

La tiroidectomia totale di principio nel microcarcinoma papillare

F. PISELLO, G. GERACI, C. SCIUMÈ, F. LI VOLSI, G. MODICA

RIASSUNTO: La tiroidectomia totale di principio nel microcarcinoma papillare.

F. PISELLO, G. GERACI, C. SCIUMÈ, F. LI VOLSI, G. MODICA

Introduzione. Oggi, il trattamento della patologia benigna della tiroide è ancora controverso: varia da un trattamento più radicale, tiroidectomia totale, ad uno maggiormente conservativo, lobectomia con o senza istmectomia.

Alla luce del sempre più frequente riscontro di piccoli carcinomi papillari con diametro uguale o inferiore al centimetro, definiti "microcarcinomi papillari", nel contesto del parenchima ghiandolare asportato per patologia benigna, lo scopo di questo lavoro è quello di portare un contributo, grazie ai dati presenti in letteratura e alla nostra esperienza, per la risoluzione della diatriba sulla scelta terapeutica più opportuna nel trattamento della patologia tiroidea benigna.

Pazienti e metodi. Da gennaio 2000 a gennaio 2006, presso la Sezione di Chirurgia Generale ad Indirizzo Toracico (Direttore: Prof. Giuseppe Modica) dell'Università degli Studi di Palermo, sono state eseguite 502 tiroidectomie: 458 tiroidectomie totali (91.3%), 2 tiroidectomie quasi totali (0.3%), 24 (4.8%) lobectomie con istmectomia e 18 (3.6%) reintervenuti (totalizzazione); 34 pazienti (6.8%) avevano un sospetto preoperatorio (citologico e/o Doppler-sonografico) di neoplasia della tiroide.

Risultati. In 17 pazienti (3.4%) vi è stato un reperto incidentale dopo tiroidectomia totale di microcarcinoma papillare (MLP), con diametro di 2-10 mm (media 6.9 mm). Soltanto in due casi (11.7%) si è dimostrato un atteggiamento infiltrativo e anche la multifocalità è stata osservata soltanto in due casi (11.7%); non si sono registrati casi di bilateralità, né di disseminazione della malattia ai linfonodi regionali o a distanza. L'aspetto morfologico dominante è stato in 11 casi il papillare classico (64.7% - in 2 casi incapsulato, non capsulato nei restanti casi) - in 4 casi (23.6%) il follicolare ed in due casi (11.7%) la variante sclerosante. Tali neoplasie si sono associate sia a quadri di patologia tiroidea benigna che maligna (9 casi di gozzo multinodulare, 3 casi di adenoma follicolare, 3 casi di carcinoma follicolare, 1 caso di malattia di Graves, 1 caso di tiroidite autoimmune di Hashimoto).

Discussione. Il microcarcinoma papillare è un "carcinoma papillare della tiroide con diametro # 1 cm". Dall'analisi della letteratura, si è osservato un progressivo incremento della prevalenza di MCP nel contesto della popolazione affetta da carcinoma papillare, passando dal 12% registrato prima del 1980 al 25% dopo il 1990, con una maggiore prevalenza di tumori con

SUMMARY: Total thyroidectomy of choice: papillary microcarcinoma.

F. PISELLO, G. GERACI, C. SCIUMÈ, F. LI VOLSI, G. MODICA

Introduction. Today, the "gold standard" of surgical management of benign thyroid disease is still controversy. There are different surgical approaches to the thyroid gland, from a radical, total thyroidectomy to a conservative treatment, lobectomy with or not isthmectomy.

In consideration of the more frequent incidence of small carcinomas accidentally founded in the context of the thyroid parenchyma removed for another pathology, the aim of this study is to bring a contribute to resolve the debate on the therapeutic choice in the surgical management of the thyroid benign disease.

Patients and methods. From January 2000 to January 2006 502 thyroidectomy were performed in the Section of General and Thoracic Surgery of University of Palermo: 458 total thyroidectomy (91.3%), 2 partial thyroidectomy (0.3%), 24 (4.8%) lobectomy with isthmectomy and 18 (3.6%) reinterventions for relapse; 34 patients (6.8%) were preoperative suspected (cytological or ultrasonography) for thyroid cancer.

Results. After total thyroidectomy in 17 patients (3.4%) we founded a papillary incidental "microcarcinoma", diameter range 2-10 mm (mean 6.9 mm). In 2 cases (11.7%) we founded infiltrative and multifocal tendency.

