

Il trattamento chirurgico del carcinoma tiroideo differenziato



Ann. Ital. Chir., LXXIV, 5, 2003

G. Guercioni, W. Siquini, A. Taccaliti*, C. Mamorale

Università degli Studi di Ancona
Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica
Direttore: Prof. E. Landi
*Clinica di Endocrinologia

Introduzione

Le neoplasie maligne tiroidee costituiscono un gruppo estremamente eterogeneo, non solo per quanto riguarda l'istologia e l'istogenesi, ma soprattutto per il loro diverso comportamento biologico; si va, infatti, da tumori indolenti, a lento accrescimento e caratterizzati da una prognosi molto favorevole, come i carcinomi differenziati, a neoplasie tra le più aggressive e rapidamente letali, come il carcinoma anaplastico.

I carcinomi differenziati, che rappresentano l'85-90% circa di tutti i tumori maligni della tiroide (1, 2), derivano dalla degenerazione neoplastica delle cellule follicolari e, pur nell'ambito di un approccio multidisciplinare, la chirurgia ne rappresenta il momento terapeutico fondamentale.

Data la prognosi molto favorevole, l'estensione dell'ectomia d'organo rimane ancora controversa: da un lato alcuni Autori (3-16) raccomandano la tiroidectomia totale di principio nel trattamento di tutte le neoplasie differenziate della tiroide, unico approccio chirurgico in grado di assicurare un adeguato controllo locale della malattia e con tassi di sopravvivenze a lungo termine superiori al 90%; Altri (17-28), sulla scorta di studi retrospettivi in cui il tipo di intervento (lobectomia vs tiroidectomia totale) non è risultato un fattore prognostico significativo, propongono un atteggiamento chirurgico conservativo, capace di garantire la stessa buona sopravvivenza ma

Abstract

SURGICAL TREATMENT OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

Being the excellent prognosis, the extension of the thyroidectomy in the surgical management of differentiated thyroid carcinomas is still controversial: some authors recommend total thyroidectomy for all patients, Others suggest a conservative approach, that guarantee the same good prognosis but is associated with fewer complications. Even the cervical lymph node dissection is discussed, both regarding to the indications and the extension.

The authors reported a retrospective review of their experience of the last 10 years on 75 patients operated for differentiated thyroid cancer, 61 for papillary carcinoma and 14 for follicular carcinoma; 18 of them were men and 57 females, with a mean age of 48.2 years.

We performed a total of 85 operations: 60 total thyroidectomy, 15 lobus-isthmusectomies and 10 completion thyroidectomy. Lymphadenectomy was performed in 17 patients with clinically or intraoperative evidence of enlarged lymph nodes. There was no surgical mortality. Permanent hypoparathyroidism occurred in 5 patients (5.8%) and permanent accidental laryngeal recurrent nerve injury, both monolateral, occurred in 2 cases (2.35%). The mean follow up was 53 months (4.5 years): 71 patients are still alive (94.7%), 68 of them disease free (90.6%) and 3 with recurrent disease (4%). Our results suggest that total thyroidectomy still represent the choice procedure for the treatment of differentiated carcinomas and that modified radical neck dissection is necessary in these patients with pre or intraoperative evidence of palpable lymph nodes. Some patients go well even undergoing more conservative surgery (lobectomy) but most problem is the impossibility to preoperatively identify these patients.

Key words: Thyroid carcinoma, thyroid cancer, thyroidectomy.

gravato da un tasso di complicanze più basso ed, in particolare, con un rischio praticamente nullo di ipoparatiroidismo definitivo e di lesioni ricorrenti bilaterali. Discussa, infine, è anche l'indicazione alla linfadenectomia, sia per quanto riguarda la sua esecuzione, "di principio" o "alla demande", che per quanto riguarda la sua estensione.

Tuttavia, la bassa incidenza e la lunga storia naturale della malattia rendono difficili valutazioni prospettiche che confrontino i risultati dei diversi atteggiamenti chirurgici.

Materiali e metodi

Dal Novembre 1991 al Maggio 2002 su un totale di 422 interventi sulla tiroide, 87 pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per patologia maligna: 75 per carcinoma differenziato (85.2%), 8 per carcinoma midollare, 1 per carcinoma anaplastico, 1 per linfoma, 1 per fibromixosarcoma ed uno per metastasi tiroidea da adenocarcinoma di origine dell'apparato gastro-intestinale (Tab. I).

Dei 75 pazienti affetti da cancro differenziato della tiroide, 18 erano maschi (24%) e 57 femmine (76%), con un'età media di 48.2 anni (range 14-80 anni); 14 di essi (18.7%) erano affetti da carcinoma follicolare e 61 (81.3%) da carcinoma papillifero (in 19 di questi ultimi – 25.3% – si trattava di carcinoma “occulto”). L'esordio clinico più frequente, nei casi non “occulti”, è stato la comparsa di una tumefazione palpabile nella loggia tiroidea (33 casi pari al 54%); in 12 pazienti (19.8%) la presenza di un nodulo tiroideo è stata messa in evidenza durante un esame ecografico al collo, mentre in 8 casi (13.1%) il primo segno di malattia è stato rappresentato dalla comparsa di linfadenomegalie (5 latero-cervicali, 2 sottomandibolari e 1 sovraclaveari). In 1 caso l'unico segno di malattia è stato rappresentato dalla disfagia, in 1 dalla disfonia ed 1 ultimo caso è giunto alla nostra osservazione in coma ipercapnico da ostruzione delle vie aeree superiori. Segni preoperatori di compromissione del nervo laringeo ricorrente sono stati riscontrati in 3 pazienti, in tutti i casi monolaterale.

Per i soli carcinomi differenziati, abbiamo effettuato complessivamente 85 interventi chirurgici: 60 tiroidectomie totali (54 per carcinoma papillifero e 6 per carcinoma follicolare), 15 lobectomie radicali – asportazione di un'emitiroide comprendente istmo e lobo piramidale – (7 per carcinoma papillifero e 8 per carcinoma folli-

lare) e 10 radicalizzazioni mediante asportazione del lobo controlaterale residuo dopo lobectomia radicale (4 per carcinoma papillifero – in 2 casi “occulto” – e 6 per carcinoma follicolare) (Tab. II).

In particolare, nei 31 pazienti affetti da carcinomi papillifero preoperatoriamente diagnosticato mediante ecografia ed esame citologico su agoaspirato complementare, abbiamo sempre eseguito la tiroidectomia totale come trattamento di scelta, completata in 15 casi da linfadenectomia; negli 11 casi in cui l'esame citologico preoperatorio non è risultato diagnostico, abbiamo eseguito 9 tiroidectomie totali, per la coesistenza di malattia nodulare bilaterale (1 con linfadenectomia monolaterale) e 2 lobectomie, entrambe radicalizzate mediante asportazione del lobo controlaterale residuo dopo la diagnosi istologica.

