

# Il carcinoma papillifero della tiroide a carattere familiare: determinazioni biogenetiche e valutazioni cliniche su quattro gruppi familiari



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

M. MARCHESI, M. BIFFONI, C. FALOCI,  
R. CRESTI, F. MARIOTTI, O. GANDINI\*

Università di Roma La Sapienza  
Cattedra di Chirurgia Generale

Direttore Prof. FP. Campana

\*Dipartimento Medicina Sperimentale e Patologia

Direttore Prof. L. Frati

## Introduzione

Il carcinoma papillifero della tiroide è generalmente considerato sporadico. Studi epidemiologici e familiari hanno però suggerito che una parte di queste neoplasie possa riconoscere una base genetica ereditaria predisponente <sup>(1)</sup>. In particolare è stata segnalata una maggiore incidenza degli antigeni HLA B7 e DR1 nei portatori di carcinoma papillifero della tiroide, soprattutto nelle forme con caratteristiche di familiarità <sup>(2)</sup>. Esistono, inoltre, forme familiari e forme rare associate a malattie autosomiche dominanti come la poliposi familiare, la sindrome di Gardner o la sindrome di Mc Cune-Albright <sup>(3)</sup>: in questi pazienti, il rischio relativo di sviluppare un carcinoma papillifero della tiroide rispetto alla popolazione normale è stato valutato fra 100 e 160<sup>(4,5)</sup>. Nei carcinomi papilliferi riscontrati in associazione con tali forme di poliposi familiare vengono descritti aspetti istologici peculiari, caratterizzati dalla presenza di aree solide di cellule fusate intervallate ad aree cribriformi <sup>(5)</sup>. Carcinomi differenziati sono raramente presenti anche nella MEN 1 o sindrome di Wermer in cui c'è la costante associazione di neoplasie dell'ipofisi, del pancreas ed iperplasia delle paratiroidi.

Viene descritto generalmente, per i carcinomi papilliferi a carattere familiare, un comportamento maggiormente aggressivo con un conseguente peggioramento della prognosi rispetto alle forme sporadiche.

Abbiamo pertanto ricercato nella nostra casistica di pazienti trattati per carcinoma differenziato della tiroide la coincidenza della neoplasia nei membri della stessa famiglia, al fine di valutarne le peculiarità cliniche e prognostiche.

## Riassunto

*Gli autori presentano le osservazioni relative ad un gruppo di 9 pazienti affetti da carcinoma papillifero della tiroide appartenenti a 4 gruppi familiari compresi in una casistica di 97 carcinomi papilliferi trattati fra il 1991 ed il 1998. In ciascuna famiglia i pazienti erano consanguinei in I grado (2 sorelle + 2 sorelle + 2 sorelle + 3 fratelli). Non sono emerse particolarità riguardo all'andamento clinico della neoplasia ad eccezione dell'età media di insorgenza (36 anni) di 10 anni inferiore a quella della popolazione generale. In un caso si è resa necessaria la linfotomia cervicomediastinica per la presenza di metastasi linfonodali. La sopravvivenza è stata del 100% (follow up 92 - 16 mesi) e non sono state registrate complicanze specifiche. Il valore della tireoglobulina è risultato in tutti i casi al di sotto dei valori normali. In tutti i pazienti è stato ricercato un eventuale riarrangiamento del RET ed in 4 il gene APC (specifico per la poliposi familiare). Le indagini genetiche molecolari non hanno evidenziato tratti specifici. La distribuzione della patologia appare legata ad un'ereditarietà di tipo dominante, probabilmente autosomica, ad elevata penetranza in presenza di un tratto codominante permissivo, meritevole di ulteriori accertamenti. L'incidenza di familiarità osservata è stata del 9.3%, si ritiene quindi opportuno sottoporre a screening i familiari di pazienti trattati per ca. papillifero della tiroide.*

Parole chiave: Carcinoma papillifero della tiroide, genetica.