Histologically, were 11 cases of classical papillary (64.7%), 4 cases (23.6%) of follicular and 2 (11.7%) sclerosing, in 9 cases of multinodular goiter, 3 of follicular adenoma, 3 cases of follicular carcinoma, 1 case of Graves disease and 1 case of Hashimoto thyroiditis.

Discussion. Papillary microcarcinoma is a "thyroid papillary cancer with a diameter # 1 cm". From the analysis of literature, we observed a progressive increasing of papillary microcarcinoma from 12% (1980) to 25% (1990), with a prevalence of diameters # 5. Actually, there are no univocal data on natural history, nodal metastasis, biological and clinical behaviour, morbidity and mortality of these neoplasms; the certain data is that only the radical surgery can prevent relapse and incidentalomas that modify surgical approach.

Conclusions. In our opinion, the surgical management of the all thyroid disease must be the more radical since the first time, because we think other approaches not correct to improve the complete health from the beni-

diametro # 5 mm. Ad oggi, non esistono dati univoci su storia clinica, tendenza alla metastizzazione, comportamento clinico e biologico, morbilità e mortalità di questa neoplasia; l'unico dato certo è che solo la chirurgia tiroidea radicale può prevenire recidive e neoplasie incidentali che possono modificare radicalmente l'approccio chirurgico.

Conclusioni. A nostro avviso, alla luce dei dati della letteratura e della nostra esperienza, il trattamento chirurgico previsto per la patologia tiroidea deve essere il più radicale possibile fin dal primo momento, ritenendo altre forme di interventi non idonee a garantire la guarigione definitiva da affezioni tiroidee benigne (rischio di ripresa della malattia) e la prevenzione secondaria (diagnosi precoce) delle forme microcarcinomate non diagnosticate nel pre-operatorio, forme per cui a tutt'oggi non esistono indicatori o fattori di rischio.

gn thyroid disease and to prevent (secondary prevention) papillary microcarcinoma not pre-operative diagnosed, because there are no preoperative pattern to make a correct diagnosis of this tumour.

KEY WORDS: Tiroide - Microcarcinoma papillare - Tiroidectomia totale.
Thyroid - Papillary microcarcinoma - Total thyroidectomy.

Introduzione

La scelta del trattamento chirurgico più adeguato per la patologia tiroidea benigna non trova uniformità di opinioni tra gli Autori. Difatti, l'atto chirurgico varia da un approccio radicale, come la tiroidectomia totale (TT) ad uno più conservativo come la lobectomia con o senza istmectomia (L±I) (1-4). Le motivazioni di tale differente atteggiamento sono da attribuire principalmente alla gestione funzionale residua dei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico e al rischio di complicanze legate all'estensione dell'atto operatorio stesso (es., lesione dei nervi laringei ed ipoparatiroidismo, transitorio o definitivo) (5, 6). D'altro canto, la possibilità di sviluppare una ripresa di malattia sintomatica nel parenchima residuo, malgrado l'utilizzo di un trattamento farmacologico soppressivo, o l'evenienza, seppur rara, di comparsa a distanza di tempo di una neoplasia nel contesto del parenchima residuo, spesso impone un reintervento al fine di "completare" la tiroidectomia. Tale evenienza è fatalmente legata ad un tasso di complicanze maggiore rispetto a quello che si può verificare durante il primo intervento (7).

Inoltre, a seguito dello sviluppo delle metodiche diagnostiche, oggi si osserva, sempre con più frequenza, la presenza di piccoli tumori con un diametro uguale o inferiore al centimetro, definiti "microcarcinomi" (MC), nel contesto del parenchima ghiandolare asportato per patologia benigna.

Lo scopo di questo lavoro è quello di portare un contributo, grazie ai dati presenti in letteratura e alla nostra esperienza, per la risoluzione della diatriba sulla scelta terapeutica più opportuna nel trattamento della patologia tiroidea benigna (7, 8). Difatti, se da una parte il trattamento universalmente accettato delle forme tumorali diagnosticate nel pre-operatorio è la TT, per la patologia tiroidea benigna esistono differenti atteggiamenti nel realizzare un trattamento più o

meno radicale o conservativo (10).

Pazienti e metodi

Nel periodo compreso tra gennaio 2000 e gennaio 2006, la casistica raccolta presso l'Unità Operativa Complessa di Chirurgia Generale ad Indirizzo Toracico dell'Università degli Studi di Palermo comprende 502 pazienti affetti da patologia tiroidea. Tutti i pazienti sono stati preparati con uno studio della ghiandola tiroidea funzionale (ormoni tiroidei, anticorpi antitiroidei) e strumentale (ecografia con integrazione color-Doppler, esame citologico di lesioni sospette, scintigrafia e TC dei tessuti molli del collo). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a visita laringoscopica pre-operatoria e solo nei casi in cui si è avuta una alterazione della fonazione si è provveduto ad un controllo laringoscopico postoperatorio.