Per quanto riguarda i 19 casi di microcarcinoma papillifero incidentale (o carcinoma papillifero “occulto”), 14 sono stati diagnosticati all'esame istologico definitivo dopo tiroidectomia totale e 5 dopo lobectomia: in 2 di questi ultimi abbiamo proceduto a radicalizzazione data la presenza, in un caso, di un linfonodo peritiroideo sede di metastasi all'esame istologico, e, nell'altro, per la decisione della paziente, resa edotta della storia naturale della malattia e delle modalità del follow up; i restanti 3 sono attualmente in follow up.

Infine, dei 14 pazienti affetti da carcinoma follicolare, 6 sono stati sottoposti a tiroidectomia totale mentre 8 ad emitiroiectomia (poiché l'esame citologico su agoaspirato preoperatorio era risultato benigno o indeterminato): in 4 casi l'esame istologico definitivo ha mostrato trattarsi di carcinoma follicolare diffusamente invasivo, per cui sono stati tutti sottoposti a radicalizzazione; nei restanti 4 casi si trattava di carcinoma follicolare minimamente invasivo e solo 2 di essi sono stati radicalizzati.

Abbiamo, inoltre, eseguito una linfadenectomia latero-cervicale, sempre di tipo funzionale, nei 17 casi con evidenza pre od intraoperatoria di linfonodi megalici: 11 sono state monolaterali (9 per carcinoma papillifero e 2

Tab. I – INTERVENTI CHIRURGICI PER PATOLOGIA MALIGNA NOVEMBRE 1991-MAGGIO 2002

Patologia	n° casi	%
Carcinoma differenziato	75	86.2%
Carcinoma papillifero	61	70.1%
Carcinoma follicolare	14	16.1%
Carcinoma midollare	8	9.2%
Carcinoma anaplastico	1	1.15%
Altri	3	3.45%
Linfoma	1	1.15%
Fibromixosarcoma	1	1.15%
Metastasi da adenocarcinoma	1	1.15%
Totale	87	100 %

Tab. II – INTERVENTI CHIRURGICI

	Tiroidectomia totale	Lobectomia radicale	Radicalizzazioni
Carcinoma papillifero	40	3	2
Microcarcinoma papillifero (“occulto”)	14	5	2
Carcinoma follicolare	6	8	6
Estesamente invasivo	6	4	4
Minimamente invasivo	0	4	2
Totale	60	15	10

per carcinoma follicolare), 1 delle quali associata a linfoadenectomia del mediastino anteriore superiore, e 4 bilaterali, 1 delle quali associata a linfoadenectomia del mediastino anteriore superiore (tutte per carcinoma papillifero); 2 linfoadenectomie funzionali monolaterali, infine, sono state eseguite per la comparsa di metastasi linfonodali laterocervicali dopo tiroidectomia totale per carcinoma papillifero. In 1 solo caso la linfoadenectomia (laterocervicale monolaterale) è stata eseguita durante la radicalizzazione dopo emitiroidectomia per carcinoma follicolare.

Tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico sono stati sottoposti a scintigrafia total body e sono in regolare follow up; 21 pazienti (28%) sono stati sottoposti a trattamento radiometabolico per l'ablazione del tessuto tiroideo residuo.

Risultati

La mortalità operatoria è stata nulla.

Su un totale di 85 interventi chirurgici, complicanze specifiche transitorie si sono verificate in 24 casi (pari al 28.2%): 20 ipoparatiroidismi transitori (23.5%), nessuno, tuttavia, manifestatosi con crisi tetanica, e 4 stupor ricorrentiali (4.7%), 1 monolaterale e 3 bilaterali.

I casi di ipoparatiroidismo definitivo sono stati 5 (5.8%). Per quanto riguarda le lesioni permanenti a carico del nervo laringeo ricorrente, tutte monolaterali, si sono verificate in 4 casi: in 2 casi (2.35%) la lesione ricorrentiale è stata volontaria stante l'infiltrazione neoplastica del nervo stesso mentre nei restanti 2 casi (2.35%) si è trattato di lesione accidentale. In particolare le lesioni ricorrentiali si sono verificate:

1) in 2 pazienti (2.35%) con carcinoma papillifero localmente avanzato, sottoposti a tiroidectomia totale con linfectomia laterocervicale omolaterale, il sacrificio del nervo è stato volontario per invasione neoplastica; in uno di essi, tuttavia, non sono evidenti clinicamente cambiamenti del tono e dell'intensità della voce per il perfetto compenso da parte della corda vocale controlaterale;

2) in 1 paziente (1.17%) sottoposto a tiroidectomia totale per gozzo multinodulare tossico, in cui l'esame istologico definitivo ha posto diagnosi di microcarcinoma papillifero incidentale;

3) in 1 paziente (1.17%) sottoposto a lobectomia per carcinoma papillifero, successivamente radicalizzata; la lesione, tuttavia, è sopravvenuta dopo il primo intervento ma non ha modificato in nessun modo la qualità della voce della paziente, dal momento che la diagnosi è stata posta ad esame laringoscopico eseguito in occasione della radicalizzazione.

Nessuna di queste complicanze specifiche, sia transitorie che definitive, si sono verificate in conseguenza di interventi di radicalizzazione (Tab. III).

Metastasi linfonodali, nei 17 casi di linfoadenectomia, sono state evidenziate in 15 pazienti: 14 affetti da car-

Tab. III – COMPLICANZE

	<i>n. casi</i>	<i>%</i>
Ipoparatiroidismo		
transitorio	20	23.5%
permanente	5	5.8 %
Paralisi ricorrentiale monolaterale		
transitoria	4	4.7 %
permanente	4(*)	4.7 %
volontaria	2	2.35%
involontaria	2	2.35%

(*) in 2 casi il sacrificio del nervo ricorrente si è rese necessario per invasione neoplastica

cinoma papillifero (22.9% di tutti i papilliferi) e 1 affetto da carcinoma follicolare (7.1% di tutti i follicolari). In 2 casi di carcinoma papillifero (3.3%), entrambi sottoposti a tiroidectomia totale, sono comparse linfoadenomegalie laterocervicali, espressione di malattia metastatica, in tempi successivi all'intervento: entrambi sono stati sottoposti a linfectomia laterocervicale funzionale, senza complicanze. In 1 paziente, sottoposto ad emitiroidectomia ed a successiva radicalizzazione, dopo la diagnosi istologica di carcinoma follicolare variante ossifila, seguita da trattamento radiometabolico, si è verificata una recidiva nel letto tiroideo dopo circa 1 anno e mezzo dall'intervento di radicalizzazione: abbiamo, pertanto, proceduto a nuovo intervento chirurgico di asportazione della recidiva, senza complicanze. Tale paziente è ancora vivente a 6 mesi dal terzo intervento.

