# Nostro orientamento sugli interventi conservativi nel carcinoma differenziato della tiroide

*Ann. Ital. Chir., LXXIII, 1, 2002*

**G. Scerrino, G. Romano, G. Salamone, M. Airò Farulla, S. Salamone, G. Gambino, G. Pompei, G. Buscemi**

Dipartimento di Chirurgia Generale, d'Urgenza e dei Trapianti d'Organo
Direttore: Prof. Maurizio Romano
Divisione di Chirurgia Generale, d'Urgenza, dei Trapianti e dell'Uremico
Primario: Prof. M. Romano

**Abstract**

*OUR TREND ABOUT CONSERVATIVE SURGERY IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA*

Aim of the study: *report as contribution to the controversy between supporters of total thyroidectomy versus "less than total" thyroidectomy.*
Materials and methods: *42 patient operated on over six years; 35 treated with total thyroidectomy, 7 whith lobohystmectomy.*
Results: *In the patients who underwent total thyroidectomy we observed recurrent nerve lesions in 5,7%, hypoparathyroidism in 14,3% and 1 lymph nodal relapse (it was a cancer stade III); in patients who underwent lobohystmectomy, we observed 1 temporary recurrent nerve palsy (14,2%) and 1 lymph nodal relapse (14,2%).*
Discussion: *the choice between total thyroidectomy and lobohystmectomy depends upon different goals: reduction in risk of relapse in total thyroidectomy, to minimize complications in lobohystmectomy. In our series the risk of lymph nodal relapse seems to depend more on biological characters of the tumour than surgical tecnic of lymphadenectomy; however, this occurrence does not change prognosis.*
Conclusions: *in our experience, potential multifocality of the disease, low risk of hyatrogenic lesions and easy postoperatory management make total thyroidectomy the our preferred technique. Informed consensus is mandatory in order to involve the patients to the best choiche.*
Key words: Differentiated thyroid carcinoma, thyroidectomy.

## Introduzione

Il reperto di un "carcinoma differenziato della tiroide" costituisce l'80-85% delle diagnosi definitive dopo interventi sulla tiroide per neoplasia maligna (1); nel grande gruppo dei carcinomi differenziati esistono due fondamentali istotipi: il *carcinoma papillare*, che rappresenta a sua volta l'80% circa dei *differenziati*, ed il *carcinoma follicolare*, meno frequente, che non supera il 20% di incidenza in tale gruppo di neoplasie. Una percentuale non trascurabile di carcinomi differenziati (2) tende inoltre ad assumere aspetti misti. Va infine precisato che, da un punto di vista strettamente anatomo-istopatologico, tanto il *carcinoma midollare*, quanto l'oncocitoma maligno vanno considerati tumori tiroidei differenziati: purtuttavia, le peculiari caratteristiche nosologiche, la loro rarità e le precipue esigenze sul piano terapeutico che essi pongono ne sconsigliano una trattazione unitaria rispetto ai primi due istotipi; pertanto, è a questi ultimi che si fa usualmente riferimento quando si parla di "carcinoma differenziato della tiroide".
Per quanto concerne gli aspetti prognostici, vengono generalmente riferiti più che buoni risultati complessivi della chirurgia (3), più o meno associata ad ormonoterapia soppressiva (4, 5, 6), a terapia radiometabolica (7), o, infine, a radioterapia. Sebbene oggi la chirurgia tiroidea nel suo complesso tenda verso un approccio sempre più "radicale", in conseguenza della grande sicurezza con la quale vengono attualmente effettuati interventi di tiroidectomia totale con bassissime percentuali di lesioni iatrogene e di complicanze chirurgiche in genere, diverse esperienze riportano risultati positivi di una chirurgia per così dire "conservativa" in presenza di carcinomi differenziati, intendendo per chirurgia "conservativa" una limitazione dell'exeresi ad un solo lobo con eventuale estensione della resezione all'istmo; sebbene non completamente pertinente a tale tematica, anche l'estensione della linfoadenectomia è aspetto da prendere in considerazione, in quanto difficilmente scindibile dal concetto generale di "radicalità".

*Pervenuto in Redazione il 13 Novembre 2000*

Una valutazione dell'applicabilità di un approccio conservativo in presenza di una lesione tiroidea che è comunque una neoplasia maligna non può prescindere da una preventiva disamina dei fattori prognostici, che possono essere *clinico-epidemiologici* (età al momento della diagnosi, sesso), *anatomo-patologici* (tipo istologico, dimensioni ed estensione del tumore, coinvolgimento linfonodale) e *biologici* (contenuto nucleare di DNA) (3, 8).

Per quanto concerne i fattori clinico-epidemiologici, il fattore età è stato ampiamente studiato (9, 10) ed è ormai pressoché universalmente accettato che un peggioramento della prognosi è correlato con un'età superiore ai 45 anni, o, più precisamente, 40 anni per gli uomini e 50 per le donne (11, 12).

Per quanto riguarda il *sesso*, nonostante da diversi studi (9, 13) sembri emergere un comportamento moderatamente migliore dei carcinomi differenziati insorti su popolazione femminile, altre valutazioni, fondate su analisi multivariata (3, 10) sembrano non confermare tale dato, indicando differenze statisticamente non significative fra i due sessi.