La TT è stata realizzata in 458 pazienti (91,3%), la "quasi-totale" in 2 (0,3%), la L+I in 24 (4,8%), mentre in 18 pazienti (3,6%) è stata eseguita una "totalizzazione" di precedente intervento. Al tavolo operatorio, 34 pazienti (6,8%) sono giunti con una diagnosi presuntiva (citologica e/o strumentale) di sospetto tumore della tiroide, confermata poi all'indagine istologica definitiva, mentre nei restanti 468 pazienti (93,2%) la diagnosi presuntiva pre-operatoria è stata di patologia tiroidea benigna. In tutti i casi è stata realizzata una tiroidectomia secondo tecnica standard (63) ed è stato utilizzato il sistema bipolare per la cauterizzazione.

Il pezzo operatorio è stato quindi allestito secondo metodiche routinarie. Tutte le ghiandole sono state trattate alla stessa maniera, ossia pesate, orientate e sezionate su un piano coronale o trasversale secondo tagli di 2 mm. I vetrini allestiti e colorati secondo le comuni metodiche sono stati esaminati dallo stesso staff di anatomopatologi.

Risultati

In 17 pazienti (3,4%) vi è stato un reperto incidentale di microcarcinoma papillare (MCP); in essi era stata realizzata una TT. Si trattava di 10 donne e 7 maschi, di età compresa tra i 22 ed i 75 anni (età media 48,3 anni). Il diametro massimo dei reperti variava dai 2 ai 10 mm (media 6,9 mm). Soltanto in due casi

(11,7%) si è dimostrato un atteggiamento infiltrativo e anche la multifocalità è stata osservata soltanto in due casi (11,7%). Non si sono registrati casi di bilateralità, né di disseminazione della malattia ai linfonodi regionali o a distanza.

L'aspetto morfologico dominante è stato in 11 casi il papillare classico (64,7% - in 2 casi incapsulato, non capsulato nei restanti casi), in 4 casi (23,6%) il follicolare ed in due casi (11,7%) la variante sclerosante. Tali neoplasie si sono associate sia a quadri di patologia tiroidea benigna che maligna (in 9 casi di gozzo multinodulare, in 3 casi di adenoma follicolare, in 3 casi di carcinoma follicolare, in 1 caso di malattia di Graves, in 1 caso di tiroidite autoimmune di Hashimoto).

Alla dimissione, tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia sostitutiva con levo-tiroxina e sono restati sotto continuo controllo endocrinologico. Il follow-up è stato realizzato eseguendo indagini strumentali (scintigrafia *total body*) e di laboratorio (dosaggio della concentrazione serica della tireoglobulina). In nessuno dei pazienti si è assistito a ripresa della malattia locale e a distanza. Non sono stati registrati decessi cancro-correlati. Nessun paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico di linfodectomia dopo l'esame istologico.

Discussione

I tumori della tiroide rappresentano la causa più frequente delle neoplasie del sistema endocrino ed il MCP è una variante del carcinoma papillare della tiroide (CPT) (8). Il MCP, oggi riconosciuto come entità nosologica nel panorama della patologia tiroidea, è oggetto di discussioni sulla scelta del trattamento più adeguato, a causa del suo comportamento biologico imprevedibile.

Questa forma tumorale ha generalmente un comportamento silente, ossia non apprezzabile clinicamente, da qui i termini "occulto" ed "incidentale": il primo utilizzato in passato per descrivere i tumori papillari della tiroide che non superavano i 15 mm di diametro, diagnosticati indirettamente a causa dell'esistenza di metastasi linfonodali cervicali evidenti, il secondo per descrivere quei tumori riscontrati su di una tiroide asportata per altra patologia (11-14). Nel tempo si sono succedute diverse definizioni sino a quella della World Health Organization (WHO), secondo la quale il MCP è "un carcinoma papillare tiroideo con diametro ≤ 1 cm" (15, 17, 18).