La descrizione dei risultati a lungo termine è di tipo analitico, in relazione alla relativa esiguità del numero dei pazienti e alla durata del follow up in rapporto alla lunga storia naturale della malattia.

Il follow up medio è di 53 mesi (4 anni e mezzo circa), compreso tra 2 mesi e 11 anni, ed è stato condotto su tutti i 75 pazienti.

A tutt'oggi 4 pazienti (5.3%) sono deceduti a causa della malattia neoplastica.

Due di essi erano affetti da carcinoma papillifero (con un tasso di mortalità per i soli carcinomi papilliferi pari al 3.3%); entrambi, al momento dell'intervento, risultavano infiltrare ampiamente i tessuti peritiroidei ed associati a metastasi linfonodali: il primo, di 65 anni di età, era affetto da carcinoma papillifero variante insulare (l'unica della nostra serie) ed è deceduto dopo 13 mesi dall'intervento; l'altro, di 70 anni di età, portatore di una forma scarsamente differenziato di carcinoma papillifero, era stato sottoposto, dopo la tiroidectomia, a linfectomia laterocervicale omolaterale per recidiva linfonodale ed è deceduto dopo 5 mesi dal primo intervento. Gli altri 2 pazienti deceduti erano affetti da carcinoma follicolare diffusamente invasivo (con un tasso di mortalità per i soli carcinomi follicolari pari al 14.3%); in tutti e 2 i casi si trattava di neoplasie infiltranti i musco-

li striati pre e peritiroidei: uno di essi (58 anni) presentava metastasi linfonodali al momento della tiroidectomia ed è deceduto dopo 4 anni circa dall'intervento; l'altro (69 anni) è deceduto dopo 6 mesi dall'intervento e presentava aree di carcinoma anaplastico all'esame istologico.

Risultano, dunque, viventi 71 pazienti (94.7%), di cui 68 liberi da malattia (90.6%) e 3 affetti da malattia (4%): un paziente affetto da carcinoma papillifero scarsamente differenziato con metastasi linfonodali al momento della tiroidectomia ed attualmente, dopo 2 anni circa dall'intervento, con metastasi linfonodali ed ossee; il secondo affetto da carcinoma follicolare intratiroideo, attualmente, dopo 8 anni circa dalla tiroidectomia e dopo 4 cicli di terapia radiometabolica, presenta ripresa di malattia a livello linfonodale laterocervicale omolaterale; il terzo, infine, già sottoposto ad emitiroidectomia, radicalizzazione dopo la diagnosi di carcinoma follicolare variante ossifila, ed asportazione di un recidiva del letto tiroideo, presenta una localizzazione costale di malattia.

Discussione e commento

Il carcinoma tiroideo differenziato è considerato, in genere, una neoplasia a buona prognosi con tassi di sopravvivenza a 10 e 20 anni che arrivano, in alcuni casi, fino al 97-98% (29). Anche la nostra esperienza conferma tale dato, con il 94.7% di pazienti viventi ad un follow up medio di circa 4 anni e mezzo.

Tuttavia, secondo alcuni Autori (17-28), un atteggiamento chirurgico radicale, cioè l'intervento di tiroidectomia totale, non sembrerebbe offrire dei reali vantaggi in termini di sopravvivenza rispetto alla lobectomia; inoltre la tiroidectomia totale è gravata da un tasso di complicanze, sebbene attualmente molto basso in mani esperte, superiore a quello dell'emitiroidectomia.

Per questi motivi l'estensione dell'exeresi tiroidea, nel trattamento delle neoplasie differenziate, è ancora oggetto di discussione, per la necessità di ridurre quanto più possibile l'incidenza di complicanze operatorie specifiche, pur sempre nel rispetto della finalità curativa dell'atto chirurgico.

L'intervento chirurgico "ideale" dovrebbe essere in grado di (30):

- a) rimuovere interamente la neoplasia, minimizzando il rischio di malattia localmente persistente o recidiva;
- b) fornire tutti gli elementi per una stadiazione più accurata possibile;
- c) minimizzare il rischio di complicanze, nel rispetto della finalità curativa dell'intervento stesso;
- d) permettere un adeguato trattamento adiuvante postoperatorio;
- e) facilitare il follow up.

Una delle caratteristiche biologiche proprie dei tumori differenziati, in particolare del carcinoma papillifero, è la multifocalità, la cui incidenza varia dal 7 al 38.9% (10,

31-32) dei pazienti e raggiunge l'85% di essi quando l'esame istologico viene eseguito su sezioni ultrasottili (33). Recentemente Pacini e coll. (34), analizzando 182 pazienti sottoposti a radicalizzazione dopo una iniziale lobectomia per carcinoma papillifero, hanno riportato la presenza di uno o più focolai tumorali controlaterali nel 44% dei casi, l'8.3% dei quali presentavano anche metastasi linfonodali. Un tale stato di cose rappresenterebbe una valida giustificazione alla tiroidectomia totale di principio, unico trattamento in grado di eliminare quei foci neoplastici multipli che rappresentano la sede di una potenziale ripresa di malattia.

Per quanto riguarda il tasso globale di recidiva dopo chirurgia, questo si attesta attorno al 15-30% a 6-45 anni di follow up (9, 35-37). Mazzaferri e coll. (35) riportano una ripresa di malattia nell'11% dei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale contro il 22% di quelli sottoposti a lobectomia; risultati simili sono riportati da Massin e coll. (38) e Schlumberger e coll. (39). Questi dati, che dimostrano un maggior tasso di recidiva nei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico conservativo, appaiono molto significativi dal momento che, secondo Alcuni (40-41), circa la metà di essi (dal 36 al 50%) muoiono a causa della neoplasia. Altri Autori (23, 25, 34), tuttavia, ritengono che la ripresa di malattia dopo lobectomia sia ancora suscettibile di trattamento exeretico, affiancato da eventuali terapie complementari, senza significativo peggioramento della prognosi.

