabili e nell'assumersi tutte quelle responsabilità che la particolare e difficile attività professionale in genere comporta e che alcune singolari situazioni cliniche talvolta impongono. Operare con responsabilità significa attribuirsi quelle che nel nostro ordinamento vengono definite posizioni di garanzia non solo nei confronti del malato ma anche in quelli del medico.

Nel linguaggio medico comune come, d'altra parte, si evince dalla manualistica medico-legale e dagli organi d'informazione e di conseguenza dalle convinzioni dell'opinione pubblica, non tanto al concetto quanto al termine di "responsabilità professionale" viene abitualmente, come è stato detto, attribuito il significato di errore e di colpa in relazione ad un comportamento incongruo oppure inadempiente ovvero omissivo in ambito diagnostico, terapeutico o preventivo quando da esso sia derivato un danno al paziente..

Nell'intimo contesto che sostiene e configura una necessità chirurgica risulta impensabile affrontare l'ampio tema della responsabilità professionale del chirurgo restringendola unicamente, come attualmente purtroppo tende ad accadere spesso, al periodo del cosiddetto "day-after" e quindi considerarla solamente con i criteri negativi della malasanità che si riferiscono, partendo dagli esiti, all'analisi dell'evento dannoso e non sempre alle sue effettive cause sia materiali sia umane che bio-individuali.

Una corretta e più approfondita disamina dell'argomento può essere ragionevolmente condotta focalizzando e basando le problematiche sulla classica logica medica e sulla indiscutibile importanza della responsabilità positiva che tende in concreto a realizzarsi con l'applicazione di tutti i mezzi a disposizione e con l'attuazione di una condotta adeguata e necessaria nel precipuo interesse della salute e della tutela del paziente.

Questo comportamento deve essere messo in atto "prima" che di fatto si avvii (causa) e si concretizzi in sostanza (effetto) l'evento dannoso nell'assoluto rispetto dei concetti di prevedibilità e prevenibilità. In altri termini si tratta di porre l'attenzione sul regime della responsabilità del chirurgo spostando la sua consistenza analitica dal solo "dopo" al "prima" e al "durante".

Una simile impostazione concettuale, per un successivo giudizio, può essere adeguatamente affrontata basandosi sui rigorosi principi del doveroso comportamento dettato, come è stato detto, dalla classica logica medica il che significa riproporre la ripetizione delle regole deontologiche e delle norme di buona ed accurata pratica clinica che in effetti non sono di pertinenza medico-legale, ma compito essenziale che spetta al chirurgo, all'otorinolaringoiatra, all'istologo, all'anatomo-patologo, al laboratorista, al radiologo, all'anestesista e a tutti coloro che partecipano o parteciperanno alla prestazione qualunque ne sia il tipo nell'ambito della cosiddetta collegialità.

L'anima del problema altro non è se non il richiamo all'applicazione di tutti i doveri sottolineati dal codice di deontologia medica come incumbenti ad ogni medico: quello di ben operare nell'esclusivo interesse della salute della persona e della tutela della sua personalità, quello del continuo aggiornamento e della formazione permanente (il cui livello costituendone un aspetto risulta essere un sensibile indicatore della responsabilità positiva), quello di documentare e soprattutto quello di dialogare con il paziente ed informarlo completamente e "a misura" per acquisirne il valido consenso.

Come è noto, nell'indispensabile ed inevitabile valutazione del rapporto rischio/benefico, condizione che come è noto giustifica, legittima e rende lecito,

in uno stato di diritto, l'esercizio medico e l'attività chirurgica sia essa tecnicamente e clinicamente sufficientemente consolidata sia in evoluzione sperimentale e tecnologica, numerose sono le problematiche che riguardano, dall'aspetto diagnostico-strumentale alle procedure prognostico-terapeutiche ed alle eventuali conseguenze funzionali di tipo foniatrico, la clinica delle affezioni tiroidee con tutte le sue tipiche e particolari sequele.

La patologia otorinolaringoiatrica, ed in particolare quella della ghiandola tiroide in rapporto alle strutture contigue e continue coinvolte ed alla loro rispettiva funzione fisiologica, presenta delle caratteristiche peculiari tanto da proporre, attualmente con estrema facilità, delle implicazioni medico-legali soprattutto nel momento in cui si renda necessaria la verifica e la inevitabile dimostrazione della sussistenza di una condotta che implichi una responsabilità professionale dello specialista sia per l'importanza che gli organi ed i distretti di sua competenza e quelli circostanti ricoprono nell'equilibrio della vita personale del paziente ed in quella di relazione sia per le conseguenze pregiudizievoli in grado di compromettere la sua qualità della vita.

L'alta incidenza delle malattie tiroidee e soprattutto i notevoli risultati terapeutici progressivamente ottenuti, non raramente oltre modo enfatizzati da organi di informazione pronti ad esaltare e a promuovere metodi e metodologie miracolose a fronte delle difficili caratteristiche cliniche e pluridisciplinari delle malattie in questione, hanno sicuramente contribuito ad ingenerare una particolare e pericolosa cultura nei pazienti, a loro volta sollecitati e sollecitati alla rivendicazione, sulle aspettative di una sempre e sicura nonché totale guarigione.

Si entra così nell'importante argomento della vera conoscenza delle problematiche e quindi nell'aspetto della doverosa, necessaria e corretta *informazione* al paziente che rappresenta uno dei cardini fondamentali della prestazione professionale che immediatamente e necessariamente si ripercuote sulla successiva fase dell'acquisizione del consenso. Secondo la Cassazione (Pen. Sez. VI, 21/03/1997 n. 137) infatti “..l'informazione non costituisce un “quid” eventuale, ma una imprescindibile integrazione della prestazione sanitaria. L'atto di informativa è sicuramente riconducibile al concetto di sanità..”.

Si ritiene opportuno, per l'importanza giuridica progressivamente e pesantemente acquisita nell'ambito della responsabilità medica, analizzare le numerose caratteristiche concettuali e dottrinali del consenso. Il sintagma “consenso informato”, al di là di ogni considerazione, espone in modo chiaro i termini essenziali del problema; una definizione, pertanto, che tende a rappresentare sinteticamente sotto l'aspetto concettuale una conquista di cultura e di civiltà dei valori del soggetto visto come persona.

Inteso in generale e nel suo doppio ruolo etico e giuridico, il principio del cosiddetto “*consenso informato*” rivolto alla legittimazione ed alla liceità delle azioni sanitarie, tende, meritando profonda attenzione, a riflettere e a ribadire in maniera sostanziale il concetto dell'autonomia della persona ed in concreto il criterio della autodeterminazione decisionale di chi necessita e richiede una prestazione medico-chirurgica. Se da un lato questa formula giuridica ha trovato negli

ultimi anni uno spazio sempre maggiore ed una valenza ancor più rilevante nell'elaborazione dottrinale, negli orientamenti e nelle non sempre univoche interpretazioni giurisprudenziali, influenzando non poco, in modo contraddittorio e titubante, l'attività quotidiana del medico ma soprattutto del chirurgo, dall'altro continua ad essere al centro di continue esplorazioni dirette verso tutte le sue componenti ed i relativi risvolti analizzati non tanto sotto l'ormai assodato profilo teorico quanto, invece, sotto l'ambivalente e talvolta ambiguo aspetto pratico, comportamentale, procedurale, applicativo e purtroppo talvolta consequenziale.

Nell'ultimo ventennio non c'è stato argomento sul quale e per il quale non siano stati organizzati centinaia di congressi, non siano state presentate e dibattute numerose interpretazioni, non siano stati proposti indirizzi ed una quantità innumerevole di consigli e di obiezioni, non siano stati prodotti contributi scientifici e non siano state profondamente esaminate e criticate una moltitudine di differenti e, talvolta, non omogenee e concordanti, decisioni e sentenze giudiziarie.

Tra i suoi importanti, specifici, basilari elementi determinanti, in grado di sollevare problematiche e sostenere ancor più ampie problematichità, si registrano anche non poche e singolari riserve nonché interessanti e particolari luoghi comuni che sono all'origine di stereotipi culturali e di convincimenti distorti. L'esperienza, infatti, insegna che non tutti i medici hanno ben riflettuto sull'importanza del consenso informato e dimostrano ancora di avere una concezione sfumata del suo intimo significato, anzi tendono a stupirsi quando si rammenta loro che questa formula giuridica, divenuta per molti luoghi comune, ha un intendimento del tutto differente e ben lontano da quello che viene dato per ovvio e scontato. Tuttavia va detto che alcune concezioni appaiono del tutto particolari e di tal portata da giungere, come qualche autorevole giurista ha affermato, alla considerazione che, seppur visto nella sua ampia complessità, assolutamente ritenuto necessario ma non sufficiente ed anche pieno di una quantità di difetti, il consenso informato rappresenti un "falso problema" tanto da essere esplicitamente qualificato come "una finzione legale".

Se oggi è opinione comune e convincimento incondizionato che il consenso informato per forza giuridica sia necessario sotto il profilo operativo sorge la domanda se, in concreto ed in pratica, si possa raggiungere da parte del paziente ed in breve tempo un livello di consapevolezza conoscitiva di tal portata da poter sempre esprimere e prendere imparzialmente la decisione migliore. Infatti qualche medico legale continua a chiedersi se il consenso informato in qualche caso particolare non sia un "rifiuto ragionato". Tra l'altro, più di quaranta anni fa, il vicepresidente della facoltà di Medicina di Harvard affermava che *"la fiducia costituisce la base fondamentale del consenso e richiedere la firma di un consenso scritto potrebbe insospettire il paziente e provocare la richiesta di spiegazioni per chiarire la ragione di tanta formalità"*.

Sotto il duplice contesto della ricerca sperimentale sia di ordine medico che chirurgico e del relativo impiego terapeutico, analizzando come è nato e come si

è andato sviluppando il concetto ed il ruolo del consenso con gli itinerari più adeguati e ragionevoli per legittimarlo, conseguirlo ed ottenerlo, non si può perdere di vista da un lato la sua lontana origine filosofica ed etica e dall'altro il suo innegabile condizionamento religioso e la sua inevitabile impostazione morale ed accelerata evoluzione deontologica con percorsi e passaggi del tutto paralleli alle esigenze ed ai progressi sperimentali e scientifici nei confronti delle nuove terapie e delle innovative applicazioni bio-tecnologiche.

L'espressione "*informed consent*" è stata così e semplicemente trasposta in italiano e traslitterata in modo grossolano ed ambiguo nella comune locuzione *consenso informato*, quanto, al contrario, dovrebbe dirsi "*informazione per il consenso*" nel rispetto non solo concettuale ma sicuramente per una decifrazione più corretta ed una interpretazione più precisa e pratica in rapporto ai notevoli concetti che presuppone e tende a racchiudere. Utile la precisazione che nel vocabolario della lingua italiana non esiste una rappresentazione etimologica chiara e coerente trasferibile direttamente sul piano applicativo del valore semantico che deve essere attribuito all'espressione "consenso informato" che, essendo, come è stato detto, la pura e semplice traslitterazione delle parole inglesi *informed consent*, si compone in effetti di due termini e di due elementi oggettivi tra loro, anche se consequenziali, molto differenti che, posti in associazione, sullo stesso piano sostanziale, tendono a formare una parola composta che non possiede un significato rigorosamente univoco.

Una simile evenienza non solo è ambivalente ma molto ambigua perché la traslitterazione ha promosso il pensiero e sostenuto l'immagine, assolutamente non corretta, che l'informazione sia un connotato ed un elemento in qualche modo assorbito dal e nel principio del consenso e in esso strettamente conglobato. Mentre, come si avrà occasione di vedere, sotto il profilo concettuale e sul piano effettivamente concreto e pratico, l'informazione e la sua qualità, intesa come un diritto soggettivo della persona, ha una portata molto più ampia, profonda ed indipendente risultando obbligatoria anche quando non è finalizzata all'acquisizione del consenso stesso. In sintesi l'informazione ed il consenso possono essere paragonati alle due facce della stessa medaglia.

Si può affermare in sostanza che vengono a coincidere e ad unificarsi due importanti pilastri che caratterizzano la responsabilità medica in tema di consenso all'atto sanitario: da una parte l'acquisizione del consenso, dopo corretta e sincera informazione interpretata e decifrata come una importante fase ed essenziale indicatore della buona condotta e diligenza medico-professionale in una piena posizione di garanzia e dall'altra il consenso stesso direttamente concepito come obbligo finalizzato al pieno rispetto del diritto all'autodeterminazione, all'indipendenza ed alla autonomia del malato visto come persona.

L'informazione rappresenta il necessario presupposto non solo considerato sotto il profilo etico ma anche visto come l'inevitabile premessa legale per ottenere il consenso; questo itinerario comportamentale risulta estremamente importante e attiene sostanzialmente alla qualità ed alla profondità del rapporto medico-paziente rientrando nella fase della cosiddetta pre-contrattualità prevista dal

nostro ordinamento (art. 1337 del codice civile) dove viene particolarmente illustrata e debitamente segnalata una condotta ispirata alla correttezza ed alla buona fede prerogative da applicare da ogni singolo consulente eventualmente chiamato a collaborare in ogni tappa dell'iter diagnostico. L'informazione costituisce, come è stato detto, l'indispensabile ed inderogabile integrazione dell'opera professionale sanitaria e nei suoi confronti il paziente vanta un essenziale diritto soggettivo. Infatti la concessione del consenso mette in gioco da un lato il diritto ad essere informato condizione da ritenersi senza alcun dubbio un valore costituzionalmente garantito rappresentato dalla sua autodeterminazione e dall'altro il raggiungimento dell'effettiva conoscenza dei problemi da parte dell'assistito. Ne consegue che per quanto riguarda la validità del consenso, che deve essere libero ed esplicitamente manifestato, è necessario ribadire che esso deve essere espresso da un paziente reso adeguatamente edotto in rapporto alla sua capacità di comprensione, sia della malattia in atto e delle sue conseguenze, sia delle scelte e delle prestazioni mediche che si prospettano vantaggiose e si ritengono pertanto le più utili, il tutto al fine di promuovere non solo la massima e consapevole adesione ma anche quella di instaurare una sostanziale "*alleanza terapeutica*" che rappresenta il fulcro di un valido rapporto tra medico ed assistito.

Va, tuttavia, detto che una buona parte dell'attività medica quotidiana e di routine si basa su un assenso (presunzione di consenso) che può essere definito implicito per il semplice fatto che se un paziente si rivolge allo specialista per una consulenza oppure una visita, una ricetta, una prescrizione di comuni indagini di laboratorio, il consenso si basa su un tacito e pieno rapporto fiduciario che si instaura tra medico e paziente e sull'ipotesi positiva che il soggetto di cultura media ha già nozioni dei più frequenti ed elementari atti medici ai quali si deve sottoporre accettandoli.

Tenendo conto di quanto detto sulle prestazioni routinarie, di particolare interesse risulta l'aspetto del consenso informato per quel che attiene, ad esempio, alla diagnostica citoaspirativa con ago sottile che consente, come è stato dimostrato, una elevata accuratezza diagnostica soprattutto per la diagnosi preoperatoria del nodulo tiroideo. Questa procedura ambulatoriale, dai costi contenuti, rapida, ancor più precisa se ecoguidata, ripetibile, non invasiva, atraumatica ed indolore pertanto eseguibile senza anestesia locale o sedazione del paziente, in mani esperte è una manovra semplice senza rischio di disseminazione di cellule neoplastiche lungo il percorso dell'ago e a bassa possibilità di complicanze (lieve dolenza locale, piccoli ematomi, conseguenze flogistico-infettive locali, ecc.) è equiparabile, per le sue caratteristiche tecniche e manuali, ad una iniezione intramuscolare o tutt'al più ad una endovenosa sebbene le finalità siano ben diverse. Proprio la diversità dello scopo tende a limitare la cosiddetta presunzione di consenso da parte dell'assistito, presunzione che può essere richiamata, come è stato accennato, per azioni mediche note comprensibili perché semplici ed elementari.

Il prelievo con agoaspirato è sicuramente meno conosciuto e relativamente comprensibile per ciò che riguarda non certo la puntura in sé stessa, ma tutte le

problematiche ad essa precedenti e successive che investono, pertanto, diversi aspetti clinici. Si ritiene, comunque e per i fondamentali concetti che sostengono il consenso, eccessiva la proposta dell'eventuale obbligo di una dichiarazione di assenso scritta. Ciò non esclude assolutamente, per una responsabilità positiva da parte del sanitario, un preliminare e dettagliato colloquio informativo, adempimento da riportare negli atti documentali dell'attività, sugli scopi della procedura, sulle modalità tecniche, sui modesti rischi, sulla possibilità che il prelievo si riveli insufficiente, sui limiti connessi alla lettura citologica e quindi sul valore della risposta.

Al contrario prestazioni medico-chirurgiche "a rischio" sia nelle fasi diagnostiche sia in quelle prognostiche e terapeutiche richiedono a testimonianza del consenso una formulazione scritta, considerata necessaria anche sul piano probatorio e con tutti gli aspetti cautelativi, come richiesto dall'ultimo (2006) Codice di Deontologia Medica. Infatti l'art. 35 così recita: "...Il consenso, espresso in forma scritta nei casi previsti dalla legge e nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche o per le possibili conseguenze delle stesse sulla integrità fisica si renda opportuna manifestazione inequivoca della volontà della persona, è integrativo e non sostitutivo del processo informativo...il procedimento diagnostico e/o il trattamento terapeutico che possono comportare grave rischio per l'incolumità della persona, devono essere intrapresi solo in caso di estrema necessità e previa informazione sulle possibili conseguenze, cui deve far seguito una opportuna documentazione del consenso. In ogni caso, in presenza di documentato rifiuto di persona capace, il medico deve desistere dai conseguenti atti diagnostici e/o curativi, non essendo consentito alcun trattamento medico contro la volontà della persona".

La sempre più severa e rigida evoluzione giurisprudenziale sulla necessità e sulla gestione della documentazione del consenso è stata ed è di tal portata che ha progressivamente indotto il professionista a fare un uso sistematico del consenso scritto con l'allestimento di moduli dettagliati e talvolta esagerati e con atteggiamenti catastrofici nel descrivere complicanze talvolta oltre un limite ragionevole. È stato affermato, nell'analizzare il contenuto di non pochi comportamenti, che "il consenso totalmente informato può essere inutilmente crudele" e sulla base di questa "crudeltà" si arriva facilmente all'interpretazione del consenso come una "dichiarazione liberatoria".

La giurisprudenza è concorde nel ritenere che il consenso risulta prestato solo quando il paziente sia stato, per il suo pieno e diretto coinvolgimento, preventivamente informato sia sulla natura della prestazione sia sugli eventuali effetti ad essa connessi. Resta sempre più isolato l'orientamento che riduce l'obbligo dell'informazione alla sola natura della prestazione senza contemplarne i rischi connessi e gli eventuali effetti collaterali. A tal proposito va detto che la giurisprudenza ha più volte ribadito che l'obbligo informativo comprende tutti i rischi prevedibili e non anche quelli anomali e al limite del fortuito. Utile a questo proposito e in sintesi non dimenticare il concetto della prevedibilità e quello ad esso direttamente connesso della prevenibilità.

La vicenda informativa si compone di due momenti essenziali:

- a) l'enunciazione del programma tanto più esaustiva quanto più invasivo e delicato è l'adempimento previsto e proposto
- b) l'enunciazione dei benefici e dei rischi considerati sotto il duplice versante costituito e rappresentato dalla accettazione o meno del programma relativo alla prestazione.

Non vanno riferite e rappresentate le conseguenze "atipiche" ed "eccezionali" della prestazione operativa ovvero quei pericoli che non possono ragionevolmente essere previsti; infatti, in questo caso l'informazione risulterebbe dannosa e controproducente in quanto tenderebbe ad aumentare il comprensibile stato d'ansia e di angoscia del paziente.

Un altro aspetto particolare dell'iter informativo riguarda il problema dell'uso delle scelte nelle varie situazioni cliniche sussistendo da un lato "*compiti in situazioni di conflitto*" e dall'altro "*compiti in situazione di dominanza*".

Con la prima espressione si intendono quelle condizioni patologiche in cui la scelta presenta conflitti legati alla possibilità di attuare strategie terapeutiche con diverse opzioni e quindi delle alternative che vanno attentamente e diligentemente analizzate e vagliate perché possono aprire notevoli varchi di responsabilità commissiva od omissiva, mentre con la seconda ci si rivolge a situazioni che hanno itinerari terapeutici obbligati più o meno differibili nel tempo. In sintesi quando la scelta non ha alternative con condotte ineluttabili che dominano sulla dimensione clinica aprendosi l'importante argomento, di cui si parlerà in seguito, dello stato di necessità.

La registrazione del consenso, il cui significato è e deve rimanere etico e deontologico più che burocratico e legale non può, come è stato detto, non comparire nella cartella clinica, mentre la modulistica, allestita inutilmente più a in senso difensivistico che a scopo veramente informativo, resta un "falso problema" in quanto la forma scritta del consenso risolve la questione della obbligata manifestazione della volontà del paziente alla prestazione ma non risolve il problema dell'entità, della modalità, della profondità e soprattutto, in sintesi, della qualità dell'informazione.

In concreto i moduli scritti e sottoscritti non provano - e questo è il punto più debole dell'iter informativo che di solito viene impostato, proposto al malato e seguito - il completo adempimento dell'informazione che deve essere equilibrata e basata su dei principi soggettivi del medico che li ha ponderati in base al parametro della ragionevolezza ottemperando, come è stato detto, ai criteri di garanzia con correttezza e buona fede.