Questa nuova realtà nosologica, che all'inizio sembrava tanto "incidentale" quanto di scarsa rilevanza clinica, è effettivamente più frequente di quanto inizialmente apparisse, grazie alla diffusione dell'ecotomografia tiroidea e alle metodiche di diagnosi cito-

istologica dei noduli sospetti con diametro inferiore al centimetro (20). Inoltre, è possibile che il numero di piccoli tumori tiroidei diagnosticati in vita eguaglierà la prevalenza di carcinomi incidentali repertati in corso di autopsia ($>36\%$) (21). Si è infatti osservato un progressivo incremento della prevalenza di MCP nel contesto della popolazione affetta da carcinoma papillare, passando dal 12% registrato prima del 1980 al 25% dopo il 1990, con una maggiore prevalenza di tumori con diametro ≤ 5 mm, in confronto con quelli con diametro di 5-10 mm, registrata tra il 1996-2000 piuttosto che tra il 1990-1996; queste osservazioni suggeriscono che la diagnosi di MCP tenderà ad incrementarsi nella popolazione generale (22).

Diverse sono le modalità per giungere alla diagnosi di MCP: nel pre-operatorio, in modo "non incidentale" con una citologia positiva eseguita su di un nodulo tiroideo sospetto o ancora su un linfonodo laterocervicale o su metastasi a distanza la cui origine tiroidea viene dimostrata con test immunoistochimici verso la tireoglobulina; oppure, più frequentemente, nel post-operatorio, in modo "incidentale" durante una chirurgia su tiroide per patologia benigna (23).

Il comportamento biologico imprevedibile è dimostrato dal fatto che in alcune serie i MCP presentano un andamento benigno e non progressivo verso forme più aggressive, in altre sono stati osservati MCP con metastasi linfonodali e a distanza al momento della diagnosi e durante la fase di follow up, mentre in altre ancora sono stati segnalati, seppure rari, decessi cancro-correlati (24-26). Sulla base di queste osservazioni, diversi autori hanno tentato di trovare una giustificazione a questo comportamento, analizzando alcune caratteristiche cliniche ed istopatologiche, al fine di ottenere maggiori informazioni sulla storia naturale della neoplasia, con meglio definiti elementi prognostici e prospettive terapeutiche. Una delle prime osservazioni ha riguardato la condizione di multifocalità che era considerata come un fenomeno di metastatizzazione intratiroidea ma che, a seguito di indagini geniche sul riarrangiamento del gene *Ret-PTC* e sull'origine clonale indipendente dei foci, si è visto trattarsi di tumori distinti (33, 34). Il riscontro di foci multipli e di metastasi linfonodali si è dimostrato più frequente in sede pre-operatoria piuttosto che in caso di riscontro incidentale di tumore (20, 27, 31). Per quanto riguarda la correlazione esistente tra multifocalità e metastasi linfonodali, ossia una maggiore aggressività della neoplasia, in diverse serie vengono riportati dati discordanti ipotizzando così che la multifocalità non si associa necessariamente ad una maggiore aggressività della neoplasia (22, 27, 30, 31, 33, 34).

Dati più uniformi si hanno sulla correlazione tra dimensioni del tumore e comportamento aggressivo: tumori con diametro ≤ 1 cm si presentavano più ag-

gressivi (presenza di multifocalità e bilateralità, infiltrazione extratiroidea e metastasi linfonodali locali). A questa realtà si associava un maggiore tasso di recidiva ed il rischio di mortalità cancro-correlata aumentava di 1,4 volte per ogni centimetro di diametro del tumore (27, 29, 35, 36). Tale atteggiamento aggressivo non si manifestava per tumori con diametro < 1 cm ed in particolare per i tumori con diametro < 5 mm (19, 22, 32). Kasai e Sakamoto in una loro serie di pazienti hanno notato una stretta correlazione tra il diametro della neoplasia ed il suo grado di aggressività descrivendo due classi di MCP: la prima, definita "tiny", comprendeva tumori con diametro compreso tra i 5 ed i 10 mm, la seconda, "minute", si riferiva a tumori con diametro inferiore ai 5 mm, con una incidenza di metastasi linfonodali rispettivamente del 59% e del 13% e con una estensione extratiroidea del 10% e del 3% (19).

Risultati più omogenei sono stati riferiti per quanto riguarda il tasso di recidiva e la mortalità cancro-correlata che si sono dimostrati alquanto bassi; tuttavia, dati discordanti sono stati riportati in particolare sul tasso di recidiva/persistenza di malattia (dall'1,7% al 14%) osservato durante il periodo di follow up (22, 27-30).