Per quanto riguarda le complicanze specifiche della chirurgia tiroidea esse sono rappresentate dalla paralisi delle corde vocali, transitoria o permanente, mono o bilaterale, e dall'ipoparatiroidismo postoperatorio, transitorio o permanente. Nei casi di carcinoma differenziato, l'incidenza globale delle lesioni permanenti a carico del nervo laringeo ricorrente varia, in letteratura, dallo 0.9% al 5.1% (42), ma può raggiungere, in mani meno esperte, percentuali più elevate (fino al 14%) (43); l'ipoparatiroidismo postoperatorio definitivo è riportato, a sua volta, con un tasso di incidenza variabile tra lo 0.7 e l'11% (44). Diversi sono i fattori che possono influenzare l'incidenza di complicanze: tra questi i più importanti sono rappresentati dalle variazioni anatomiche individuali, in particolare il decorso del nervo laringeo ricorrente e la posizione delle ghiandole paratiroidi, dall'estensione del processo neoplastico e, non ultimo, dall'esperienza del chirurgo (45). Risulta difficile, dall'analisi di diverse casistiche, stabilire se l'incidenza di complicanze differisca in relazione al tipo di intervento eseguito. Gli Autori che sostengono la lobectomia nel trattamento delle neoplasie differenziate ritengono che tale procedura sia gravata da un tasso di complicanze inferiore, dal momento che un solo nervo ricorrente è a rischio di lesione ed è virtualmente impossibile l'asportazione di tutte le ghiandole paratiroidi. Per contro, coloro che raccomandano la tiroidectomia totale riportano percentuali di morbidità minime, paragonabili sostanzialmente a quelle di procedure di exeresi parziale.

Nella nostra serie l'ipoparatiroidismo definitivo postoperatorio si è verificato in un numero non considerevole di casi (5.8%), mentre il tasso delle lesioni ricorrenti permanenti "accidentali", in nessun caso bilaterale, è risultato del 2.35 %, in quanto in 2 dei 4 casi di paralisi ricorrenti il sacrificio del nervo è stato necessario per il suo coinvolgimento diretto da parte del processo neoplastico.

Il follow up della malattia, mediante scintigrafia total body e monitoraggio dei livelli ematici della tireoglobulina, risulta più agevole in caso di exeresi completa della ghiandola tiroide; in particolare, con l'asportazione di tutto il tessuto tiroideo, il dosaggio tireoglobulinico diviene un marker di recidiva o di metastasi altamente specifico, essendo in grado di evidenziare la presenza di eventuali metastasi non captanti. L'asportazione radicale tiroidea permette inoltre l'eventuale terapia radiometabolica allo scopo di siderare eventuali residui ghiandolari o metastasi.

Per quanto detto finora, la maggior parte degli Autori (3-16, 41, 43, 46-47) ritengono che la tiroidectomia totale sia la procedura chirurgica di scelta nel trattamento del carcinoma tiroideo differenziato; anche la nostra esperienza, in termini di buona sopravvivenza e di basse recidive, sembrerebbe avallare la scelta di una chirurgia radicale. In quest'ottica, inoltre, esiste un generale accordo sulla necessità di procedere a radicalizzazione mediante asportazione del lobo controlaterale in tutti quei pazienti sottoposti a lobectomia per quelle proliferazioni follicolari "indeterminate" allo studio citologico preoperatorio ed istologico intraoperatorio che risultano, invece, carcinomi follicolari all'esame istologico definitivo. Tale atteggiamento non sembra gravato da un aumentato rischio di complicanze: recentemente Eroglu e coll. (48) riportano un tasso di morbilità operatoria in caso di radicalizzazione non superiore a quello della tiroidectomia totale; nella nostra esperienza non si sono verificate complicanze in seguito ai 9 interventi di radicalizzazione. Alcuni Autori (49), tuttavia, ritengono che, per quanto riguarda il carcinoma follicolare cosiddetto "minimamente invasivo", un intervento chirurgico più conservativo garantisce la stessa ottima sopravvivenza di procedure più estese; pertanto, in casi selezionati di carcinoma follicolare "minimamente invasivo" diagnosticato dopo lobectomia, potrebbe essere giustificato non procedere a radicalizzazione.

Dagli inizi degli anni '80, diverse analisi retrospettive hanno permesso di individuare alcuni fattori in grado di influenzare in modo significativo la prognosi della malattia: età al momento della diagnosi, grading istologico, invasione extratiroidea, dimensioni del tumore e presenza di metastasi. Parallelamente si è assistito alla elaborazione di diversi "prognostic scoring systems", indicati dagli acronimi AGES (24) (Age, histologic Grade of tumor, Extrathyroidal invasion and distant metastases, tumor Size), MACIS (50) (Metastases, Age, Completeness of resection, extrathyroidal Invasion, tumor Size),

AMES (26) (Age, Metastases, Extrathyroidal invasion, primary tumor Size) e SAG (51) (Sex, Age, histologic Grade) in base ai quali stratificare i pazienti affetti da carcinoma differenziato in "high risk" e "low risk". I pazienti "low risk" sono quelli in cui la malattia mostra una evoluzione più favorevole, con una percentuale di recidive loco-regionali di circa il 10% e con un tasso di mortalità a 10 e 20 anni compreso tra il 2 ed il 5% (9, 24, 29, 50, 52). Tra gli "high risk", invece, una ripresa di malattia si manifesta in circa il 45% e la mortalità sale al 40-50% (9, 24, 29, 50, 52).

Dal punto di vista terapeutico, quindi, la maggior parte degli Autori è concorde sulla necessità della tiroidectomia totale nei pazienti "high risk", sebbene Taylor e coll. (42) e, più recentemente, Wanebo e coll. (53) riportano che la tiroidectomia totale non ne migliorerebbe significativamente la sopravvivenza. Per i pazienti "low risk", invece, diversi Autori (17-28, 42, 53), soprattutto americani, propongono la lobectomia cosiddetta "radicale", che consiste nell'asportazione extracapsulare di un lobo tiroideo, dell'istmo e del lobo piramidale, riportando risultati in termini di sopravvivenza sovrapponibili a quelli della chirurgia "allargata". Dubbi restano, comunque, di fronte ad un tale atteggiamento terapeutico, in considerazione anche del fatto che nessuno "scoring system" è in grado di individuare preoperatoriamente i pazienti "low risk" (43): tra i fattori prognostici, infatti, l'età del paziente è l'unico ad essere noto prima dell'intervento. Nessuno di questi, pertanto, può essere utilizzato per una corretta pianificazione di un atteggiamento chirurgico radicale o conservativo.

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico del microcarcinoma tiroideo ci sembrano opportune alcune considerazioni. Viene definito microcarcinoma quella neoplasia differenziata delle dimensioni massime inferiori ad 1 cm (54), e nell'ambito di esso Baudin e coll. ne distinguono una forma "not incidental", cioè diagnosticata preoperatoriamente, ed una "incidental", cioè scoperta all'esame istologico definitivo dopo chirurgia per altra patologia (55). L'elevata incidenza del microcarcinoma in studi autoptici (fino al 35%) suggerisce, di per sé, che la maggior parte di essi ha un comportamento benigno; tale tipo di neoplasia, infatti, non porta a morte il paziente se non in casi eccezionali e può rimanere silente per tutta la vita (23, 57-59). Per questi motivi alcuni Autori sostengono l'opportunità di una chirurgia conservativa (60).