Rilevanti sembrano le considerazioni relative ai fattori *anatomo-patologici*: di questi, l'*istotipo* che comunemente viene considerato a prognosi più favorevole è il papillifero: tale opinione comune si fonda, probabilmente, su diverse considerazioni, non ultima la più spiccata tendenza dei follicolari alla metastatizzazione a distanza per via ematogena, rispetto ai primi che viceversa danno localizzazioni secondarie quasi esclusivamente per via linfatica, quindi ai linfonodi satelliti. Diversi studi recenti hanno tuttavia dimostrato una non rilevante differenza, in termini di sopravvivenza, fra i due tipi istologici (3, 9, 11); ancora controverso è il significato del cosiddetto "grading" istologico: negli ultimi due decenni sono state descritte entità nosologiche caratterizzate da aspetti che, pur essendo completamente ascrivibili ad uno dei tipi istologici in questione, assumono aspetti di maggiore "aggressività" (14, 15, 16, 17), che va generalmente intesa soprattutto come angio-invasività; tuttavia, il reale significato clinico-prognostico di questi aspetti, come pure il contenuto nucleare in DNA, non hanno ancora avuto una interpretazione univoca e definitivamente accettata, mentre da un'ampia casistica di **Proye** su pazienti di età inferiore a 20 anni si dimostra la scarsa influenza della ploidia cellulare nel determinismo della prognosi (18).

Diversi studi tendono a dimostrare l'incidenza dello *staging* sulla prognosi dei carcinomi differenziati (5, 6, 19). Questo può essere stabilito in base alla classificazione TNM (tab. I) che costituisce la base dei criteri clinici di **Degroot** e **Kaplan** (tab. II) (20).

L'estensione extracapsulare indica una maggiore aggressività, con differenze statisticamente non significative tra micro- e macroinvasività (21); le *dimensioni del tumore* sono una discriminante alla quale viene dato grande rilievo da più parti, anche se non è chiaro quale possa essere considerato, esattamente, il cut-off: **Peix** considera 15 mm. come discrimine per l'esecuzione di interventi di tip conservativo, dei quali verrà fatta diffusa esposizione appresso, sottintendendo con questo che al di sotto di tale limite la prognosi è più favorevole (22); **Hay** riferisce una concordanza sufficientemente attendibile fra mortalità e dimensioni del tumore, considerando tre gruppi (11):

I gruppo: neoplasie di dimensioni comprese fra 2 e 4 cm.;
II gruppo: neoplasie di dimensioni comprese fra 4 e 7 cm.;
III gruppo: neoplasie di dimensioni superiori a 7 cm.

Tuttavia, studi più recenti evidenziano come il parametro "dimensioni" sia difficilmente scindibile dallo staging, e d'altro canto uno studio di analisi multivariata dimostra l'importanza dello stadio in quanto tale, essendo migliore la prognosi dei T1 rispetto a forme più estese (3).

L'importanza delle *metastasi linfonodali* è controversa: alle non univoche interpretazioni di tale fattore nella formulazione prognostica, vanno aggiunte le seguenti considerazioni:

1) vi è apparente contraddizione fra la maggiore frequenza delle metastasi linfonodali nei carcinomi papillari rispetto ai follicolari, che sarebbero gravati, secondo alcuni, da una prognosi intrinsecamente meno favorevole;
2) non è infrequente che un ca. tiroideo dia quale primo segno di sé una metastasi linfonodale, pur essendo la neoplasia primitiva non svelabile (23, 24, 25);
3) non è dimostrata una diretta correlazione fra dimensioni del tumore primitivo e frequenza di metastasi linfonodali.

Per quanto riguarda infine le *metastasi a distanza*, il loro significato prognostico negativo è abbastanza diffusamente accettato.

Quanto sopra esposto ci porta a ritenere che, se alla chirurgia cosiddetta "conservativa" (da intendersi in prima istanza come lobo-istmectomia) può essere riservato uno

Tab. I – CLASSIFICAZIONE TNM DEI CARCINOMI TIROIDEI

| | |
|---|---|
| T0: | assenza di tumore palpabile |
| T1: | tumore(i) intratiroideo(i) non deformante(i) il profilo ghiandolare |
| T2: | tumore(i) intratiroideo(i) deformante(i) la ghiandola |
| T3: | estensione tumorale extratiroidea |
| N0: | assenza di linfonodi palpabili |
| N1: | linfoadenopatie mobili omolaterali |
| N2: | linfoadenopatie mobili contro- o bilaterali |
| N3: | pacchetto linfonodale aderente |
| M0: | assenza di metastasi a distanza |
| M1: | metastasi a distanza |