Il riscontro incidentale di questa neoplasia, dopo asportazione della ghiandola tiroidea per altra patologia, ha indotto allo studio di una possibile correlazione tra patologia benigna ed insorgenza del MCP. Tuttavia, anche in questo ambito, i dati non sono uniformi: la coesistenza tra MCP e malattia di Graves è stata osservata dal 3,2% al 12%, tra MCP e gozzo multinodulare dallo 0,5% al 6,8% ed in entrambi i casi senza particolari elementi oggettivi sulla maggiore aggressività tumorale. È stato osservato che l'esistenza di una tiroidite di Hashimoto riduce significativamente il rischio di metastasi linfonodali (20, 37, 38). Lo studio condotto sulla possibile correlazione tra incidenza di MCP ed apporto di iodio non ha messo in evidenza alcuna significativa differenza (4,9 *vs* 4,5%) (39).

Sulla base di questi dati rimane molto dibattuto quale ruolo la chirurgia debba svolgere, ovvero se il trattamento debba essere conservativo o il più radicale possibile anche per la patologia tiroidea benigna. Nel tentativo di trovare una soluzione a tale quesito sono stati condotti degli studi molecolari al fine di poter prevedere la storia biologica naturale della neoplasia. Il riarrangiamento dei geni *Ret-PTC* è presente nel MCP ma ciò, tuttavia, non sembra configurare un fattore di aggressività del tumore, mentre un carcinoma papillare positivo per il *Ret/PTC3* presenta un atteggiamento più aggressivo e, ancora, una nuova mutazione del gene *BRAF* è stata osservata in forme di carcinoma papillare con metastasi linfonodali (42-45). Informazioni queste dalle quali non è possibile, tutta-

via, trarre dei risultati conclusivi che possano aiutare a prevedere la reale storia naturale di queste neoplasie e guidare al trattamento chirurgico adeguato nel caso di patologia tiroidea benigna.

Elementi a favore per un trattamento conservativo provengono dai risultati di alcuni studi in cui non si è assistito ad alcuna progressione dei MCP (24). Di contro, il più frequente riscontro incidentale di MCP in pazienti sottoposti a tiroidectomia totale o quasi totale (38-67,3%) rispetto ai pazienti in cui è stata realizzata una tiroidectomia parziale (1,3-2,3%) spingerebbe verso un trattamento radicale, anche se altri autori riportano dati di molto inferiori dopo TT, dove il tasso di MCP incidentale è di poco superiore al 4% (20, 22, 26, 27, 30-32, 35, 40).

La terapia con I^{131} , proposta al fine di sterilizzare i residui di parenchima tiroideo per ridurre il tasso di recidiva, trova sostegno negli assertori di una chirurgia conservativa. Tuttavia, anche in questo campo, i dati provenienti dalla letteratura non sono omogenei (22, 31, 32, 41). A diffondere maggiore incertezza sul ruolo dello I^{131} sono stati i risultati forniti da alcuni autori favorevoli ad un chirurgia conservativa che, in tre serie di pazienti trattati con tiroidectomia parziale e non trattati con I^{131} , hanno osservato un basso tasso di recidiva dell'1,3-2,3% (27, 30, 35).

Sebbene non di frequente, una neoplasia può svilupparsi successivamente nel parenchima tiroideo residuo a tiroidectomia parziale eseguita per patologia benigna. I pazienti inizialmente sottoposti ad intervento di tiroidectomia parziale ed a seguito della quale è stata posta la diagnosi di cancro della tiroide vanno considerati per un secondo intervento per "completare" la tiroidectomia (46). Molti lavori riportano un rischio non trascurabile di sviluppare un carcinoma nel lobo controlaterale in pazienti precedentemente sottoposti ad intervento parziale per patologia benigna (dal 9,2% al 43%) (47-50).

Il potenziale beneficio derivante dalla rimozione di un tumore in un secondo intervento è considerato da alcuni autori essere gravato da un tasso proibitivo di morbilità operatoria (51). Il reintervento è tecnicamente più insidioso a causa della perdita dei normali piani anatomici causato dalle aderenze e dai fenomeni di cicatrizzazione; di conseguenza aumenta il rischio di complicanze a carico dei nervi laringei ricorrenti. Inoltre, una o più ghiandole paratiroidi possono essere accidentalmente asportate, potendo così contribuire ad una più elevata incidenza di ipoparatiroidismo (52-54). Come riportato in diverse esperienze, la possibilità di danno a carico dei nervi laringei ricorrenti (NLR) in corso di reintervento supera significativamente il rischio legato al primo intervento. Ricordando che il tasso di complicità associato con la TT è dello 0,9%, questo non differisce se si esegue una resezione quasi

totale o una lobectomia (55). Secondo Muller e coll., il rischio di determinare una lesione a carico del NLR durante il reintervento è di almeno 5-8 volte superiore rispetto al primo intervento (52, 55); tale rischio non avrebbe variazioni significative qualora il reintervento venga eseguito per patologia benigna o maligna (57-62). Un'altra delle complicanze maggiori che può conseguire ad un reintervento è l'ipoparatiroidismo permanente. Molti studi riportano incidenze di ipoparatiroidismo inferiori all'1% dopo il primo intervento per salire sino al 9,3-11% dopo reintervento (48, 49, 51, 59).

