

# Il carcinoma papillifero della tiroide: esperienza clinica e fattori prognostici



Ann. Ital. Chir., LXXII, 3, 2001

G. ARDITO, L. REVELLI, C. LUCCI,  
O. GIACINTO, B. PRAQUIN

Istituto di Semeiotica Chirurgica  
Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma  
Direttore Prof. Vincenzo Di Giovanni

## Introduzione

Il carcinoma tiroideo è il tumore endocrino più frequente e rappresenta l'1% di tutte le lesioni maligne (1). La sua incidenza sulla popolazione generale varia tra 0,5 – 10 nuovi casi / anno su 100 mila abitanti (2, 3).

L'istotipo più comune è la varietà papillifera che è presente in oltre l'80% dei casi ed è caratterizzata da ottima evoluzione prognostica (letalità: 3 – 12%) (3, 4, 5). Colpisce tutte le fasce d'età con prevalenza tra la terza e la quarta decade. Predilige il sesso femminile.

Una particolare varietà di questa neoplasia è il microcarcinoma papillifero (MCT) che, per definizione della WHO (World Health Organization), è un tumore maligno tiroideo con diametro non superiore a 1 cm. (6).

Il MCT può essere diagnosticato occasionalmente in tiroidi asportate per altre patologie o essere frequente reperto autoptico (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13).

L'importanza clinica di questa lesione è legata alla bassa malignità ed alla rarità di lesioni secondarie che giustificano, rispetto agli altri tumori papilliferi, un atteggiamento terapeutico meno aggressivo.

Ciononostante numerose sono le esperienze (14, 15, 16, 17) di MTC con prognosi significativamente più severa, per ricorrente morbidità e a volte mortalità, che mettono in discussione sia il significato clinico di queste lesioni sia l'atteggiamento terapeutico.

Scopo del presente studio è una revisione di tutti i MCT giunti alla nostra osservazione chirurgica, per una migliore caratterizzazione clinica ed istopatologica di tale neoplasia, al fine di individuare i "fattori prognostici" associati alle recidive e proporre per questi casi, definiti ad alto rischio, linee guida per un ottimale e definitivo trattamento.

## Riassunto

*I carcinomi della tiroide inferiori a 10 mm di diametro sono classificati microcarcinomi papilliferi (MTC). Questi tumori sono diagnosticati occasionalmente in reperti auto-ptici o in tiroidi asportate per altre patologie. I MTC possono presentare metastasi e causare significativa morbidità e mortalità così da mettere in discussione sia il significato clinico di queste lesioni che l'atteggiamento terapeutico. Scopo dello studio eseguito su 35 MTC è quello di individuare le caratteristiche cliniche ed istologiche come "fattori prognostici" per definire un'ottimale strategia terapeutica.*

*Nel decennio 1988-1998 nella Divisione di Endocrinochirurgia dell'Università Cattolica di Roma sono stati operati 177 pazienti con patologia tiroidea: 35 avevano MTC (19,7%).*

*Nel follow-up post-operatorio 13 pazienti con MTC presentavano recidive nei linfonodi e / o metastasi. Un attento esame istologico ha mostrato multifocalità in 12 pazienti, infiltrazione capsulare in 10 e struttura solida in 9.*

*1 MTC sono frequenti e generalmente hanno una prognosi favorevole; un'attenta analisi ha individuato importanti fattori di rischio: infiltrazione della capsula, lesione di tipo solido e multifocalità. In questi casi è d'obbligo la tiroidectomia totale.*

*Parole chiave: tiroide, chirurgia, microcarcinoma, cancro occulto.*

## Abstract

### PAPILLAR THYROID MICROCARCINOMA

*Thyroid neoplasm of less than 10 mm in the largest diameter are defined as minimal thyroid cancer (MTC). These tumors are a common incidental finding at autopsy and in thyroid glands excised for other pathology. These tumors can metastasize and can cause significant morbidity and mortality. Clinical significance and optimal operative procedures of these lesions are still questioned. We studied 35 MTC in order to identify clinical and histologic characteristics as prognostic factors and to establish therapeutic management strategies. From January 1988 to December 1998, 177 patients with a primary thyroid cancer underwent surgery in the Department of endocrine-surgery of Catholic University in Rome: 35 of them (19,7 %) had a MTC.*