Tab. II – CLASSIFICAZIONE CLINICA, PREOPERATORIA DEI CARCINOMI TIROIDEI (DEGROOT E KAPLAN)

| | |
|---|---|
| Stadio I: | carcinoma intraparenchimale |
| Stadio II: | invasione linfonodale |
| Stadio III: | invasione loco-regionale |

spazio, questo deve essere riservato alle neoplasie a prognosi più favorevole.
In tal senso, **Proye**, in uno studio retrospettivo concernente 132 carcinomi papillari osservati per un periodo da 5 a 31 anni, ha evidenziato un basso rischio di recidiva locale per chirurgia "meno che totale" (in complesso non superiore a valori dell'1,6%), non più alto del rischio di recidiva locale e/o linfonodale dopo exeresi totale, con tassi di sopravvivenza globali comparabili (confermati da diversi altri Autori citati dalo stesso Proye) e con minore incidenza di morbilità post-operatoria (lesioni ricorrenziali, ipoparatiroidismo); l'Autore conclude che la lobo-istmectomia e/o la tiroidectomia subtotale possono essere giustificate nelle forme nodulari intracapsulari, in assenza certa di foci multipli, in soggetti di età inferiore ai 45 anni; infine, essendo dimostrata nella sua casistica la non necessità della linfoadenectomia di principio, ciò permette una ulteriore riduzione della morbilità ricorrenziale e paratiroidea (5).
Nell'esperienza riferita da **Bastagli** viene confermata la sufficiente radicalità oncologica della chirurgia conservativa, purché praticata su pazienti a più basso rischio, tenuto conto che, essendo l'obiettivo della chirurgia conservativa la più bassa incidenza di complicanze chirurgiche in rapporto agli scopi della chirurgia radicale (innalzamento della sopravvivenza mediante una riduzione delle recidive), i primi finiscono con il prevalere nei confronti dei secondi (1).
Altamore riferisce di un'esperienza di 67 tiroidectomie parziali per carcinoma differenziato, con risultati sovrapponibili in termini di sopravvivenza, in un periodo di osservazione di 5 - 20 anni, ma con un minor tasso di complicanze chirurgiche nel gruppo delle tiroidectomie parziali (17).
A fronte di questi dati che depongono a favore di un'exeresi parziale nelle forme a prognosi più favorevole di carcinoma differenziato della tiroide, possono essere formulate le seguenti considerazioni a favore di una chirurgia radicale di principio:
– principio della "multifocalità" del carcinoma tiroideo: riscontrata anche istologicamente, da qualcuno può essere considerata come una diffusione neoplastica nel contesto della ricca rete linfatica intraparenchimale (26), anche se la maggior parte degli Aa. che si sono occupati della materia ipotizzano una genesi primariamente multicentrica della malattia; a tal proposito, Clayes e coll. riportano un tasso di multifocalità del 18% nel carcinoma papillare (27);
– maggiore efficacia del follow-up: è infatti più agevole il monitoraggio di un paziente sottoposto a tiroidectomia totale per cancro mediante l'impiego della tireoglobulina quale marker oncologico specifico, e della scintigrafia, anche se, in verità, Tourniaire e coll. (28) hanno dimostrato la relativamente bassa influenza dell'estensione dell'exeresi sull'affidabilità dell'impiego della tireoglobulina plasmatica quale marker, che per valori superiori a 20 ng è altamente specifica per recidiva.
– migliore utilizzo della terapia radiometabolica, essendo dimostrata l'efficacia dello iodio radioattivo nella prevenzione delle recidive in pazienti ultraquarantenni e con neoplasia >1,5 cm. localmente invasiva (gruppo ad "alto rischio") ed essendo conseguentemente sostenibile una sua efficacia in tutte le classi di pazienti.

## Materiali e metodi

Nell'intento di fornire il nostro contributo al dibattito tuttora attuale fra i sostenitori di una chirurgia radicale di principio nel ca. tiroideo ed i fautori di atteggiamenti complessivamente meno aggressivi, abbiamo preso in esame la nostra casistica, relativa al periodo Gennaio 1994 – Giugno 2000: sul totale di 406 pazienti sottoposti ad interventi sulla tiroide ed a successivo follow-up, 42 erano stati trattati per carcinoma differenziato: di questi, 23 sono stati diagnosticati nella fase di studio pre-operatorio, 19 sono stati dimostrati all'esame istologico estemporaneo.
All'esame istologico definitivo 31 tumori sono stati classificati come "carcinoma papillifero", 11 come "carcinoma follicolare" o come neoplasia con aspetti misti.
L'età media è risultata di 45,5 anni, 9 pazienti erano di sesso maschile 33 erano donne.
Nei 23 pazienti nei quali la diagnosi di carcinoma è stata posta pre-operatoriamente è stata sempre eseguita una tiroidectomia totale con linfoadenectomia "di necessità" in 6 casi. Nei rimanenti 19 casi, 12 volte si è eseguita comunque una tiroidectomia totale con linfoadenectomia "di necessità" in 4 casi , in 7 casi, tutti riferiti a ca. papillifero, si è optato per una loboistmectomia con linfoadenectomia "di necessità" in 2 casi.
La stadiazione (secondo Degroot e Kaplan) era la seguente:
– 28 carcinomi al I stadio (5 loboistmectomie)
– 11 carcinomi al II stadio (2 loboistmectomie)
– 3 carcinomi al III stadio
Non abbiamo osservato carcinomi differenziati al IV stadio.
I parametri presi in considerazione ai fini della valutazione dei risultati sono stati:
– Complicanze (lesioni ricorrenziali, ipoparatiroidismo, emorragia)
– recidive (locoregionali, controlaterali, linfonodali)
– mortalità per neoplasia tiroidea.