Sorgono a tal proposito numerose domande tra le quali quella che induce a sottolineare fino a qual punto il consenso, pur diligentemente "allestito" ed adeguatamente "richiesto" all'assistito e debitamente registrato possa in realtà essere veramente informato partendo dalla semplice considerazione che il rapporto si basa sulla innegabile disparità di cognizioni sanitarie che sussistono tra specialista che propone e paziente che ascolta con la logica e conseguente difficoltà dell'interlocutore di apprendere la realtà della sua malattia che può indurlo al con-

sapevole rifiuto o all'opposizione psicologicamente istintiva e irragionevole della prestazione.

Utile a tal proposito affermare, parafrasando Goethe: "*sapere è già difficile ma capire lo è ancora di più*".

Con i moduli, pertanto, pur precisi e dettagliati si viene in qualche modo a sapere, ma solo parlando e spiegando, talvolta a più riprese e in tempi successivi, si può arrivare a far capire almeno quelli che sono gli aspetti essenziali dei problemi insiti in una prestazione.

Nascono pertanto dubbi di fatto solamente addebitabili alla ambiguità e alla non chiarezza delle attuali normative e non sicuramente da attribuire alla cattiva volontà di chi esercita l'esercizio medico-chirurgico.

Un aspetto particolare e frequente dell'informazione è quello che contiene notizie che non necessariamente implicano una successiva e diretta prestazione chirurgica da parte del medico o dello specialista non-chirurgo che le fornisce. Analizzando questa situazione si rileva come sono di fatto sia le ipotesi che le possibili conclusioni diagnostiche a ricadere in questo ambito ed in particolare si può far riferimento a quello che accade al radiologo-ecografista, al medico-nucleare, a colui che esegue un agoaspirato con ago sottile più o meno ecoguidato, al citologo e all'istologo, figure professionali queste, inserite nella collegialità prestazionale, che in sostanza nel percorso clinico delle patologie della ghiandola tiroide acquistano un ruolo fondamentale e determinante. Ma ovviamente, per quanto riguarda la vicenda informativa, tendono a svolgere un compito ed una funzione che possiamo definire, seppur importantissima e indispensabile, intermedia per il semplice motivo che i risultati da loro ottenuti vengono trasmessi al sanitario che li ha richiesti ed in conclusione spetta a costui il compito di fornire all'assistito la sintesi conclusiva degli accertamenti con tutte le prospettive prognostiche e terapeutiche.

Si può dire che in non pochi casi l'informazione data dal radiologo o da altri consulenti, coinvolti nella vicenda e che partecipano alla fase diagnostica, al paziente, che comprensibilmente, ansiosamente e ragionevolmente vuol sapere, risulta poco specifica e precisa e talvolta non del tutto collimante con la successiva interpretazione specialistico-chirurgica, con la conseguenza che una tal dissociazione tende profondamente ad inficiare la qualità globale dell'aspetto informativo e tende a porre sotto severo giudizio l'operato dei medici coinvolti ed anche della struttura in cui operano.

E' noto infatti che l'informazione diagnostica può avere delle caratteristiche da non consentire a tutta prima prospettive e particolari soluzioni terapeutico-chirurgiche concrete e da comportare scarse precisazioni sulla prognosi e di conseguenza sullo stesso programma terapeutico.

Per quanto riguarda il trattamento delle varie forme patologiche della tiroide, in base a quanto premesso, il consenso, dopo una corretta ed esaustiva informazione soprattutto sulle modalità procedurali, sulle caratteristiche dei rischi operatori prevedibili e delle aspettative, in diretto rapporto alla tipologia anatomo-patologica delle affezioni, deve essere ottenuto, come è stato accennato, in forma scritta.

E' facile intuire come a questo punto tende ad emergere il problema della quantità e della qualità dell'informazione che il paziente deve avere e che l'eventuale articolazione della modulistica dovrebbe garantire. La modulistica di consenso informato mette in evidenza un comune caratteristica e precisamente quella di non essere idonei a documentare un consenso che si possa ritenere valido ed efficace in quanto l'informazione o non esiste o è parziale o è carente o è generica. In sintesi si può affermare che con la sottoscrizione del modulo si finisce per accettare una informazione cumulativa anche per ciò che può accadere e che, nell'accezione ormai comune, pare debba dipendere solo dal medico. Nell'offerta di informazioni per il necessario consenso si possono individuare diversi profili che vanno da quello soggettivo, a quello medio e a quello professionale.

In base al cosiddetto *profilo soggettivo* all'assistito bisognerebbe esporre solo ciò che, a giudizio del sanitario, è vantaggioso che egli sappia:, in tal caso, vi è il rischio di una deformazione paternalistica del contenuto informativo.

Il *profilo medio* comporta un livello informativo adeguato a quello che una persona ragionevole, con discreto livello socio-culturale, vorrebbe sapere e può comprendere relativamente la gravità e l'evoluzione dell'affezione di cui soffre e l'atto terapeutico consigliatogli.

Esiste, infine, *il profilo professionale* con il quale il malato verrebbe informato di ciò che, allo stato attuale delle conoscenze, la comunità scientifica ritiene essenziale. il chirurgo su queste basi, illustrerà i vantaggi e gli svantaggi di un certo provvedimento terapeutico poggiando sulla garanzia offerta da dati oggettivi, per cui alla fine il soggetto, per quanto può in effetti riuscire a comprendere, si ritrova a dover scegliere la strategia comportamentale che ritiene la più conveniente.

A nostro modo di vedere non importa che il paziente sappia molto, importa che sappia bene ed il massimo comprensibile di tutto ciò che riguarda il suo problema di salute locale e/o generale legato alla patologia tiroidea che lo affligge. Un importante elemento da non trascurare e da prendere in attenta considerazione nella valutazione dell'informazione è la possibilità di una sua distorsione a causa di vari fattori, tra cui va segnalata la divulgazione sanitaria giornalistica in rapporto alla frequenza delle affezioni della ghiandola tiroide, il diffondersi sempre più del sistema assicurativo privato che per alcune situazioni prevede delle clausole di esclusione di prestazioni ed infine l'effettiva organizzazione del Sistema Sanitario Nazionale.

Indipendentemente degli standard di informazione, dove i comportamenti suggeriti che assumono solo un significato di sistematizzazione didattica possono essere combinati tra di loro a seconda delle esigenze, si ritiene più che ragionevolmente far presente al paziente, durante la vicenda informativa, che va dal primo incontro e quindi dall'inizio della prestazione, tutte le possibili e ritenute necessarie tappe diagnostiche, come ad esempio la ricerca dei marcatori neoplastici, la diagnostica per immagini, il ruolo della scintigrafia nella diagnosi delle affezioni della tiroide, lo studio citologico per agoaspirato. Non va dimenticato

che per queste indagini relative al percorso diagnostico vanno riferite quelle complicità che in relazione alla metodologia ed alla tecnica utilizzata caratterizzano la loro natura, la loro eventuale pericolosità e la loro probabile gravità.

Una volta raggiunta la diagnosi l'informazione tenderà a concentrarsi sul percorso curativo e sul relativo provvedimento terapeutico o sui necessari altri trattamenti come la chirurgia del tumore primitivo (T1 in caso di carcinoma della tiroide) e per necessità quella delle stazioni linfonodali (N) oppure in casi particolari vanno illustrate le problematiche di una eventuale e necessaria chirurgia "allargata".

Ma gli argomenti ed i punti fondamentali del colloquio informativo devono riguardare soprattutto le complicità della terapia chirurgica delle neoplasie della tiroide. E' necessario ricordare che le principali controversie in particolar modo per ciò che riguarda la chirurgia del cancro tiroideo tendono a basarsi sul bilancio tra l'indiscutibile radicalità oncologica e la conservazione della capacità funzionale delle strutture contenute nel contesto anatomico della ghiandola quali i nervi laringei inferiori e le paratiroidi. Non è difficile, per una analisi comportamentale e di responsabilità positiva da condurre sia sull'autovalutazione del chirurgo sia sulla modalità di fornire l'informazione, far riferimento alla stretta contiguità di queste componenti, che in relazione al grado e all'invasività dell'affezione, al volume ed alla consistenza della ghiandola stessa possono essere compromesse o sacrificate, ma in particolar modo alla possibilità di varianti anatomiche che possono creare notevoli difficoltà allo sviluppo dell'atto chirurgico.

In simili casi nell'esecuzione chirurgica la discrezionalità operativa del chirurgo viene ad essere compressa e ridimensionata dalla necessità emergente, ma nel contempo deve applicare le comuni norme di prudenza e diligenza, deve cercare, evitando condotte improvvisate ed estemporanee, di impiegare quelle tecniche in qualche modo codificate e di rispettare i "tempi" secondo le metodologie acquisite ed accettate.

Nonostante l'affinamento delle tecniche di exeresi tiroidea e l'introduzione e l'uso di strumentario in continua evoluzione tecnologica che, in mani esperte, garantiscono una maggiore sicurezza nell'affrontare quei distretti ritenuti pericolosi (condizioni e premesse per un aumento della responsabilità), la chirurgia della tiroide può essere gravata da complicità immediate o tardive di notevole importanza per la funzione laringea e del metabolismo fosfo-calcico.

Le complicità degli interventi di tiroidectomia succintamente possono essere così elencate: emorragia (intraoperatoria o postoperatoria immediata o tardiva), paralisi ricorrente (mono- o bilaterale, transitoria o permanente, immediata o tardiva), paralisi del laringeo superiore, dispnea da collasso tracheale, ipoparatiroidismo (transitorio o permanente), enfisema cervico-mediastinico, infezione della ferita, ascesso cervicale o mediastinici, cicatrice cutanea esuberante.

L'assistito deve essere messo con cautela a conoscenza della possibilità di queste complicazioni.

Una volta in possesso di tutti i dati clinici si può entrare nella fase della pia-

nificazione solo nella consapevolezza che il paziente si sia veramente e sufficientemente reso conto della tipologia della malattia, della sua evoluzione, accettando o no il programma della prestazione proposta e prevista, delle possibilità di guarigione e quindi dei risultati prevedibili, delle modalità di trattamento sia pre- intra- e post-operatorie, degli insuccessi legati alla natura dell'affezione nonché dei rischi connessi.

La correttezza, il senso etico e la lealtà dello specialista, in rapporto strettissimo con la sua preparazione, la sua esperienza nonché su una onesta autovalutazione, si deve evidenziare durante l'informazione quando viene affrontato un argomento spesso tralasciato che di fatto è rappresentato dalle reali capacità e qualità della struttura sanitaria che ospiterà la prestazione chirurgica secondo le regole ed i protocolli riconosciuti e continuamente confermati dagli organismi scientifici nazionali ed internazionali.

Attraverso più colloqui, pertanto, e in un chiaro e leale rapporto con l'ammalato, il conglobamento oggettivo di tutte le informazioni andrà confrontato e attentamente correlato con le sue esigenze cliniche e ragionevolmente coniugato con le sue aspettative.

Ad ogni buon conto si riporta un passo della sentenza della Corte di Cassazione n. 10014 del 25 novembre 1994: "...*Un consenso immune da vizi non può che formarsi dopo aver avuto piena coscienza della natura dell'intervento chirurgico, della sua portata ed estensione e dei suoi rischi, dei risultati conseguibili e delle possibili conseguenze negative, sicché presuppone una completa informazione sugli stessi da parte del chirurgo...*".

La Cassazione ha ulteriormente individuato la fonte dell'obbligo dell'informazione sia nella buona fede precontrattuale come momento e presupposto di garanzia sia all'interno del rapporto contrattuale precisando che questo obbligo si concretizza in dovere quando è iniziata l'esecuzione del contratto d'opera.

La "ratio" dell'informazione è connaturata e condizionata al divenire ed alla dinamica del rapporto tra medico e paziente ed il sanitario deve attendere con cura all'informazione con la coscienza precisa di un dovere che corrisponde ad un diritto del paziente. Il magistrato serio non vuol sapere se al paziente è stata presentata anche la più remota ipotesi negativa, ma solo se al paziente è stato dedicato un po' di tempo, è stata riservata un po' di pazienza, è stata prestata qualche attenzione ai suoi dubbi, alle sue preoccupazioni ed alle sue indecisioni.

Scorrendo la casistica generale della nostra giurisprudenza, la violazione del dovere di informazione viene di frequente riscontrata anche nella mancata illustrazione delle possibilità alternative, oppure, come è stato detto, dei rischi e/o effetti collaterali di un determinato trattamento terapeutico. L'estrema individualità, singolarità ed unicità delle situazioni che di volta in volta si possono presentare non consentono di stabilire regole o protocolli generali univoci se non quelli basate solamente su di un comportamento responsabilmente positivo ed adeguato del chirurgo in rapporto non solo alla sua autovalutazione professionale ma anche alle effettive ed equilibrate garanzie che la struttura ove opera è in grado di offrire. Utile soffermarci a tal proposito sul fatto che per ciascun con-

tenzioso gli elementi che assumono nella maggior parte dei casi una notevole importanza sono rappresentati o fanno riferimento in modo diretto oppure indiretto da un lato all'informazione che si realizza non solo nella fase pre-contrattuale ma in tutto il periodo relativo alla prestazione e dall'altro al dovere di documentare dettagliatamente sia la modalità dell'acquisizione del consenso sia tutte le evenienze ordinarie e straordinarie dell'intera vicenda sanitaria con i relativi e rispettivi provvedimenti adottati.

Uno degli aspetti singolari e più problematici è quello rappresentato dall'eventualità che durante l'intervento sulla tiroide, per validi, ragionevoli e motivazioni terapeutiche ritenute corrette e talvolta irrinunciabili per la vera salvaguardia dell'interesse e della salute del paziente, si debba mutare in itinere il programma chirurgico in qualche modo illustrato, contrattato ed accettato in precedenza. Il totale rispetto di quanto, dopo corretta ed adeguata informazione, compreso, pattuito ed acconsentito dall'assistito viene meno e messo in discussione con tutte quelle ripercussioni che possono trovare presupposti e motivi di contenzioso dal punto di vista sia comportamentale e procedurale sia relativo alla misura da eventualmente attribuire alla responsabilità medica che talvolta ne può derivare. Al solo pensiero di trovarsi di fronte a situazioni del genere, al fine di cautelare la possibilità di una differente condotta medica sembra più che opportuno, durante la fase informativa e in particolar modo a conclusione di questa, avvertire il malato che durante l'atto operatorio possono emergere delle contingenze occasionali ed inaspettate tali da dover, per cause di forza maggiore modificare (di solito in peius) il programma e l'esecuzione dell'intervento.

Così nasce, sotto il profilo concettuale e dottrinale, quello che viene definito "consenso presunto" che tende a configurarsi nel momento in cui il paziente non è nelle condizioni di esercitare un assenso consapevole alla prestazione per totali impedimenti legati a condizioni particolari o per preclusioni legali che inibiscono l'esercizio della sua autodeterminazione.

Nella pratica corrente di un intervento il chirurgo si può trovare di fronte a situazioni cliniche di varia natura, talvolta imprevedibili, la cui necessità risolutiva nell'immediato si può tradurre in un razionale beneficio anche potenziale e futuro per il paziente che in quella circostanza risulta in qualche modo non in condizione e quindi "incapace" di recepire la novità informativa e di fatto posto nell'impossibilità di dare o meno il suo consenso.

Il consenso presunto, che deve essere impiegato al ragionevole fine di ricostruire la presumibile volontà del soggetto che non è in grado di esprimere le proprie opinioni, è un istituto da gestire con molto senno e con la dovuta cautela e prudenza. La sua utilizzazione, pertanto, viene rimessa all'esperienza, alla sensibilità, alla carica deontologica ed alla capacità di autovalutazione professionale ed umana del sanitario. A questo proposito si richiama la parte conclusiva dell'art. 35 del nuovo Codice di Deontologia Medica: "...Il medico deve intervenire, in scienza e coscienza, nei confronti del paziente incapace, nel rispetto della dignità della persona e della qualità della vita...".

Nell'ambito specifico di questa particolare forma di consenso sembra più che

opportuno ricordare in successione, come necessari presupposti, i concetti di “consenso informato” di “informazione” (di cui si è già parlato), di “*stato di necessità*” e di “*stato di necessità medica*”.

Uno dei profili più importati del consenso presunto, talvolta fonte di dispute dottrinali e controversie giurisprudenziali e giuridiche, è quello relativo alla sua intrinseca coniugazione con il così detto “stato di necessità” soprattutto ovvero nei casi ove sussistono le condizioni di un trattamento obbligatorio oppure in una situazione di trattamento non differibile.

E' necessario ribadire, pertanto, che l'area delle situazioni clinico-specialistiche che pongono le problematiche relative al consenso presunto non è omogenea ed ha confini mal delineabili in quanto tendono a confluire, infatti sussistono sia in condizioni extra-operatorie che intra-operatorie:

- a) situazioni di necessità immediata (con pericolo di vita) che possono essere inquadrare tra le emergenze;
- b) situazioni di necessità urgente;
- c) situazioni di necessità con urgenza relativa (da giudicare con criterio medico-specialistico);
- d) situazioni di rischio effettivo;
- e) situazioni di rischio reale ma non prevedibile per quanto riguarda il momento della sua possibile o probabile realizzazione.

In sostanza, in una così vasta area clinica si possono delineare sinteticamente due situazioni:

- 1) necessità medica urgente, direttamente legata ad un pericolo attuale per la salute o la vita in carenza di cure tempestive e che può essere esemplificata nella necessità di un intervento chirurgico o della sua modifica in itinere ad esempio per emorragia o altra condizione gravissima;
- 2) necessità medica non assolutamente urgente con teorica differibilità del trattamento con rischi non esattamente calcolabili circa l'evoluzione possibile o probabile della malattia, ma tali da richiedere comunque ulteriori prestazioni rispetto a quella in corso e concordata in precedenza con il paziente. Questa situazione si può identificare nella tipica evenienza di un reperto chirurgico “inatteso” che in concreto prevede una indicazione diversa da quella prevista e concordata e quindi per la sua differenza “non” attuabile senza consenso classico, almeno che con una certa prudenza non si voglia richiamare la presunzione di consenso.

In questo particolare ambito dai confini non ben distinti, come è stato accennato, viene a collocarsi il problema che nella sua più corretta soluzione tenta di congiungere e soprattutto di coniugare, pur non potendoli sovrapporre appieno, i concetti di consenso presunto e quelli di necessità medica criteri questi che vengono prospettati dalla dottrina in termini di correlazione non univoci o più precisamente non conformi come non univoci e non conformi sono le eventuali conseguenze indesiderate di una prestazione che può essere inquadrata in una necessità “obbligatoria” o in quella di una necessità di “trattamento non differibile”.

L'assenza di uniformità interpretativa di tipo dottrinale e normativa priva i

chirurghi di quelle chiare indicazioni in grado di configurare delle regole di condotta alle quali ci si deve attenere nelle circostanze più varie, serie e talvolta angosciose.

Da un lato si ritiene che la liceità del trattamento senza previo consenso può essere fondato sullo “*stato di necessità*” previsto dall’art. 54 c.p.: “*Non è punibile chi ha commesso il fatto per esservi stato costretto dalla necessità di salvare sé od altri dal pericolo attuale di un danno grave alla persona, pericolo da lui non volontariamente causato, né altrimenti evitabile, sempre che il fatto sia proporzionato al pericolo.*”.

Indipendentemente dalla validità di questa articolazione interpretativa, l’articolo in questione sembra avere un ben preciso ruolo solo in casi di necessità urgente. Per quanto disposto, infatti, l’azione del sanitario sarebbe lecita solo nei casi nei quali sussista l’inderogabile necessità di salvare il soggetto da un “pericolo attuale” di un grave “danno” alla sua persona contingenza evitabile solo con l’intervento del medico che obbligatoriamente deve ravvisare un “rigoroso” rapporto tra il trattamento da mettere immediatamente in atto ed il rischio derivante alla salvaguardia del soggetto stesso in rapporto al suo stato. Molto rigorose sono le prerogative previste dall’art. 54 c.p.: gravità del danno alla persona; il pericolo attuale; il pericolo non altrimenti evitabile; il pericolo sovrastante; la valida relazione proporzionale al pericolo dell’intervento.

L’inderogabile rigidità costringe il più delle volte il medico ad un atteggiamento astensionistico (medicina difensiva negativa) o ritardatorio nei casi in cui il pregiudizio non si presenti di così alta gravità ed evitabilità. Comportamento in effetti e comunque non utile all’interesse della salute del paziente. In sintesi il comportamento finisce per spostare di fatto l’interesse di salvaguardia e di tutela dal paziente al medico.

Non può, tuttavia, essere dimenticato che un comportamento considerato omissivo ed inerte del sanitario nel contesto di una grave e particolare necessità medica non potrebbe essere esente da sostanziali censure di rilevanza penale, in rapporto alla gravità degli effetti che ne conseguono, sempre che gli esiti si dimostrino in diretta e materiale relazione causale con la sua decisione omissiva. In qualche caso, e per una Magistratura oltre modo rigida e giustizialista, la violazione dell’obbligo di intervenire in situazioni di necessità presunta o putativa, rivelatasi poi sussistente, ha comportato il riconoscimento della responsabilità del professionista per l’evento da essa dipendente ai sensi dell’art. 40 c.p. (“*non impedire un evento che si ha l’obbligo giuridico di impedire equivale a cagionarlo*”).

Per gli evidenti limiti imposti dallo “*stato di necessità*” (di certo non adattabile ad alcune e frequenti situazioni mediche, evenienze che potrebbero esser meglio e più adeguatamente definite con il termine di “*condizioni patologiche dal trattamento non differibile e non dilazionabili*”) in certi casi si dovrebbe sospendere l’intervento per riscuotere, a paziente sveglio, “capace” ed informato, l’adeguato consenso per riproporre un nuovo intervento secondo le necessarie e più opportune strategie.