Conclusioni

La chirurgia della tiroide trova indicazione sia nella terapia delle forme tumorali sia nel trattamento della patologia benigna. Tuttavia, se da una parte non esistono opinioni contrastanti sul trattamento della patologia maligna, dove l'intervento chirurgico di scelta è la tiroidectomia totale, diverso è il caso della patologia benigna dove, ad oggi, i trattamenti proposti e realizzati sono diversi. Difatti, è possibile eseguire una tiroidectomia totale, una tiroidectomia quasi totale o ancora una tiroidectomia parziale (lobectomia con o senza istmectomia).

A nostro avviso, e questo è l'obiettivo del nostro contributo, anche per la patologia tiroidea benigna di pertinenza chirurgica il trattamento di scelta dovrebbe essere, fin dall'inizio, la tiroidectomia totale. Siamo giunti a tale conclusione dall'osservazione di alcuni dati, quali il tasso di recidiva, il tasso di degenerazione neoplastica sul residuo di ghiandola, il tasso di complicanze legate al reintervento e, infine, l'incidenza del MCP incidentale.

Proprio su quest'ultimo elemento si è consolidata la nostra linea di pensiero, in particolare avendo osservato l'incremento del tasso di incidenza del MCP su vivente affetto da patologia tiroidea benigna, con un comportamento biologico del tutto imprevedibile, a volte altamente aggressivo. Inoltre, poiché ad oggi, con gli strumenti disponibili (es., ultrasonografia),

non è possibile individuare dei caratteri morfologici predittivi di maggiore o minore aggressività del MCP, così come informazioni biomolecolari provenienti da studi genetici sulla possibile storia naturale della neoplasia, riteniamo opportuno realizzare una tiroidectomia totale. Tale intervento, che può sembrare eccessivo nell'approccio alla patologia tiroidea benigna, è finalizzato a garantire la completa asportazione del parenchima abbattendo il rischio di recidiva di patologia benigna (guarigione completa), di insorgenza di tumore su residui della ghiandola (prevenzione secondaria) ed ancora ridurre il rischio di lesioni iatrogeniche da reintervento chirurgico. Inoltre, la TT certamente migliora l'accuratezza diagnostica del dosaggio della tireoglobulina sierica durante la fase di follow up nel caso in cui venga diagnosticato un MCP incidentale. Particolare attenzione vogliamo attribuire al concetto che la resezione radicale non diminuisce solo il rischio di recidiva di gozzo ma riduce anche il rischio di incidenza di carcinoma, dato che i noduli residui possono sempre andare incontro a degenerazione ed albergare al loro interno dei foci di microcarcinoma, "carcinomi de novo" in pazienti sottoposti ad intervento per recidiva di gozzo multinodulare, e che soltanto una completa resezione di tutti i noduli e il susseguente esame istopatologico possono garantire l'esclusione di carcinoma.

Un elemento sollevato contro la TT riguarda la terapia sostitutiva a cui si devono sottoporre i pazienti per tutta la vita. Premesso che anche i pazienti che si sottopongono ad interventi di resezione "non totale" della ghiandola necessitano di una terapia sostitutiva almeno per i primi anni, si è osservato che la compliance dei pazienti che devono assumere la terapia con L-tiroxina non subisce alterazioni funzionali e della qualità di vita degne di nota.

In conclusione, è verosimile ed auspicabile che in un prossimo futuro studi biomolecolari possano aiutare gli specialisti della patologia della tiroide (endocrinologi, chirurghi, oncologi) a riconoscere preventivamente la presenza di forme di MCP nel contesto di una ghiandola tiroide, potendo guidare nella scelta corretta del trattamento medico-chirurgico da eseguire.

Bibliografia

1. Hertz S, Roberts A. Radioactive iodine in the study of thyroid physiology. VII. The use of radioactive iodine therapy in hyperthyroidism. *JAMA* 1946; 131: 81.
2. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan and the United States. *Thyroid* 1991; 1: 129-135.
3. Rassael H, Thompson LD, Heffess CS. A rationale for conservative management of microscopic papillary carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathologic correlation of 90 cases. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1998; 225: 462-467.
4. Werga-Kjellman P, Zedenius J, Tallstedt L. Surgical treatment of hyperthyroidism: a ten year experience. *Thyroid* 2001; 11: 187-192.
5. Muller PE, Kabus S, Robens E, Spelsberg F. Indications, risks, and acceptance of total thyroidectomy for multinodular benign goiter. *Surg Today* 2001; 31: 958-962.

