

Il carcinoma incidentale nella patologia tiroidea.

La nostra esperienza e revisione della letteratura



Ann. Ital. Chir., 2010; 81: 165-169

Angela Pezzolla, Serafina Lattarulo*, Marialessia Milella*, Graziana Barile*, Bianca Pascasio*, Anna Ciampolillo**, Gennaro Fabiano*, Nicola Palasciano*

Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari, Bari

*Sezione di Chirurgia d'Urgenza

**Sezione di Medicina Interna, Endocrinologia, Andrologia e Malattie Metaboliche

The incidental carcinoma in thyroid pathology: our experience and review of the literature

The diagnosis of incidental thyroid carcinoma in patients submitted to thyroidectomy for a benign disease is quite frequent. A retrospective analysis was performed on 240 patients submitted to surgical intervention in order to establish the incidence of the carcinoma. One hundred sixtyfive patients (68.75%) were affected by benign disease (132 multinodular goiter, 30 uninodular goiter, 2 Plummer and 1 Basedow) and 75 (31.25%) by carcinoma. In 30 of 165 patients (18.2 %), affected by benign disease, occurred a histological diagnosis of thyroid carcinoma, (18 papillary carcinoma, 6 follicular carcinoma, 5 papillary carcinoma follicular variant and 1 oncocytic carcinoma). In this study it's considered incidental thyroid carcinoma the one occurred in patients who never underwent FNA and there were no suspicious features in all exams that may suggest the presence of carcinoma. Fifteen of the 30 incidental carcinoma (50%) were microcarcinomas; in the other 13, dimensions were more than 1 cm, but less than 2 cm in 9 cases. Two patients had a synchronous carcinoma. Actually, these patients are still in a follow up program and no recurrency of disease is occasionally observed. This study shows that the only way to put doubts on the real benignity of the disease is the fine needle aspiration; there are no other instruments that could let think about the occurrence of the carcinoma. Moreover in the majority of cases the incidental carcinoma is a microcarcinoma, it doesn't reach significant volume, may be not centered by a FNAB, but in must cases it's not really biologically aggressive.

KEY WORDS: Incidental carcinoma, Microcarcinoma, Thyroid.

Introduzione

La patologia nodulare della tiroide è estremamente comune; l'incidenza nella popolazione adulta degli Stati Uniti varia dal 2% al 4%, ma nelle zone gozzigene è significativamente più alta ¹.

Le lesioni nodulari possono manifestarsi in forma singola o multipla; alcuni noduli possono risultare ipofun-

zionanti rispetto al parenchima tiroideo normale, mentre altri mantengono una normale attività ed alcuni sviluppano una funzionalità autonoma, non sottoposta alla fisiologica regolazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide ². Una minima percentuale dei noduli tiroidei è rappresentata da neoplasie maligne: approssimativamente solo 1 nodulo su 20 (5%) risulta maligno, con una incidenza annuale dei carcinomi tiroidei dello 0.004% ³.

I carcinomi della tiroide rappresentano quindi, poco più dell'1% di tutte le neoplasie maligne; sono neoplasie che si riscontrano più frequentemente nel sesso femminile; l'età di maggiore insorgenza è fra i 40 e i 60 anni, pur potendo insorgere anche nell'età infantile e nei giovani ⁴. L'incidenza del carcinoma della tiroide, in particolare dell'istotipo follicolare, è nettamente superiore nelle

Pervenuto in Redazione: Aprile 2010. Accettato per la pubblicazione Maggio 2010.

For correspondence: Dr Serafina Lattarulo, c.so Garibaldi 92, 70027 Palo del Colle, Bari (e-mail: s.lattarulo@virgilio.it).

regioni gozzigene, mentre le forme papillari sono più frequenti nelle aree in cui non si hanno condizioni di carenza iodica.

Il riscontro occasionale del carcinoma tiroideo nei gozzi è, senza dubbio, un'evenienza di maggiore riscontro rispetto al passato, per i continui progressi della diagnostica strumentale⁵, per la maggiore accuratezza dell'esame istologico e soprattutto per l'aumentata incidenza della patologia tiroidea con indicazione chirurgica.