## Abstract

**FAMILIAL PAPILLARY CARCINOMA OF THE THYROID: CLINICAL AND BIOGENETIC DETERMINATIONS IN 4 FAMILIES.**

*The Authors report 9 patients who were affected by familial papillary carcinoma of thyroid. These patients were members of 4 families and they were selected in a general group of 97 patients affected by papillary cancer of the thyroid who underwent surgery from 1991 to 1998. The 9 patients were 1st degree relatives: two sisters, two sisters, two sisters and three brothers. The clinical course was similar in patients whether familiar or sporadic group, but average age in first was 10 yrs lower than in the latter group. Functional cervical dissection was needed only one time by lymphatic metastasis. Observed survival was 100% (follow up 92-16 months) and no specific complication was*

reported. Thyroglobulin value was less than normal in every patients. Ret linkage analysis was always performed and no rearrangement was found; in 4 patients APC gene was detected but it was never seen. Case studies are consistent with an autosomal dominant trait that shows a high penetrance if associated with a permissive codominant trait. The authors believe that are necessary further studies on this occurrence. In papillary thyroid cancer familiarity was observed in 9.6%, than authors propose that relatives of thyroid papillary cancer should be underwent to screening.

Key words: Papillary thyroid carcinoma, genetics.

## Materiali e metodi

Dal 1991 al 1998 abbiamo osservato 164 pazienti trattati per cancro della tiroide, di cui 97 casi presentavano un istotipo papillifero. Questi ultimi sono stati tutti sottoposti ad intervento di tiroidectomia totale associata in 21 casi a linfectomia cervicomediastinica bilaterale, ed in un caso a Radical Neck Dissection.

Nell'ambito di questa serie abbiamo riconosciuto 9 casi in cui era presente un rapporto di familiarità di I grado. In particolare si trattava di 9 pazienti affetti da carcinoma papillifero, distribuiti in 4 gruppi familiari (2+2+2+3). In tutti i casi i pazienti affetti erano fratelli e non abbiamo mai osservato una familiarità di tipo verticale.

L'età media d'insorgenza dei tumori differenziati della tiroide per la popolazione generale è, nelle nostre osservazioni, di 46 anni. Nelle forme familiari, invece, il carcinoma papillifero della tiroide insorge ad un'età media di 33,66 anni.

Nei pazienti con carcinoma papillifero a carattere familiare, il trattamento chirurgico è consistito sempre almeno in una tiroidectomia totale. La tecnica impiegata ha sempre previsto la preparazione bilaterale dei nervi ricorrenti per il loro decorso cervicale e la legatura dei peduncoli vascolari sui rami di divisione delle arterie tiroidee superiori ed inferiori, al fine di preservare l'integrità del nervo laringeo superiore e la vascolarizzazione delle ghiandole paratiroidi.

La dissezione dei linfonodi del mediastino anterosuperiore è stata condotta di necessità in un caso, proseguendo la preparazione dei nervi ricorrenti verso il basso, asportando l'omento tiro-timico fino al tronco arterioso anonimo<sup>(6,7)</sup>.

In un ulteriore caso è stata realizzata una linfectomia cervicomediastinica bilaterale di tipo "funzionale", salvaguardando le vene giugulari interne, i nervi accessori spinali ed i muscoli sternocleidomastoidei<sup>(8)</sup>.

I nove pazienti sono stati quindi rivalutati a distanza dall'intervento con scintigrafia corporea totale con I-131 in regime di ipotiroidismo marcato (TSH > 50 mU/l). Quando l'intervallo fra l'intervento e la scintigrafia postoperatoria ha superato i 40 giorni, abbiamo somministrato 80 microg. di triiodotironina fino a 15 giorni prima

dell'esame. Nei pazienti in cui permaneva una captazione, sia da residui parenchimali che da eventuali metastasi, è stata eseguita la terapia ablativa con il radiometabolita.

Tutti i pazienti ed i loro familiari di I grado sono stati richiamati per questo studio e sottoposti a visita di controllo con ecotomografia cervicale e determinazione della tireoglobulinemia.