## Risultati

Nelle 35 tiroidectomie totali effettuate abbiamo osservato la seguente incidenza di complicanze:
– 2 lesioni ricorrenziali monolaterali transitorie (5,7%)
– 5 casi di ipoparatiroidismo, dei quali 4 subclinici (14,3%)
Le lesioni ricorrenziali si sono osservate in 1 caso in associazione a linfoadenectomia, nell'altro caso in seguito a tiroidectomia semplice.

Non si sono osservate emorragie post-operatorie
Nelle 7 loboistmectomie effettuate, si sono avute:
1 lesione ricorrenziale dopo loboistmectomia con linfoadenectomia "di necessità" (14,2%)
Nessun caso di ipotiroidismo subclinico
1 Recidiva linfonodale (dopo loboistmectomia semplice) (14,2%)
1 Recidiva linfonodale e stata osservata dopo tiroidectomia totale, in un carcinoma al III stadio (2,8% sul totale delle tiroidectomie totali).

**Discussione e Commento**

La nostra casistica è riferita ad un periodo di osservazione troppo breve per conclusioni sufficientemente attendibili: peraltro, l'importanza della durata del follow-up è stata più volte richiamata quando è stata affrontata questa problematica (29), pertanto le considerazioni che dal suo esame possono scaturire hanno un valore da considerare, al massimo, orientativo. Pur non essendo possibile formulare delle conclusioni definitive sulla scelta fra tiroidectomia totale di principio ed interventi "conservativi" nel trattamento del ca. differenziato della tiroide, alcune considerazioni possono emergere dal confronto fra i nostri risultati e i dati della letteratura:

1) L'incidenza di complicanze chirurgiche dell'exeresi totale sembra essere moderatamente maggiore negli interventi per patologia neoplastica rispetto alle tiroidectomie totali per struma specie in funzione delle localizzazioni linfonodali e dell'infiltrazione loco-regionale: nelle rimanenti condizioni la percentuale di complicanze è comunque bassa, quasi sempre riferibile a condizioni transitorie e reversibili (lesioni ricorrenziali reversibili, ipotiroidismo subclinico temporaneo) e pertanto, a nostro giudizio, comunque accettabile;
2) Anche le loboistmectomie sono risultate gravate da una percentuale non trascurabile di complicanze nelle condizioni in cui si è resa necessaria una linfoadenectomia;
3) Le 2 recidive osservate, tutte a localizzazione linfonodale, non sono sembrate secondarie al tipo di tecnica impiegata, quanto piuttosto alle caratteristiche onco-biologiche della neoplasia: tuttavia, non ci sentiamo, per questo, di ritenere gli interventi più conservativi esenti da un rischio aggiuntivo di recidiva che, per quanto ancora trattabile tanto farmacologicamente quanto chirurgicamente, non possono consentire di inserire quel dato caso clinico gravato da recidiva nel novero dei successi.

**Conclusioni**

Alla luce di queste considerazioni, una risposta conclusiva circa l'attuabilità delle tecniche di exeresi parziale nei carcinomi differenziati non può essere data se non si fissano gli obiettivi che con un dato intervento ci si pone:
– con l'exeresi totale, il riusltato che si richiede è la minimizzazione del rischio di recidiva, locale o a distanza, risultato che può essere magnificato con l'impiego della terapia radiometabolica post-operatoria; in proposito, vi è allora da chiedersi quale atteggiamento bisogna assumere nei confronti del sistema linfoghiandolare: una risposta pressoché definitiva a tale aspetto della problematica ci viene dalle più ampie casistiche riscontrate in letteratura (**Grant** (30, 31); **Henry** e **Denizot** (32); **Proye** (6, 33) dalla quale disamina è ormai possibile affermare che, malgrado l'alta percentuale di interessamento linfonodale, che nei carcinomi papillari anche a basso rischio arriva fino all'80%, la linfoadenectomia "di principio" nelle forme differenziate non migliora la prognosi, comunque buona, di tali neoplasie.
Potrebbe essere pertanto proponibile un atteggiamento "utilitaristico", che potrebbe trovare conforto nella cosiddetta tecnica del "node picking", nell'asportazione cioè dei linfonodi clinicamente interessati visualizzati in sede intraoperatoria. Una linfoadenectomia dell'intero comparto centrale, come la si vorrebbe ai fini di una teorica radicalità oncologica (condotta cioè sull'intero tessuto compreso fra i due assi giugulo-carotidei) incrementa senza dubbio l'incidenza di complicanze da tiroidectomia totale: se l'incidenza di paralisi ricorrenziali dopo tiroidectomia totale varia dall'1 al 5%, associando una dissezione linfonodale delle catene ricorrenziali tale percentuale si incrementa certamente, dovendo lavorare a ridosso del nervo ricorrente; analoghe considerazioni vanno fatte per l'ipoparatiroidismo.
– Con la tiroidectomia parziale ci si pone l'obiettivo di ridurre al minimo le lesioni iatrogene che inevitabilmente, sebbene in misura che ormai può considerarsi minima, accompagnano le tiroidectomie, soprattutto se totali. A tal proposito la nostra esperienza, sia in tema di patologia benigna che maligna, ci permette di contare su dati estremamente confortanti in quanto ad ipoparatiroidismo post-chirurgico ed a lesioni ricorrenziali: questo, in accordo con i dati della letteratura, che riportano generalmente una bassa incidenza di morbilità paratiroidea, valutabile come inferiore al 15%, e ricorrenziale, raramente superiore al 4-6% nella maggior parte delle casistiche più recenti. Vi è anche da dire che la maggior parte degli ipoparatiroidismi e delle lesioni ricorrenziali sono transitori, e che ben maggiore sarebbe la loro incidenza in caso di reintervento per recidiva, specie dopo tiroidectomia sub-totale piuttosto che dopo lobectomia. L'ampia revisione della letteratura circa l'attuabilità della tiroidectomia "meno che totale" nel carcinoma differenziato della tiroide porterebbe generalmente a concludere con una risposta positiva, almeno nelle seguenti condizioni:
– dimensioni del nodulo non superiori ai 15 mm.;
– stadio T1 - T2 (I stadio secondo la classificazione di Degroot)
– soggetto di età inferiore ai 40 anni se uomo, 50 se donna;
– assenza di segni di angioinvasività.