Materiali e metodi

Da marzo 2006 a febbraio 2009, presso l'Unità Operativa di Chirurgia Generale Universitaria, "V. Bonomo", sono stati studiati 240 pazienti (188 femmine e 52 maschi), di età compresa tra 17 e 84 anni, sottoposti ad intervento chirurgico sulla tiroide, di cui 200 tiroidectomie totali e 40 lobectomie. 165 pazienti erano giunti alla nostra osservazione per patologia benigna (132 pazienti con diagnosi di gozzo tiroideo multinodulare, 30 gozzo uninodulare, 2 adenomi di Plummer e 1 malattia di Basedow) e 75 per patologia maligna o sospetta per malignità, come da pregresso esame citologico. Abbiamo incluso nel nostro studio i soli 165 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per patologia benigna.

Al momento dell'intervento, tutti i pazienti erano eutiroidei con anticorpi anti-Tg e anticorpi anti-TPO generalmente assenti. Di questi 165 pazienti, 29 si erano sottoposti a FNAB, mentre gli altri erano stati sottoposti direttamente ad intervento chirurgico. Tutti i pazienti erano stati studiati con ecografia del collo, in alcuni c'era stata indicazione alla scintigrafia e nei pazienti con gozzo plongeant all'esecuzione di una TAC del torace.

Nei 165 pazienti operati per patologia benigna, l'esame istologico ha confermato la diagnosi di benignità nell'81,8% (135 pazienti). In 30 pazienti (18,2%) all'esame istologico è stata diagnosticata la presenza, del tutto inaspettata, di un carcinoma incidentale. Parliamo di incidentalità in quanto il riscontro di carcinoma si è avuto in soggetti operati senza esser stati mai sottoposti a FNAB – 28 pazienti – e soggetti in cui l'ago aspirato aveva dato esito negativo – 2 pazienti –.

La maggior parte dei pazienti con carcinoma incidentale era stata sottoposta a tiroidectomia totale per cui l'iter successivo, sulla scorta dell'esame istologico, è stato di volta in volta concordato con il collega endocrinologo. Nei pazienti sottoposti a lobectomia si è deciso per il completamento della tiroidectomia e solo in un secondo momento i pazienti sono stati avviati all'endocrinologo.

Dei 30 pazienti in cui è stato riscontrato un carcinoma tiroideo incidentale, 18 (60%) erano affetti da carcinoma papillare, 6 (20%) da carcinoma follicolare, 5 (16,66%) da carcinoma papillare variante follicolare, 1 (3,33%) da carcinoma oncocitario. Dall'esame istologico

è emersa, in 2 pazienti, la presenza di un carcinoma sincrono; nel primo paziente lo stesso lobo comprendeva un micro carcinoma e un carcinoma T1; nel secondo paziente, invece, il lobo destro presentava un carcinoma T1 e il lobo sinistro presentava contemporaneamente un microcarcinoma e un carcinoma T2. Nei restanti 28 pazienti in cui è stato diagnosticato un carcinoma incidentale, 24 sono stati classificati come T1 (15 dei quali micro carcinomi – 53,6% dei 28 pazienti –), 1 come T2, 2 come T3 e 1 come T4a.

Questi pazienti sono stati tutti sottoposti a terapia radioiodio metabolica e sono stati annualmente seguiti con il dosaggio della Tg e l'esecuzione di ecografia cervicale, riducendo la dose di L-T4 da soppressiva a semi-soppressiva (livelli di TSH mantenuti a 0.2 – 0.5 mU/l). Una seconda valutazione della Tg dopo test di stimolo con rhTSH è stata programmata dopo 2 anni.

Attualmente, tutti i pazienti sono vivi, apparentemente senza recidive locali o progressione sistemica di malattia e sono seguiti costantemente in follow up.

Discussione

Il carcinoma tiroideo si manifesta generalmente come patologia nodulare. L'eziologia sembra essere multifattoriale, risultato di una complessa interazione tra fattori genetici ed ambientali in soggetti a rischio.