Al fine di ricercare oncogeni specifici, i pazienti del gruppo delle neoplasie familiari sono stati indagati con indagini biomolecolari. In fase preliminare sono stati ricercati un riarrangiamento del RET in tutti ed il gene APC negli ultimi cinque pazienti.

Da ogni paziente sono stati prelevati 20 ml di sangue periferico anticoagulato con EDTA: il DNA è stato ottenuto dal buffer leucocitario lisato, estratto in fenolo/cloroformio e precipitato in alcol etilico. Dopo amplificazione con PCR, il DNA denaturato e fissato su membrana di nylon è stato ibridizzato con un microsatellite per l'introne 5 del gene RET (RET-INT5). Analoga tecnica è stata utilizzata per la ricerca del gene APC.

## Gruppi familiari

*I gruppo familiare costituito dai genitori con 2 figli maschi e 5 femmine:*

1. VC, di anni 36, sesso femminile, con madre affetta da tireopatia ipofunzionante, ha subito nel marzo del 1991, all'età di 28 anni, una tiroidectomia totale e linfoadenectomia funzionale cervicomediastinica per un carcinoma papillifero della tiroide. L'esame istologico ha evidenziato a livello del lobo destro un carcinoma papillifero del diametro massimo di 2,2 centimetri con immagini di invasione capsulare e a livello del lobo sinistro infiltrazione di carcinoma papillifero. Ha evidenziato, inoltre, ripetizione neoplastica metastatica a livello dei linfonodi ricorrentiali che risultavano fusi tra di loro e ripetizione neoplastica metastatica a livello di 2 dei 5 linfonodi del mediastino antero-superiore inviati (T1 N1b Mx stadio I).

2. LC, di 39 anni, sorella maggiore di V, ha subito nel Luglio del 1993, all'età di 33 anni, una tiroidectomia totale per un carcinoma papillifero della tiroide del diametro massimo di 0,5 millimetri, interessante l'istmo, in tiroide sede di struma nodulare follicolare (T1). Le due pazienti, figlie di genitori viventi di età al di sopra di 75 anni, hanno 5 ulteriori germani di cui una sorella operata per adenoma tiroideo, un'altra affetta da gozzo ipotireosico ed infine un maschio con un quadro di ipotiroidismo.

*II gruppo familiare costituito dai genitori con 3 figli maschi ed 1 femmina:*

1. ODC, maschio di anni 33, ha subito, nel settembre del 1997, all'età di 31 anni, una tiroidectomia totale per

un carcinoma papillifero della tiroide. L'esame istologico ha evidenziato un carcinoma papillifero variante follicolare del diametro massimo di 3 centimetri, interessante il lobo sinistro in maniera multifocale. Lobo destro indenne. (T2).

2. EDC, maschio di anni 42, ha subito, nell'ottobre del 1997, all'età di 40 anni, una tiroidectomia totale per un carcinoma papillifero della tiroide. L'esame istologico ha evidenziato un carcinoma papillifero del diametro massimo di 1,6 centimetri, interessante il lobo destro. Lobo sinistro sede di carcinoma papillifero della tiroide del diametro massimo di 1,4 centimetri in sclerosi. Capsula indenne. (T2b).

3. DDC, maschio di anni 45, ha subito nel novembre del 1997, all'età di 43 anni, una tiroidectomia totale per carcinoma papillifero della tiroide. L'esame istologico ha evidenziato in carcinoma papillifero del diametro massimo di 1 centimetro, variante incapsulata, interessante il lobo destro, in tiroide sede di iperplasia nodulare multipla.

4. BDC, di anni 45, sesso femminile, sottoposta lo scorso anno a tiroidectomia totale per gozzo eutireosico. I genitori sono viventi e senza segni di patologia tiroidea.

### *III gruppo familiare costituito dalla madre con 2 figlie ed 1 figlio:*

1. La figlia minore KDM, di anni 19, nel settembre del 1997, all'età di 17 anni, ha subito una tiroidectomia totale per un carcinoma papillifero della tiroide del diametro massimo di 1 centimetro, interessante il lobo destro con aspetti di tipo solido. Capsula indenne. Lobo sinistro sede di iperplasia nodulare.