Tuttavia, il tasso di recidiva varia da 0 all'11% (29, 57-59, 61) e, seppur rari, sono stati descritti dei casi di metastasi a distanza (23, 29, 62) e di decesso per la malattia (29, 62). Hay e coll. (62) hanno individuato nell'estensione della tiroidectomia e nella presenza di metastasi linfonodali gli unici fattori di rischio significativi per ripresa di malattia, sostenendo la necessità della tiroidectomia totale di principio; recentemente, Baudin e coll. (55), in un'analisi condotta su 281 pazienti con microcarcinoma, riportano che solamente l'estensione dell'exeresi e il numero di foci neoplastici influiscono

significativamente sulla recidiva, raccomandando, pertanto, la lobectomia nei tumori unifocali e la tiroidectomia totale o l'eventuale radicalizzazione in quelli multifocali; Ardito e coll. (56), infine, in uno studio su 177 pazienti affetti da microcarcinoma tiroideo hanno individuato l'infiltrazione della capsula tiroidea, il carattere solido della lesione e la multifocalità come importanti fattori di rischio, raccomandando la tiroidectomia totale in presenza di queste condizioni. Se, da un lato, questi Autori concludono sulla utilità di un trattamento radicale, bisogna tuttavia considerare che le recidive si manifestano in una percentuale esigua di pazienti e non sembrano peggiorare significativamente la prognosi. Nella nostra esperienza, nei pazienti affetti da microcarcinoma incidentale (carcinoma papillifero "occulto") la sopravvivenza è del 100% ed il tasso di recidiva nullo, anche nei 3 pazienti in cui la diagnosi è stata posta dopo emitiroidectomia e che sono attualmente in follow up; a tal proposito, abbiamo proceduto alla radicalizzazione in 2 casi su 5, e nel caso che presentava un linfonodo peritiroideo metastatico dopo la lobectomia, nel lobo controlaterale asportato successivamente era presente un microfocolaio di 1.8 mm. Non abbiamo sottoposto ad intervento chirurgico i restanti 3 pazienti poiché per età (inferiore a 45 anni), unicità della microlesione, assenza di iniziale superamento della capsula tiroidea e di metastasi linfonodali, non presentavano un rischio elevato di ulteriori foci neoplastici controlaterali.

Infine, anche l'indicazione e l'estensione della linfoadenectomia rappresentano ancora argomento di discussione in letteratura.

Nonostante un coinvolgimento neoplastico linfonodale sia presente fino all'80-90% dei casi di carcinoma papillifero, il suo reale impatto sulla prognosi è ancora controverso (63-64). In alcuni studi, infatti, la presenza di linfonodi metastatici non sembra essere associata ad una peggiore sopravvivenza (23, 35-36, 65-68); alcuni Autori riportano, anzi, una prognosi paradossalmente migliore nei pazienti con metastasi ai linfonodi loco-regionali (18, 23, 69). La maggior parte degli Autori, invece, riportano che i pazienti con linfonodi positivi siano a maggior rischio di ripresa di malattia loco-regionale (35, 65, 70) e di metastasi a distanza (65), con una prognosi significativamente peggiore (71-73).

Ancora meno chiaro appare il significato della diffusione linfonodale nel carcinoma follicolare, al di là di un generico significato di maggiore aggressività della neoplasia; questa si verifica in circa il 10% dei pazienti ed è secondaria, nella maggior parte dei casi, ad una invasione diretta da parte della neoplasia (74). Recentemente Witte e coll. (75), in una analisi retrospettiva condotta su 186 pazienti affetti da carcinoma follicolare della tiroide, hanno concluso che la presenza di metastasi linfonodali, unitamente alla presenza di metastasi a distanza e alla dimensione tumorale, influisce significativamente sulla comparsa di recidiva di malattia e sulla mortalità.

In definitiva, la maggior parte degli Autori (10, 43, 71-72, 76) concorda sul fatto che la linfoadenectomia latero-cervicale sia da riservare ai casi con linfonodi palpabili ("therapeutic node dissection"), in quanto la terapia radiometabolica è spesso inefficace nel trattamento delle metastasi linfonodali di dimensioni considerevoli; questo approccio si basa sull'evidenza che la linfoadenectomia di principio ("prophylactic node dissection") non migliora la sopravvivenza (9, 29, 36, 77) e comporta un incremento, seppur lieve, del rischio di complicanze operatorie specifiche (41).

Per quanto riguarda l'estensione della linfoadenectomia, la cosiddetta radical neck dissection, che prevedeva l'asportazione del tessuto fibrolinfoadiposo latero-cervicale, del muscolo sternocleidomastoideo, della vena giugulare interna e del nervo accessorio spinale, è stata, dai più, abbandonata. La procedura di scelta è, attualmente, la linfoadenectomia funzionale o "modified radical neck dissection", che consiste nell'asportazione delle catene linfonodali paratracheali e latero-cervicali.

L'asportazione dei soli linfonodi megalici ("barry picking") è sconsigliata, dal momento che la presenza microfocolai neoplastici nei linfonodi di dimensioni normali adiacenti ad essi è molto frequente (78); Sivandan e coll. (79) riportano, a questo proposito, che l'82% dei pazienti con malattia metastatica latero-cervicale presenta un coinvolgimento linfonodale multicentrico. Molti Autori raccomandano, infine, l'esecuzione di una linfoadenectomia omolaterale alla neoplasia (35), dal momento che solo in circa il 10% dei casi è presente coinvolgimento linfonodale bilaterale, e non ritengono necessaria una dissezione linfonodale routinaria del comparto mediastinico superiore, dato il suo coinvolgimento da parte dei carcinomi differenziati solo nel 6% dei casi (80).

Per quanto attiene alla nostra esperienza, abbiamo eseguito una linfoadenectomia latero-cervicale omolaterale, sempre di tipo, funzionale o del mediastino superiore solo in caso di evidenza clinica o intraoperatoria di linfonodi megalici.