D'altra parte, tuttavia, applicando strettamente le norme dell'art. 54 c.p. il medico si pone la domanda se debba rinunciare alla funzione preventiva del suo eventuale operato che, come è noto, rappresenta uno degli obiettivi più qualificanti del suo esercizio. A proposito dell'attualità del pericolo, si ricorda che talvolta una buona parte dei trattamenti chirurgici in genere ed in particolari quelli legati a alcune condizioni patologiche della ghiandola tiroide viene rivolto alla prevenzione di pericoli futuri spesso altrettanto concreti e gravi in qualche caso di più rispetto a quelli attuali.

E' agevole comprendere che lo "stato di necessità", così visto e così interpretato rappresenta un istituto nato per giudicare altre situazioni ed è del tutto inopportuno, inadeguato, impreciso ed insufficiente, alla luce dei suoi rigorosi e ristretti confini, per una condotta che soddisfi se non praticamente almeno concettualmente le esigenze della nostra professione.

Va, tra le numerose riserve, precisato che non sempre il criterio temporale, basato sull'imminenza cronologica del danno, può consentire la corretta determinazione dell'attualità del pericolo che in medicina assume spesso le caratteristiche della potenzialità futuribile e dove l'azione anticipata trova una giusta causa di giustificazione nel fine di impedire l'aggravamento o l'insorgenza di complicanze delle condizioni patologiche lesive insite nella situazione patologica ritenuta secondo scienza e coscienza pericolosa.

Le necessità che possiamo definire bio-mediche hanno altre dimensioni, altre caratteristiche, altre esigenze, altre evoluzioni, altri ambiti temporali, operativi e di supporto, altre finalizzazioni, differenti risoluzioni, altri aspetti morali e profili etici e non possono essere semplicemente ricondotte nei confini così ristretti previsti dettagliatamente dal nostro ordinamento per ciò che riguarda lo "stato di necessità". Lo "stato di necessità", quale possibile causa di giustificazione dell'operato del sanitario, in casi particolari senza consenso, dovrebbe essere trasferito nella dizione dai caratteri concettuali differenti nei principi che si possono riconoscere nella dizione "*stato di necessità medica*".

I concetti dello "stato di necessità medica", allargando i confini delle notevoli e numerose situazioni patologiche, ripropongono in modo più ampio il tema della causa di giustificazione del trattamento medico non codificato e non concordato.

Se da un lato qualcuno, come è stato detto, tende a richiamarsi nello "stato di necessità", dall'altro si ritiene che nei casi urgenti o dal trattamento inderogabile e in quelli meno tassativamente urgenti, la condotta del medico sia comunque esente da ipotesi di illegittimità e di illiceità in base al "consenso presunto" sulla ragionevole base della presunzione che il paziente darebbe il suo assenso preferendo essere curato nei modi più congrui e nei tempi appropriati. D'altra parte è risaputo che il chirurgo che ritiene indispensabile intervenire adotta e deve adottare tempestivamente, con diligenza, tutti quei provvedimenti nell'interesse e del bene del paziente ed il suo comportamento viene legittimato dalla razionale valutazione, basata sull'esperienza, sulla perizia nonché sulla prudenza, tra rischio ed il vantaggioso beneficio che si ritiene di poter raggiungere.

Lo “stato di necessità medica” rappresenta di fatto una concezione più ampia e corrisponde ad una concreta e frequente realtà di situazioni cliniche che in precedenza erano state suddivise in urgenza assoluta ed urgenza relativa. Il criterio con la dizione proposta di “stato di necessità medica” è in grado di comprendere sia i casi di “stato di necessità” sia quelli che consentirebbero il trattamento in base al consenso presunto. Si è di fronte alla complementarità tra i due concetti, argomento di facile comprensione per chi esercita l’attività chirurgica, ma di difficoltosa accoglienza sia sul versante giuridico sia su quello medico-legale non tutelato da giuste normative.

Fino a qualche anno fa a tal proposito non c’era proprio nulla, a parte qualche riferimento giurisprudenziale di non facile gestione. Comunque va detto che la Cassazione (sez. III del 15/11/1999 n. 12621) ha preso in considerazione tali situazioni: *“La necessità del consenso del paziente alle cure sanitarie viene meno sia in presenza di uno stato di necessità effettivo, sia in presenza di uno stato di necessità presunto o putativo, il quale ricorre allorché il medico, senza colpa, abbia ritenuto in base a circostanze scusabili l’esistenza d’un pericolo di danno grave alla salute del paziente”*.

Quanto affermato, liberando in qualche modo il medico, si avvicina di molto ai criteri relativi allo “stato di necessità medica” condizione che, se legalizzata da una più precisa normativa (nella quale il pericolo di danno grave alla salute del paziente non deve essere attuale ma, a nostro modo di vedere, incombente), può finalmente consentire la prestazione in assenza del consenso palese dell’adulto in situazioni particolari e contingenti. D’altra parte è usuale vedere come i criteri che sono alla base degli stati di necessità sono le tesi abitualmente sostenute da medici accusati nei casi di cambiamenti di condotta nel corso di intervento chirurgico, ma non sembrano ancora godere favori dalla recente giurisprudenza a differenza di alcune sentenze della Corte Suprema come quella su accennata. Infatti comportamenti clinici necessari e ben finalizzati sono da condividere perché corrispondono alla realtà di chirurgia efficace che richiede spesso iniziative estemporanee la cui omissione di converso viene imputata non di rado al medico stesso che decida di rinviare ad un secondo intervento pur nella convinzione professionale della necessità di eseguirlo contestualmente.

Per quanto riguarda il valore ed i limiti del consenso prestato dai congiunti al trattamento medico va detto che esso costituisce un diritto dei genitori o del tutore del minore o dei prossimi congiunti nel caso di adulto “incapace”. La consuetudine di interpellare i prossimi congiunti non ha fondamento giuridico e non figura nel Codice di Deontologia Medica fatta salva, tuttavia, la possibilità di informarli se il paziente lo consente o, come è stato detto, sia in grave pericolo per la sua salute o la vita.

Nella pratica clinica il consenso dei familiari è frequentemente richiesto in genere oralmente anche per pazienti “capaci” che devono subire prestazioni di maggior importanza. Di solito sono gli stessi congiunti a richiedere l’informazione completa e priva di attenuazioni o reticenze e nel contempo a raccomandare una informazione cauta e parziale al paziente. L’intervento dei parenti,

anche se non regolarizzato dalla dottrina e dalla giurisprudenza in completa assenza di un esplicito riconoscimento normativo, rappresenta un aiuto solidale per il medico di fronte ad alternative difficili e se preceduto da una adeguata informazione costituisce anche una ulteriore garanzia sotto il profilo di una eventuale responsabilità. L'informazione data ai prossimi congiunti, che non ne avrebbero il diritto, aiutano spesso il paziente a prendere le decisioni più opportune e, come è stato accennato, deve essere ampia e sincera perché nei casi sfavorevoli si arrivi ad essere accusati di reticenza colposa o dolosa.

L'eventuale consenso presunto da parte dei congiunti di paziente "incapace" non costituisce l'esercizio di un diritto dei parenti, ma solo una facoltà esercitata in nome e per conto dell'interessato. L'efficace applicazione del consenso presunto presuppone che il soggetto non abbia mai manifestato o espresso il divieto di informare del suo stato di malattia anche nei confronti dei familiari. In questo caso, ed il paziente deve esserne informato, l'unica legittimazione liberatoria all'atto medico per patologie impreviste o sopraggiunte in epoca di sua incapacità, ritorna ad essere lo "stato di necessità". Situazioni che permettono di far riferimento sia al consenso presunto che alla necessità medica, condizioni che, come si è potuto vedere, non sono perfettamente sovrapponibili, risultano ancora di difficile determinazione, sistematizzazione ed inquadramento.

Si rimane pertanto senza una guida per le prestazioni più delicate e le più esposte a rischio di insuccesso e non è giusto che siano ancor più gravate da dubbi su aspetti talvolta estranei alla condotta ed alla responsabilità medica e professionale. Dubbi evidentemente addebitabili alla genericità ed alla correlativa ambiguità delle attuali norme e non sicuramente alla cattiva volontà di chi esercita correttamente l'esercizio della chirurgia.

Si propone l'auspicio che le genericità e le ambiguità delle attuali norme e delle relative interpretazioni vengano dalla dottrina e dalla giurisprudenza da un lato riesaminate nelle loro ampie problematiche e nei relativi e pesanti risvolti e dall'altro concretamente correlate nei modi più aderenti alle situazioni che la professione medica è costretta suo malgrado ad affrontare.

Si ricorda che la documentazione rappresentata dalla cartella clinica, è una certificazione impegnativa alla quale si affidano i dati anamnestici e gli aspetti obiettivi, la registrazione del consenso e quella del decorso, i risultati delle analisi di laboratorio e quelli delle prove strumentali per immagini, la natura e le modalità delle terapie mediche e chirurgiche effettuate, i provvedimenti consigliati a domicilio ed infine la diagnosi clinica. Una cartella clinica dettagliata e corretta è la migliore garanzia difensiva in quanto consente a posteriori la "tracciabilità" e la verifica della filiera relativa alla vicenda sanitaria.

Frequentemente, a conferma della negligenza del sanitario, viene sovente evidenziata una "cattiva gestione" della documentazione clinica la cui trascuratezza tende a vanificare l'atto formale ed il suo significato. Non può essere dimenticato che, come si vedrà anche in seguito, l'ampiezza, la correttezza e l'adeguatezza documentale della cartella clinica, nata inizialmente come registrazione utile a fini clinico-scientifici, ha acquisito ormai in tutti gli ordinamenti giuridici un

obbligo dalle notevoli prospettive e valenze medico-legali. Questa pratica, come è noto, viene regolata da norme, per quanto riguarda la responsabilità del medico, previste dal D.P.R. 27 marzo 1969 n. 128 e da quello 761/1979. A tal proposito, è interessante notare come la giurisprudenza abbia sottolineato decisamente il duplice ruolo della cartella clinica considerandola da un lato un “atto pubblico” con conseguente responsabilità penale in ipotesi di attestazioni non veritiere o di alterazione materiale (falsità ideologica e falsità materiale in atto pubblico) e dall’altro documento attestante “giudizi diagnostici e terapeutici”.

Non deve essere dimenticato che anche il registro operatorio è parte integrante della documentazione sanitaria e, al pari della cartella clinica, venga a tutti gli effetti considerato un atto pubblico che testimonia l’itinerario metodologico e tecnico-esecutivo dell’intervento chirurgico con la descrizione delle successione delle varie tappe e delle eventuali obiettività che si riscontrano e delle conseguenti azioni.

Dopo aver dettagliatamente premesso i concetti citati, la sentenza n. 1382 del 18 gennaio 1967 della Corte di Cassazione così si conclude: “...onde al documento in parola va fatto riferimento come l’essenziale fonte di autonoma prova per qualsivoglia accertamento o controllo sulla esattezza dei giudizi diagnostici e sulla correlativa esecuzione delle necessarie terapie, al fine di determinare l’adempiimento corretto dei doveri...”. Ne deriva che una documentazione clinica carente nel suo complesso impedisce una corretta ricostruzione degli eventi, elemento probatorio essenziale nei casi di controversie giudiziarie ed annulla in modo sostanziale la dimostrazione sia di aver somministrato una completa informazione che di aver intrapreso e mantenuto un comportamento clinico adeguato, irreprensibile e responsabile nei confronti del paziente.

Il dovere di documentare, in relazione soprattutto al particolare aspetto della patologia tiroidea e non solo a questo, offre l’occasione di aprire e di sottolineare un capitolo abbastanza nuovo per ciò che attiene la cultura medica italiana che sinora ha considerato il fastidioso impegno della compilazione cronologica della cartella clinica solo dal punto di vista formale e non normativo non considerando a pieno la sua utilità tutelativa e la sua relativa carica di responsabilità, tanto è che spesso il compito viene affidato a giovani o frettolosi collaboratori oppure compiuto in tempi successivi.

Questo obbligo, secondo prassi, tende a concretizzarsi abitualmente nell’annotazione in cartella clinica in modo più o meno dettagliato delle varie situazioni che si vengono a verificare con specificazione degli accertamenti di laboratorio effettuati, delle cure predisposte ed attuate, dei loro risultati e dell’esito della vicenda. Tuttavia va detto che l’annotazione, indubbiamente doverosa, finisce nella maggior parte dei casi, fortunatamente e favorevolmente per il futuro a restare fine a sé stessa, a meno che il paziente, dimesso, chieda di disporre della copia della cartella clinica a fini rivendicativi o, peggio ancora, se questa dovesse rappresentare l’unico documento di una vicenda dagli esiti evidentemente negativi.

Attualmente la gestione dell’informazione ha assunto una caratteristica ed

una impronta difensiva ma è ragionevole sottolineare che essa non può solo prevedere l'elenco delle situazioni ma dovrebbe essere redatta ed articolata in cartella clinica per "problemi" che vanno dagli aspetti motivazionali fino alla motivazione di alcune decisioni e delle relative scelte prese ed attuate, come è stato detto poc'anzi, secondo le più valide metodologie non tralasciando, in conclusione, l'elenco delle notizie, dei consigli dati, delle prescrizioni, dei controlli necessari e della disposizione della struttura per qualunque problema o dubbio si presentasse all'assistito.

La cartella clinica orientata per problemi, debitamente e diligentemente circostanziata, è il più valido elemento e l'unico testimone documentale veramente difensivo in quanto consente, come è stato già detto, la "tracciabilità" della prestazione. Nella cartella, dunque, andranno elencate le richieste, le esigenze, le motivazioni del paziente, gli orientamenti e le problematiche diagnostiche, le problematiche prognostiche, la progettualità della prestazione e le possibilità di esecuzione, le ragioni delle scelte e delle decisioni, le modalità di informazione per l'adeguata stesura del consenso nonché l'opportuna archiviazione.

La compilazione della cartella clinica dovrebbe essere articolata, per gli argomenti già elencati, in sezioni differenziate e dedicate alla lista dei problemi, ai dati di base definitivi, ai piani iniziali e al diario clinico il tutto nel rispetto di un criterio basato sulla finalità assistenziale totale che coinvolge il personale paramedico che ha progressivamente assunto una collocazione importante e non certo collaterale al medico e che col suo operato e con il suo ruolo può valorizzare e perfezionare "su misura" ed in un clima meno asettico il contenuto di una informazione continua, più incisiva, solidale e rassicurante.

A fronte di una patologia molto frequente come quella tiroidea e, in alcuni casi, di non relativa facilità diagnostica, per concludere un argomento pieno di tormenti, di dubbi comportamentali se non di ansia e timori, sussistono attualmente molteplici problematiche alimentate non solo dalla eccezionale innovazione tecnologica che, come è noto, in mani poco esperte crea sicuramente elementi e fattori di responsabilità specialistica e sostiene nel paziente l'impossibilità di insuccesso ma anche dalle continue interpretazioni giurisprudenziali generali che tendono sempre più a soggiogare il professionista, di per sé corretto ed esperto, con pratiche burocratiche molto lontane dalla sua preparazione clinica.

A questo punto sembra più che necessario richiamare l'art. 2236 c.c. che prevede nei confronti della responsabilità del prestatore d'opera intellettuale in generale quanto segue: "*Se la prestazione implica la soluzione di problemi tecnici di speciale difficoltà, il prestatore d'opera non risponde dei danni, se non in caso di dolo o di colpa grave*". Innanzi tutto è bene tener presente che questo articolo non è una norma dettata in modo specifico per il settore della responsabilità civile medica, ma vale per i liberi professionisti in genere. L'applicazione dell'art. 2236 c.c. alla pratica medica è diventato un vero e proprio sottosistema con regole del tutto proprie. Come è agevole osservare questa norma dovrebbe tendere, come fino a qualche decennio fa, verso una specifica attenuazione di responsabilità perciò viene spesso richiamata in corso di contenziosi. Ma, attra-

verso dibattiti dottrinali e giurisprudenziali sempre vivaci, l'ambito della sua applicazione nel corso degli anni si è andato via via restringendo per un ingiustificato principio di favore per il professionista proprio in quei casi in cui, per la delicatezza dei problemi tecnici da affrontare, si dovrebbe pretendere ancor più preparazione, diligenza e perizia. Gli orientamenti giurisprudenziali tendono a seguire questa impostazione. Infatti la Cassazione (I sez. Civile, 18/04/1978 n.1845), per una afonia conseguente a tiroidectomia subtotala, affermava in tema di responsabilità professionale che il medico risponde soltanto per colpa grave quando il caso concreto sia straordinario ed eccezionale, sì da non essere stato adeguatamente studiato nella scienza medica e sperimentato nella pratica ovvero quando, nella scienza stessa, siano proposti e dibattuti diversi, ed incompatibili tra loro, sistemi diagnostici, terapeutici e di tecnica chirurgica, tra i quali il medico operi la sua scelta.

La sussistenza o meno della colpa non dovrà essere graduata e quantizzata sulla base di opinabili e, talvolta, passionali criteri di gravità, ma sulla scorta di una adeguata analisi e valutazione che deve discendere da un giudizio tecnico elaborato da un professionista appartenente alla medesima specializzazione del chirurgo presunto colpevole. Quanto più il medico potrà dimostrare di aver agito con liceità seguendo le acquisizioni scientifiche e le tecniche da lui possedute (che è necessario che vengano costantemente aggiornate) nell'unico interesse per la salute e la persona del paziente, tanto più egli sarà in condizione di affrontare con animo e coscienza serena ogni difficoltà nel suo non sempre agevole cammino professionale.

A questo punto sembra necessario affrontare succintamente, a nostro modo di vedere, la particolare tessitura che può caratterizzare un esito chirurgico negativo che possiamo distinguere in danno iatrogeno e in danno iatrogenico. Nel primo caso siamo di fronte ad una prestazione professionale inadatta ed incongrua dalla quale, in diretto rapporto causale, siano derivate conseguenze negative e dannose per l'assistito. Ad esempio un errato approccio al nervo ricorrente o ad entrambi con immediata reazione paralitica irreversibile. Siamo di fronte ad un errore colpevole.

Al contrario il danno iatrogenico, si realizza sì in relazione ad un intervento chirurgico, ma si tende ad esprimersi tardivamente, come ad esempio una disfonia progressiva che si realizza a distanza di qualche settimana per reazioni cicatriziali che tendono a compromettere la funzionalità dei nervi ricorrenti. Per dichiarare la responsabilità del chirurgo non è sufficiente, come sembra di comune accezione, il riconoscimento e la constatazione di un evento avverso in quanto, come si è visto, risulta di estrema necessità di distinguere in rapporto al danno l'errore tipicamente colpevole da quello che può essere definito "error scientiae" che è insito e si compenetra nell'arte medica stessa, anche se basata su basi e conoscenze estremamente scientifiche, e prende origine direttamente sia dalle tipiche caratteristiche che costituiscono la scienza medica nella sua evoluzione sia nella tipologia delle affezioni e nella singolare bioindividualità dei soggetti.

E' giunta l'ora, quando si realizzi una ipotesi di responsabilità a fronte di una

condotta professionale regolare, corretta ed irreprensibile, di condividere tutti quei concetti che tendono ad identificare l'evento avverso (che talvolta, come si è visto, si continua a chiamare errore) come un necessario compagno di tutte le attività e di tutte le patologie umane anche nell'ambito della più coscienziosa operatività a patto che venga considerata in maniera logica, realistica e ragionevole la possibilità di ridurre il rischio clinico. Se l'auspicabile riduzione degli errori potrà essere attuata attraverso la profonda analisi e la corretta gestione dei rischi va detto che gli errori stessi seppur ridotti non saranno mai del tutto eliminabili da un lato per la natura umana degli operatori che compongono il sistema dall'altro per il concorso, in varie situazioni cliniche, di molteplici elementi bioindividuali e di fattori negativi subentranti dalle caratteristiche di difficile gestione e talvolta dai risvolti non dominabili.

D'altra parte a tutti è noto come l'arricchimento del patrimonio clinico e l'entità dell'esperienza deriva dalla somma degli eventi negativi intelligentemente vissuti e più o meno felicemente superati; a tal proposito sembra utile riportare quanto detto dal premio Nobel Rabinandrath Tagore. *“Se chiudiamo le porte di fronte all'errore come farà la verità ad entrare?”*.

In sintesi l'analisi dell'errore e/o dell'insuccesso e/o dell'evento avverso deve sempre stimolare la ricerca e la modalità dell'estrinsecazione e la dinamica dei fattori predisponenti, scatenanti, concorrenti o concomitanti e l'analisi dell'articolazione dei meccanismi causali.

In generale, tuttavia, non deve essere dimenticato che gli ambiti delle varie situazioni cliniche, anche per quanto riguarda la patologia della ghiandola tiroide, pongono problematiche comportamentali e strategiche dai risvolti pieni non solo di dubbi, visti gli attuali orientamenti e le varie e non omogenee interpretazioni giurisprudenziali, ma anche di timori per l'ambiguità delle normative in atto che, non sono spesso univoche e presentano, purtroppo ed è questo l'elemento debole, confini mal disegnabili e, talvolta, dei limiti difficilmente commensurabili e mal prevedibili.