Attualmente si riconosce un ruolo eziopatogenetico alle radiazioni ionizzanti⁶. La relazione con la progressiva radioterapia non è peraltro significativa se la neoplasia tiroidea si sviluppa dopo i 35 anni di età. Si ritiene infatti che il potenziale carcinogenico del trattamento radiante sulla tiroide possa diminuire se lo stesso trattamento sia eseguito in età più avanzata⁷.

In circa il 3-5% dei pazienti affetti da carcinoma tiroideo è possibile riscontrare un'anamnesi familiare positiva per neoplasia della tiroide; classica l'associazione del carcinoma midollare della tiroide con altre endocrinopatie nella sindrome poliendocrina MEN-2^{8,9}.

Dalla letteratura, si evince come la maggior parte dei carcinomi incidentali siano dei micro carcinomi.

Con il termine micro carcinoma si indica un carcinoma tiroideo, prevalentemente papillare, di dimensioni inferiori o uguali a 1 cm¹⁰.

Negli ultimi anni è stato riscontrato un notevole aumento di questa patologia, probabilmente legato all'uso sempre più diffuso dell'ecografia come esame di primo livello nello studio delle malattie tiroidee¹¹. Non è ancora stato chiarito se il microcarcinoma sia da considerarsi un'entità clinica distinta, caratterizzata da una minore aggressività e da un basso potenziale di crescita, o se al contrario rappresenti semplicemente un sottogruppo del carcinoma tiroideo differenziato, diagnosticato casualmente quando è ancora di dimensioni inferiori al centimetro ma destinato ad evolvere in carcinoma tiroideo differenziato clinicamente evidente¹².

Nel complesso è prevalente il concetto che il microcarcinoma papillare sia un tumore caratterizzato da un andamento indolente e da una prognosi estremamente favorevole, anche se l'incertezza sulla sua storia naturale ha determinato l'assenza di orientamenti terapeutici definiti e standardizzati^{13,14}.

Per altri autori, il micro carcinoma papillare è un'entità nosologica caratterizzata da un comportamento clinico estremamente eterogeneo che può andare dal piccolo focolaio scoperto accidentalmente dopo un intervento chirurgico eseguito per malattie tiroidee benigne, a quello di tumore che si manifesta clinicamente per la presenza di metastasi ai linfonodi del collo o a distanza.

La neoplasia presenta comunque una prognosi ottima; le recidive sono in gran parte loco-regionali e si manifestano in genere entro i primi 10 anni di follow-up, con una prevalenza oscillante tra l'1 e il 10%. Il tasso di mortalità per microcarcinoma è molto basso e riportato con una prevalenza variabile tra lo 0,2 e il 2,2%¹⁵.

Pertanto, nei pazienti a basso rischio di recidiva, come possono esserlo i pazienti con microcarcinoma incidentale, non sottoposti a trattamento ablativo dei residui tiroidei, l'ecografia cervicale e, in minor misura, il dosaggio della Tg sierica basale possono assicurare un discreto grado di sorveglianza anche in assenza di ablazione del tessuto tiroideo residuo¹⁶⁻¹⁸, sempre in associazione ad esame clinico, FT3, FT4, TSH, Tg e TgAb in corso di terapia ormonale.

Nei pazienti a medio/alto rischio di recidiva, sottoposti a trattamento ablativo dei residui tiroidei, a distanza di circa 12 mesi dalla dimostrazione della completa ablazione del tessuto tiroideo e della indosabilità della Tg sierica dopo stimolazione ipofisaria massimale, si esegue una ecografia cervicale in associazione al dosaggio della Tg sierica dopo stimolo endogeno del TSH o, preferibilmente, dopo stimolo esogeno con rhTSH.

Il follow-up a lungo termine di questi pazienti dimostra che il rischio di recidiva è inferiore al 2% e questa piccola percentuale può essere evidenziata precocemente dall'ecografia del collo¹⁶.

I nostri dati sulla percentuale di carcinomi incidentali, -18,2% -percentuale superiore a quella di altre esperienze, avvalorano l'importanza della diagnostica clinica e strumentale del nodulo tiroideo per differenziare la patologia tiroidea benigna da quella maligna.