2. L'altra figlia TDM, di anni 25, nel maggio del 1998, all'età di 24 anni, ha subito una tiroidectomia totale per un carcinoma papillifero della tiroide. L'esame istologico ha messo in evidenza un carcinoma papillifero multifocale, del diametro massimo di 2 centimetri, interessante il lobo destro. Immagini di superamento capsulare. Il tessuto timico inviato a parte era sede di compromissione neoplastica. Lobo sinistro indenne. (T4 Nx Mx stadio I).

### *IV gruppo familiare costituito dai genitori con 2 figlie:*

Madre di 70 anni con gozzo plurinodulare con due sole figlie:

1. MLDP di anni 49, con pregressa condizione di ipertiroidismo, trattata con Tapazole (1 compressa al giorno) e beta bloccanti (1/2 compressa al giorno), ha subito nel dicembre del 1998, all'età di 48 anni, una tiroidectomia totale su indicazione di un agoaspirato tiroideo. L'esame istologico ha evidenziato un microcarcinoma papillifero, variante incapsulata, del diametro massimo di 1 centimetro del lobo destro della tiroide. Il parenchima tiroideo perineoplastico e l'istmo erano sede

d'intensa tiroidite linfocitaria. Il lobo sinistro era sede di iperplasia nodulare. I 2 linfonodi repertati a livello dell'istmo erano esenti da ripetizione neoplastica. (T1 Nx Mx stadio I).

2. DDP di anni 42, sottoposta nel 1995 a tiroidectomia totale per carcinoma papillifero che all'esame istologico appariva come multifocale.

## **Risultati**

Non abbiamo osservato alcuna mortalità operatoria in nessuno dei due gruppi. L'incidenza di ipoparatiroidismo definitivo è del 11% fra i pazienti con le caratteristiche della familiarità (1/9) e del 14% nella casistica generale<sup>(7)</sup>. Non abbiamo mai osservato la comparsa di paralisi ricorrenti temporanee o definitive nei gruppi familiari; nei pazienti operati per carcinoma papillifero sporadico l'incidenza di lesioni ricorrenti temporanee è stata dell'1,6%, senza paralisi definitive.

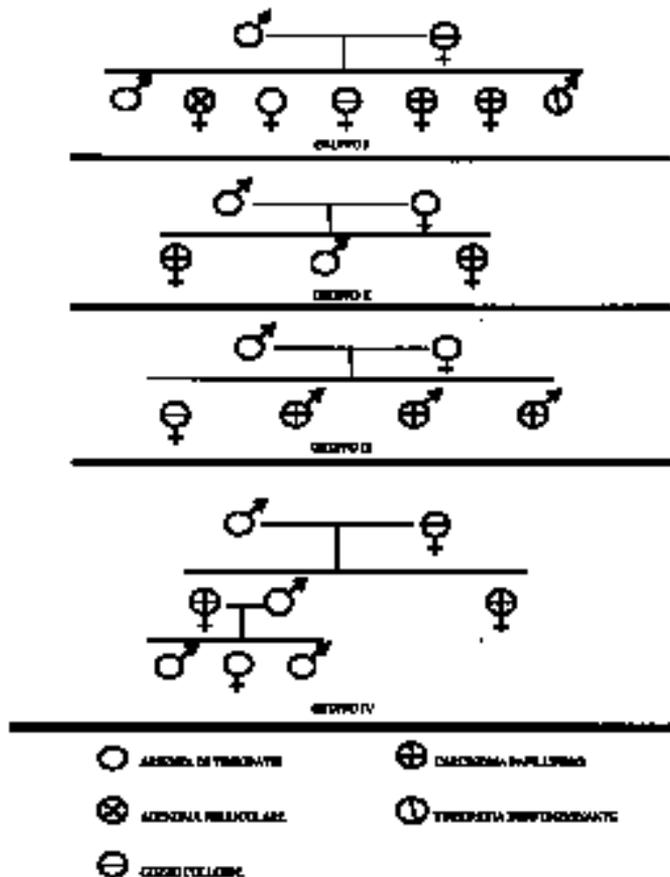
L'intervallo di osservazione è compreso tra 8 anni e 13 mesi dopo l'intervento chirurgico. Tutti i pazienti sono attualmente in assenza di ripresa della malattia. In tutti i casi si è trattato di carcinoma papillifero tipico (in un caso a variante follicolare). In 4 pazienti era evidente la multifocalità della neoplasia, che in un caso interessava entrambi i lobi tiroidei. In due casi, appartenenti a due diverse linee familiari, era evidente un atteggiamento aggressivo del tumore: nel primo per la presenza di invasione linfonodale mediastinica e giugulare; nell'altro, una neoplasia a carattere multifocale, per invasione diretta del residuo timico. Soltanto questi due casi hanno ricevuto la dose terapeutica del radiometabolita con apparente controllo della patologia (follow up rispettivamente di 8 anni e 13 mesi). Tutti i pazienti presentano attualmente valori di tireoglobulina al di sotto dei valori normali.