Tuttavia, alcune considerazioni, attinenti non già ai principi di radicalità oncologica, quanto a considerazioni di opportunità, ci fanno propendere per un atteggiamento più aggressivo: infatti, siamo del parere che la terapia sostitutiva da attuare dopo tiroidectomia totale non comporta alcun problema aggiuntivo rispetto alla terapia soppressiva che è comunque indispensabile dopo chirurgia parziale, anche al fine di ridurre l'incidenza di recidive; il tasso di complicanze post-operatorie dopo tiroidectomia totale è comunque basso, negativamente influenzato semmai dal rischio di dover effettuare un reintervento (specie dopo exeresi sub-totale) e dalla linfoadenectomia che a nostro avviso deve essere effettuata secondo i predetti criteri utilitaristici; il rischio di multifocalità, per quanto da non enfatizzare, è comunque presente; infine, il monitoraggio ci sembra comunque più affidabile in un paziente che sia stato sottoposto a totalizzazione.
Secondo **Mazzaferri** (34), sembra verosimile che, in ogni caso, un approccio iniziale di tipo "aggressivo" (tiroidectomia totale seguita da terapia radiometabolica) è in grado di rendere circa il 90% dei pazienti permanentemente liberi da malattia, oltre a facilitare il follow-up; secondo la stessa esperienza, sembrerebbe inoltre che dinanzi a lesioni maligne di dimensioni superiori ad 1 cm. la totalizzazione sia un atteggiamento ragionevole ed opportuno.
La nostra esperienza, limitata per numero di casi e per periodo di osservazione, non consente di trarre conclusioni definitive; essa tuttavia, supportata dai dati della letteratura, tende a farci propendere, salvo che in presenza di elementi prognostici assolutamente favorevoli, verso la tiroidectomia totale "di principio" quando si dispone di una diagnosi pre-operatoria, e verso la totalizzazione a breve termine (7-15 gg. Dal primo intervento) nelle diagnosi poste all'istologico definitivo.
Una risposta definitiva al quesito non può essere comunque, fatti salvi gli elementi di certezza forniti dagli indici prognostici (relativi a dimensioni, staging, etc.) il risultato di generalizzazioni, ma potrebbe scaturire, caso per caso, dalla disponibilità del paziente a sottoporsi all'uno o all'altro gruppo di rischi di cui inevitabilmente entrambe le scelte sono gravate: ciò attraverso la ricerca di un consenso libero ed informato del paziente, ottenuto non secondo informazioni fondate su idee preconcette, ma su una chiara esposizione delle evenienze prevedibili allo stato attuale delle conoscenze.

**Riassunto**

*Obiettivo*: Contributo casistico al dibattito fra sostenitori della chirurgia radicale "di principio" e fautori di scelte meno aggressive nel ca. differenziato della tiroide.

*Materiale di studio*: 42 paz. operati in oltre 6 anni; 35 trattati con tiroidectomia totale, 7 con loboistmectomia.

*Risultati*: Nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale: lesioni ricorrenziali nel 5,7% dei casi, ipoparatiroidismo transitorio nel 14,3%, 1 recidiva linfonodale (in un ca. al III stadio); nei paz. sottoposti a loboistmectomia: 1 lesione ricorrenziale transitoria (14,2%), 1 recidiva linfonodale (14,2%).

*Discussione*: la scelta fra tiroidectomia totale e loboistmectomia dipende dagli obiettivi diversi: riduzione del rischio di recidiva nella tiroidectomia totale, minimizzazione delle complicanze nella loboistmectomia. Nella nostra casistica, in accordo con i dati della letteratura, il rischio di recidiva linfonodale sembra dipendere più dai caratteri biologici della neoplasia che dalla tecnica di linfoadenectomia impiegata e, comunque, tale evenienza non incide sostanzialmente sulla prognosi.