Riferimenti bibliografici

- AVECONE P., MOTTA G., PUCCI V., RIPA G.: "La colpa del sanitario" in Motta G. "La responsabilità legale dell'Otorinolaringoiatra" Relazione Uff. del 74° Congresso Naz. S.I.O., Milano 1987.
- BARNI M.: "La deontologia Medica" in AA.VV., Guida all'esercizio professionale per i medici chirurghi e gli odontoiatri. Ed. Medico Scientifiche, Torino, 1987.
- BARNI M., SANTOSUOSSO A.: "Medicina e diritto – Prospettive e responsabilità della professione medica oggi", Ed. Giuffrè, Milano, 1995.
- BARNI M. "Diritti – Doveri, Responsabilità del Medico", Ed. Giuffrè, Milano, 1999.
- BILANCETTI M.: "La responsabilità penale e civile del medico". IV Ed., CEDAM, Padova, 2001.
- BUZZI F., SCLAVI C.: "La cartella clinica: atto pubblico, scrittura privata o tertium genus?", Riv. It. Med. Leg. 1997,19,1161.
- CARUSI D.: "Responsabilità del medico, prestazioni di speciali difficoltà e danno alla persona". Giur. It.,1991,1, 1, 559.
- CAZZATO G. "Aspetti medico-legali in Otorinolaringoiatria", Quaderni Monografici di Aggiornamento AOOI, n.13, 2004.
- CENACCHI V.: "Il consenso informato in otorinolaringoiatria", Ed. CLUEB, Bologna, 1998.
- CORTIVO P.: "Aspetti medico-legali della responsabilità professionale e del consenso", in Cevese P.G., Chiappetta A. Patologia iatrogena nel paziente chirurgico. Ed. Piccin,1994, 327-366.
- Di GIROLAMO A.: "Lineamenti di valutazione medico-legale del danno in O.R.L." in D. Filipo "Otorinolaringoiatria", Ed. UTET, Torino, 1969.
- FARNETI A., CUCCI M., SCARPATI S.: "Problemi di responsabilità sanitaria", Ed. Giuffrè, Milano,2007
- FIORI A.: "Medicina legale della responsabilità medica", Ed. Giuffrè, Milano, 1999.
- FNOMCeO: "Il rischio in medicina oggi e la responsabilità professionale", Ed. Giuffrè, Milano, 2000.
- FRESA R. "Il consenso informato in odontoiatria: legislazione e guida pratica", ANDI, Ravenna,1997.
- IADECOLA G. "Il nuovo codice di deontologia medica", CEDAM, Padova,1996.
- IADECOLA G. "Aspetti giuridici nel consenso informato al trattamento sanitario" in Cenacchi V.
- MALLARDI V.: "L'evoluzione della ricerca clinica: il progetto e la struttura metodologica" in "Attualità nella ricerca sperimentale in Otorinolaringoiatria" di S. Conticello e V. Mallardi, 13-24, Monduzzi Ed., Bologna, 1992.
- MALLARDI V., RE M., ZARACA G.: "Lo stato di necessità ed il consenso presunto in particolari emergenze otorinolaringoiatriche", Atti dell'85° Congresso Naz. S.I.O. Roma, p. 92, 1998.
- MALLARDI V.: "La patologia iatrogena in ORL: aspetti medico-legali" in Balli R. "La patologia iatrogenica in ORL", Ed. Minerva Medica, Torino, 286-326,1998.
- MALLARDI V.: "Il futuro nella valutazione del danno biologico in Otorino" in Ghirlanda M. "Le nuove frontiere della medicina e della chirurgia in Otorinolaringoiatria", VII Congresso Naz. di Aggiornamento in Otorinolaringoiatria, Salsomaggiore Terme, Ed. AIOLP, 417-435, 2000.
- MALLARDI V.: "La responsabilità legale nella Day Surgery in Otorinolaringoiatria", in Corbellini L. Atti V Congresso Naz. Soc. It. Chir. Amb. Day Surgery, Ed. Minerva Medica, Torino, 323-329, 2000.
- MALLARDI V.: "La responsabilità del medico nella prevenzione e nella diagnosi" in "Patologia ORL da turismo" a cura di R. Balli. In corso di stampa su Acta Otorhinolaryngol. Ital.
- MALLARDI V.: "La responsabilità medica nella day surgery in otorinolaringoiatria", Acta Otorhinolaryngol. Ital. 23:120-131, 2003.
- MALLARDI V.: "Le origini del consenso informato", Acta Otorhinolaryngol. Ital. 25:312-327, 2005.
- MARZETTI F., FIACCAVENTO S.: "Citodiagnostica per aspirazione con ago sottile nella patologia otorinolaringoiatrica", Acta Otorhinol. Ital. Suppl. 12, 1986.
- MIANI P.: "Il carcinoma della tiroide" Relazione Ufficiale LXXIX Cong. Naz. Soc. Ital di ORL e Chir. Cervico-Facciale, Pacini Ed., 1992.
- MOTTA G., SALERNO G. "Problemi etici nel consenso informato", in Il consenso informato in otorinolaringoiatria a cura di V. Cenacchi, CLUEB, Bologna 1998.
- MOTTA G.: "La responsabilità legale dell'Otorinolaringoiatra", Relazione Uff. al 74° Congresso Naz. S.I.O., Milano, 1987.

- PALMIERI L., MUCCI A.M.: "La cartella clinica – Aspetti medico-legali e responsabilità professionali", Liviana Editrice, Padova, 1990.
- PERELLI M., VENTURINI C. "Consenso informato, privacy e previdenza in otorinolaringoiatria", Media Ed. Scientifiche, Milano, 1999.
- PERFUMO G., RIGHI S.: " La chirurgia ORL in Day Surgery e One Day Surgery" In "Le nuove frontiere della medicina e della chirurgia in Otorinolaringoiatria" a cura di M. Ghirlanda, VII Congresso Naz. di Aggiornamento in Otorinolaringoiatria, Salsomaggiore Terme, Ed. AIOLP, 409-415, 2000.
- PIEMONTE M. CAROGGIO A., PEDRONI C., BARBIERI V., RIZZOTTO G., BITTESINI L. : " La diagnosi citoistologica ed estemporanea in ORL, in Quaderni Monografici di Aggiornamento AOOI, n.13, a cura di Cazzato G., 141-166, 2004.
- PROCACCIANTI P., ARGO A.: "Problematiche medico-legali in O.R.L.", La Nuova Clinica Otorinolaringoiatrica, 1996, XLVIII, 181-187.
- RODRIGUEZ D.: "La cartella clinica ospedaliera, riflessioni medico-legali", Atti del Convegno Naz. dei Primari Ospedalieri, Abano Terme 12-13 ottobre 1990.
- RODRIGUEZ D.: "The day after, responsabilità medico-legali" in "Anafilassi in ambiente ospedaliero" a cura di F. Bonifazi e coll., 69-76, Ed. Minerva Medica, Torino, 1997.
- RICCI P.: "Profili medico-legali correlati all'Otorinolaringoiatria", Riv. It. Med. Leg., 1993, XV, 563-579.
- ZATTI C., MATTOTTI M., GRANDIS S.: "Complicanze della terapia chirurgica del cancro della tiroide" in "Il carcinoma della tiroide" a cura di P. Miani, Rel. Uff. al LXXIX Cong. Naz. Soc. Ital. di ORL e Chir. Cervico-Facciale, Pacini Ed. 303-316, 1992.

RIASSUNTO

Le forme patologiche con le relative disfunzioni che interessano la ghiandola tiroide sono numerose e tendono a prevalere nella popolazione adulta con un alto impatto sociale non solo per i costi sanitari ma anche per le eventuali conseguenze ed esiti avversi soprattutto in relazione ai trattamenti chirurgici e/o radiochemio-terapici che rappresentano il presupposto oggettivo di frequenti contenziosi e delle più disparate e più o meno valide e sostenibili rivendicazioni.

La patologia otorinolaringoiatrica, ed in particolare quella della ghiandola tiroide in rapporto alle strutture contigue e continue coinvolte ed alla loro rispettiva funzione fisiologica, presenta delle caratteristiche peculiari tanto da proporre, attualmente con estrema facilità, delle implicazioni medico-legali soprattutto nel momento in cui si renda necessaria la verifica e la inevitabile dimostrazione della sussistenza di una condotta che implichi una responsabilità professionale dello specialista sia per l'importanza che gli organi ed i distretti di sua competenza e quelli circostanti ricoprono nell'equilibrio della vita personale del paziente ed in quella di relazione sia per le conseguenze pregiudizievoli in grado di compromettere la sua qualità della vita.

L'informazione rappresenta, pertanto, il necessario presupposto non solo considerato sotto il profilo etico ma anche visto come l'inevitabile premessa legale per ottenere il consenso; questo itinerario comportamentale risulta estremamente importante e attiene sostanzialmente alla qualità ed alla profondità del rapporto medico-paziente rientrando nella fase della cosiddetta pre-contrattualità prevista dal nostro ordinamento (art. 1337 del codice civile) dove viene particolarmente illustrata e debitamente segnalata una condotta ispirata alla correttezza ed alla buona fede prerogative da applicare da ogni singolo consulente eventualmente chiamato a collaborare in ogni tappa dell'iter diagnostico. L'informazione costituisce l'indispensabile ed inderogabile integrazione dell'opera professionale sanitaria e nei suoi confronti il paziente vanta un essenziale diritto soggettivo.

Il prelievo con agoaspirato è sicuramente meno conosciuto e relativamente comprensibile per ciò che riguarda non certo la puntura in sé stessa, ma tutte le problematiche ad essa precedenti e successive che investono, pertanto, diversi aspetti clinici. Si ritiene, comunque e per i fondamentali concetti che sostengono il consenso, eccessiva la proposta dell'eventuale obbligo di una dichiarazione di assenso scritta. Ciò non esclude assolutamente, per una responsabilità positiva da parte del sanitario, un preliminare e dettagliato colloquio informativo, adempimento da riportare negli atti documentali dell'attività, sugli scopi della procedura, sulle modalità tecniche, sui modesti rischi, sulla possibilità che il prelievo si riveli insufficiente, sui limiti connessi alla lettura citologica e quindi sul valore della risposta.

Per quanto riguarda il trattamento delle varie forme patologiche della tiroide, in base a quanto premesso, il consenso, dopo una corretta ed esaustiva informazione soprattutto sulle modalità procedurali, sulle caratteristiche dei rischi operatori prevedibili e delle aspettative, in diretto rapporto alla tipologia anatomo-

patologica delle affezioni, deve essere ottenuto, come è stato accennato, in forma scritta. A nostro modo di vedere non importa che il paziente sappia molto, importa che sappia bene ed il massimo comprensibile di tutto ciò che riguarda il suo problema di salute locale e/o generale legato alla patologia tiroidea che lo affligge.

Una volta in possesso di tutti i dati clinici si può entrare nella fase della pianificazione solo nella consapevolezza che il paziente si sia veramente e sufficientemente reso conto della tipologia della malattia, della sua evoluzione, accettando o no il programma della prestazione proposta e prevista, delle possibilità di guarigione e quindi dei risultati prevedibili, delle modalità di trattamento sia pre- intra- e post-operatorie, degli insuccessi legati alla natura dell'affezione nonché dei rischi connessi.

Nella pratica corrente di un intervento il chirurgo si può trovare di fronte a situazioni cliniche di varia natura, talvolta imprevedibili, la cui necessità risolutiva nell'immediato si può tradurre in un razionale beneficio anche potenziale e futuro per il paziente che in quella circostanza risulta in qualche modo non in condizione e quindi "incapace" di recepire la novità informativa e di fatto posto nell'impossibilità di dare o meno il suo consenso.

Nell'ambito specifico di questa particolare forma di consenso sembra più che opportuno ricordare in successione, come necessari presupposti, i concetti di "consenso informato" di "informazione" di "stato di necessità" e di "stato di necessità medica".

L'intervento dei parenti, anche se non regolarizzato dalla dottrina e dalla giurisprudenza in completa assenza di un esplicito riconoscimento normativo, rappresenta un aiuto solidale per il medico di fronte ad alternative difficili e se preceduto da una adeguata informazione costituisce anche una ulteriore garanzia sotto il profilo di una eventuale responsabilità.

Si auspica che le genericità e le ambiguità delle attuali norme e delle relative interpretazioni vengano dalla dottrina e dalla giurisprudenza da un lato riesaminate nelle loro ampie problematiche e nei relativi e pesanti risvolti e dall'altro concretamente correlate nei modi più aderenti alle situazioni che la professione medica è costretta suo malgrado ad affrontare.

E' giunta l'ora, quando si realizzi una ipotesi di responsabilità a fronte di una condotta professionale regolare, corretta ed irreprensibile, di condividere tutti quei concetti che tendono ad identificare l'evento avverso (che talvolta, come si è visto, si continua a chiamare errore) come un necessario compagno di tutte le attività e di tutte le patologie umane anche nell'ambito della più coscienziosa operatività a patto che venga considerata in maniera logica, realistica e ragionevole la possibilità di ridurre il rischio clinico. Se l'auspicabile riduzione degli errori potrà essere attuata attraverso la profonda analisi e la corretta gestione dei rischi va detto che gli errori stessi seppur ridotti non saranno mai del tutto eliminabili da un lato per la natura umana degli operatori che compongono il sistema dall'altro per il concorso, in varie situazioni cliniche, di molteplici elementi bioindividuali e di fattori negativi subentranti dalle caratteristiche di difficile

gestione e talvolta dai risvolti non dominabili.

In generale, tuttavia, non deve essere dimenticato che gli ambiti delle varie situazioni cliniche, anche per quanto riguarda la patologia della ghiandola tiroide, pongono problematiche comportamentali e strategiche dai risvolti pieni non solo di dubbi, visti gli attuali orientamenti e le varie e non omogenee interpretazioni giurisprudenziali, ma anche di timori per l'ambiguità delle normative in atto che, non sono spesso univoche e presentano, purtroppo ed è questo l'elemento debole, confini mal disegnabili e, talvolta, dei limiti difficilmente commensurabili e mal prevedibili.

Abstract

IMPATTO PSICOLOGICO E QUALITÀ DI VITA IN PAZIENTI CON CARCINOMA DELLA TIROIDE

F. Didier, A. Maldifassi, R. Bedolis

L'IMPATTO PSICOLOGICO DEL CANCRO

La diagnosi di cancro rappresenta uno dei maggiori eventi stressanti che gli esseri umani possano trovarsi ad affrontare.

Un evento stressante è un evento dell'esistenza che modifica in modo sostanziale l'assetto di vita di una persona richiedendo un intenso sforzo di adattamento alla nuova situazione.

La diagnosi di malattia tumorale genera sempre nell'individuo che ne è colpito e nei suoi familiari una profonda crisi e sconvolgimento emotivo, dovuto soprattutto all'incognita dell'evolversi della malattia. Genera un senso di minaccia per la propria vita, la paura del futuro ed è fonte di una profonda sofferenza psicologica.

E' da relativamente poco tempo che i medici e psicologi hanno prestato attenzione alle difficoltà psicologiche del paziente oncologico, della coppia e della sua famiglia.

Le ricerche condotte al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New-York ⁽¹⁾ hanno evidenziato come una percentuale compresa tra il 20% e il 35% dei pazienti dimostrano un significativo livello di disagio emotivo. Le percentuali rilevate nel nostro paese sono sostanzialmente sovrapponibili essendo comprese tra il 30 e il 60 %, a seconda delle fasi della malattia ⁽²⁾.

A fronte di questi dati, solo nel 10%-12% dei casi, i pazienti afferenti alle varie strutture oncologiche hanno richiesto un aiuto psicologico. Una valutazione effettuata all'Istituto Europeo di Oncologia ha mostrato su 190 pazienti consecutivi valutati durante i tre giorni precedenti la dimissione che la prevalenza dei disturbi dell'adattamento e dei disturbi maggiori dell'umore è risultata essere del 28% e del 17% ⁽³⁾. I disturbi dell'umore erano più frequenti nelle donne e nella fascia di età 50-65 anni. Solo 2 di queste pazienti sono state segnalate all'Unità di Psico-Oncologia.

Questo accade per due ragioni: primo, le parole "psicologico", "psichiatrico", "psicoterapia" sono stigmatizzate come la parola "cancro". I pazienti spesso non vogliono parlare al medico dei loro problemi psicologici, per un senso di pudore

o di vergogna. Secondariamente, le visite mediche sono spesso brevi e non consentono al medico di poter indagare circa i problemi psicologici. Queste due barriere impediscono alle problematiche psicologiche di ricevere l'attenzione che meritano. Tuttora, la cura di una persona ammalata di tumore è una componente critica nella cura globale del cancro.

DEFINIZIONE DEL DISAGIO EMOTIVO

E' preferibile usare la parola "disagio" o "stress psico-fisico", per caratterizzare gli aspetti psicologici della crisi emotiva dei pazienti oncologici, perché è più comprensibile e più accettabile per la popolazione. Una reazione di shock sperimentata ad esempio dopo la diagnosi o dopo la comunicazione di cattive notizie è del tutto normale e prevedibile.

C'è un accordo generale sul fatto che esperire un intenso disagio psicologico, come conseguenza dell'avere il cancro, è una reazione normale. La persona che si confronta con la malattia tumorale si confronta fondamentalmente con una situazione anomala, che mette a rischio la sua vita. All'inizio, prevale il senso di precarietà, la paura della morte. L'energia si disperde in disperazione. La persona colpita dal tumore, può sperimentare intense reazioni emotive, momenti di profonda disperazione e un sentimento profondo di confusione e di disorientamento.

E' normale infatti sentirsi tristi per la perdita della buona salute e provare un sentimento di paura per il futuro. Le reazioni emotive alle limitazioni e ai cambiamenti conseguenti alla malattia oncologica possono essere di entità variabile, molto soggettive. L'intensità della sofferenza psicologica può essere rappresentata su una scala continua in cui non vi sono separazioni nette tra reazione "normale" e "patologica". Si può parlare di una intensità crescente di sofferenza psichica.

Definiamo il disagio psichico come seguente:

il disagio è un'esperienza spiacevole di natura emozionale, psicologica, sociale o spirituale che interferisce con la capacità soggettiva di affrontare l'esperienza della malattia oncologica.

Si estende lungo un continuum, dal comune e normale sentimento di vulnerabilità, tristezza e paura a sintomi che risultano inabilitanti, come la depressione, l'ansia, il panico.

IMPATTO PSICOLOGICO DEL TUMORE TESTA- COLLO

Le neoplasie della testa e del collo hanno un notevole impatto psicologico perché colpiscono una parte del corpo che, più di altre, è immediatamente visi-

bile all'esterno ed è carica di significato simbolico e comunicativo; il viso in particolare rappresenta infatti una parte legata strettamente all'identità della persona nel rapporto con se' e con gli altri. Gli studi sulla Qualità di vita sui pazienti affetti da neoplasia testa-collo evidenziano una compromissione non solo nel periodo acuto dei trattamenti ma anche nei lungo-sopravvivenenti. Rispetto a pazienti con neoplasie in altre sedi i pazienti affetti da neoplasia della testa e del collo evidenziano una peggiore Qualità di vita.

Tuttavia, all'interno di questo contesto, possiamo considerare i pazienti che si ammalano di un tumore alla tiroide meno a rischio degli altri. In effetti, il tumore alla tiroide può essere considerato uno dei tumori più frequentemente associato ad una buona prognosi. Di conseguenza ha una serie di caratteristiche specifiche per quanto riguarda l'impatto sulla qualità della vita a breve, medio e lungo termine.

Il danno estetico è minor rispetto agli altri pazienti che affrontano altre patologie tumorali testa-collo, ma gli studi mostrano che non è da sottovalutare. La cicatrice rappresenta sempre un cambiamento, una modificazione corporea. Può essere vissuta da alcune persone come una ferita alla propria autostima. Come tale può rimandare inconsciamente ad altre ferite narcisistiche e quindi alla necessità di elaborazione del lutto circa la propria immagine corporea.

QUALITÀ DI VITA E IMPATTO PSICOLOGICO DEL TUMORE ALLA TIROIDE

Si è rilevato che in circa il 20-35% dei pazienti oncologici vi è la prevalenza di disturbi dell'adattamento con ansia e depressione, mentre nei pazienti con tumore testa e collo la prevalenza di distress è presente nel 36-50% dei casi ⁽⁴⁾. Va sottolineato che sono disponibili pochi dati sulla qualità della vita dei pazienti ai quali è stato diagnosticato un tumore alla tiroide. Dato che i pazienti con tumore alla tiroide che hanno effettuato una tiroidectomia hanno una buona prognosi con una sopravvivenza pari a circa il 90% appare quindi importante valutare la qualità di vita in particolare a medio e lungo termine.

Citiamo di seguito alcuni studi sulla qualità di vita:

Uno studio di R Cravenna et al. ⁽⁵⁾ ha valutato la relazione salute-qualità di vita e ha identificato i bisogni riabilitativi di 150 pazienti con un cancro alla tiroide non metastatico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una tiroidectomia totale ed erano in terapia con Thyroxine. La qualità di vita è stata valutata con il questionario SF-36 Health Survey. Il tempo medio trascorso dal momento della diagnosi al momento della valutazione della qualità di vita era 5.5 +/- 6 anni (range 0-23 anni).

I risultati hanno indicato che gli score alle scale "vitalità" e "stato emotivo, umore" erano bassi nella totalità del campione. Nel gruppo di pazienti con dia-

gnosi più recente (meno di un anno) gli scores ottenuti alle scale “vitalità”, “stato emotivo, umore” e “salute mentale”, “vita sociale”, “stato fisico” risultano significativamente più bassi e mostrano una maggior compromissione della qualità di vita durante il primo anno dopo la diagnosi. Questo studio mostra che nonostante in generale la qualità di vita migliora con l’aumentare del tempo trascorso dalla diagnosi, la “vitalità” e lo “stato emotivo e l’umore” rimangono fortemente compromessi dopo un anno dalla diagnosi per molto pazienti e gli autori raccomandano la presa in carico psico-sociale di questi pazienti includendo la possibilità di offrire un supporto psicologico che possa prevenire la comparsa di veri e propri disturbi dell’adattamento.