*In the post-operative follow-up 13 of the patients with*

*MTC had a lymphonode recurrency and 1 or distant metastases. Careful histologic examination showed multifocality in 12 patients, capsular infiltration in 10 patients and a solid tumor in 9 patients. MTC are common and they are associated with a good prognosis. Our multifactorial analysis has identified as important risk factors: capsular infiltration, solid lesion and multifocal disease. In these cases total thyroidectomy is mandatory.*  
Key words: Thyroid, surgery, microcarcinoma, occult neoplasm.

## Materiali e metodi

Nel decennio 1988-1998 nella Divisione di Endocrinocirurgia della Cattedra di Chirurgia Geriatrica (fino al 1992) e, successivamente, dell'Istituto di Semeiotica Chirurgica sono stati operati 1.327 pazienti per patologia tiroidea. All'esame istologico definitivo 177 pazienti (13,33% dei pazienti operati) presentavano una neoplasia tiroidea con i seguenti istotipi: 135 carcinomi papilliferi (76,27 %); 28 carcinomi follicolari (15,81%); 8 carcinomi midollari (4,51%); 4 carcinomi anaplastici (2,25 %); 1 linfoma (0,56%); 1 carcinoma insulare.

Un MTC è stato riscontrato in 35 pazienti (19,7% dei tumori primitivi): 20 in gozzo plurinodulare eutiroideo, 11 in gozzi tossici plurinodulari, 2 in gozzi tossici diffusi, 2 in adenomi autonomi iperfunzionanti. Le dimensioni medie del MTC erano di 4,23 mm (nelle neoplasie multifocali è stata considerata la lesione più grande). Di queste 35 neoplasie 27 sono stati reperti "incidentali" in pazienti operati per patologie benigne (18). Otto, invece, sono stati diagnosticati preoperatoriamente con esame citologico ecoguidato di noduli tiroidei (6 casi) e di linfonodi latero-cervicali associati a patologia tiroidea (2 casi).

In tutti i pazienti con diagnosi preoperatoria di neoplasia l'intervento di elezione è stata la tiroidectomia totale extracapsulare di principio con linfadenectomia monolaterale o bilaterale di necessità (linfadenectomia modificata del collo) secondo la tecnica descritta da Lahey (19, 20). Nei casi in cui è stata eseguita una lobectomia e la diagnosi di carcinoma tiroideo è stata confermata dall'esame istologico definitivo, il primo intervento è stato completato con tiroidectomia totale dopo valutazione – per ogni singolo caso – dei fattori prognostici.

La diagnosi istologica è stata sempre eseguita dallo stesso patologo in accordo con i criteri stabiliti dalla WHO e dall'Armed Forces Institute of Pathology (Tumors of the thyroid gland – Rosai 1990) (21, 22).

Trenta giorni dopo la tiroidectomia totale è stata eseguita una scintigrafia corporea totale (Total body scanning) previa "siderazione" di eventuali residui tiroidei.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a trattamento sostitutivo – soppressivo con L-tiroxina e a controlli ormonali e dei marker tumorali (tireoglobulina, anticorpi

antiTg) e valutazione eco-colorDoppler del collo dopo 3 mesi e quindi ogni anno. Il Total body è stato ripetuto dopo 1 anno in tutti i pazienti, e, successivamente, solo in presenza di segni di sospetta recidiva.

Il periodo di follow up è variato da un massimo di 10 anni ad un minimo di 1 anno.

Nella valutazione dei fattori prognostici, oltre a quelli codificati da Cady e Rossi (1988) (classificazione AMES ed AGES) (23), abbiamo focalizzato la nostra attenzione su tre criteri istologici: multifocalità, infiltrazione della capsula e struttura della neoplasia.