*Conclusioni*: la potenziale multifocalità della malattia, il basso rischio di lesioni iatrogene e l'agevole gestione postoperatoria fanno preferire, nella nostra esperienza, la tiroidectomia totale; i pazienti devono comunque essere informati sulle due alternative e coinvolti nella scelta.
Parole chiave: Carcinoma differenziato della tiroide, tiroidectomia.

**Bibliografia**

1) Bastagli A., Vitri P., Galimberti A., Rovati V.: *The role of conservative surgery in the treatment of differentiated thyroid carcinoma.* Int J Surg Sci, 3(1):6, 1996.

2) Giulini S.M., Galvani G., Portolani N., et al.: *Il significato della biopsia estemporanea nella terapia chirurgica del cancro tiroideo*. Atti del VI Congr. Naz. Di Fisiopatologia Clinica e Terapia Chirurgica, Terrasini (PA), 18 – 20 Novembre 1994.

3) Bellantone R., Lombardi C.P., Boscherini M., et al.: *Prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of 234 consecutive patients*. J Surg Oncol, 68:237, 1998.

4) Thomas C.G.: *The role of thyroid stimulating hormone suppression in the management of thyroid cancer*. Sem Surg Oncol, 7:115, 1991.

5) Proye C., Carnaille B., Gontier A., et al.: *Devenir à long terme des thyroidectomies moins que totales pour cancers papillaires. Etude rétrospective de 132 cas sur 309 cas traités de 1964 à 1990, suivis de 5 à 31 ans*. Lyon Chir, 93/6:339, 1997.

6) Proye C., Gontier A., Capuano G., et al.: *Persistance et récidives locorégionales des cancers thiroidiens opérés. 22 Cases sur 589 patients traités de 1964 à 1990, suivis de 5 à 31 ans*. Ann Endocr, 58:233, 1997.

7) Jeanguillaume C., Hindié E., Mellière D., et Al.: *IRAthérapie des cancers thyroidiens différenciés: bénéfices et complications*. Vième Congrès de l'Association Francophone de Chirurgie Endocrinienne, Paris, 1998.

8) Herrera M.F., Lopez-Graniel C.M., Saldana J., et al.: *Papillary thyroid carcinoma in Mexican patients: clinical aspects and prognostic factors*. World J Surg, 20:94, 1996.

9) Noguchi M., Yagi H., Earashi M., et al.: R*ecurrence and mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma.* Int Surg, 80:162, 1995.

10) Lin J.D., Jeng L.B., Chao T.C., et al.: *Surgical treatment of papillary and follicular thyroid carcinoma*. Int Surg, 81:61, 1996.

11) Hay I.D., Grant C.S., Taylor W.F., McConahey W.M.: *Ipsilateral lobectomy vs. bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system*. Surgery, 102:1088, 1987.

12) Cady B., Rossi R.: *An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma*. Surgery, 104:947, 1988.

13) Tsukiya A., Sekikawa K., Ando Y., et al.: *Flow cytometric DNA analysis of thyroid carcinoma*. Jpn J Surg, 20:510, 1990.

14) Sakamoto A., Kasai N., Sugano H., et al.: Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity of high risk group of papillary and follicular carcinoma. Cancer, 52: 1849, 1983.

15) Mizukami Y., Michigishi T., Nonomura A., et al.: *Distant metastases in differentiated thyroid carcinomas: a clinical and pathological study.* Human Pathol, 21:283, 1990.

16) Bajamonte G., Scerrino G., Giuliano V., et al.: *I carcinomi tiroidei a comportamento "aggressivo"*. Atti XVIII Congr. Naz. S.I.E.C., Roma, 26 – 28 Novembre 1998.

17) Altamore S., Basile G., Santonocito G., Mangiameli A.: *Trattamento chirurgico conservativo nel carcinoma differenziato della tiroide*. Minerva Chir, 54:139, 1999.

18) Proye C., Kerlo P., Gontier A., et al.: Le cancer thyroidien différencié chez le sujet de moins de 20 ans. Particularités cliniques et évolutives à propos de 34 observations. Lyon Chir., 88 (6): 469, 1992.

19) Shah J.P., Loree T.R., Dharker D., Strong E.W.: *Lobectomy versus total thyroidectomy for differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis*. Am J Surg, 166:331, 1993.

20) Degroot L.J., Kaplan E.L.: *Second operations for "completion" of thyroidectomy in treatment of differentiated thyroid cancer*. Surgery, 110:936, 1991.

21) Akslen L.A.: *Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma*. Cancer, 72:2680, 1993.

22) Peix J.L.: *Thyroidectomie pour cancer différencié de la thyroide.* J Chir, 135:219, 1998.

23) Chan J.K.C.: *Papillary carcinoma of thyroid: classical and variants*. Histol Histopatol, 5:241, 1990.

24) Gruttadauria G., Gruttadauria S.: *La linfoadenectomia nei tumori differenziati della tiroide*. Atti del VI Congr. Naz. Di Fisiopatologia Clinica e Terapia Chirurgica, Terrasini (PA), 18 – 20 Novembre 1994.