Nello studio di Schultz PN et al. ⁽⁶⁾ nel campione dei 518 pazienti operati, l’80,5% (417 pazienti) hanno anche ricevuto un trattamento radioterapico. Il 64,5% riporta che il cancro ha creato effetti sulla salute soprattutto a livello neurologico, muscolo scheletrico e a livello psicologico. Essi riportano una maggiore perdita di memoria, delle difficoltà di adattamento, più frequenti episodi di emicranie rispetto agli altri pazienti “sopravvissuti” ad una malattia tumorale e rispetto alla popolazione generale. Riguardo alla famiglia e al lavoro, non vengono riportate particolari difficoltà di coping. Gli autori concludono sottolineando che i pazienti valutati a lungo termine hanno globalmente una buona qualità di vita ma devono

affrontare e convivere con una serie di sintomi strettamente collegati alla disfunzione della tiroide.

In uno studio sulla qualità di vita dopo chirurgia alla tiroide, condotto su 218 pazienti eleggibili a Taiwan, Huang SM et al. ⁽⁷⁾ indicano dei risultati che confermano la correlazione positiva tra qualità di vita e il tempo trascorso dalla diagnosi. Una serie di interviste telefoniche sono state effettuate con 146 pazienti (67% dei pazienti) e un questionario di qualità di vita è stato distribuito; la versione cinese del Quality of Life Index. I sintomi riferiti come maggiormente invalidanti riguardano la “fatigue” e l’impatto negativo della ferita chirurgica sulla percezione di sé, in particolare sull’immagine corporea. I pazienti che stanno meglio sono i pazienti che riferiscono di aver un buon supporto familiare e sociale.

Lo studio di Mendoza A et al. ⁽⁸⁾ su un campione 57 pazienti valutati mediamente 19,3 mesi dopo la diagnosi, ha mostrato l’impatto della “fatigue” sulla qualità di vita a medio termine di questi pazienti trattati con I131. Il 54,4% dei pazienti lamentava “fatigue” ovvero un senso di stanchezza cronica e aumento del peso. 26,3% dei pazienti lamentavano la comparsa di un’alterazione sgradevole dei sapori.

Un altro studio tedesco di Tagay S et al. ⁽⁹⁾ su 136 pazienti affetti da ipotiroidismo ha mostrato che comparando la popolazione generale tedesca i pazienti

affetti da cancro alla tiroide hanno una significativa compromissione della qualità della vita. La qualità della vita è stata valutata con l'utilizzo del short form SF-36, l'ansia e la depressione sono stati valutati con l' Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), il Profile of Moods States (POMS) e la Beck Depression Inventory (BDI). La prevalenza dell'ansia nei pazienti esaminati riguardava il 62,5% del campione ed era più alto che la prevalenza dei disturbi dell'umore quali la depressione (17.9%), questo probabilmente dovuto al fatto che il cancro è ancora oggi considerata una malattia minacciosa per la vita e i pazienti devono confrontarsi con l'incertezza per il futuro.

Uno studio da Manish D. et al ⁽¹⁰⁾ confronta la qualità della vita nei pazienti sottoposti ad una tiroidectomia per il trattamento del carcinoma alla tiroide (well-differentiated thyroid carcinoma) con l'impatto di un intervento più conservativo, l'emitiroidectomia. L'obiettivo è valutare se l'utilizzo di una tecnica meno invasiva come l'emitiroidectomia abbia minori effetti di deterioramento sulla qualità di vita dei pazienti rispetto all'utilizzo della tiroidectomia totale. Gli strumenti utilizzati: Short Form 36 (SF-36) e il quality of life scale-“Thyroid Version”. Il campione è di 76 pazienti di cui 65 che hanno effettuato tiroidectomia totale e 11 emitiroidectomia. I questionari sono stati somministrati prima dell'intervento e dopo 12 mesi. I risultati evidenziano una consistente diminuzione della qualità di vita durante i primi sei mesi successivi all'operazione, nei pazienti con tumore rispetto ai pazienti con malattia benigna ($p < 0.03$). Inoltre i pazienti trattati con una tiroidectomia totale non mostrano una significativa differenza nella qualità di vita rispetto ai pazienti trattati con emitiroidectomia ($p > .2$). Le conclusioni sono che non essendoci significative differenze nella qualità delle vita rispetto all'estensione dell'intervento chirurgico, la qualità di vita non può non essere considerato un fattore determinante nel processo decisionale relativo alla scelta del tipo di trattamento da adottare.

Un altro studio di Simon Kung ⁽¹¹⁾ determina la relazione tra ottimismo - pessimismo e qualità della vita nei sopravvissuti al tumore testa-collo e al tumore alla tiroide. 190 pazienti sono stati arruolati tra 1963 e il 2000. Gli strumenti utilizzati sono l' MMPI (Minnesota Multiphasic Personality Inventory), il Medical Outcomes Study 36 item Short Form Health Survey e il SF-12. L'MMPI è stato compilato o prima o poco dopo la diagnosi di tumore con una media di 13.4 anni prima della valutazione della qualità di vita. Le misure sulla qualità della vita sono state compilate con una media di 12.5 anni dopo la diagnosi di tumore. I risultati rilevano che l'ottimismo è associato ad un livello alto di qualità di vita nei pazienti sopravvissuti ad un tumore alla tiroide rispetto ai pazienti sopravvissuti dopo tumore testa-collo. Raggruppando i pazienti per sesso, età, stadio di malattia, non vi è una significativa correlazione tra ottimismo e qualità di vita per i sopravvissuti ai tumori testa-collo. L'ottimismo era più correlato con lo stato emotivo e psicologico che con lo stato fisico.

In assenza di numerosi dati sulla qualità della vita e sullo stato emotivo dei pazienti che affrontano nel corso della loro vita un tumore maligno alla tiroide, possiamo riferirci alla tipologia degli interventi psicologici per aiutare i pazienti che eventualmente svilupperanno delle difficoltà emotive e/o delle difficoltà di adattamento dopo la diagnosi, durante i trattamenti e dopo i trattamenti al momento della ripresa della vita dopo il tumore.

LE TERAPIE PSICOLOGICHE

L'obiettivo primario delle terapie psicologiche è di capire per ogni individuo la propria reazione all'evento-malattia e di aiutare il paziente e la sua famiglia ad adattarsi ai cambiamenti di vita che questo evento comporta, con la minore sofferenza possibile.

Gli obiettivi delle terapie psicologiche sono:

- contenere lo stato di sofferenza psichica incoraggiando i pazienti a verbalizzare pensieri e sentimenti legati alla malattia,
- aiutare il paziente a sviluppare atteggiamenti e comportamenti più adattativi, restituendogli il senso di controllo personale sulla propria vita,
- favorire la comunicazione tra il paziente, lo staff medico, la famiglia, favorendo la soluzione di problemi pratici connessi con il trattamento della malattia,
- restituire al paziente e alla sua famiglia il senso del futuro.

I DIVERSI TIPI DI TERAPIE PSICOLOGICHE

Gli interventi educazionali / psicosociali

Gli interventi educazionali e psicosociali rappresentano la modalità più diffusa di intervento nell'ambito dell'approccio psico-sociale ai malati di cancro. Sono approcci strutturati finalizzati a migliorare le capacità di adattamento psicologico e sociale dei pazienti. Si svolgono prevalentemente in gruppo di pazienti e/o familiari.

La loro importanza è stata avvertita in maniera sempre più crescente, con l'aumento della sopravvivenza dei malati di cancro, ed è stata accentuata dalla necessità di fornire un aiuto a un numero sempre maggiore di persone che devono convivere con una malattia così seria.

Si possono distinguere⁽¹²⁾, dal punto di vista della forma in cui viene fornito il supporto, due modelli di intervento ; 1) interventi individuali ; 2) interventi di gruppo. Entrambi possono essere effettuati sia da operatori sanitari sia da volontari o ex pazienti.

Gli stessi autori definiscono gli interventi educazionali e psicosociali quali “tentativi sistematici diretti ad influire sul comportamento di coping mediante strumenti educazionali o psicoterapeutici”. Gli obiettivi generali sono; la diminuzione dei sentimenti di alienazione e di disperazione tramite il confronto con altri pazienti ; la riduzione dell’ansia e dello stress relativi alla cura ; il superamento della mancanza di informazione ; l’incremento dell’adattamento alla malattia, del controllo personale e delle capacità di problem solving.

Gli interventi educazionali consistono in approcci direttivi, che hanno come principale obiettivo quello di dare informazioni ai pazienti e ai familiari sugli aspetti medici della malattia, diagnosi e cura, e sugli aspetti psicologici relativi al coping e agli stati affettivi.

Tali interventi possono essere puramente informativi, attraverso l’uso di diapositive, videocassette, depliant, opuscoli, oppure includere tecniche cognitive e di problem solving.

Gli interventi educazionali possono essere forniti da diverse figure operanti in ambito oncologico (psicologi, infermieri, medici, volontari, psichiatri, ex-pazienti).

Gli interventi psicoterapeutici

- l’intervento sulla crisi emotiva

L’incontro con la malattia genera un vissuto di morte, come un segnale anticipatore della morte, una sensazione di invasione, un sentimento di sconfitta vitale. All’inizio, la ferita è difficile da rimarginare. Prevale il rifiuto, la paura di vivere invece del desiderio di guarire. Manca l’energia perché la forza si disperde in disperazione. La malattia viene generalmente vissuta come un’esperienza di micro-lutto nel proprio corpo, è come se una parte di questo morisse. E ciò sembra ancora più evidente quando si è sottoposti a un intervento chirurgico che amputa, che toglie.

Un momento di crisi è “ normale ” ; ci si può aspettare in ogni individuo reazioni che variano in intensità, dallo stato di shock al momento della comunicazione della diagnosi, al sentimento di rabbia e di rifiuto della nuova situazione.

Tuttavia, alcune persone non riescono a superare questi momenti. Persistono i sintomi ansiosi e depressivi, aumenta il disagio emotivo.

Un intervento sulla crisi emotiva permette di mobilitare le risorse psicologiche, le risorse della vita. Si tratta di incoraggiare l’elaborazione del lutto, cioè di questa esperienza tragica, di questo morire in parte, il saper coesistere con la malattia e i suoi trattamenti è essenziale perché si possa riscoprire la vita, le parti

vitali di sé, cioè la voglia di continuare a vivere al posto della paura.

Questo tipo di approccio permette di innescare una reazione positiva.

- le psicoterapie cognitivo-comportamentali

La terapia comportamentale si basa sulla corretta analisi dei modelli di comportamento disadattativo, disturbante che il paziente mette in atto. Il terapeuta appronta quindi nuove esperienze di apprendimento. Questo tipo di approccio viene principalmente utilizzato in oncologia per il controllo del dolore, della nausea e del vomito anticipatori indotti dalle chemioterapie e nei disturbi ansiosi e del sonno per aumentare il senso di autocontrollo e di benessere.

La gamma delle tecniche utilizzate è ampia;

Tabella 2

- | |
|---|
| → la desensibilizzazione sistematica |
| → l'ipnosi |
| → il training-autogeno di Schultz (T.A.) (1921) |
| → la terapia immaginativa di Simonton e Simonton (1980) |
| → il biofeedback |
| → il rilassamento muscolare progressivo di Jacobson (PMRT) |

Le terapie cognitive sono derivate dalle concettualizzazioni che sottolineano l'importanza delle aspettative, dei pensieri, delle credenze e delle convinzioni dell'individuo nel determinare le condotte psicologiche e somatiche.

La terapia cognitiva è diversa dagli orientamenti terapeutici di tipo psicodinamico in quanto si concentra sui sintomi più evidenti, ponendo minor attenzione alle vicende storiche personali e ai movimenti inconsci dell'individuo.

L'approccio cognitivo viene spesso utilizzato nell'ambito dell'intervento sulla crisi: dal momento che il principale vissuto soggettivo di tale situazione è un profondo senso di impotenza, lo scopo più importante dell'intervento è quello di eliminare questa sensazione e di mettere il paziente in grado di provare un senso di maggior padronanza della situazione.

- le psicoterapie ad orientamento psico-dinamico, psicoanalitico individuali

L'evento-cancro non è sempre la principale causa della sofferenza ; ogni persona porta con sé quanto ha avuto dalla vita e in tutte c'è l'esigenza di aprire e guarire la ferita invisibile che era preesistente alla malattia. Consiste in un processo di tipo auto-conoscitivo che permette di rafforzare l'autostima, di riscoprire la forza interiore e il gusto di vivere, cambiando se stessi, ridefinendo il senso

della propria esistenza, riconciliandosi con se stessi e con la vita.

Il percorso psicoterapeutico va dal contesto evocativo della malattia, (contesto supportivo-espressivo), alla esplorazione dell'affettività profonda e dei conflitti personali, (contesto psicoterapeutico) ponendo un'attenzione particolare alla relazione transferale che si instaura progressivamente fra il paziente e il terapeuta. All'interno di una relazione terapeutica, in un clima sincero ed autentico, il paziente può sperimentare la sensazione che il suo dolore sia ascoltato, accolto e capito e ritrovare un senso di fiducia, fiducia nella possibilità di superare la sua sofferenza. La relazione terapeutica aiuta a riorganizzare la speranza.

Il paziente viene aiutato a ritrovare la « fiducia di base » che potrà utilizzare nella vita, a ritrovare la speranza che qualcosa di buono e di positivo può di nuovo succedere.

Tale terapia permette di trasformare un'esperienza che potrebbe evolversi in una disarmonia di tutta la persona, in un miglioramento ottimale del suo equilibrio

L'approccio psicoterapeutico psicoanalitico è più adeguato dopo la fine dei trattamenti oncologici perché consente l'esplorazione dell'affettività profonda, inconscia e l'esplorazione dei conflitti affettivi irrisolti.

- le psicoterapie ad orientamento psico-dinamico, psicoanalitico di gruppo

L'esperienza psicologica in un gruppo supportivo-espressivo offre ad ognuno l'accettazione e il sostegno che deriva dall'essere con gli altri che hanno gli stessi problemi; favorisce il senso di solidarietà; contrasta la solitudine e l'isolamento. Il gruppo rappresenta un contesto molto importante per apprendere strategie di comportamento utilizzate con successo dagli altri. Il paziente scopre che può usare la propria esperienza di malattia per dare e ricevere aiuto.

Il disagio, le paure e la paura del rifiuto che prova sono frequenti nelle persone che sono state colpite dal cancro e l'incontro con gli altri che avviene nel gruppo normalizza la percezione delle proprie reazioni. I pensieri e le emozioni che all'inizio sembravano terribili e strani, inabituali, sconvolgenti e spaventosi, si normalizzano, vengono capiti e possono essere più facilmente accettati. Nel gruppo i pazienti scoprono che le loro reazioni non sono una risposta normale e frequente a una situazione anomala. Il gruppo permette la normalizzazione delle reazioni, la comprensione delle proprie reazioni e diminuisce l'ansia, il senso di confusione.

Il gruppo offre il supporto sociale, importante fonte di modulazione nella gestione degli eventi stressanti e dolorosi della vita.

- i gruppi per i figli

Le reazioni dei figli sono diversificate soprattutto in relazione all'età, al sesso, alla fase di sviluppo psicologico, in base anche alla figura genitoriale colpita dalla malattia e in base al tipo di rapporto precedentemente instaurato con il genitore.

Non tutti i figli o bambini presentano disturbi emotivi quando un genitore si

ammala di cancro. Tuttavia è importante sapere cogliere i segnali che possono manifestare un disagio emotivo in un bambino, o in un adolescente.

Tabella 3

Sintomi e comportamenti che segnalano un disagio emotivo nei figli

→ **sentimento di isolamento, vissuto di solitudine, di abbandono**

→ **ansietà**

(crescente difficoltà nel separarsi della madre, agitazione)

→ **depressione**

(che si manifesta attraverso l'irritabilità, la rabbia, l'aggressività, gli incubi notturni, un disturbo del ritmo sonno/veglia, il calo dei risultati scolastici, una diminuzione della capacità di concentrazione, un'affaticabilità maggiore)

- L'uso della psicofarmacologia ansiolitica ed anti-depressiva in oncologia in associazione alle terapie psicologiche

La sintomatologia ansiosa e depressiva è frequente in oncologia.

Possiamo suddividere l'ansia in oncologia in:

- ansia acuta, correlabile ai problemi associati al cancro e ai suoi trattamenti;
- ansia cronica, quando il disturbo d'ansia precede alla diagnosi di cancro e tende ad esacerbarsi durante il trattamento oncologico, oppure quando il disturbo d'ansia, per motivi somatici o situazionali, tende a cronicizzarsi.

Nel paziente oncologico i sintomi di ansia e di depressione frequentemente coesistono. Tuttavia né l'ansia né la depressione tendono a manifestarsi con caratteristiche tali da poter configurare in un disturbo d'ansia o in un disturbo depressivo che soddisfi gli attuali criteri diagnostico-nosografici.

Il protrarsi dell'ansia reattiva e limitante può talora rappresentare una situazione che facilita lo sviluppo di uno stato depressivo susseguente.

Per quanto riguarda la sintomatologia depressiva, la deflessione del tono dell'umore sembra assumere caratteristiche più di tipo reattivo al peggioramento della qualità della vita dell'individuo, dovuto ai trattamenti.

In conclusione, con questa panoramica generale delle terapie possibili e adottabili nell'ambito psico-oncologico, possiamo affermare che molte problematiche ansiose e depressive in oncologia possono essere migliorate con un intervento integrato fra l'approccio psicologico e l'approccio psicofarmacologico mirato all'esclusiva risoluzione della sintomatologia.

QUANDO RICHIEDERE UNA CONSULENZA PSICOLOGICA ?

Alcuni quadri o sintomi che necessitano di un invio per una valutazione psicologica sono i seguenti :

Tabella 1

- sintomi psichiatrici
 - ansia, depressione, disturbi della sessualità attuali, antecedenti la comparsa della malattia o conseguenti ad essa,
 - tentato suicidio nella storia personale e/o rischio di suicidio attuale
- disturbi del comportamento o assunzione di comportamenti insoliti e inadeguati
- confusione mentale, agitazione psicomotoria, allucinazioni, deliri, delirium
- storia personale in cui sono registrati episodi di sofferenza psichica (inclusi i disturbi di personalità) per i quali il paziente è stato trattato o seguito da specialisti
- conflittualità tra paziente, famiglia e staff, con problemi di gestione da parte del personale
- altri motivi (disturbi relazionali, sintomi somatici sui quali è inserita la componente psicologica,...).

Riassunto

Abstract

Bibliografia

- 1 Holland J. NCCN practice guidelines for the management of psychosocial distress. *Oncology*. May 1999, pp113-146.
- 2 Morasso G, Costantini M, Baracco G, Borreani C, Capelli M. Assessing psychological distress in cancer patients : validation of a self-administrated questionnaire. *Oncology*. 1996 ; 53, pp 295-302.
- 3 Brédart A, Didier F, Fonzo D, Scaffidi E. Prevalenza di disturbi dell'adattamento e di disturbi maggiori in pazienti affetti da tumore in cura presso l'Istituto Europeo di Oncologia. *Quaderni di psichiatria pratica*. Anno III n.9- dicembre 1998, pp52-61.
- 4 Anfossi M, Merlano M. "Testa e collo". In Bellani M, Morasso G et all. *Psiconcologia*. Masson. 2002, pp371-375.
- 5 Crevenna R, Zettinig G, Keilani M, Posch M , Schmidinger M, Pirich C, Nuhr M, Wolzt M, Quittan M, Fialka-Moser V, Dudczak V. Quality of life in patients with non-metastatic differentiated thyroid cancer under thyroxine supplementation therapy. *Supportive Care in Cancer*. Sep 2003; Volume 11, Number 9, pp 597-603.
- 6 Schultz PN, Stava C, Vassilopoulou-Sellin R. Health profiles and quality of life of 518 survivors of thyroid cancer. *Head & Neck*. May 2003, Volume 25, (5):pp349-356.
- 7 Huan SM, Lee CH, Chien LY, Liu HE, Tai CJ. Postoperative quality of life among patients with thyroid cancer. *J Adv Nurs*. 2004 Sep;47 (5) : pp492-9.
- 8 Mendoza A, Shaffer B, Karakla D, Masson ME, Elkins D, Goffman TE. Quality of life with well-differentiated thyroid cancer: treatment toxicities and their reduction. *Thyroid*. 2004 Feb;14 (2) : pp133-40.
- 9 Tagay S, Herpertz S, Langkafel M, Erim Y, Bockisch A, Senf W, Gorges R. Health-related Quality of life, depression and anxiety in thyroid cancer patients. *Qual Life Res*. 2006 May; 15 (4) : pp695-703.
- 10 Shah Manish D, Witterick Ian J, Eski Spiro J, Pinto Ruxandra, Freeman JeremyL. Quality of life in patients undergoing thyroid surgery. *The Journal of Otolaryngology*. 2006; Volume 35, Number 4 : pp209-215.
- 11 Simon Kung Teresa A, Rummans Robert C, Colligan Matthew M et al. Association of optimism-pessimism with quality of life in patients with head and neck and thyroid cancers. *Mayo Clin Proc*. December 2006;81(12): pp1545-1552..
- 12 Massie MJ, Holland JC, Straker N. "Psychotherapeutic interventions" In Holland JC, Rowland JH (eds) *Handbook of Psycho-oncology*. Oxford University Press, New York, 1989, p455-469.

STORIA DELLA GHIANDOLA TIROIDE E DELLA SUA CHIRURGIA

G. Gandolfi, G.L. Fadda, S. Conticello

“Ognuno regge per un po’ la fiaccola e la passa dopo ad altri”
(Platone)

La storia della ghiandola tiroide e della sua chirurgia attrae per diverse motivazioni tra cui l’evoluzione scientifico-filosofica, le conoscenze anatomo-fisiologiche, le acquisizioni scientifiche e non ultimo il dubbio, la sofferenza, la passione medica.