Il dosaggio del TSH, degli ormoni tiroidei, della tireoglobulina, la presenza o meno di autoanticorpi, non permettono infatti di differenziare un nodulo benigno da uno maligno¹⁹. L'ecografia tiroidea è divenuta un'indagine estremamente diffusa in ragione della sua semplicità e della sua non-invasività e costituisce oggi l'indagine di imaging maggiormente richiesta, in prima istanza, di fronte al riscontro di patologia nodulare tiroidea, come si evince anche dalla nostra esperienza. L'utilizzo di sonde "small parts" ad elevata frequenza (12-15 MHz) consente di ottenere una eccellente rappresentazione anatomica della tiroide e delle strutture circostanti e di iden-

tificare lesioni tiroidee di dimensioni estremamente ridotte (2-3 mm.)²⁰. Purtroppo, proprio in ragione della elevatissima sensibilità nell'identificazione di lesioni ma anche delle minime alterazioni ecostrutturali prive di ogni significato clinico, l'ecografia tiroidea dimostra una specificità tissutale estremamente bassa e pertanto non può essere utilizzata per la discriminazione definitiva fra noduli benigni e noduli maligni²¹.

Le caratteristiche nodulari che solitamente vengono valutate sono il numero, le dimensioni, la forma, l'ecogenicità, la struttura, le calcificazioni puntiformi o a guscio, l'alone, i margini ed il flusso. Inoltre, si esaminano i vari livelli linfoghiandolari regionali e si possono controllare le variazioni dimensionali nel tempo. Se numero e dimensioni dei noduli non hanno valore predittivo di neoplasia, i rilievi più frequentemente associati al tumore tiroideo sono la struttura solida, il diametro antero-posteriore maggiore rispetto a quello latero-laterale, la ipoecogenicità, i margini irregolari o sfumati, l'assenza di alone, la presenza di fini calcificazioni e la vascolarizzazione solo o prevalentemente intranodulare. Nessuna caratteristica tuttavia, possiede alta sensibilità e alto valore predittivo positivo^{20,22}. Una maggiore accuratezza diagnostica si ha con l'indagine ecografica completata con Color-Doppler: la presenza di flusso solo o prevalentemente centrale è più frequentemente associata a neoplasia. Tuttavia, la validità del Color-Doppler è controversa, in quanto nessun tipo di flusso consente di porre diagnosi o di escludere la presenza di neoplasia²⁰.

Allo stato attuale anche la scintigrafia e la TAC non sono dirimenti in tal senso.

In definitiva, il problema clinico principale nella gestione del nodulo tiroideo è rappresentato dalla necessità di evidenziare la minoranza di noduli maligni nel contesto del frequente riscontro di noduli tiroidei benigni, allo scopo di avviare i primi ad un adeguato trattamento ed evitare, per i secondi, interventi chirurgici più o meno demolitivi. La cito-aspirazione con ago sottile (fine needle aspiration, FNA) rappresenta la procedura maggiormente accurata per determinare se un nodulo possiede elementi di rischio tali da giustificare l'exeresi chirurgica o se la probabilità di benignità sia talmente elevata da consigliare la semplice osservazione clinica²³. La pre-selezione chirurgica basata sul FNA riduce la necessità di intervento chirurgico a meno del 20% delle lesioni nodulari ed oltre il 50% di queste risultano maligne all'esame istologico definitivo²⁴.

Gli unici noduli tiroidei palpabili che non richiedono la cito-agoaspirazione sono quelli che presentano una aumentata captazione del radioiodio rispetto al circostante parenchima ghiandolare: queste formazioni sono adenomi autonomamente funzionanti o noduli iperplastici funzionanti che presentano un rischio estremamente basso di malignità.

Poiché la probabilità di malignità dei noduli in un gozzo multinodulare non si modifica sostanzialmente rispetto ai noduli solidi singoli e l'ecografia non fornisce infor-

mazioni discriminanti circa la natura del nodulo, anche queste lesioni devono essere sottoposte a FNA ²⁵.