Conclusioni

La storia naturale relativamente favorevole delle neoplasie differenziate ed il peso delle complicanze legate ad una chirurgia tiroidea estesa potrebbero giustificare, in casi selezionati, un atteggiamento resettivo conservativo. In accordo con la maggior parte degli Autori (3-16, 41, 43, 47), riteniamo tuttavia che la tiroidectomia totale rappresenti, al momento, il trattamento di scelta per tali carcinomi, unico intervento radicale dal punto di vista oncologico ed in grado di rimuovere completamente l'organo colpito dall'evento neoplastico insieme agli eventuali foci tumorali misconosciuti. Tale intervento, inoltre, facilita il follow up e permette l'esecuzione dell'eventuale terapia radiometabolica complementare. Riteniamo,

altresì, opportuno eseguire la linfadenectomia, sempre di tipo funzionale, in quei casi con evidenza pre od intraoperatoria di linfonodi megalici espressione di malattia metastatica.

Alcuni pazienti, tuttavia, godono di un'ottima prognosi anche con procedure chirurgiche più limitate, legittimando, proprio in questi casi, il ruolo radicale della lobectomia. Il più grosso limite di un tale atteggiamento risiede, a nostro giudizio, nell'attuale impossibilità di identificare preoperatoriamente quei pazienti che potrebbero beneficiare di tale trattamento conservativo, data l'inesistenza di parametri predittivi affidabili. L'auspicio per il prossimo futuro è quello che l'applicazione delle nuove tecnologie nei campi della biologia molecolare e della genetica tumorale possa portare alla scoperta di una nuova generazione di fattori prognostici che permettano di prevedere, al momento della diagnosi, la storia naturale della neoplasia nei singoli pazienti per una più corretta programmazione terapeutica.

Riassunto

Data la loro prognosi eccellente, l'estensione dell'exeresi tiroidea nel trattamento chirurgico del carcinoma differenziato della tiroide è ancora controversa: alcuni Autori raccomandano l'esecuzione della tiroidectomia totale in ogni caso, Altri suggeriscono la possibilità di un approccio più conservativo, in grado di garantire la medesima ottima prognosi con un tasso di complicanze specifiche significativamente inferiore. Anche la linfadenectomia è ancora al centro di discussione, sia per quanto riguarda la sua indicazione che la sua estensione.

Gli Autori riportano un'analisi retrospettiva della loro esperienza degli ultimi 10 anni condotta su 75 pazienti operati per tumori differenziati della tiroide, 61 per carcinoma papillifero e 14 per carcinoma follicolare; 18 di essi erano uomini e 57 donne, con un'età media di 48.2 anni. Abbiamo complessivamente eseguito 85 interventi chirurgici: 60 tiroidectomie totali, 15 lobectomie radicali e 10 emitiroidectomie di radicalizzazione. Una linfadenectomia è stata eseguita in 17 pazienti, in ogni caso di evidenza pre o intraoperatoria di linfadenomegalie. La mortalità operatoria è stata nulla. Ipoparatiroidismo definitivo si è verificato in 5 pazienti (5.8%) e un danno ricorrentiale "involontario" permanente, sempre monolaterale, in 2 casi (2.35%). Il follow up medio è stato di 53 mesi (4.5 anni): 71 pazienti sono ancora vivi (94.7%), 68 dei quali liberi da malattia (90.6%) e 3 con malattia recidiva (4%). I nostri risultati suggeriscono che la tiroidectomia totale rappresenta ancora oggi la procedura chirurgica di scelta per il trattamento dei carcinomi differenziati della tiroide e che una linfettomia "funzionale" è necessaria in quei pazienti con linfonodi megalici. Alcuni pazienti godono di un'ottima prognosi anche se sottoposti a chirurgia più conservativa (lobectomia radicale) ma il maggior limite di un tale atteggiamento

risiede nell'impossibilità di individuare preoperatoriamente tali pazienti.

Key words: Carcinoma tiroideo, cancro tiroideo, tiroidectomia.

Bibliografia

- 1) Woolner L.B., Beahrs O.H., Black B.M. et al: *Classification and prognosis of thyroid carcinoma: a study of 885 cases observed in a 30-years period*. Am J Surg, 102:353, 1961.
- 2) Edis A.J.: *Surgical treatment for thyroid cancer*. Surg Clin North Am, 57:533-542, 1977.
- 3) Thompson N.W., Nishiyama R.H., Harness J.K.: *Thyroid carcinoma. Current controversies*. Ann Probl Surg, 5:5-67, 1979.
- 4) Jacobs J.K., Aland J.W. Jr, Ballinger J.F.: *Total thyroidectomy*. Ann Surg, 197:542-548, 1983.
- 5) Lennquist S.: *Surgical strategy in thyroid carcinoma: a clinical review*. Acta Chir Scand, 152:321-338, 1986.
- 6) Harness J.K., Thompson N.W., Burney R.E., Mclead M.K.: *Total thyroidectomy complications and technique*. World J Surg, 10:781-186, 1986.
- 7) Clark O.H., Levin K., Zeing Q.H., Greenspan F.S., Siperstein A.: *Thyroid cancer. The case for total thyroidectomy*. Eur J Cancer Clin Oncol, 24:305-313, 1988.
- 8) Block B.L., Spiegel J.C., Chami R.G.: *The treatment of papillary and follicular carcinoma of the thyroid*. Otol Clin North Am, 23:403-411, 1990.
- 9) De Groot L.J., Kaplan E.L., McCormick M., Straus F.H.: *Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 71:414-424, 1990.
- 10) Clark O.H., Duh Q.: *Thyroid cancer*. Med Clin North Am, 75:211-234, 1991.
- 11) Samaan N.A., Schultz P.N., Hickey R.C., Goepfert H., Haynie T.P., Johnston D.A., Ordonez N.G.: *The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients*. J Clin Endocrinol Metab, 75:714-720, 1992.
- 12) Farina G.P., Pisano M., Baccoli A., De Serra A., Pani C., Cagetti M.: *Strategie terapeutiche nel cancro differenziato della tiroide: tiroidectomia totale*. G Chir 21:469-474, 2000.
- 13) De Antoni E., Catania A., Biancari F., Di Matteo F.M., Falvo L., Grilli P., Lippolis G., Sorrenti S., Spyrou M., Dibra A., D'andrea V., Redler A.: *La chirurgia del cancro differenziato della tiroide*. G Chir, 18:525-533, 1997.
- 14) Santini L., Caraco C., Conzo G., Candela G., Esposito B., Giordano A.: *Cancro differenziato della tiroide: nostra esperienza*. Ann Ital Chir, 67:489-493, 1996.
- 15) Marchesi M., Biffoni M., Tartaglia F., Lentini A., Nuccio G., Stocco F., Jaus M., Tromba L., Berni A., Sgueglia M.: *Trattamento chirurgico dei carcinomi differenziati della tiroide: risultati in 440 casi operati tra il 1970 e il 1994*. Ann Ital Chir, 66:825-829, 1995.
- 16) Greco L., Gentile A., Testini M., Carrata R., Caputi O., Paccione F.: *Carcinoma della tiroide. Criteri di scelta del trattamento chirurgico*. Ann Ital Chir, 63:339-342, 1992.