25) Allocca A., Bontà M., Bencini L., et al.: *Trattamento chirurgico dei microcarcinomi tiroidei*. Minerva Chir, 55:159, 2000.

26) Wade H.: *The treatment and preoperative diagnosis of differentiated thyroid carcinoma presenting as a clinically nodule*. Br J Surg, 67:728, 1980.

27) Clayes N., Debray J.F., Malaise J., Mourad M., Rahier J., Squifflet J.P.: *La multifocalité des carcinomes thyroidiens: une justification de la thyroidectomie totale*. Lyon Chir, 91:455, 1995.

28) Tourniaire J., Bernard M.H., Bornet H., et al.: *Le diagnostic des récidives des cancers thyroidiens différenciés*. Rev Fr End Clin, 34:209, 1993.

29) Pelizzo M.R., Toniato A., Grigoletto R.: *Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma: uni- and multivariate analysis of prognostic factors (TNM staging system including)*. J Clin Cancer Res, 16(3):261, 1997.

30) Grant C.S., Hay I.D., Cough I.R., et al.: *Local recurrence in papillary thyroid carcinoma. Is extend of surgical resection important?*. Surgery, 104:954, 1988.

31) Grant C.S., Hay I.D.: *Local recurrence of papillary thyroid carcinoma after unilateral or bilateral thyroidectomy*. Wien Klin Wochenschr, 11:342, 1988.

32) Henry J.F., Denizot A.: *Récidives ganglionnaires des cancers thyroidiens differenciés*. Lyon Chir, 94:88, 1992.

33) Proye C., Gontier A., Quievreux J.L., Carnaille B., Lecomte-Houcke M.: *Décision du curage ganglionnaire en chirurgie du cancer thyroidien. Apport de l'examen extemporané des ganglions sus-slaviculaires externes*. Chirurgie, 16:290, 1990.

34) Mazzaferri E.L.: *An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma*. Thyroid, 9(5):421, 1999.

**Commento Commentary**

Prof. Maria Rosa PELIZZO

Associato Chirurgia Generale
Università degli Studi di Padova

*L'estensione della tiroidectomia e della dissezione linfonodale nel trattunento chirurgico del carcinoma differenziato della tiroide (CDT), nonostante i numerosi contributi riportati in letteratura anche da Autori prestigiosi su casistiche importanti sia per numero di pazienti che per durata di follow-up, rimane oggetto di discussione. Al di là delle opinioni, o dei convincimenti, dei singoli operatori e degli indirizzi di Scuola, magari basati su esperienze pluriennali, esiste una motivazione ben precisa sul fatto che tale dibattito rimane ancora aperto: il CDT è tipicamente un tumore a lento accrescimento, caratterizzato da una prognosi generalmente buona e con sopravvivenze disease-free, ma anche in presenza*

*di metastasi, pressochè sovrapponibili a quelle della popolazione generale (1, 2). Ne deriva che anche qualora si desse avvio a studi prospettici e randomizzati (tiroidectomia totale vs lobo-istmectomia) dovrebbe essere reclutato un numero considerevole di pazienti che andrebbero poi seguiti nel corso del follow-up per un periodo di almeno 20-30 anni (3). Quindi, può risultare imprudente fare delle proiezioni prognostiche in gruppi limitati di pazienti con follow-up brevi. Si possono comunque fare alcune considerazioni. Secondo alcune stime la prevalenza di microcarcinoma tiroideo sarebbe fino a 100 volte superiore rispetto a quella del tumore clinicamente manifesto. In queste condizioni è chiaro che solamente una piccola parte dei microcarcinomi avrà la possibilità di evolvere verso una forma clinicamente manifesta: sembrerebbe pertanto giustificato un atteggiamento chirurgico conservativo. Tuttavia, malgrado siano stati ampiamente studiati i fattori prognostici responsabili della biologia e della prognosi del CDT, non sempre si e in grado di prevedere l'evoluzione della malattia. Esistono microcarcinomi la cui prima manifestazione è la comparsa di metastasi linfonodali o a distanza; sono stati anche descritti microcarcinomi fatali (4). La multifocalità del carcinoma papillare, presente nel 5-10% dei casi non è sempre diagnosticabile neppure con le tecniche ecolomografiche più sofisticate. È pur vero che, come ricordato dagli Autori, la tireoglobulina sierica può essere utilizzata come marker tumorale anche in pazienti trattati con semplice lobo-istmectomia innalzando il cut-ff di «normalità da 2 ng/ml a 20 ng/ml (5) ma questo comporta necessariamente una considerevole riduzione in termini di sensibilità: una elevata percentuale di pazienti con solo metastasi linfonoidali ha una tireoglobulina sierica inferiore a 20 ng/ml (6). La lobo-istmectomia presenta un altro potenziale svantaggio, cioè quello di non poter effettuare una scintigrafia post-operatoria con 131-Iodio allo scopo di svelare eventuali localizzazioni metastasiche occulte. Inoltre, tale procedura chirurgica conservativa non esonera dalla terapia con ormone tiroideo a dosi TSH-soppressive. Infine se da un lato la lobo-istmectomia può produrre meno effetti collaterali rispetto alla tiroidectomia totale, bisogna anche tener conto della possibilità di una recidiva e nel caso in cui sia necessario un reintervento i rischi di complicanze intraoperatorie si elevano significativamente. Alla luce di quanto detto, ritengo che la lobo istmectomia di principio non possa essere considerata allo stato attuale l'approccio ottimale per il paziente con CDT seppur di piccole dimensioni quelora esista una diagnosi preoperatoria di malignità. Tuttavia, nel caso in cui la diagnosi di microcarcinoma sia fatta all'esame istologico definitivo, il reintervento può essere evitato a patto di rendere più frequenti i controlli clinici ed ecotomografici con lo scopo di individuare il più precocemente possibile eventuali recidive.*