La diagnosi citologica di malignità è estremamente accurata se effettuata da un esperto citopatologo tiroideo (2-5% di falsi positivi); una diagnosi citologica di benignità risulta altrettanto affidabile e giustifica un atteggiamento conservativo.

Tuttavia esistono condizioni particolari nelle quali l'exeresi chirurgica può essere indicata nonostante una citologia negativa quali, ad esempio, uno studio scintigrafico che dimostri uptake del ^{99m}Tc-pertecnetato o del radioiodio a livello di linfonodi cervicali o una storia familiare di carcinoma midollare tiroideo ²⁶.

La diagnosi citologica di sospetta malignità risulta meno specifica, indicando una probabilità di malignità compresa fra il 25% ed il 75%.

In presenza di citologia non conclusiva la decisione clinica relativa alla exeresi o ad un atteggiamento conservativo dovrà essere assunta sulla base dei dati epidemiologici, clinici e strumentali a disposizione ma sempre informando e discutendo con il paziente i limiti, i rischi ed i vantaggi delle varie possibili soluzioni ²⁷.

Pertanto, un primo aspetto che emerge dal nostro studio è l'assoluta mancanza di dati – anamnestici, ecografici, scintigrafici – che potessero far presagire la presenza di una neoplasia nel pezzo operatorio. In tutti i pazienti con carcinoma incidentale, l'indicazione chirurgica era stata infatti posta perché il gozzo era diventato sintomatico, perché era ormai compromessa la funzione tiroidea, perché non c'era più risposta alla terapia medica o si era nell'impossibilità di continuare con la terapia medica stessa. Tutte queste situazioni erano riconducibili a patologie non neoplastiche che in alcuni casi avevamo trattato con la lobectomia, essendo il lobo tiroideo contro laterale integro e che abbiamo dovuto totalizzare in un secondo tempo sulla scorta dell'esame istologico definitivo. Infatti, anche in presenza di situazioni intraoperatorie dubbie - nodulo duro alla palpazione -, è nostra abitudine limitare temporaneamente l'intervento alla lobectomia e aspettare l'esame istologico definitivo, della qual cosa informiamo adeguatamente il paziente nei colloqui che precedono l'intervento stesso. Del resto, in accordo con i dati della letteratura, non riteniamo indicato l'esame istologico estemporaneo sulla tiroide per cui non lo eseguiamo quasi mai.

In definitiva, l'unico esame attendibile in tal senso ci sembra l'esame citologico su ago aspirato, che, quanto meno, può far porre dei dubbi sulla reale benignità del nodulo tiroideo. Ad oggi abbiamo riscontrato due sole discrepanze fra FNA (negativo) ed esame istologico definitivo (positivo per carcinoma).

Se ormai è condivisa da tutti gli autori l'indicazione a sottoporre a FNA ogni gozzo uninodulare, indipendentemente dalla tossicità, dall'aspetto ecografico, dalla vascolarizzazione, dalla capacità di captazione dello iodio, non ritroviamo questa unicità di vedute per quanto riguarda il gozzo multinodulare, anch'esso come abbia-

mo visto nella nostra esperienza, non scevro da rischio neoplastico. Se consideriamo i nostri 165 pazienti operati per patologia benigna, solo una minima parte era stata sottoposta a FNA – in particolare, solo 2 dei 30 pazienti con carcinoma incidentale, peraltro con esito negativo –, come a conferma della difficoltà a riconoscere in un gozzo multi nodulare quegli aspetti ecografici e vascolari particolari che possono indicare all'operatore il nodulo più sospetto sul quale effettuare il prelievo citologico. E proprio in questo si ritrova ancora oggi il limite dell'indagine ecografica che rimane un'indagine operatore-dipendente per cui una diversa provenienza del paziente comporta una divergente valutazione del quadro ecografico stesso.