Il progresso medico chirurgico coincide con quello della scienza medica in quanto da una concezione umorale della malattia si è passati ad una visione settorializzata della forma morbosa con una maggiore attenzione alla patologia d’organo ed oggi alla patologia della cellula e delle microstrutture molecolari.

Il progresso chirurgico in se stesso appare correlato da una parte all’approfondimento delle nozioni anatomo-fisiologiche, dall’altra allo sviluppo dell’antisepsi, dell’anestesia e alla evoluzione delle strumentazioni e dei materiali che hanno consentito di dare meno pericoli e più tranquillità nell’esecuzione degli atti chirurgici permettendo di evitare complicanze settiche e sofferenze umane fino all’exitus per shock da dolore.

La conoscenza anatomica delle strutture oggetto della chirurgia ha avuto inizio soltanto dall’epoca rinascimentale ed è per questo motivo che la chirurgia invasiva ha avuto uno sviluppo importante solamente a cominciare dalla fine del ‘700.

I progressi chirurgici hanno trovato un supporto irrinunciabile nell’interesse costante del Medico nei confronti del Paziente. Non trascurando l’interesse personale rappresentato anche dal desiderio del successo, si comprendono le dolorose rinunzie legate agli eventi negativi specie se, come nel caso della chirurgia tiroidea, si riteneva “ The extirpation of the thyroid gland for goiter typifies perhaps better than any other operation the supreme triumph of the surgeon’s art ”
(16 17)

L’analisi critica della propria casistica talora indiceva dolorose riflessioni tanto da imporre al chirurgo la capacità di rinunzia: i limiti legati all’emorragia intra e postoperatoria o alle complicanze postoperatorie, talvolta mortali, costringevano spesso il chirurgo a smettere la pratica di quell’intervento fino a suggerire ai Colleghi di sospendere gli atti chirurgici in grado di mettere a repentaglio la vita del paziente.

La chirurgia affonda le sue radici nell’antichità, epoca in cui la figura del

Medico era circondata da un alone di sacralità. In una tomba, risalente al 2500 a.C., situata nella città egiziana di Menphis, gli archeologi scoprirono la raffigurazione di un'operazione chirurgica compiuta da un sacerdote medico; gli egiziani, come d'altronde gli antichi babilonesi, ebrei e greci, ignoravano le basi dell'anatomia, causa una repulsione dell'uomo di allora di fronte alla pratica di sezionamento del corpo umano, limitandosi ad una piccola chirurgia quale la medicazione di ferite, la circoncisione e la castrazione⁽⁴³⁾.

Atti chirurgici sulla tiroide sono stati descritti prima dell'Ottocento, ma la storia della chirurgia tiroidea comincia in tale epoca perché in precedenza assai rari erano stati i tentativi chirurgici su tale organo per gli eventi negativi intra e post-operatori, fino alla morte. Si assiste da questo periodo ad una evoluzione della tecnica che si correla con le conoscenze di ordine anatomico e fisio-endocrinologico. Le motivazioni del mancato sviluppo della chirurgia tiroidea, in periodo antecedente, sono da ricercare nella mancanza di conoscenze anatomiche, nello scarso dominio degli eventi emorragici, nella mancanza del controllo infettivo postoperatorio e nella carenza di mezzi finalizzati alla attenuazione del dolore.

Pur risalendo addirittura al 2700 a.C., in Cina, la prima menzione della principale patologia della tiroide, il gozzo, si deve a Celso, medico dell'epoca di Augusto, la descrizione nel testo "De re medica" di una escissione chirurgica di un gozzo, operazione particolarmente coraggiosa per i tempi. Plinio il Vecchio⁽²³⁻⁷⁹⁾, scrittore dello stesso periodo, riportò la tesi che i pazienti affetti da gozzo potevano guarire a contatto della mano di persona deceduta in giovane età oppure, secondo altre opinioni, che era sufficiente toccare l'organo con la mano sinistra di un morto, purchè fosse persona del medesimo sesso. Per questo Autore il gozzo esisteva nell'uomo e nel maiale⁽³²⁾.

Lo studio dell'anatomia venne approfondito successivamente con Galeno (130-200), il quale, grazie a studi di dissezione praticati solo su animali -scimmie e maiali - fece la descrizione della tiroide nel testo "De Voce".

Viene attribuito ad Abdul Kelebis Abis (500 d.C.), medico di Bagdad, un intervento chirurgico di asportazione della ghiandola, intervento riuscito nonostante l'emorragia postoperatoria; tale successo appare particolarmente rimarchevole se rapportato all'abitudine dell'epoca di trattare la forma morbosa con l'applicazione di sangue di rospo o con la percussione della massa mediante l'utilizzo della mano di un cadavere⁽⁴⁴⁾.

Abdul Kassim, medico arabo del X e XI secolo, conosceva la chirurgia del gozzo che, denominato "botium", nel Medioevo veniva curato con l'imposizione della mano di un Re o in modo più radicale attraverso l'uso dei setoni. Secondo Guj la metodica dei setoni veniva fatta risalire all'epoca di Celso per continuare poi successivamente fino al Medioevo: attraverso una piccola incisione veniva inserita una benda di lino che provocava una violenta e rapida reazione di tipo infettivo con la successiva eliminazione della cisti tiroidea in un periodo compreso tra le sei e le otto settimane⁽³²⁾.

La scuola di Salerno, nel periodo compreso tra il IX e XII secolo, fu uno dei



Caspar Bartholinus (1585-1629). Frontespizio del suo trattato anatomico.

primi riferimenti laici nell'ambito del Medioevo Cristiano ed in quell'ambito vennero compilate opere scritte sulle principali norme chirurgiche: Ruggero da Frugardo si distinse per la sua originalità in particolare per l'utilizzazione del setone nella chirurgia del gozzo, per le suture delle lesioni intestinali con seta e ago sottile e per la pratica dei drenaggi con cannelli di sambuco nelle ferite profonde. Il testo di chirurgia da lui compilato, denominato Rogerina, si rivelò come il testo di maggior successo presso le varie scuole europee. La tecnica chirurgica proposta dalla Scuola di Salerno suggerì l'inserimento di fili di seta nella massa tiroidea mediante ferri roventi utilizzati come specilli ad angolo retto; la neoformazione veniva poi afferrata con un gancio e dopo dissezione della cute dalla massa si procedeva alla sezione chirurgica della superficie del gozzo. In questo intervento era prevista la rimozione del gozzo con la sua capsula mediante rimozione con un dito e l'utilizzazione di legacci per la legatura di gozzi pedunculati. Tali procedure diminuivano talvolta le dimensioni del gozzo, ma l'emorragia o la setticemia riducevano la sopravvivenza dei pazienti ⁽¹⁾.

La ricerca scientifica assunse una chiara prevalenza rispetto all'approccio

filosofico grazie a quel movimento culturale originatosi nel Rinascimento e sviluppatosi successivamente nel Seicento epoca in cui trionfava in Europa un'ampia libertà di pensiero con Newton, Copernico e Galilei protagonisti di una rivoluzione del sistema aristotelico-tolemaico. Galileo Galilei iniziò quel metodo della obiettivazione dell'indagine clinica grazie alla standardizzazione del metodo sperimentale; grande importanza nel campo della indagine clinica assunse l'utilizzazione del microscopio, strumento grazie al quale si poteva indagare l'istopatologia di un organo ⁽⁹⁾.

L'anatomia della ghiandola tiroidea non fu compresa fino al Rinascimento, allorché Leonardo da Vinci la disegnò come composta da due ghiandole di aspetto globulare con funzione di riempimento degli spazi vuoti del collo. Altri suggeriranno un ruolo di lubrificazione del collo o un ruolo estetico. Parry, individuando la vascolarizzazione della ghiandola tiroidea, ritenne che essa rappresentasse una spugna per il sangue al fine di proteggere il cervello da improvvisi aumenti di flusso sanguigno provenienti dal cuore ^{(35) (39)}.

Dobbiamo risalire agli studi di Vesalio (1515-1564) del 1543 e di Giulio Casserio (1561-1616) per sistematizzare la codificazione della ghiandola descritta come un organo singolo composto da due porzioni e non provvisto di un dotto escretore. A Bartolomeo Eustachius (1520-1575) dobbiamo la denominazione di "glandula laringea" e la definizione con il termine "istmo" della parte che unisce i due lobi ⁽³⁵⁾.

Attributi funzionali diversi furono dati alla tiroide nel secolo XVII° da diversi AA. ⁽³⁵⁾; in particolare : Tomas Wharton (1610 - 1673) fece delle osservazioni anatomiche sulla tiroide ed anche di tipo estetico sottolineando che la ghiandola riempiva gli spazi vuoti del collo rendendolo più rotondeggiante e bello, in particolare nel sesso femminile; William Cowper (1666-1709) le attribuì maggiore funzione clinica e ritenne che avesse una funzione simile a quella del timo, da lui ritenuto una ghiandola linfatica per la regione superiore del collo; G. Vercelloni di Asti, nel 1711, sostenne la tesi che tale ghiandola fosse ricettacolo di vermi, le cui uova si mischiavano alla linfa e quindi passavano attraverso i dotti nell'esofago.

Morgagni (1682 – 1771) scoprì le vescicole e la colloide della ghiandola tiroide. Egli ed Altri credevano che la tiroide avesse un dotto che si apriva "into the trachea-artery" o nella faringe o nel forame cieco della lingua. Questa tesi anticipa le conoscenze embriologiche sull'origine faringea della tiroide tra il secondo ed il terzo arco faringeo e fa ritenere possibile la diretta osservazione del lobo piramidale o della persistenza del dotto tireoglosso.

Il testo "De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis", pubblicato da Morgagni nel 1761 deve essere considerato come l'atto di fondazione della "patologia d'organo": per diversi decenni, tuttavia, i suoi insegnamenti non ebbero riscontro presso altri colleghi, in quanto visioni sistemiche e vitalistiche continuavano ad essere riferimenti culturali per medici e chirurghi almeno fino agli inizi dell'Ottocento, epoca in cui grazie alle nuove teorie chimiche e fisiche, la... "Medicina uscì dalle incertezze e si consegnò alla nuova lezione della clini-

ca”; se nei secoli precedenti lo squilibrio degli umori o delle forze vitali condizionavano il concetto di malattia, essa viceversa in questa epoca comincia ad essere vista localizzata negli organi, rafforzando così la possibilità di intervenire con la chirurgia per riparare o eliminare la patologia dell’organo ⁽¹⁾.

Dopo le ulteriori precisazioni anatomiche di De Lalouette (1711 – 1792), nel 1760, Desault (1738-1795) inventò una tecnica di emitiroidectomia; suggerì di effettuare l’emostasi praticando innanzitutto la legatura dei due peduncoli superiore ed inferiore e di avvicinare infine i margini della cute con una benda, senza sutura chirurgica. Desault, evitando una asportazione in completo attraverso una legatura “en masse” della neoformazione, sembra avere potuto praticare per primo un’operazione di disseccamento e asportazione di porzioni di ghiandola intimamente aderenti alla trachea ⁽¹⁶⁾.

Nel 1779 Broca segnalò un successo terapeutico ed un decesso effettuando una legatura sulla massa della ghiandola ,mentre Moreau -1786- praticava la legatura “en masse” quando non poteva farne a meno ⁽¹⁶⁾.

Seguendo Desault, G.Dupujtren,nel 1808,esegui la prima tiroidectomia anche se la paziente morì per shock e non per problemi di emorragia ⁽¹⁶⁾.

Nel 1828 Green praticò la prima lobectomia tiroidea destra a cui seguì il decesso per infezione, quindici giorni dopo ⁽³²⁾.

Nel 1850 l’Accademia di Medicina francese bloccò gli interventi sul gozzo a causa dell’alta mortalità - 40% -, facendo supporre con tale blocco la fine della chirurgia del gozzo. In realtà la patologia stessa portava a volte soffocamento ed era causa di mortalità ⁽³²⁾.

Il chirurgo Johann Hedenus di Dresda, ebbe molta fortuna, avendo operato con successo sei casi di gozzi ostruttivi ⁽²⁸⁾.

Nel decennio successivo al 1850 cominciarono a codificarsi varie proposte di incisioni longitudinali, oblique a forma di epsilon, a cui seguiva una dissezione per via smussa; il limite immediato intraoperatorio era rappresentato dall’insufficiente controllo dell’emorragia a cui spesso seguiva la pratica del salasso ⁽⁴⁴⁾.

La scoperta dello iodio da parte di Bernard Courtois nel 1811 nelle alghe marine bruciate, lo studio dei suoi effetti terapeutici nel 1820 da parte di Johann Straub e di François Coindet, suggerirono di standardizzare l’ utilizzazione dello iodio preoperatorio al fine di ridurre la grandezza e la vascolarizzazione dei gozzi, diminuendo così i rischi operatori. L’impiego dello iodio rappresentò una pietra miliare nell’ approccio terapeutico al problema del gozzo ^(28 44).

Nel 1830, R. Graves e K. Von Basedow descrivono il gozzo tossico diffuso sindrome caratterizzata da gozzo, esoftalmo e palpitazione ^(14 41)

Nel 1846, venne introdotta l’anestesia eterea da parte di W. Morton e Warren e nel 1847 di quella cloroformica da parte di Simpson. Il primo chirurgo che praticò una tiroidectomia in anestesia totale fu nel 1849 Nikolai Pirogoff chirurgo dello Zar ^{(16) (39) (42)}.

Nonostante i progressi legati al perfezionarsi delle tecniche chirurgiche e all’introduzione dell’anestesia, gli interventi erano ancora nel 1860 estremamente condizionati dall’elevata incidenza della mortalità correlata alle infezioni post-

operatorie, per cui si ritenne opportuno migliorare le condizioni igieniche nei reparti ospedalieri.

Joseph Lister, del reparto chirurgico della Glasgow Infirmary, interessato a diminuire la mortalità post-operatoria, venne a conoscenza nel 1861 delle opere di Pasteur, il quale aveva osservato che il batterio era l'agente eziologico dell'infezione e non il sottoprodotto dell'infezione stessa e della fermentazione delle sostanze, in particolare nei riguardi delle piaghe. Lister a scopo antibatterico utilizzò delle fasciature imbevute di acido fenico, osservando come tale metodica da una parte evitava l'infezione, mentre dall'altra favoriva una rapida cicatrizzazione delle piaghe. Nel 1871 lo stesso Lister propose con successo la nebulizzazione di acido fenico sulle mani, e sugli strumenti chirurgici e nell'aria ottenendo straordinari risultati sull'antisepsi. Anche gli strumenti chirurgici, il materiale utilizzato per la legatura delle arterie, le compresse e le garze subivano un processo di sterilizzazione, secondo gli insegnamenti di Pasteur, attraverso un passaggio ad una temperatura superiore ai 100 gradi o attraverso il metodo dell'ebollizione. Se Lister fu un pioniere dell'antisepsi, Félix Terrier (1837-1908) fu il chirurgo che codificò le regole della chirurgia asettica ⁽³⁷⁾ ⁽³⁸⁾.

Czerny (1842-1916), grazie alla antisepsi e alla asepsi, trasformò un'operazione rischiosa in una procedura di routine.

Luton effettuò nel 1867 le iniezioni interstiziali di soluzione di tintura di iodio e tale metodica diede nella maggior parte dei casi buoni risultati senza complicanze suppurative. Lo stesso trattamento risultava perfettamente innocuo per le donne in stato di gravidanza e per le nutrici.

Le iniezioni interstiziali, praticate grazie all'utilizzazione della siringa di Pravaz, ebbero strenui difensori quali Morell-Mackenzie (1838-1892) a Londra, Billroth a Vienna, Schwalbe a Zurigo.

Prima del 1867 Alquié praticava delle iniezioni di percloride di ferro e Bouchafort delle iniezioni iodate, ma i loro studi mancavano di sistematicità.

Anche Sir P. H. Watson (1832 – 1907) viene citato nel 1874 come uno dei pionieri della tiroidectomia .

Nel 1880 Rhen praticò la prima tiroidectomia per gozzo esoftalmico.

Nel 1884 Morell-Mackenzie a Londra, abbandonò i setoni per le iniezioni interstiziali di Luton, ed in alcuni casi trafisse i suoi pazienti con delle frecce caustiche dette di Maison-Neuve. Dopo l'anestesia superficiale una cannula grande quanto un pollice veniva infilata nella parte profonda del gozzo e attraverso essa una freccia con una parte di cloruro di zinco e una o due parti di farina. Di solito si formava un ascesso che doveva essere inciso ⁽³²⁾.

In Italia il pioniere della chirurgia del gozzo fu Porta, Cattedratico di Clinica chirurgica ed Operazioni nell'Ateneo lombardo che descrisse nel 1849, nel trattato delle malattie e delle operazioni della ghiandola tiroidea, la sua tecnica di enucleazione intracapsulare dello struma cistico al posto dell'estirpazione del gozzo, pratica chirurgica particolarmente violenta, pericolosa ed addirittura inutile a fini di radicalità. Al riguardo, successivamente, Kocher nel 1889 sottolineò i rischi dell'estirpazione del gozzo facendo riferimento alle motivazioni tecniche

chirurgiche, senza sfiorare l'argomento dei rischi funzionali legati all'asportazione della ghiandola stessa ^(6 7).

Il problema del controllo dell'emorragia intra e post-operatoria e quella della setticemia assumevano al tempo una priorità straordinaria.

Una grande figura della chirurgia della tiroide fu Albert Theodor Billroth (1829 – 1894), che effettuò venti interventi di tiroidectomia durante i sei anni in cui diresse la Cattedra di chirurgia presso l'Università di Zurigo. Il famoso chirurgo a causa della alta mortalità (40%), correlata a problemi di emorragia intraoperatoria e a setticemia post-operatoria, e da lui considerata disastrosa, fu indotto a non eseguire per circa un decennio la chirurgia tiroidea, che riprese, grazie all'avvento dell'antisepsi, dopo il 1876. La metodologia operatoria di Billroth proponeva la separazione del muscolo sterno-cleido-mastoideo, l'incisione ed il drenaggio delle cisti tiroidee. Il problema dell'emostasi venne superato dalla legatura delle arterie, l'utilizzo di aghi atraumatici e di un antiemorragico vegetale indiano, il punghawar djambi. Egli fu il chirurgo di maggior esperienza sulla chirurgia tiroidea, pubblicò un testo fondamentale, "Patologia e terapia chirurgi-



ca generale", e proseguì il suo insegnamento universitario presso l'Università di Vienna ^(36 39).

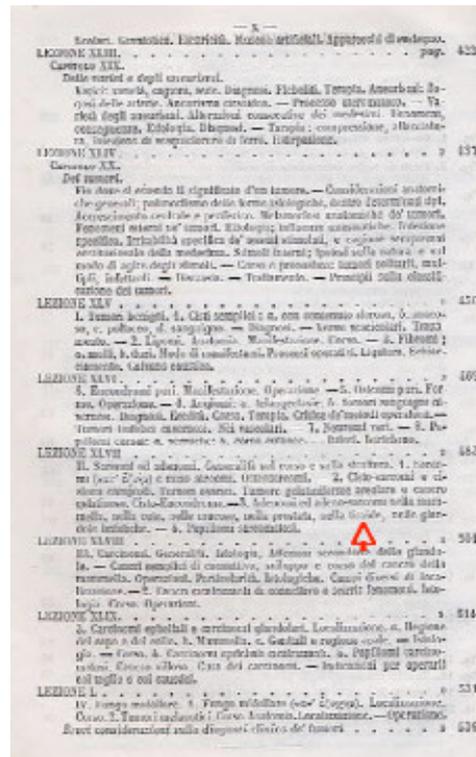
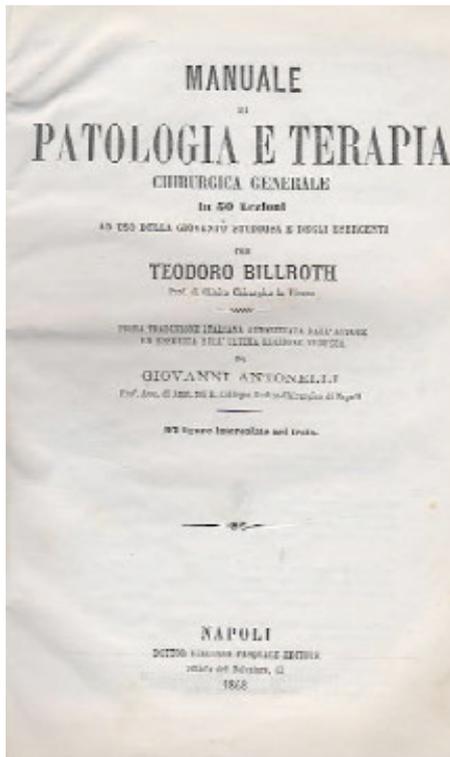
Albert Theodor Billroth (1829-1894)

Dal Manuale di T. Billroth, traduzione italiana nel 1868 di Giovanni Antonelli, desideriamo riportare quanto segue : "Contro il morbo del gozzo si adoperano ordinariamente i preparati di jodo, i quali non pertanto dispiegano una

reale efficacia soltanto nel primo sviluppo del male. Posteriormente essi giovan quanto nulla sebbene si adoperino tanto internamente che esternamente poiché non si posseggono altri mezzi. L'estirpazione della tiroide ipertrofica e de' grandi tumori di questa ghiandola è molto pericolosa e mena spessissimo a sollecita morte, in seguito di emorragie o delle vaste distruzioni che accompagnano l'operazione. Cosicché si può solo pensare alla estirpazione di piccoli e mobili gozzi in individui giovani. Non pertanto anche queste operazioni sono talvolta pericolose e vi è uopo di una certa esperienza per saper decidere quali tumori possano essere asportati o no. In generale io vi pongo in guardia dal volere eseguire le estirpazione di un gozzo per sole ragioni cosmetiche..."⁽⁵⁾

La chirurgia in generale e quella tiroidea in particolare, a questo punto della evoluzione storica, hanno le basi per una moderna chirurgia: conoscenze anatomiche, possibile dominio dell'emorragia, mezzi idonei per il controllo del dolore ed infine l'attuazione di quei presidi terapeutici finalizzati alla prevenzione o alla eliminazione dell'infezione post-operatoria⁽⁴³⁾.