*In spite of numerous experiences reported in literature concerning large series of differentiated thyroid carcinoma (DTC) patients, the extent of tyroidectomy and lymph nodal dissection in the surgical treatment of DTC has yet to be clearly established. Independently from the personal opinion of the single surgeon or of the different surgical Schools, even if based on wide experience, there is a precise reason that is responsible of such a debate still remains opened: the DTC is a typical slow growing tumor, generally characterized by a favorable prognosis with a disease-free survival almost similar to that of the general population. As a consequence, it is likely that even if prospective and randomized studies (total tyroidectomy versus loboisthmectomy) are commenced, a considerable number of patients should have to be included and followed-up after treatment for a prolonged period of at least ranging 20-30 years (3). In this condition, it might be imprudent to develop prognostic projections about DTC course in limited groups of patients with a short follow-up. However some helpful considerations can be made.*

*According to some clinical and pathological experiences, the prevalence of microcarcinoma, the so called occult DTC, can be 100-folds higher that of clinically evident neoplasm. In these condition, it is obvious that only a small part of the microcarcinomas will have the possibility to progress towards a clinical evident disease: if so, a surgical conservative treatment could be justified.*

*Even if DTC prognostic factors have been extensively investigated, the evolution of the disease isn't always predictable in the single patient. Sometimes ths first symptoms of a microcarcinoma are the lynph nodal or visceral metastases; some cases of fatal microcarcinomas have been also described (4).*

*The multifocality of papillary thyroid carcinoma, which account for 5-10% of all cases, cannot be always diagnosed even by using the most technical advanced ultrasound modalities.*

*Moreover, like remembered from Scerrino et al., serum thyroglobulin assay can be used as a neoplastic marker in patients who had been treated by loboistmectomy increasing the threshold range of «normality», from 2 ng/ml up to 20 ng/ml (5); however, it has be pointed out that this increase can be responsable of a significant reduction in the sensibility of such a method, having large part of DTC patients with lymph nodal metastases serum thyroglobulin levels less than 20 ng/ml (6).*

*The loboisthmectomy has another potential disadvantage which is represented by the impossibility to obtain a post-operating scintiscan I131 to detect possible occult metastatic foci.*

*Lastly, TSH-suppressive hormonal therapy has to be performed as well as in patients treated for total thyroidiectomy.*

*The loboistmectomy can cause intraoperative side effects less than total thyrodectomy, but it's important to remember the possibility of a disease relapse; in case of reoperetion the risks of surgical complications are significantly higher than during first surgery.*

*I think that loboistmectomy cannot be considered as the best first choice treatment for patients with DTC, even in the case of small size neoplasm with a preoperative diagnosis of malignancy.*

*However, in the case of a microcarcinoma diagnosed only at definitive hystological examination, reoperation could be avoided but the frequency of clinical and ultrasound evaluetions should be increased during the fallow-up with purpose of early detecting possible desease relapses.*

**Bibliografia**

1) Mazzaferri E.L.: *An ovamew of the management of papillry and follicular thyroid carcinoma*.Thyroid, 9(5): 421, 1999.
2) Casara D., Rubello D., Saladini G., Masarotto G., Favero A., Girelli M.E., Busnardo B.: *Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables*. J Nucl Med, 34(10):1626-31, 1993.

3) Pelizzo M.R., Toniato A., Grigoletto R.: *Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma: uni - and multivariate analysis of prognostic factors (TNM staging system included)*. Exp Clin Cancer Reg, 16/3; 261-265, 1997.

4) Baudin E.L., Travagli J.P., Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B., Cailleux A.F., Lumbroso J.D., Parmentier C., Schlumberger: *Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Istitute experience*. Cancer, 1:83(3):401-2, 1998, Aug.

5) Tourniaire J., Bernard M.H., Bornet H.: *Le diagnstic des recidives des cancers thyroidiens differencies*. Rev Fr End Clin, 34;209, 1993.

6) *The role of technetium-99m methoxysobutylisonitrile scintigraphy in the plannig of therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery*. Eur Nucl Med, 27(4):431-40, 2000, Apr.

*Autore corrispondente:*

Dott. Gregorio SCERRINO
Divisione di Chirurgia Generale, d'Urgenza e dei Trapianti di Organo
Università di Palermo - Policlinico
Via del Vespro, 129
96100 PALERMO