Pertanto, per una maggiore accuratezza diagnostica, auspichiamo una sempre più stretta collaborazione tra chirurgo, endocrinologo, radiologo, anatomopatologo e medico nucleare, appunto nell'ottica di inquadrare al meglio la patologia multi nodulare della tiroide e ricercare, quindi, in essa quelle caratteristiche, che possano indirizzare al meglio la scelta terapeutica, medica vs chirurgica, e in quest'ultimo caso l'intervento più adeguato.

Non meno importante diventa il timing chirurgico in pazienti che per anni sono stati trattati e continuano ad esserlo con terapia medica, vista la frequenza con cui si può ritrovare in gozzi apparentemente benigni un carcinoma "incidentale".

Considerata la tiroidectomia un intervento non estremamente demolitivo, l'individuazione dei nervi ricorrenti, la preservazione delle paratiroidi, la possibilità di terapia sostitutiva e di un intervento mini invasivo video assistito, ci si potrebbe chiedere se sia giustificabile un atteggiamento attendista nei pazienti portatori di gozzo. D'altro canto, è pur vero, che il carcinoma incidentale è quasi sempre un microcarcinoma o comunque non raggiunge mai grandi dimensioni, ha scarsa aggressività biologica ed è suscettibile alla terapia radioiodio metabolica.

Sulla scorta di questi dati, considerata la nostra esperienza, riteniamo ragionevolmente accettabile uno stretto follow up postoperatorio endocrino-chirurgico nei pazienti con gozzo multinodulare tossico o meno, e sottolineiamo ancora una volta la necessità di un team multi specialistico che instauri un rapporto di fiducia con il paziente, che deve essere puntualmente informato e rassicurato circa la sua patologia.

Riassunto

La diagnosi di carcinoma tiroideo incidentale in pazienti sottoposti a tiroidectomia per patologia benigna è abbastanza frequente. Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva su 240 pazienti sottoposti a tiroidectomia, al fine di stabilire l'incidenza di carcinoma nelle patologie benigne o presunte tali. Sono stati studiati 165 pazienti

(68,75%) con patologia benigna (132 gozzi multinodulari, 30 gozzi uniodulari, 2 adenomi di Plummer e 1 morbo di Basedow) e 75 (31,25%) con diagnosi preoperatoria di carcinoma. In 30 dei 165 pazienti (18,2%) con malattia benigna, all'esame istologico è stato diagnosticato un carcinoma incidentale (18 carcinomi papillari, 6 carcinomi follicolari, 5 carcinomi papillari variante follicolare e 1 carcinoma oncocitario). Nel nostro studio per incidentale intendiamo il riscontro di carcinoma in soggetti operati senza esser stati mai sottoposti ad agobiopsia (FNA) e nei quali c'era un'assoluta mancanza di dati che potessero far presagire la presenza di una neoplasia. 15 dei 30 cr incidentali (50%) erano micro carcinomi; negli altri 13, le dimensioni erano superiori ad 1 cm, ma inferiori a 2 cm in 9 casi. Due pazienti avevano un carcinoma sincro. Attualmente questi pazienti sono ancora in follow-up e liberi da malattia. Gli autori sottolineano l'importanza dell'agobiopsia nello studio della patologia nodulare della tiroide come unica possibilità per una corretta diagnosi preoperatoria quanto meno occasionale. È comunque vero che nella maggior parte dei casi il carcinoma incidentale è un microcarcinoma, non raggiunge quasi mai grandi dimensioni può sfuggire ad una FNA e ha scarsa aggressività biologica.