- 17) Crile G. Jr: *Changing results in patients with papillary carcinoma of the thyroid*. Surg Gynec Obst, 460-468, 1971.
- 18) Cady B., Sedgewick C.E., Meissner W.A., Bookwalter J.R., Romagosa V., Weber J.: *Changing clinical, pathologic, therapeutic and survival patterns in differentiated thyroid carcinoma*. Ann Surg, 184:541-553, 1976.
- 19) Farrar W.B., Copperman M., James A.G.: *Surgical management of papillary and follicular carcinoma of thyroid*. Ann Surg, 192:701-704, 1980.
- 20) Wanebo H.J., Andreus W., Kaiser D.L.: *Thyroid cancer. Some basic considerations*. Cancer, 33:87-97, 1983.
- 21) Cohn K.H., Backdahl M., Forsslund G., Aver G., Zetterberg A., Lundell G., Granberg P.D., Lowhagen T., Willers J.S., Cady B.: *Biologic considerations and operative strategy in papillary thyroid carcinoma. Arguments against the routine performance of total thyroidectomy*. Surgery, 96:957-970, 1984.
- 22) Carcangiu M.L., Giancarlo Z., Pupi A., Castagnoli A., Rosai J.: *Papillary carcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy*. Cancer, 55:805-828, 1985.
- 23) Rossi R.L., Cady B., Silverman M.L., Wool M.S., Horner T.A.: *Current results of conservative surgery for differentiated thyroid carcinoma*. World J Surg, 10:612-622, 1986.
- 24) Hay I.D., Grant C.S., Taylor W.F., McConahey W.M.: *Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma. A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system*. Surgery, 102:1088-1094, 1987.
- 25) Brooks J.R., Starnes H.F., Brooks D.C., Pelkey N.: *Surgical therapy for thyroid carcinoma: a review of 1249 solitary thyroid nodules*. Surgery, 104:940-946, 1988.
- 26) Cady B., Rossi R.: *An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma*. Surgery, 104:947-953, 1988.
- 27) 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, 166:331-335, 1993.
- 28) Auteliano F., Spagnoli L.G., Santeusano G., Villaschi S., Auteliano M.: *Riflessioni critiche sul carcinoma differenziato della tiroide: difficoltà, dubbi e problemi di diagnosi differenziale*. Ann Ital Chir, 60:267-280, 1989.
- 29) Mazzaferri E.L., Jhiang S.M.: *Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. Am J Med, 97:418-428, 1994.
- 30) Grant C.S.: *Operative and post-operative management of the patients with follicular and Hürtle cell carcinoma*. Surg Clin North Am, 75:395-403, 1995.
- 31) Mazzaferri E.L.: *Treating differentiated thyroid carcinoma: where do we draw the line?* Mayo Clin Proc, 66:105-111, 1991.
- 32) Chigot J.P.: *Le traitement des cancer différenciés de la thyroïde: doit-il être conservateur ou agressif?* Press Med, 26:1295-1206, 1997.
- 33) Lo Gerfo P., Chabot J., Gazetas P.: *The intraoperative incidence of detectable bilateral and multicentric disease in papillary cancer of the thyroid*. Surgery, 108:958-963, 1990.
- 34) Pacini F., Elisei R., Capezzone M., Miccoli P., Molinaro E., Basolo F., Agate L., Bottici V., Raffaelli M., Pinchera A.: *Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients*. Thyroid, 11:877-881, 2001.
- 35) Mazzaferri E.L., Young R.L.: *Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow up report of the impact of therapy in 576 patients*. Am J Med, 70:511-518, 1981.
- 36) McConahey W.H., Hay I.D., Woolner L.B., Van Heerden J.A., Taylor W.F.: *Papillary thyroid cancer treated at Mayo Clinic: 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome*. Mayo Clin Proc, 61:978-996, 1988.
- 37) Powell S., Harmer C.: *Thyroid cancer causing death after 40 years: rationale for initial intensive treatment*. Eur J Surg Oncol, 16:457-461, 1990.
- 38) Massin J.P., Savoie J.C., Garnier H., Guirandon G., Leger F.A., Bacourt F.: *Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment*. Cancer, 53:982-992, 1984.
- 39) Schlumberger M., Tubiana M., De Vathaire F., Hill C., Travagli J.P., Fragu P., Lumbroso J., Gaillou B., Parmentier C.: *Long term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 6:960-967, 1986.
- 40) Cady B., Sedgewick C.E., Meissner W.A., Wool M.S., Salzman F.A., Weber J.: *Risk factor analysis in differentiated thyroid cancer*. Cancer, 43:810-820, 1979.
- 41) Jossart G., Clark O.H.: *Well differentiated thyroid cancer*. Curr Probl Surg, 31:933-1012, 1994.
- 42) Taylor T., Specker B., Robbins J., Sperling M., Ho M., Ain K., Bigos S.T.: *Outcome after treatment of high risk papillary and non Hürtle cell follicular thyroid carcinoma*. Ann Intern Med, 129:622-627, 1998.
- 43) Kebelew E., Clark O.H.: *Differentiated thyroid cancer: "complete" rational approach*. World J Surg, 24:942-951, 2000.
- 44) Pozzetto B., Roseano M., Dellach C., Leggeri A.: *Il trattamento chirurgico del carcinoma differenziato della tiroide. Follow up su 99 casi*. Chir Ital, 52:49-56, 2000.
- 45) Zerilli M., Scarpini M., Bisogno M.L., Di Giorgio A., Chiavellati L., Flammia M.: *Il nervo laringeo superiore nella chirurgia tiroidea*. Ann Ital Chir, 65:193-197, discussion 197-198, 1994.
- 46) Pathaardhan N., Cataldo T., Braverman L.E.: *Surgical management of the patient with papillary cancer*. Surg Clin North Am, 75:449-464, 1995.
- 47) Reeve T., Delbridge K.: *Thyroid cancers of follicular origin: the place of radical or limited surgery*. Progr Surg, 19:78, 1988.
- 48) Eroglu A., Unal M., Kocaoglu H.: *Total thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: primary and secondary operations*. Eur J Surg Oncol, 24:283-287, 1998.
- 49) Saadi H., Kleidermacher P., Esselstyn C. Jr: *Conservative management of patients with intrathyroidal well-differentiated follicular thyroid carcinoma*. Surgery, 130:30-35, 2001.
- 50) Hay I.D., Bergstralh E.J., Goellner J.R., Ebersold J.R., Grant C.S.: *Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients treated at our institution during 1940 through 1989*. Surgery, 114:1050-1057, 1993.