Il maestro della chirurgia tiroidea è ritenuto Theodor Emil Kocher (1841-1917); questi, dopo la laurea all'Università di Berna, effettuò una serie di viaggi a Glasgow, dove fu interessato dal lavoro mirato all'antisepsi di Lister, a Parigi, dove ebbe modo di incontrare Pasteur e Verneuil, ed infine a Zurigo, dove



ta un lacello o pure si adoperava uno scissorino.

Giungiamo adesso agli adenomi delle glandole sanguigne, tra i quali vorrem prendere primieramente in considerazione quelli della tiroide, compresi in generale sotto il vocabolo gozzo. In quanto ai rapporti anatomici di questi neoplasmi col corpo della glandola dobbiam dire che talvolta vi è una diffusa tumefazione di uno ed entrambi i lobi della tiroide, altra volta invece vi sono tumori con distinti contorni inseriti nella glandola, la quale può restare normale o subire una piccola ipertrofia. Se noi escludiamo le semplici cisti della tiroide antecedentemente accennate, cioè la così detta struma cistica, la maggior parte delle forme rimanenti di gozzo appartengono ai puri

496

adenomi o ai cisto-adenomi. Nel caso che il tessuto di questi tumori, il quale subisce una di quelle o tutte le modificazioni a cui sono suscettibili le cellule per altre metamorfosi l'aspetto primitivo del tumore può cangiarsi di molto. I tumori della tiroide (i quali sviluppano solitarii o molteplici, talora nella parte media e talora in ambo i lati del collo) possono raggiungere un volume considerevole, comprimere notevolmente la trachea ed uccidere per asfissia. Molto più raramente un sillatto pericoloso sviluppo vien raggiunto dalla ipertrofia bilaterale della glandola. — La malattia del gozzo è singolare precipuamente per la sua natura endemica, essendo segnatamente i montanari quelli che ne sono affetti; si osserva in Harz, in Turingia, nelle montagne della Slesia e della Boemia, nelle Alpi, sebbene non con la medesima frequenza in tutti questi paesi. Alcune vallate della Svizzera ne sono affatto esenti. Come cagioni di sviluppo delle arterie afferenti. — Contro il morbo del gozzo si adoperano ordinariamente i preparati di jodo, i quali non pertanto dispiegano una reale efficacia soltanto nel primo sviluppo del male. Posteriormente essi giovan quanto nulla, sebbene si adoperino tanto internamente che esternamente poichè non si possono seggono altri mezzi. L'estirpazione della tiroide ipertrofica e de' grandi tumori

— 497 —

di questa glandola è molto pericolosa e mena spessissimo a sollecita morte, in seguito di emorragie o delle vaste distruzioni che accompagnano l'operazione. Cosicchè si può solo pensare alla estirpazione dei piccoli e mobili gozzi in individui giovani. Non pertanto anche queste operazioni son talvolta pericolose e vi è uopo di una certa esperienza per saper decidere quali tumori possano essere estirpati senza pericolo e quali no. In generale io vi pongo in guardia dal volere eseguire l'estirpazione di un gozzo per sole ragioni cosmetiche. Se poi ci minacciasse il pericolo di una soffocazione allora saremo costretti ad eseguire anche le operazioni di più dubbio risultato. Le migliori speranze di risultato le abbiamo nel tumore cistico.

— 497 —

di questa glandola è molto pericolosa e mena spessissimo a sollecita morte, in seguito di emorragie o delle vaste distruzioni che accompagnano l'operazione. Cosicchè si può solo pensare alla estirpazione dei piccoli e mobili gozzi in individui giovani. Non pertanto anche queste operazioni son talvolta pericolose e vi è uopo di una certa esperienza per saper decidere quali tumori possano essere estirpati senza pericolo e quali no. In generale io vi pongo in guardia dal volere eseguire l'estirpazione di un gozzo per sole ragioni cosmetiche. Se poi ci minacciasse il pericolo di una soffocazione allora saremo costretti ad eseguire anche le operazioni di più dubbio risultato. Le migliori speranze di risultato le abbiamo nel tumore cistico. possono estirpare senza difficoltà e senza pericoli. Anche le più piccole operazioni di questa natura debbono eseguirsi con massima circospezione, principalmente per frenare le emorragie arteriose e venose, passando il filo intorno a questi vasi pria di praticarne la recisione. E preferibile, emulcando il tumore dalla sua capsula, di servirsi piuttosto delle dita, di una spatola, di una sonda cava o di altri ottusi istrumenti, anzichè lavorar molto col bistori o con le cesoie. — Della operazione dei gozzi cistici abbiam già tenuto parola antecedentemente.

operava Billroth. Effettuò la sua prima tiroidectomia il 30 maggio 1872; primo chirurgo ad essere insignito del premio Nobel nel 1909, praticò cento interventi di tiroidectomia di cui trenta totali nel periodo compreso tra il 1872 e il 1883, eseguendo preliminarmente la legatura di arterie e vene tiroidee e riducendo la mortalità al 13%.



Theodor Emil Kocher (1841-1917)

Nel 1883 in un suo famoso articolo “*Über Kropfexstirpation und ihre folgen*”, presentò i casi di cachessia tireopriva e descrisse con grande particolarità la vascolarizzazione della ghiandola tiroidea sottolineando l’importanza di una attenta dissezione dei piani anatomici e di una rigorosa emostasi al fine di ridurre i rischi a carico del ricorrente. Nello stesso periodo Kocher sottoponendo al controllo 18 dei 34 pazienti già sottoposti a tiroidectomia totale stigmatizzò la presenza in 16 casi di cachessia strumipriva, ovvero l’ipo-atiroidismo, non compensabile in quel tempo con farmaci sostitutivi ormonali. I gravi esiti funzionali osservati produssero su di lui, profondamente religioso, una crisi di coscienza così profonda da spingerlo ad invitare i suoi Colleghi al Congresso di chirurgia di Berlino ad astenersi dalla rimozione totale della tiroide. Dopo il 1883 intraprende la via della tecnica intracapsulare, una chirurgia “fisiologica” in assenza di una opoterapia adeguata, di fatto una enucleo-resezione più o meno estesa, se non in ultima analisi una semplice enucleazione detta “*evidement di Kocher*”, che per il difficile controllo dell’emostasi, gli fece progettare pinze emostatiche, utilizzate per demarcare il parenchima sano dal gozzo, “*corona di Kocher*”; rese così l’atto chirurgico più sicuro. Nell’epoca di Kocher il gozzo presentava in Svizzera caratteri di endemicità, arrivando a superare il 90% di scolari nella sola

città di Berna. Egli effettuò oltre 7000 interventi di tiroidectomia nel corso della sua attività professionale, ponendo particolare attenzione all'emostasi, introducendo il concetto della legatura delle arterie tiroidee inferiori, dominando il rischio di emorragia intraoperatoria e concedendo importanza al problema dell'antisepsi. La mortalità nel 1898 si attestò sullo 0,2% dei casi abbattendo il precedente tasso di mortalità del 12,6%. Kocher, chirurgo ordinato, oltre ad un accurato controllo dell'emostasi, tendeva ad operare rimuovendo attentamente l'intera capsula tiroidea evitando di danneggiare la porzione esterna della capsula tiroidea, mentre Billroth prediligeva una tecnica più rapida e quindi meno precisa che talvolta traumatizzava le paratiroidi e faceva persistere residui di tiroide⁽¹⁶⁾.

Nel 1895 emerse, grazie a Kohn, il problema delle paratiroidi: egli le descrisse come "corpi epiteliali" collegati alla struttura tiroidea con l'intento di evitare che queste venissero associate e confuse da un punto di vista anatomico e funzionale alla stessa ghiandola tiroide.

Risale tuttavia al 1863 la prima descrizione di queste ghiandole paratiroidi nell'uomo ed il merito di tale scoperta deve essere ascritto a Virchow (1821-1902); sull'animale, invece il loro reperimento spetta al chirurgo inglese Sir Richard Howen che le osservò durante un'autopsia su un rinoceronte. Ivar Victor Sandström individuò le due paratiroidi sui due lati del collo umano riscontrandole in 43 pazienti su 50 esaminati. Nel 1880 Anton Wölfler, primo assistente di Billroth e futuro professore di chirurgia a Graz ed a Praga osservò delle aree di tessuto giovane ricco di collagene descritte come paratiroidi intratiroidee (35). Questo autore aveva attribuito la crisi tetanica osservata nei soggetti tiroidectomizzati da Billroth ad iperemia del cervello.



Ivar Victor Sandstrom (1832-1889)

Diversi studiosi quali Gley (1857-1930) e Cristiani analizzarono e descrissero la presenza di paratiroidi in animali quali il coniglio, il topo, il cane, la pecora ed i piccioni; in particolare Gley osservò che l'asportazione delle paratiroidi determinava lo sviluppo del tetano⁽¹³⁾; tale affermazione trovò conferma nei lavori degli italiani G. Vassali e F. Generali⁽⁴⁴⁾.

Chantemesse (1851-1919) e Marie confermarono la descrizione delle paratiroidi nell'uomo fatta da Sandström, precisando la presenza di più ghiandole vicine all'arteria tiroidea inferiore e soltato una paratiroide sopra.

Il concetto di autonomia anatomica e funzionale rispetto alla tiroide, espresso per la prima volta da Kohn, fu ribadito da Welch nel 1898⁽³⁵⁾.

Nel 1904 Ashkanazy descrisse le modificazioni ossee dell'osteite fibrocistica di Recklinghausen in un paziente con neoplasia delle paratiroidi. L'associazione patologica fra disturbi delle paratiroidi e forme morbose renali croniche venne descritta nel 1934 da Albright. Il primo intervento chirurgico di asportazione delle paratiroidi fu effettuato da Felix Mandel a Vienna nel 1925.

Presso il Massachusset General Hospital negli Stati Uniti venne eseguito nel 1926 un intervento su un certo capitano Charles E. Martel, il quale sopravvisse a sette operazioni prima che l'adenoma fosse completamente asportato dal mediastino nell'anno 1932^(26,40).

W. Halsted (1852 - 1922) ebbe il merito di diffondere in America la filosofia chirurgica e i precetti chirurgici di meticolosità nella dissezione e di rigore nella sepsi portate avanti dal maestro Kocher. Pubblicò nel 1920 "the operative story of goiter". Descrivendo il rivoluzionario lavoro di Billroth e Kocher. Nominato Professore di chirurgia al John Hopkins hospital fu maestro di numerosi chirurghi tra cui F. Lahey e G. Crile e diede inizio con C. Mayo ad una scuola chirurgica difficilmente superabile per le innovazioni apportate.

Il successivo progresso chirurgico è merito di F. Lahey che volgarizzò la necessità di preparare il ricorrente evitando così di lederlo e smentendo che la sola manipolazione potesse danneggiarlo.

La sua tecnica chirurgica pubblicata negli anni Trenta, nonostante la notevole riduzione di lesioni a carico del nervo ricorrente (dal 3% allo 0.3%), non ebbe facile accoglienza anzi detrattori importanti tra i quali Crile negli USA, cui dobbiamo la tecnica dello svuotamento radicale del collo (1905) e Moure in Europa; in particolare il primo sosteneva che il nervo laringeo è danneggiato allo stesso modo del cervello e del midollo, mentre il secondo che il nervo è tanto fragile che talvolta la sola osservazione può portare alla paralisi.

I primi decenni del Novecento sono periodi assai fertili dato che nel 1915 venne isolato da Kendall da un idrolisato di tireoglobulina la tiroxina, uno dei principi attivi della ghiandola; la frase di Kendal sintetizza l'importanza della sostanza: "pensare che ai soli 0,2 g prodotti dalla tiroide in un anno è condizionato il fatto che un individuo sia una persona normale o un imbecille". Dopo circa dieci anni, nel 1926, definita la formula di struttura, la tiroxina venne sin-

tetizzata in laboratorio da Harrington. Nello stesso periodo Marine e Lehnard dimostrarono che l'aggiunta alla dieta giornaliera del sale iodato consentiva di ridurre l'incidenza del gozzo ^(6 7).

Nel momento in cui l'intervento di tiroidectomia divenne una pratica chirurgica sicura grazie al miglioramento delle tecniche chirurgiche, della strumentazione, dell'antisepsi e delle metodiche anestesiolgiche, l'attenzione venne focalizzata sulla prevenzione di possibili danni ai nervi laringei ricorrenti e nell'evitare danneggiamenti o rimozione accidentali delle ghiandole paratiroidi.

Galeno nel II secolo dimostrò come la sezione del nervo ricorrente, intorno all'aorta a sinistra ed intorno alla succlavia a destra, in vari animali danneggiasse seriamente la fonazione; descrisse inoltre accuratamente il nervo ricorrente che si ramificava all'interno della laringe al fine di innervare i muscoli intrinseci della stessa e che inviava un ramo sensitivo ad anastomizzarsi con il nervo laringeo superiore.

Le scoperte di Galeno sono state confermate da diversi Autori su animali e da Dedo, Clerf e Suehs anche sull'uomo ⁽²⁰⁾. Nell'anno 1842 Laget e Luscka osservarono che la sezione del nervo ricorrente nel cane provocava l'immobilità delle corde stesse.

Gli studi sulla funzionalità delle corde vocali, campo d'azione proprio della specialità otorinolaringoiatrica, ebbero grande risalto nel 1854 epoca in cui la laringologia ricevette grande impulso grazie all'idea di un maestro di musica e cantante M. Garcia; questi fu fortemente interessato alla visualizzazione delle proprie corde vocali, grazie all'utilizzazione di uno specchietto laringeo che venne ottimizzato in campo clinico da Turk (1857) e Czermack (1858) ^(9 15).

I procedimenti chirurgici del tempo erano basati sul principio della dissezione intracapsulare con la dissezione minima dei nervi laringei ricorrenti e mantenendo l'afflusso di sangue alle ghiandole paratiroidi. Fu merito di Halsted l'aver descritto per primo la tecnica di dissezione capsulare riconoscendo l'importanza dell'arteria tiroidea inferiore nella irrorazione alle ghiandole paratiroidi. La tecnica da lui descritta prevedeva un metodo di ultradissezione evitando il danno alla vascolarizzazione della paratiroide grazie alla legatura dei rami terminali della arteria tiroidea inferiore adiacente alla capsula tiroide. Diversi chirurghi tra i quali Kocher, Billroth e Joll cercarono di evitare di danneggiare i nervi ricorrenti effettuando una dissezione del tessuto lontano dagli stessi, viceversa, Bier preferiva la loro esposizione (Bliss et al., 2000)

Kocher prima del 1883 non praticava in realtà una tiroidectomia totale extracapsulare, tecnica che suggeriva la preparazione del nervo ricorrente nel suo decorso fino al punto in cui questo nervo penetra in laringe. Nel suo Manuale-Atlante di medicina operatoria nel 1889, lo stesso Autore sosteneva la possibilità assai frequente di lesione del nervo ricorrente durante il tempo chirurgico di isolamento del margine posteriore del gozzo dalla trachea e consigliava di sezionare lo struma in modo parallelo alla trachea, dopo aver effettuato la legatura dei piccoli vasi, metodica che consente di conservare una porzione posteriore del tessuto tiroideo in modo da proteggere il nervo ricorrente.

Per quanto concerne invece il trattamento della branca esterna del nervo laringeo superiore, solo nel 1937 Coller e Boyden modificarono l'approccio al polo superiore con la legatura individuale dei rami dell'arteria tiroidea superiore nello spazio compreso tra il polo superiore ed il muscolo cricotiroideo (Coller e Boyden, 1937).

Lahey fin dal 1929 insistette sulla assoluta necessità di isolamento del nervo ricorrente nel suo decorso anatomico cervicale, illustrando tale tecnica in pubblicazioni apparse negli anni 30-40 su *Surgery, Gynecology and Obstetrics*; al fine di rafforzare la convinzione della bontà della tecnica proposta rivelò che nella casistica personale di 3400 interventi, compiuti nel periodo 1935 – 1937, l'incidenza di lesione ricorrentiali si ridusse dal 3 % al solo 0.30 %.

Col trascorrere del tempo la scoperta di farmaci antitiroidei di sintesi e l'applicazione clinica di isotopi radioattivi orientarono in modo assai diversificato l'approccio chirurgico al morbo di Basedow ed, in generale, a tutta la patologia tiroidea. Il primo isotopo radioattivo dello iodio, denominato iodio 128 fu scoperto nell'anno 1934 dal fisico Enrico Fermi (1901-1954) il quale venne insignito del premio Nobel nel 1938, mentre Emilio Segrè (1905-1989) individuò nel 1937, nella città di Palermo il tecnezio 99, senza sospettare i futuri impieghi dei radioisotopi in medicina a partire dagli anni Sessanta ^(6 7).

Negli anni quaranta viene osservato che lo Iodio 131 si fissa sulla ghiandola tiroidea documentando così la caratteristica di marcatore organo specifico; nel 1942 vengono riferiti i primi risultati ottenuti in pazienti affetti da ipertiroidismo o da carcinomi della tiroide trattati con radioterapia metabolica.

Vengono impiegati da Astwood gli antitiroidei di sintesi; fu introdotta la scintigrafia tiroidea grazie alla disponibilità dello iodio radioattivo e all'uso di scanner adeguati da parte di Cassen nel 1951.

In ambito italiano, Giulio Cesare Dogliotti, parlando su "Le sindromi mediastiniche" alla adunanza della Società Italiana di Chirurgia, nel 1947, fece presente che i gozzi retrosternali fossero, nella grande maggioranza dei casi, aggredibili per via cervicale; Valdoni e Tonelli, al Cinquantanovesimo Congresso della Società suddetta approfondirono l'argomento in una relazione assai ampia su "I gozzi endotoracici" suggerendo una nuova ed interessante classificazione di tipo anatomo-topografico in grado di tenere in debito conto chirurgia e acquisizioni cliniche ed evidenziando che i risultati favorevoli erano possibili grazie alla preparazione e protezione del nervo ricorrente.

La ricerca sistematica del nervo lungo tutto il suo decorso venne sostenuta con vigore da G. Di Matteo e dalla sua Scuola. L'Autore rivelò come tale strategia chirurgica dovesse essere applicata non solo nei casi di neoplasie maligne in cui occorreva una exeresi totale della ghiandola, ma anche nei casi di patologie benigne, ottenendo il risultato di ridurre in modo drastico il problema delle lesioni ricorrentiali, dato già codificato nella vastissima esperienza del chirurgo americano Lahey ^(6 7).

Gli Specialisti Otorinolaringoiatri, in particolare quelli più dediti agli atti chirurgici sul collo, cominciarono ad interessarsi sempre più frequentemente alla

chirurgia dell' organo tiroideo, anche perché chiamati dai Chirurghi generali a riparare gli eventi negativi prodotti. L'interesse degli Specialisti O.R.L. nei riguardi di tutte le strutture del collo, in particolare la tiroide, vide tra i primi gli Specialisti ORL in America e successivamente quelli in Europa.

“Comprendere la regione tiroidea nel campo di studio e di attività sia scientifica che pratica della nostra disciplina era un'aspirazione da tempo ambita, per molteplici motivi, noti e validissimi motivi, già affacciati in un lontano passato e sostenuti con sempre più ferma convinzione via via che l'esperienza dello specialista ORL si approfondiva e si affinava mentre nuovi orizzonti si prospettavano alle sue possibilità”. (Carnevale Ricci F., 1970)

“E noi tutti sappiamo, per antica esperienza, che la tiroide, posta al centro di una regione che ci è tanto familiare, fornisce argomento di interesse quotidiano a chiunque abbia consuetudine di patologie e chirurgia del collo”⁽⁸⁾.

In Italia, per motivazione di fair play universitario in base al quale i cattedratici ORL avevano delegato la chirurgia della ghiandola tiroidea ai colleghi chirurghi generali, la chirurgia tiroidea trovò entusiasmo pionieristico soprattutto in ambito ospedaliero e soprattutto nel nord Italia.

La patologia e la terapia della ghiandola tiroide, in particolare la terapia chirurgica, venne acquisita dalla Specialità Otorinolaringoiatrica grazie agli scritti e alle relazioni di alcuni Colleghi. La relazione su “ Patologia e Chirurgia della tiroide di interesse ORL” di N. Cenci, presentata nel 1970 alla Associazione ospedaliera di ORL, e quella su “Il carcinoma della tiroide” di P. Miani, svolta nel 1992 alla Società Italiana di ORL e Chirurgia cervico-facciale, ebbero il merito di evidenziare l'interesse e le competenze specifiche verso la ghiandola e la possibilità di allargamento dell'attività professionale, ma anche di fare comprendere la capacità dell'apporto specialistico ORL in ambito scientifico e clinico.