## Risultati

Durante il periodo di osservazione (minimo di 1 anno e massimo di 10 anni) non si è osservato alcun decesso. Dei 35 pazienti con MTC 13 (37,14 %) hanno sviluppato, a distanza variabile da 2 mesi ad 1 anno, recidive nei linfonodi laterocervicali (1 paziente oltre la recidiva linfonodale presentava anche ripetizioni polmonari). Non abbiamo riscontrato recidive locali.

Dall'analisi dei fattori prognostici da noi presi in considerazione (Tab. 1), la multifocalità, l'infiltrazione della capsula e la presenza di aree solide, è risultato che nei 13 pazienti con recidive la multifocalità era presente in 12 (92,30%); l'infiltrazione capsulare in 10 (76,92%); la struttura solida in 9 (69,23%).

Tutti e tre i fattori di rischio per recidiva di malattia erano presenti in 6 dei 13 pazienti; 2 erano presenti in ben 11 casi.

## Discussione

Nel 1974 la World Health Organization WHO ha definito come microcarcinoma papillifero (MTC) la neoplasia maligna di dimensioni non superiori ai 10 mm. (21). Tale distinzione nel 1977 (24) veniva definitivamente introdotta nella classificazione dei tumori della tiroide e di conseguenza veniva abbandonata la vecchia dizione di "cancro occulto".

Tre sono le possibilità diagnostiche di un microcarcinoma della tiroide: "reperto incidentale" in tiroidi asportate per patologia benigna; diagnosi citologica di neoplasia in noduli tiroidei; diagnosi citologica o istologica di neoplasia tiroidea metastatica in linfonodi del collo (25). Il MCT non è correlato con particolari patologie tiroidee né con precedente esposizione a radiazioni, né è destinato ad accrescersi fino a diventare un carcinoma papillifero clinicamente evidente (9, 26).

Tale neoplasia è in progressivo aumento rispetto ai tumori papilliferi convenzionali (12) e tale dato epidemiologico è sicuramente determinato dall'uso sempre più routinario dell'esame citologico ecoguidato (27).

L'interesse per questo particolare tipo di tumore è in rapporto oltre che a un riscontro sempre più frequente

Tab. 1 - MTC CON METASTASI.

Pz	Sex	Età	Dim.	Intervento	Multif	Infiltr. capsula	Aree solide	TNM	Rec. linf.	Secondo trattam.
M.R.	F	24	0,5+1 (sx)	TT+LC+LFM	si	no	si	PT1b	4 mesi	Linfaden.
T.A.	M	46	0,7+1 (sx)	TT+LC+LFM	si	si	no	PT4	7 mesi	I <sup>131</sup>
M.M.	F	35	0.2 (dx)	TT+LC	si	si	si	PT4	2 mesi	I <sup>131</sup>
M.T.	F	34	0,9+0,1 (sx) 0,1 (dx)	TT+LFM	si	no	si	PT1b	3 mesi	I <sup>131</sup>
C.E.	F	41	0,5+0,1 (sx)	TT+LC+LFM	si	si	si	PT4	4 mesi	I <sup>131</sup>
C.S.	F	35	1+0,1 (sx)	TT+LC+LFM	si	si	si	PT4	4 mesi	Linfaden.
I.M.	F	34	0,8 (dx)/ 0,1 (sx)	TT + LC	no	si	no	PT4	8 mesi	Linfaden.
T.R.	F	61	0,4+1 (sx)	TT+LC+LFM	si	si	no	PT4	4 mesi	I <sup>131</sup>
R.M.	M	42	0,9 (sx)	TT+LFM	si	no	si	PT1b	9 mesi	I <sup>131</sup>
S.C.	M	39	0,5 (dx)/ 0,1 (sx)	TT+LFB	si	si	si	PT4	3 mesi	I <sup>131</sup>
C.M.	F	55	0,5	TT+LC	si	si	si	PT4	8 mesi	I <sup>131</sup>
P.M.	F	42	0,7+0,1	TT+LC	si	si	no	PT4	6 mesi	I <sup>131</sup>
M.G.	F	45	0,5+1+0,1 (sx)/0,1 (dx)	TT+LC+LFM	si	si	si	PT4	12 mesi	Linfaden.