- 51) Akslen L.A.: *Prognostic importance of histologic grading in papillary thyroid carcinoma*. Cancer, 72:2680-2685, 1993.
- 52) Hay I.D., Grant C.S., Bergstralh E.J., Thompson G.B., Vonheerden J.A., Goellner J.R.: *Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma?* Surgery, 124:958-964, 1998.
- 53) Wanebo H., Coburn M., Teates D., Cole B.: *Total thyroidectomy do not enhance disease control or survival rate even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer*. Ann Surg, 227:912-921, 1998.
54. Hedinger C., Williams E.D., Sobin L.H.: *Histologic typing of thyroid tumours*. In: *International histological classification of tumours*, n. 11, Geneva, World Health Organization, 1-18, 1988.
- 55) Baudin F., Travagli J.P., Ropers J., Mancusi F., Bruno-Bossio G., Caillou B., Cailleux A.F., Lumbroso J.D., Parmenter C., Schlumberger M.: *Microcarcinoma of the thyroid gland. The Gustave-Roussy institute experience*. Cancer, 83:553-559, 1998.
- 56) Ardito G., Revelli L., Lucci C., Giacinto O., Proquin B.: *Microcarcinoma papillifero della tiroide: esperienza clinica e fattori prognostici*. Ann Ital Chir, 72:261-265, 2001.
- 57) Sampson R.J., Key C.R., Buncher C.R., Iijima S.: *Thyroid carcinoma*. In: *Hiroshima and Nagasaki: prevalence of thyroid carcinoma at autopsy*. JAMA, 209:65.70, 1969.
- 58) Harach H.R., Franssila K.O., Wasenius V.M.: *Occult papillary carcinoma of the thyroid: a "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study*. Cancer, 56:931-938, 1985.
- 59) Lang W., Borrusch H., Bauer L.: *Occult carcinomas of the thyroid: evaluation of 1020 sequential autopsies*. Am J Clin Pathol, 90:72-76, 1988.
- 60) Vickery A.L., Wang C.A., Walker A.M.: *Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of the thyroid*. Cancer, 60:2587-2595, 1987.
- 61) Mellièrè D.: *Petit nodules thyroïdiens et microcancers*. Press Med, 24:1552-1554, 1995.
- 62) Hay I.D., Grant C.S., Van Heerden J.A., Goellner J.R., Ebersold J.R., Bergstralh E.J.: *Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period*. Surgery, 112:1139-1147, 1992.
- 63) Russel W., Ibanez M., Clark R.: *Thyroid carcinoma: classification, intraglandular dissemination and clinico-pathological study based upon organ sections of 80 glands*. Cancer, 11:1425-1460, 1963.
- 64) Hay I.D.: *Papillary thyroid carcinoma*. Endocrinol Metab Clin North Am, 19:545-576, 1990.
- 65) McHenry C.R., Rosen I.B., Walfish P.G.: *Prospective management of nodal metastases in differentiated thyroid cancer*. Am J Surg, 162:353-356, 1992.
- 66) Coburn M.C., Wanebo H.J.: *Prognostic factors and management considerations in patients with cervical metastases of thyroid cancer*. Am J Surg, 164:671-676, 1992.
- 67) Hughes C.J., Shaha A.R., Shaha J.P., Loree J.R.: *Impact of lymph nodes metastases in differentiated carcinoma of the thyroid: a matched-pair analysis*. Head Neck, 18:127-132, 1996.
- 68) Mueller Gaertner H.W., Brzac H.T., Rehpenning W.: *Prognostic indices for tumour relapse and tumour mortality in follicular thyroid carcinoma*. Cancer, 67:1903-1911, 1991.
- 69) Shah J.P., Loree T.R., Dharker D., Strong E.W., Begg C., Vlamis V.: *Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland*. Am J Surg, 164:658-661, 1992.
- 70) Salvesen H., Njolstad P.R., Akslen L.A., Albrektsen G., Soreide O., Varhaug J.E.: *Papillary thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors including an evolution of the p-TNM staging system*. Eur J Surg, 158:583-585, 1992.
- 71) Tenvall J., Blorklund A., Moller T., Ranstam J., Akerman M.: *Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow up*. Cancer, 57:1405-1414, 1986.
- 72) Simpson W.J., McKinney S.E., Carruthers J.S., Gospodaarowicz M.K., Sutcliffe S.B., Panzarella T.: *Papillary and follicular thyroid cancer. Prognostic factors in 1578 patients*. Am J Med, 83:479-488, 1987.
- 73) Scheumann G.W., Gimm O., Wegener G., Hundeshagen H., Dralle H.: *Prognostic significance and surgical management of loco regional lymph node metastases in papillary thyroid cancer*. World J Surg, 18:559-568, 1994.
- 74) Emerick G.T., Duh Q.Y., Siperstein A.E., Burrow G.N., Clark O.H.: *Diagnosis, treatment and outcome of follicular thyroid carcinoma*. Cancer, 72:3287-3295, 1993.
- 75) Witte J., Goretzki P.E., Dieken J., Simon D., Roher H.D.: *Importance of lymph node metastases in follicular thyroid cancer*. World J Surg, 26:1017-1022, 2002.
- 76) Ozaki O., Ito K., Kbayashi K., Suzuki A., Manabe Y.: *Modified neck dissection for patients with non advanced, differentiated carcinoma of the thyroid*. World J Surg, 12:825-829, 1988.
- 77) Harwood J., Clark O.H., Dunohy J.E.: *Significance of lymph node metastasis in differentiated thyroid cancer*. Am J Surg, 136:107-112, 1978.
- 78) Noguchi S., Murakami N.: *The value of lymph node dissection in patients with differentiated thyroid cancer*. Surg Clin North Am, 67:251-261, 1987.
- 79) Sivandan R., Soo K.C.: *Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid*. Br J Surg, 88:1241-1244, 2001.
- 80) Frankenthaler R.A., Fellin R.V., Gangir A., Goepfert H.: *Lymph node metastasis from papillary-follicular thyroid carcinoma in young patients*. Am J Surg, 160:341-343, 1990.

Autore corrispondente:

Dr. Gianluca GUERCIONI
 Università degli Studi di Ancona
 Dipartimento delle Malattie Digestive e di Chirurgia Generale
 Clinica Chirurgica Generale e Terapia Chirurgica
 Ospedale Regionale Torrette
 Via Conca
 60020 TORRETTE - ANCONA
 E-mail: e.landi@popcsi.inian.it
 Tel.: 071 5964430 - 071 883371
 Fax: 071 883911