La chirurgia tiroidea, nei primi anni Ottanta, non era sostanzialmente differente dagli attuali orientamenti strategici chirurgici. Allen e Sisson, riferiscono come la tiroidectomia parziale, la tiroidectomia totale e la dissezione radicale del collo sono ampiamente sottolineati nella letteratura e prevedono una condotta chirurgica codificata con una riduzione pressoché totale della morbilità e della mortalità in cui archetipi comportamentali importanti sono da considerare la sufficiente esposizione della ghiandola, l'emostasi chirurgica corretta nei minimi particolari e la necessità fondamentale di individuazione dei nervi ricorrenti⁽²⁾.

Dopo tale periodo si assiste al progresso delle tecniche endoscopiche video assistite. Sulla scorta della esperienza dei Chirurghi generali nel settore addominale, in particolare appendicectomie e colecistectomie video assistite, venne proposto da Gagner, nel 1996, l'intervento di paratiroidectomia con tecnica endoscopica, e successivamente negli anni 97-99 quello di tiroidectomia – MIVAT – da parte di Autori stranieri^(18 21) e di Autori italiani^(4 30 31).

Nonostante alcuni dubbi ostentati dai chirurghi cosiddetti tradizionalisti, la possibilità di estendere tale metodica al settore tiroideo ha incontrato negli ultimi anni un notevole successo. Va però fatto presente che, nonostante tale tecni-

ca abbia avuto grande diffusione presso i centri di chirurgia generale, in ambito Otorinolaringoiatrico essa non è ancora molto diffusa ^(19 33).

Lo studio della fisiopatologia tiroidea a partire dagli anni Ottanta è stata caratterizzata da sostanziali cambiamenti in seguito alle nuove acquisizioni scientifiche fornite dall'immunologia e dalla biologia molecolare ed è probabile che tali cambiamenti avranno ripercussioni in ambito terapeutico sia medico che chirurgico.

E' stato osservato da Fragu, nel 1999 ⁽¹¹⁾, che la tiroide "confinata nello spazio cervicale durante la lunga era anatomica della sua storia, invade progressivamente tutto il corpo nel corso del XIX secolo, quando si configurano le grandi entità cliniche della sua patologia ed emerge la funzione della ghiandola", ed altresì che "con la nascita dell'endocrinologia avvenuta nei primi anni del Novecento lo spazio tiroideo si restringe fino ad identificarsi con il follicolo tiroideo e l'interesse della medicina viene catalizzato da una molecola, l'ormone tiroideo, che si caratterizza per il fatto di contenere un elemento chimico naturale quale è lo iodio individuabile soltanto in tracce nell'atmosfera e sulla superficie terrestre" In particolare secondo l'Autore si passa da un concetto di visione macroscopica della ghiandola ad una visione analitica più parcellare dovuta all'analisi biochimica che tende a ridurla ad un insieme di recettori e sostanze ormonali geneticamente codificate che tendono a giustificare, secondo l'Autore, l'immobilismo terapeutico attuale.

Va però sottolineato che l'approccio analitico ha permesso di dimostrare modificazioni istochimiche e biochimiche nel parenchima tiroideo apparentemente sano, quali, ad esempio, alterazione dei meccanismi di controllo della crescita cellulare mediati da fattori di crescita, ovvero popolazione cellulare monoclonale nel vero adenoma tossico e policlonale nel gozzo diffuso; tali modificazioni, se confermate, costituirebbero ulteriori evidenze con quelle cliniche strumentali, a favore di chi va negli ultimi anni sostenendo l'opportunità di una tiroidectomia totale di principio in presenza di un unico nodulo ghiandolare benigno ^(6 7).

I risultati favorevoli ottenuti nella terapia delle neoformazioni benigne e maligne della tiroide sono stati possibili non solo grazie ai progressi medici e chirurgici ma anche grazie alle più numerose, precoci e precise informazioni. Sotto tale aspetto appare sempre più opportuno la necessità di un cambiamento nel futuro.

Gli interessi non sono stati rivolti solo alla ghiandola ma alle sue vie di diffusione linfatica, alle attrezzature diagnostiche, ai biomarcatori, etc.

Sono da citare al riguardo la documentazione dei modelli di diffusione linfonodale e la standardizzazione degli svuotamenti latero-cervicali (Byers R, 1988 ; Shah J., 1990; Robbins 1991), l'introduzione del concetto di linfonodo sentinella (Morton D, 1993), la diffusione della FNA ultrasuonoguidata (Van den Brekel M e Snowg G, 1995), l'introduzione e l'utilizzazione della PET scans, nel 2000.

Attenzione particolare è stata rivolta alle ricerche sulla correlazione fra insorgenza e progressione tumorale ed alterazioni genetiche, micro-ambiente, matrice

extracellulare, etc. (regolazione scambi metabolici, disposizione spaziale, alterazione angiogenesi, vie attivate dai fattori di crescita e dai loro recettori, presenza di caderine e di b-catenine); sono da considerare anche la documentazione sulla eterogeneità dei quadri istologici dei tumori tiroidei e sul riscontro di numerose anomalie genetiche durante la loro progressione, documentazioni che supportano la possibile presenza di cellule staminali, tumorali anche nella tiroide, come osservato in altre popolazioni cellulari; vanno infine tenuti presenti le ricerche sui biomarcatori capaci di predire, identificare e possibilmente prevenire la diffusione linfonodale.

Quanto sopra non può non fare considerare un approccio equamente ponderato verso la visione macroscopica e verso quella microscopica, un approccio che abbia pertanto un interesse globale della struttura elementare e dell'intero organismo.

L'integrazione delle informazioni con quelle dei dati attualmente utilizzati favorirebbe, in un prossimo futuro, una necessaria modifica dell'approccio, in modo da potere attuare una più precisa utilizzazione e integrazione dei vari mezzi terapeutici sia medici che chirurgici.

Riassunto

Una sistematica descrizione di atti chirurgici sulla tiroide risale soltanto all'Ottocento, epoca in cui conoscenze di ordine anatomico e fisio-endocrinologico si affiancano ai progressi chirurgici. In epoca antecedente erano stati eseguiti interventi su tale ghiandola con risultati negativi, legati alla mancanza di conoscenze anatomiche, allo scarso dominio degli eventi emorragici, alle infezioni post-operatorie ed, infine, alla carenza di mezzi finalizzati al controllo del dolore. Si deve a Celso, medico dell'epoca di Augusto, la descrizione di un'asportazione chirurgica del gozzo, mentre a Galeno va il merito di aver effettuato studi anatomici sulla tiroide mediante dissezione su animali. Si hanno notizie di interventi chirurgici sulla tiroide mediante dissezione su animali. Si hanno notizie di interventi chirurgici sulla tiroide da parte di un medico di Bagdad, Abdul Kelebis Abis (5000 d.C.), di un medico arabo Abdul Kassim (X-XI secolo), di Ruggero da Frugardo della scuola di Salerno (IX e XII secolo). Galileo Galilei, tra i primi ad utilizzare il metodo della obiettivazione dell'indagine clinica, con Newton e Copernico si rende protagonista della rivoluzione del sistema aristotelico-tolomaico; la ricerca scientifica in quel particolare momento storico assume priorità rispetto all'approccio filosofico che aveva invece caratterizzato i movimenti culturali precedenti al Rinascimento. Fino a quest'epoca gli unici studi anatomici sulla ghiandola tiroide erano stati legati al nome di Leonardo da Vinci; successivamente si susseguono vari studi anatomici, culminati, nella seconda metà del Settecento, con le intuizioni di Morgagni, autore di un testo "De sedibus et causis morbosum per anatomen indagatis" che deve essere considerato come l'atto di fondazione della "patologia d'organo". Agli inizi dell'Ottocento prende corpo la clinica d'organo che sostituisce il concetto di patologia basato sullo squilibrio degli umori o delle forze vitali in grado di spiegare la malattia; alla luce di queste intuizioni cliniche si sviluppano nuove tecniche chirurgiche in grado di riparare o eliminare la patologia d'organo.

Una tecnica di emitiroidectomia viene proposta da Desault (1738-1795), Dupuytren effettuò nel 1808 la prima tiroidectomia, Green praticò nel 1828 la prima lobectomia tiroidea.

Nel 1850, tuttavia, l'Accademia di Medicina francese suggerisce di bloccare gli interventi chirurgici sul gozzo, causa l'alta mortalità dei pazienti : la pericolosità degli atti chirurgici, causa i numerosi decessi per emorragie post-operatorie e la mancanza del controllo del dolore condizionano pesantemente tale chirurgia.

Nikolaj Pirogoff nel 1849 è il primo a praticare una tiroidectomia in anestesia totale.

L'evoluzione migliorativa delle tecniche chirurgiche, l'introduzione dell'antisepsi grazie agli studi di Pasteur e di Lister, l'utilizzazione sistematica dell'anestesia favoriscono i progressi della chirurgia della tiroide che vede in Billroth (1829-1894), e Kocher (1841-1917) gli assoluti protagonisti della seconda metà dell'Ottocento.

Le teorie di Kocher vengono diffuse in America da Halsted (1852-1922), mentre a Lahey si deve ascrivere il merito della descrizione della preparazione del nervo ricorrente al fine di evitare le complicazioni derivate dalla sezione del nervo ricorrente.

Risale al 1926 la scoperta della formula della struttura della tiroxina, sintetizzata in laboratorio ; la scoperta di farmaci antitiroidei di sintesi e l'applicazione clinica di isotopi radioattivi condizionano l'approccio chirurgico al morbo di Basedow ed in generale, di tutta la patologia tiroidea. Il primo isotopo radioattivo (iodio 128) fu scoperto da Enrico Fermi (1901-1954), il tecnezio 99 fu individuato da Emilio Segrè (1905-1989).

In ambito italiano il pioniere della chirurgia tiroidea nell'epoca ottocentesca fu Porta, mentre Dogliotti, Valloni, Tonelli e Di Matteo si distinsero nel periodo del dopoguerra.

Lo studio della fisiopatologia tiroidea e le proposte di chirurgia tiroidea a partire dagli anni 80 hanno subito cambiamenti sostanziali in seguito alle nuove acquisizioni scientifiche fornite dall'immunologia e dalla biologia molecolare, alle innovazioni tecnologiche e alla introduzione di nuovi materiali.

Prende inizio negli anni 90 la nuova tecnica di chirurgia mininvasiva video assistita, grazie a diversi pionieri (Gagner, Huscher, Yeung), alcuni dei quali italiani (Miccoli; Bellantone); tale metodica sta fornendo risultati similari a quelli ottenuti con la metodica classica.

La storia della chirurgia ha legato la sua importanza non solo al progresso medico-chirurgico in generale, ma anche ad un percorso caratterizzato da sofferenze umane, da afflizioni e capacità di rinuncia da parte del chirurgo che, talvolta, nell'interesse del paziente, ha dovuto dolorosamente ritornare indietro nelle proprie scelte nel campo della tecnica chirurgica.

ABSTRACT**HISTORY OF THE THYROID GLAND AND ITS SURGERY**

A systematic description of surgical operations on the thyroid only dates back to the eighteenth century, a period in which knowledge of anatomy and physio-endocrinology went hand in hand with progress in surgery. In previous periods operations had been carried out on the thyroid with negative results which were due to the lack of anatomical knowledge, poor control of haemorrhages, post-operative infections and, finally, to the lack of means for controlling pain. We are indebted to Celso, a doctor working in the period of Augustus, for his description of a surgical removal of a goitre, while Galen has the merit of having conducted anatomical studies on the thyroid through animal dissection. We have news of surgical operations on the thyroid by a doctor of Bagdad, Abdul Kelebis Abis (500 A.D.), of an Arab doctor Absul Passim (tenth-eleventh centuries A.D.), of Ruggero da Frugardo of the school of Salerno (900-1200 A.D.). Galileo Galilei, one of the first to use the method of the objective approach to clinical investigation, was a protagonist with Newton and Copernicus in the revolution of the Aristotle-Ptolemy system; scientific research in that particular historical moment took priority over the philosophical approach which had instead characterised the cultural movements that had preceded the Renaissance. Until that time the only anatomical studies on the thyroid gland had been connected with the name of Leonardo da Vinci; various anatomical studies followed, culminating, in the second half of the seventeenth century, with Morgagni's intuitions. The latter was the author of a text titled "De sedibus et causis morbosum per anatomen indagatis", which has to be considered as the act of foundation of "organ pathology". At the beginning of the eighteenth century an organ-based approach took shape in clinical medicine, which substituted the concept of pathology based on the disequilibrium of the humours and of the vital forces able to explain the disease; in the light of these clinical intuitions new surgical techniques developed which were able to repair or eliminate the organ-based pathology.

A technique of hemi-thyroidectomy was proposed by Desault (1738-1795); in 1808 Dupuytren carried out the first thyroidectomy; in 1828 Green performed the first thyroid lobectomy.

In 1850, nevertheless, the French Academy of Medicine suggested blocking surgical intervention on the goitre because of the high mortality rate of the patients: the dangerous nature of surgical operations, due to the high number of deaths from post-operative haemorrhages and the lack of any way of controlling pain heavily conditioned this surgery.

In 1849 Nikolaj Pirogoff was the first to perform a thyroidectomy under total anaesthesia.

The evolution of improvements in surgical techniques, the introduction of antiseptics thanks to the studies by Pasteur and Lister, the systemic utilisation of anaesthesia advanced progress in the surgery of the thyroid which was to see

Billroth (1829-1894) and Kocher (1841-1917) as the absolute protagonists of the second half of the eighteenth hundreds.

Kocher's theories were made widely known in America by Halsted (1852-1922), while Lahey must be given the credit for the description of the preparation of the recurrent nerve in order to avoid complications deriving from cutting through it.

The discovery of the formula of the structure of thyroxine, synthesised in the laboratory, dates back to 1926; the discovery of synthetic antithyroid drugs and the clinical application of radioactive isotopes condition the clinical approach to Basedow's disease and in general, to all thyroid pathology. The first radioactive isotope (iodine 128) was discovered by Enrico Fermi (1901-1954), while technetium 99 was identified by Emilio Segrè (1905-1989).

In Italy the pioneer of thyroid surgery in the nineteenth century was Porta, while Dogliotti, Valloni, Tonelli and Di Matteo became famous in the period after the Second World War.

The study of thyroid physiopathology and thyroid surgery options have changed substantially since the 1980s following the new scientific acquisitions provided by immunology and molecular biology, technological innovations and the introduction of new materials.

In the 1990s the new technique of mini-invasive video-assisted surgery began, thanks to various pioneers (Gagner, Huscher, Yeung), some of whom are Italian (Miccoli, Ballantoni); this method is providing results that are similar to those obtained with the classical method.

The importance of the history of surgery is linked not only to medical and surgical progress in general, but also to a course which is characterised by human suffering, afflictions and the surgeon's capacity to renounce when at times, in the interests of the patient, he has painfully had to retrace his steps in the field of surgical technique.

Bibliografia

- ¹ Armocida G. e Dionigi R. .Cenni di storia della chirurgia, capitolo tratto dal testo “Chirurgia”,a cura di R. Dionigi, Masson, terza edizione, vol. I pagg.5-9, Milano, 2002
- ² Allen GW, Sisson GA: Chirurgia della tiroide e delle ghiandole paratiroidei, in Otorinolaringoiatria a cura di Paparella MM e Shumrick DA, Verduci Editori, Vol. V, Roma, 1985
- ³ Bears O: Foreward. In Folks S, editor: Thyroid disease, New York. Raven Press, 1990
- ⁴ Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M et al. Minimally invasive, totally dasless video-assisted thyroid lobectomy. *Am J Surg* 1999;177:342-343
- ⁵ Billroth T. Manuale di Patologia e Terapia. Napoli, 1868
- ⁶ Campana PC, Marchesi M., Maturo A: Breve storia della chirurgia del gozzo, In: “Il Gozzo”, di FP Campana ed M. Marchesi. Relaz 103° Cong S.I.C. Bologna, 28-31 ottobre 2001
- ⁷ Campana PC, Marchesi M., Maturo A. Per una storia italiana del gozzo. 103° In: “Il Gozzo”, di FP Campana ed M Marchesi. Relaz 103° Cong S.I.C. Bologna, 28-31 ottobre 2001
- ⁸ Cenci N. Patologia e chirurgia della tiroide di interesse otorinolaringoiatrico. Relaz. Uff. XXIII Cong. Naz. A.O.O.I. 1970. Pacini- Mariotti, Pisa, 1970
- ⁹ Conticello S. Malattie delle ghiandole tiroide e paratiroide. In: Catalano GB et al. Clinica Otorinolaringoiatrica. Monduzzi Editore, 1993
- ¹⁰ Felisati D.: I cento anni della otorinolaringoiatria italiana, Giunti, Milano, pag. 34, 1992
- ¹¹ Fetzli GS, Sayad P, Abdo Z, Cacchione RN. Minimally invasive, non endoscopic thyroid surgery. *J Am Coll Surg.* 2001 May; 192(5): 665-8
- ¹² Fragu P. Le regard de l’histoire des sciences sur la glande thyroide 1860-1960, in *Ann. Endocrinol.-Paris*, 60 :10-22, 1999
- ¹³ Gagner M. Endoscopic parathyroidectomy. *Br J Surg* 1996 ;83 :875
- ¹⁴ Gley E: Functions of the thyroid gland, *Lancet* 142:162, 1892
- ¹⁵ Graves RJ: Clinical lectures. Part II. *London Med Surg* 7:516, 1835
- ¹⁶ Greiner GF and Conreaux C. : Paralysis larynges, *Encyclopedie medico chirurgicale*, Edition Technique, Paris, Tomo V, 1974
- ¹⁷ Halsted WS: The operative story of Goitre. *Jhon Hopkins Hosp Rep* 19:71,1920
- ¹⁸ Halsted WS, Evans HM: The parathyroide glandule: their blood supply and their preservation in operations upon the thyroide gland, *Ann Surg* 46:489, 1907
- ¹⁹ Huscher CS, Recher A, Napolitano G, Chiodini S. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg Endosc.* 1997;11:877
- ²⁰ Kapischke M, Bley K, Deltz E. Minimally invasive video-assisted thyroid resection(MIVAT) – a well acceptd operative procedure *Zentralbl Chir.* 2003 Aug; 128(8): 652-5
- ²¹ Kratz RC: The identification and protection of the laryngeal motor nerves during thyroid and laryngeal surgery: a new microsurgical technique, *Laryngoscope* 83:59, 1972
- ²² Yeung HC, Ng WT, Kong CK. Endoscopic thyroid and parathyroid surgery. *Surgery Endosc* 1997;11:1135
- ²³ Lahey FH: Routine dissection and demonstration recurrent laryngeal nerve in subtotal thyroidectomy. *Surg Gynecol Obstet* 66: 775-777, 1938
- ²⁴ Lahey FH: Exposure of the recurrent laryngeal nerve in thyroid Operatis Further experience. *Surg Gynecol and Obstet* 78: 239-242, 1944
- ²⁵ Mace A, Stearns M, *Surgery of the Parathyroid Glands*, ENTNews, vol.15, numero 2, 2 May-June 2006
- ²⁶ Mayor RH: Storia della medicina, Sansoni, Firenze
- ²⁷ Mace A, Stearns M: *Surgery of the Parathyroid Glands*, ENTNews,vol 15,number 2 May-June 2006
- ²⁸ Mc Greevy PS, Miller FA: Biography of Theodor Kocher, *Surgery* 65:990, 1969
- ²⁹ Merke F.: History and iconography of endemic goitre and cretinism, Lancaster, England, 1984, MTP Press
- ³⁰ Miccoli P, Bendinelli C, Conte M, et al. Endoscopi paratyroidectomy by a gasless approach. *J Laparosenc Adv Surg Tech A.* 1998;8:189-194
- ³¹ Miccoli P, Berti P, Conte M, et al. Minimally invasive surgery for small thyroid nodules: preliminary report. *J Endocrinol Invest* 1999;22:849-851

- ³² Minet JC: Histoire du goitre, tratto da Acta Oto-rhino-laryngologica belgica, vol.35, suppl.III, pag.718, pag.718-719,pag.720,pag.721,1981
- ³³ Mourad M, Saab N, Malaise J,Ngongang C, Fournier B, Daumerie C, Squifflet JP. Minimally invasive video-assisted approach for parzial and total thyroidectomy: initial experience. Surg Endosc. Oct; 15(10): 1108-11,2001
- ³⁴ Randolph GW Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Elsevier Science(USA),2003
- ³⁵ Rolleston HD.: The endocrine organs in health and disease. Oxford University Press,1936
- ³⁶ Shedd DP: Historical landmarks in head and neck cancer surgery, Pittsburgh. American Head and Neck Society,1999
- ³⁷ Sournia J.-C.:Histoire de la medicine.Ediitions La Decouverte,Paris,1992
- ³⁸ Shryock RH.: STORIA DELLA MEDICINA nella Società moderna, ISEDI Istituto Editoriale Internazionale, Milano, aprile 1977
- ³⁹ Slough CM, Johns R., Randolph GW, Lore JM, Romanchisen AP: History of thyroid and parathyroid Surgery in Randolph GW Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Elsevier Science(USA),2003
- ⁴⁰ Spence HM. The life and death of Captain Charle Martell and kidney stone disease. J Urol 132(6): 1204-7,1984
- ⁴¹ Von Basedow CA:Exophthalmos durch hypertrofiie de Zellgewebes in der augerhoh, Wehnschr Ges Heilk 6:197,1840
- ⁴² Ureles AL,Freedman ZR: Thyroidology: reflection on twentieth century history. In Flak S. Editor: Thyroid disease: endocrinology, surgery, nuclear medicine, and radiotherapy, ed 2, Philadelphia, Lippincot-Raven, 1997
- ⁴³ Walker K.:Storia della Medicina,Aldo Martello Editore,Milano, aprile 1957
- ⁴⁴ Welbourn RB: The History of endocrine surgery, New York, 1990, Praeger Publishers, 1957