TT: Tiroidectomia totale

LC: Linfadenectomia centrale

LFM: Linfektomia funzionale monolaterale

LFB: Linfektomia funzionale bilaterale

soprattutto al comportamento biologico che lo distingue dal carcinoma papillifero convenzionale. Woolmer nel 1959 considerava il MCT una lesione a basso grado di malignità (come dimostrato dai frequenti riscontri autopsici) (28) e sosteneva che la speranza di vita dei pazienti affetti da tale neoplasia non differiva sostanzialmente da quella della popolazione generale. Molti Autori, pertanto, sostenitori della scarsa aggressività del MCT pongono in discussione la tiroidectomia totale quale intervento di elezione (12, 29) e non giustificano l'intervento di "totalizzazione" dopo una lobectomia quando all'esame istologico definitivo venga diagnosticato un microcarcinoma.

Altri Autori (30, 31) sostengono che il microcarcinoma papillifero della tiroide differisca solo per le dimensioni dagli altri tumori papilliferi e non per caratteristiche morfologiche, cliniche e prognostiche e riferiscono numerosi casi di recidive e di comportamenti aggressivi con metastasi multiple (15) ed esito mortale (30, 32, 33). La conclusione di queste diverse opinioni è che il MTC può non essere sempre una lesione a "basso rischio", ma che esistono anche casi con prognosi più severa e talvolta mortalità. Questi casi a diverso comportamento biologico rispetto alla maggior parte dei MCT riconosceranno fattori prognostici diversi che esprimeranno un indice di maggior aggressività della malattia e saranno predittivi di possibili recidive locali e a distanza.

Per Hay sono 2 i parametri fondamentali da tenere presenti nella possibile comparsa di una recidiva: la multifocalità (numero dei foci) e il tipo di trattamento chirurgico (tiroidectomia totale *versus* lobectomia) (32, 33). Altri Autori hanno individuato quali fattori di rischio

per recidiva loco-regionale la presenza di metastasi linfonodali ed il trattamento chirurgico poco aggressivo (34, 35).

Per Sampson la multifocalità e l'invasione linfonodale o vascolare sono spesso associate alle recidive (7, 8). Nell'esperienza di Kasai (36) e Sakamoto sono le dimensioni del MCT responsabili di metastasi linfonodali e dell'invasione vascolare e il MCT con diametro superiore a 5 mm viene considerato ad elevato rischio.

La nostra analisi multifattoriale condotta su 35 pazienti affetti da MCT pone in evidenza quali importanti fattori prognostici di rischio tre caratteristiche istopatologiche: multifocalità, infiltrazione capsulare e struttura "solida". In tutti i dodici pazienti con recidiva linfonodale e nel paziente con recidiva linfonodale e metastasi polmonare queste caratteristiche erano sempre presenti ed in 6 pazienti erano tutte e tre presenti. In base a tali risultati riteniamo di poter considerare questi criteri istopatologici fattori prognostici di "elevato rischio" ed in questi casi concordiamo con altri Autori sulla tiroidectomia totale quale unico trattamento corretto e quindi definitivo (19, 32, 33, 37, 38, 39).

## Conclusioni

In base alla nostra esperienza siamo convinti che i criteri prognostici della Mayo Clinic (AGES) e della Lahey Clinic (AMES) non sono sufficienti per porre una corretta indicazione chirurgica in presenza di un MCT papillifero, ma necessitano altri criteri per una migliore definizione prognostica.

Interessanti, a nostro giudizio, sono i risultati della nostra esperienza e proponiamo pertanto di considerare tra i fattori prognostici che caratterizzano le lesioni ad elevato rischio la multifocalità, l'infiltrazione linfonodale e la struttura solida della lesione.