6. Reeve TS, Del Bridge L, Brady P, Crummer P, Smyth M. Secondary thyroidectomy: a twenty-year experience. *World J Surg* 1998; 12: 449-453.
7. Shemen L, Oh A, Turner J. Reoperative thyroid surgery. *Head Neck Surgery* 2003; 14: 106-108.
8. Jemal A, Tiwari RC, Murray T. Cancer Statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
9. Sacco R, Aversa S, Amorisi A. Thyroid microcarcinoma and multinodular struma. Personal experience and considerations regarding surgical therapy. *Chir It* 2006; 58: 69-75.
10. American Association of Clinical Endocrinologists Clinical practice guidelines for the management of thyroid carcinoma. *Endocrin Pract* 1997; 3: 60-71.
11. Salvadori B, Del Bo R, Pilotti S. "Occult" papillary carcinoma of the thyroid: a questionable entity. *Eur J Cancer A* 1993;29:1817-1820.
12. Frantz VK. Lateral aberrant thyroids. *Ann Surg* 1942;115:183-7.
13. Black BM. Papillary adenocarcinoma of the thyroid gland, so called lateral aberrant thyroid. *World J Surg* 1948; 56:134-44.
14. Wozencraft P, Foote FW, Frazell EL. Occult carcinomas of the thyroid: their bearing on the concept of lateral aberrant thyroid cancer. *Cancer* 2003;1:574-583.
15. Sakorafas GH, Giotakis J, Stafyla V. Papillary thyroid microcarcinoma: a surgical perspective. *Cancer Ther Rew* 2005;31: 423-38.
16. Hedinger C, Williams ED, editors. Histological typing of thyroid tumors. 2nd ed. WHO International Histological Classification of Tumours, vol. 11. Berlin: Springer; 1988. pp. 9-10.
17. Bramley MD, Harrison BJ. Papillary microcarcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg* 1996; 83:1674-83.
18. Rosai J, LiVolsi VA, Sobrinho-Simoes M, Williams ED. Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: the Porto proposal. *Int J Surg Pathol* 2003;11:249-51.
19. Kasai N, Sakamoto A. New subgrouping of small thyroid carcinoma. *Cancer* 1987;60:1767-1770.
20. Roti E, Rossi R, Trasforini G, Pearce EN. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2043-6.
21. Harach MR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1985;56:531-8.
22. Chow SM, Law SC, Au SK, Mang O, Yau S Yuen KT, Lau WH. Changes in clinical presentation, management and outcome in 1348 patients with differentiated thyroid carcinoma: experience in a single institute in Hong Kong, 1960-2000. *Clin Oncol* 2003; 15: 329-336.
23. Farina GP, Baccoli A, Pisano M, Pani C, Di Ninni S, Marcello A, Cagetti M. Papillary thyroid microcarcinoma. Clinical implications and management. *G Chir* 2003; 24: 11-17.
24. Ito Y, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Miyauchi A. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13: 381-7.
25. Braga M, Graf H, Ogata A, Batista J, Hakim Neto CA. Aggressive behaviour of papillary microcarcinoma in a patient with Grave's disease initially presenting as cystic neck mass. *J Endocrinol Invest* 2002; 25: 250-3.
26. Yamashita H, Noguchi S, Muratami N, Toda M. Extracapsular invasion of lymph node metastasis. A good indicator of disease recurrence and poor prognosis in patients with thyroid microcarcinoma. *Cancer* 1999; 86: 842-849.
27. Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbutto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behaviour and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1,5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3713-20.
28. Sawka AM, Kullathorn T, Brouwers M, Thabane L. A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3668-76.
29. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in 50-year period. *Surgery* 1992; 112: 1139-47.
30. Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Masakatsu T, Kawamoto H. Small carcinomas of the thyroid. A long-term follow up of 867 patients. *Arch Surg* 1996; 131: 187-191.
31. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancasi F, Bruno-Bossio G, Caillou B. Microcarcinomas of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute Experience. *Cancer* 1998; 83: 553-9.
32. Pellizzo MR, Boschin IM, Toniato A, Pagetta C, Piotto A, Bernante P, Casara D, Pennelli G, Ribello D. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 547-552.
33. Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4116-4122.
34. Shattuck TM, Destra WH, Ladenson PW, Arnold A. Independent clonal origins of distinct tumor foci in multifocal papillary thyroid carcinoma. *N Engl J Med*, 2005; 352:2406-2412.
35. Wada N, Dhu QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K. Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 2003; 237:399-407.
36. 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.
37. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2805-9.
38. Matsubayashi S, Kaqai K, Matsumoto Y, Makuta T. The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration of the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3421-3424.
39. Kovacs GL, Gonda G, Vadasz G. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid* 2005; 14: 152-157.
40. Appetecchia M, Scarcello G, Pucci E, Procaccini A. Outcome after treatment for papillary thyroid microcarcinoma. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21: 159-164.
41. Sawka AM, Kullathorn T, Brouwers M, Thabane L. A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3668-76.
42. Viglietto G, Chiappetta G, Martinez-Tello FJ. RET/PTC oncogene activation is an early event in thyroid carcinogenesis. *Oncogene* 1995; 11: 1207-1210.
43. Tallini G, Santoro M, Helie M, Fusco A. RET/PTC oncogene activation defines a subset of papillary thyroid carcinomas lacking evidence of progression to poorly or undifferentiated