Bibliografia

- 1) Robbins: *Le basi patologiche delle malattie*. Vol II. Padova: Piccin 2000; 1321.
- 2) Gharib H: *Nontoxic diffuse and nodular goiter*. In: Surks MI (ed): *Atlas of Clinical Endocrinology: Thyroid Disease*. Vol. I Philadelphia, PA: Current Medicine, 1999; 53-65.
- 3) Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al.: *Cancer incidence in five continents*, Vol.6 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1992 (IARC scientific publications no. 120).
- 4) Franceschi S, Boyle P, Maissonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, MacFarlane GJ: *The epidemiology of thyroid carcinoma*. Crit Rev Oncog, 1993; 4(1):25-52
- 5) *Chirurgia Italiana* Torino: UTET, 2006; Vol. 58(4):442
- 6) Leenhardt L, Aurengo A: *Post-Chernobyl thyroid carcinoma in children*. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2000; 14(4):667-77.
- 7) Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al.: *Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies*. Radiat Res, 1995; 141:259-77.
- 8) Malchoff CD, Malchoff DM: *Familial papillary thyroid carcinoma*. Cancer Treat Res, 2004; 122:381-87.
- 9) Harach HR, William GT, Williams ED: *Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: A distinct type of follicular cell neoplasm*. Histopathology, 1994; 25(6):549-61.
- 10) Lloyd R, De Lellis R, Heitz P, Eng C: *World health organization classification of tumors: Pathology and genetics of tumors of the endocrine organs*. Lyon, France: IARC Press International Agency of research of Cancer, 2004.
- 11) F.Pacini, M.Capezzone: *Microcarcinoma papillare della tiroide: I più frequente dei tumori endocrine*. L'Endocrinologo, 2007; 8:94-101.
- 12) Tan GH, Gharib H: *Thyroid incidentalomas: Nodules discovered incidentally on thyroid imaging*. Ann Intern Med, 1997; 126:226.
- 13) Rosai J, Li Valsi VA, Sobrinho-Simoes M, William ED: *Renaming papillary microcarcinoma of the thyroid gland: The Porto proposal*. Int J Surg Pathol, 2003; 11:249.
- 14) Mazzaferri EL: *Managing small thyroid cancers*. JAMA, 2006; 295:2172.
- 15) Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH: *Papillary microcarcinoma of the thyroid. Prognostic significance of lymphnode metastasis and multifocality*. Cancer, 2003; 98:31.
- 16) Società Italiana di Endocrinologia, Associazione Italiana Medicina Nucleare, Associazione Italiana di Fisica in Medicina: *Carcinoma differenziato della tiroide: Linee guida per il trattamento e il follow-up*. Anno 2004, 33-34.
- 17) Schlumberger M., Baudin E: *Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma*. Eur J Endocrinol, 1998; 138:249-52.
- 18) Antonelli A, Miccoli P, Ferdeghini M. et al.: *Role of neck ultrasonography in the follow-up of patients operated on for thyroid cancer*. Thyroid, 1995; 5:25-28.
- 19) Linstedt G: *Clinical use of thyroid laboratory function tests and investigations*. JIFFC, 1994; 6:136-41.
- 20) Lu C, Chang TC, Hsiao YL, Kuo MS: *Ultrasonographic findings of papillary thyroid carcinoma and their relation to pathologic changes*. J Form Med Ass, 1994; 93:933-38.
- 21) Garretti L, Cassinis MC, Cesarani F. et al.: *The reliability of echotomographic diagnosis in assessing thyroid lesions. A comparison with cytology and histology*. Radiol Med, 1994; 88:598-605.
- 22) Jarlov AE, Nygard B, Hegedus L, Karstrup S, Hansen JM: *Observer variation in ultrasound assessment of the thyroid gland*. Br J Radiol, 1993; 66:625-27.
- 23) Titton RL, Gervais DA, Boland GW, Maher MM, Mueller PR: *Sonography and sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: Indications and techniques, pearls and pitfalls*. Am J Roentgenol, 2003; 181(1):267-71
- 24) Kaplan MM, Hamburger JI: *Fine-needle biopsy of the thyroid*. In Falk S (ed): *Thyroid disease: Endocrinology, surgery, nuclear medicine and radiotherapy*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher, 1997.
- 25) Liebeskind A, Sikora AG, Komisar A, Slavik D, Fried K: *Rates of malignancy in incidentally discovered thyroid nodules evaluated with sonography and fine-needle aspiration*. J Ultrasound Med, 2005; 24(5):629-34.
- 26) Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR: *The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease*. Surgery, 2002; 132(4):648-54.
- 27) McHenry CR, Walfish PG, Rosen IB: *Non-diagnostic fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: A dilemma in management of thyroid nodular disease*. Am Surg, 1993; 59:415-19.