Per quanto attiene al trattamento chirurgico dei pazienti con MCT papillifero eseguiamo la tiroidectomia totale extracapsulare con linfadenectomia centrale di principio e laterocervicale di necessità in presenza di tumori multifocali e/o ad invasione capsulare (T4) e/o di struttura solida. Riteniamo sufficiente la lobectomia e non procediamo a totalizzazione nei casi con diagnosi istologica definitiva di microcarcinoma se la lesione in assenza di localizzazioni linfonodali non presenta nessuno dei fattori prognostici da noi correlati con le lesioni ad alto rischio.

## Bibliografia

- 1) Mc Conahey W.M., Hay I.D., Woolner L.B., et al.: *Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome*. Mayo Clin Proc, 61:978-96; 1986.
- 2) Beaugie J.M., Brown C.L., Doniac I., et al.: *Primary malignant tumors of the thyroid. The relationship between histological classification and clinical behaviour*. Br J Surg, 63:173-181; 1976.
- 3) Botger I.G.: *Minimal thyroid cancer: clinical consequences*. In: Sobin, ed. *Recent results in cancer research*. Berlin: Springer-Verlag, 106:139-145; 1988.
- 4) Noguchi M., Tanaka S., Akiyama T., et al.: *Clinicopathological studies of minimal thyroid and ordinary thyroid cancers*. Jap J Surg, 13:110-117; 1984.
- 5) De Groot L.J., Kaplan E.L., Mc Cormick M., et al.: *Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma*. J Clin Endocrinol Metab, 71:414-424; 1990.
- 6) Hedinger C., Williams E.D., Sobin L.H.: *Histologic typing of thyroid tumors. 2<sup>nd</sup> ed., no. 11*. In: *International histological classification of tumors, World Health Organization*. New York: Springer-Verlag, 9-10; 1988.
- 7) Sampson R.J., Key C.R., Buncher C.R., et al.: *Thyroid carcinoma in Hiroshima and Nagasaki. Prevalence of thyroid carcinoma in autopsy*. JAMA 209:65-70; 1969.
- 8) Sampson R.J., Oka H., Key C.R., et al.: *Metastases from occult thyroid carcinoma, an autopsy study from Hiroshima and Nagasaki*. Cancer, 25:803-811; 1970.
- 9) Sampson R.J., Woolner L.B., Bahn R.C., et al.: *Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan*. Cancer 34:2072-2076; 1974.
- 10) Frassila K.O., Harach H.R.: *Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. A systematic autopsy study in Finland*. Cancer 58:715-719; 1986.
- 11) Nishiyama R.H., Ludwig G.K., Thomson N.W.: *The prevalence of small papillary thyroid carcinomas in 100 consecutive necropsies in an American population*. In De Groot R.J., ed.: *Radiation-associated thyroid carcinoma*. New York: Grune and Stratton, 137-153; 1977.
- 12) Pelizzo M.R., Piotto A., Rubello D., et al.: *High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease*. Tumori, 76(3); 255-257; 1990.
- 13) Yamamoto Y., Maeda T., Izumi K., et al.: *Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases*. Cancer 65; 1173-1179; 1990.
- 14) Ardito G., Cavallaro A., Mantovani M., et al.: *Occult carcinoma of the thyroid. A changing pathology*. J R Coll Surg, Edinburgh, 27:219-223; 1982.
- 15) Hefer T., Joachims H.Z., Hashmonai M., et al.: *Highly aggressive behaviour of occult papillary thyroid carcinoma*. J Laryngol Otol, 109:1109-1112; 1995.
- 16) Bramley M.D., Harrison B.J.: *Papillary microcarcinoma of the thyroid gland*. Br J Surg, 83:1674-1683; 1996.
- 17) Sugitani I., Yanagisawa A., Shimizu A., et al.: *Clinicopathologic and immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy*. World J Surg, 22:731-737; 1998.
- 18) Campana F.P., Tartaglia F., Marzullo A., et al.: *I carcinomi incidentali della tiroide*. Chirurgia, 7:894-8; 1994.
- 19) Perzik S.L.: *Surgery in thyroid disease. The place of total thyroidectomy*. Stratton Int Med Book Corp, 1976.
- 20) Campana F.P., Marchesi M., Biffoni M., Tartaglia F., Nuccio G., Stocco F., Jaus M.O., Nobili Benedetti R., Faloci C., Mastropietro T., Millarelli M.: *Tecnica della tiroidectomia totale. Suggestimenti e proposte di pratica chirurgica*. Ann Ital Chir, 67:627-635; 1996.
- 21) World Health Organization. *Histological typing of thyroid tumor*. pp 21-24. International histological classification of tumor. N. 11, Geneva, 1974.
- 22) Rosai J., Carangiu M.L., Lellis R.A.: *Tumors of the thyroid gland. Atlas of tumor pathology*. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1990.
- 23) Cady B., Rossi R.: *An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma*. Surgery 10:947-953; 1988.
- 24) De Groot L.J.: *Radiation-associated thyroid carcinoma*. New York: Grune and Stratton 501; 1977.
- 25) Allo M.D., Christiansen W., Koivunen D.: *Not all "occult" papillary carcinomas are "minimal"*. Surgery, 104:971-976; 1988.
- 26) Delides G.S., Flemenoghi J., Lekkas J., et al.: *Occult thyroid carcinoma in a Greek population*. Neoplasma, 34:119-25; 1987.
- 27) Rosen I.B., Abbas A., Walfish P.G., et al.: *Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease*. Am J Surg, 166:346-349; 1993.
- 28) Woolner L.B., Lemmon M.L., Beahrs O.H., et al.: *Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: a study of 140 cases observed in a 30-year period*. J Clin Endocrinol Metab, 20:89; 1960.
- 29) Iida F., Sugeno A., Muramatsu A.: *Clinical and pathologic properties of small differentiated carcinomas of the thyroid gland*. World J Surg, 15:511-515; 1991.
- 30) Strate M., Lee E.L., Childers J.H.: *Occult papillary carcinoma*