- tumor phenotypes. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 287-294.
44. Sugg SL, Zheng L, Rosen IB, Asa L. RET/PTC1, 2 and 3 oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas: implications for metastatic potential? *J Clin Endocrinol Met* 1996; 81: 3360-3365.
 45. Oler G, Ebina KN, Mchaluart P, Rimura ET, Cerutti J. Investigation of BRAF mutation in a series of papillary thyroid carcinoma and matched lymph node metastasis reveals a new mutation in metastasis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62: 509-511.
 46. Shemen L, Oh A, Turner J. Reoperative thyroid surgery. *Head Neck Surg* 2003; 14: 106-108.
 47. Wilson DB, Staren ED, Prinz RA. Thyroid reoperation: indications and risks. *Am Surg* 1998; 64: 674-679.
 48. Levin KE, Clark AH, Duh QY. Reoperative thyroid surgery. *Surgery* 1992; 111: 604-609.
 49. Menegaux f, Turpin G, Dahman M. Secondary thyroidectomy in patients with prior thyroid surgery for benign disease: a study of 203 cases. *Surgery* 1999; 125: 479-483.
 50. DeJong SA, Demeter JG, Lawrence AM. Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated carcinoma. *Surgery* 1992; 112: 734-739.
 51. DeGroot LJ, Kaplan EL. Second operations for "completion" of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer. *Surgery* 1991; 110: 936-940.
 52. Muller PE, Jakoby R, Heinert G. Surgery for recurrent goitre: its complications and their risk factors. *Eur J Surg* 2001; 167: 816-821.
 53. Pezzullo L, Delrio P, Losito NS. Postoperative complication after completion thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 215-218.
 54. Shemen LJ, Strong EW. Complications following total thyroidectomy. *Oto Head Neck* 1989; 101: 472-475.
 55. Muller PE, Kabus S, Robens E, Spelsberg F. Indications, risks, and acceptance of total thyroidectomy for multinodular benign goiter. *Surg Today* 2001; 31: 958-962.
 56. Huber P. Das Kropfrezidiv. *Langenbecks Arch klin Chir* 1960; 295: 138-145.
 57. Levin KE, Clark AH, Duh QY. Reoperative thyroid surgery. *Surgery* 1992; 111: 604-609.
 58. Menegaux f, Turpin G, Dahman M. Secondary thyroidectomy in patients with prior thyroid surgery for benign disease: a study of 203 cases. *Surgery* 1999; 125: 479-483.
 59. Chao TC, Jeng LB, Lin JD. Reoperative thyroid surgery. *World J Surg* 1997; 21: 644-647.
 60. Muller PE, Jakoby R, Heinert G. Surgery for recurrent goitre: its complications and their risk factors. *Eur J Surg* 2001; 167: 816-821.
 61. DeJong SA, Demeter JG, Lawrence AM. Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated carcinoma. *Surgery* 1992; 112: 734-739.
 62. Torre GC, Borgonovo G, Arezzo A. Recurrent goiter: analysis of 134 reinterventions. *Ann Ital Chir* 1996;67(3): 357-363.
 63. Pisello F, Geraci G, Sciume C, Li Volsi F, Facella T, Modica G. Prevention of complications in thyroid surgery recurrent laryngeal nerve injury personal experience on 313 cases. *Ann Ital Chir* 2005;76(1):23-28.
-