- of the thyroid with distant metastases.* Cancer 54:1093-1100; 1984.
- 31) Salvadori B., Del Bo R., Pilotti S., et al.: "Occult" papillary carcinoma of the thyroid: a questionable entity. Eur J Cancer, 29 A (13):1817-1820; 1993.
- 32) Hay I.D., Grant C.S., Taylor W.F., et al.: *Ipsilateral lobar resection versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a new prognostic score system.* Surgery, 102:1088-1095; 1987.
- 33) Hay I.D., Grant C.S., van Heerden J.A., et al.: *Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period.* Surgery, 112 (6):1139-1147; 1992.
- 34) Baudin E., Travagli J.P., Ropers J., et al.: *Microcarcinoma of the thyroid gland: the Goustaue-Roussy Institute experience.* Cancer, 83(3):553-559; 1998.
- 35) Rodriguez J.M., Moreno A., Parrilla P., et al.: *Papillary thyroid microcarcinoma: clinical study and prognosis.* Eur J Surg, 163:255-259; 1997.
- 36) Kasai N., Saramoto A.: *New subgrouping of small thyroid carcinomas.* Cancer, 60:1767-70; 1987.
- 37) Clark O.H.: *Total thyroidectomy. The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer.* Ann Surg 196:361-368; 1982.
- 38) Vassilopoulou-Sellin R., Weber R.S.: *Metastatic thyroid cancer as an incidental finding during neck dissection: significance and management.* Head Neck, 14:459-463; 1992.
- 39) Picardi N.: *Modern surgical technique for thyroidectomy.* Ann Ital Chir, 69:1-11; 1998.

*Autore corrispondente:*

Dott. Luca REVELLI  
Istituto di Semeiotica Chirurgica  
Università Cattolica del Sacro Cuore  
Largo Agostino Gemelli, 8  
00168-ROMA  
e-mail: lucarevelli@rm.unicatt.it