Non abbiamo messo in luce ricombinazioni relative al gene RET in alcun paziente (0/9); i cinque casi indagati sono risultati negativi alla ricerca di delezioni o mutazioni del gene APC.

## **Discussione e conclusioni**

Nella nostra serie abbiamo registrato un'incidenza di carcinoma papillifero familiare nello 9,3% del totale dei carcinomi papilliferi trattati. Questo valore è compreso fra quelli osservati da altri Autori (Stoffer: 6,2%<sup>(9)</sup>, Kraimps: 10,5%<sup>(1)</sup>). D'altra parte, si noti che la nostra osservazione è limitata esclusivamente nell'ambito di un rapporto di parentela di I grado, mentre nelle esperienze citate l'analisi riguarda relazioni parentali più allargate. Appare comunque significativa l'elevata frequenza di comparsa di carcinoma papillifero in almeno tre dei quattro gruppi familiari considerati (Tab. I).

Nella prima famiglia soltanto due figlie su nove com-



Tab. 1

ponenti sono risultate affette dalla neoplasia, benché sei su nove presentassero una patologia tiroidea benigna. Fra i restanti gruppi, in una famiglia entrambe le figlie hanno sviluppato un carcinoma papillifero (IV gruppo); in un'altra tutti e 3 i figli di sesso maschile, mentre la sorella era affetta da un gozzo iperplastico multinodulare (II gruppo); nell'ultima (III gruppo) le 2 figlie con soltanto un altro fratello, che non mostra segni di patologia tiroidea.

Lo studio biologico-molecolare preliminare su RET e APC non ci ha permesso di identificare in questi un gene responsabile della trasmissione.

Va quindi ipotizzata la presenza di un altro tratto genetico coinvolto nello sviluppo della neoplasia, dotato di un'elevata penetranza e che sembra comportarsi come carattere dominante, con ogni probabilità, a trasmissione autosomica come già supposto da altri autori<sup>(2,9)</sup>.

Di contro a queste osservazioni abbiamo sottoposto a tiroidectomia totale due gemelle omozigoti di cui una è risultata portatrice di carcinoma papillifero e l'altra di un gozzo iperplastico multinodulare; in questa situazione tale evenienza sarebbe da considerarsi come un evento spontaneo insorto su un substrato predisponente.

L'assenza della patologia neoplastica in tutti i genitori fa per altro ritenere che non sia in gioco un unico gene, quanto, piuttosto, la combinazione di più elementi genomici. In altre parole, se il gene dominante non necessi-

tasse di una variazione codominante per esprimersi, la patologia si sarebbe dovuta manifestare perlomeno in un genitore.

Si potrebbe ipotizzare quindi che:

1. la combinazione di una mutazione dominante, trasmessa da un genitore, con una codominante "permissiva" trasmessa dall'altro genitore;
2. il tipo di distribuzione per sesso della malattia (presenza della malattia unicamente in figli dello stesso sesso) sia condizionato dal fatto che uno dei caratteri necessari per lo sviluppo della neoplasia sia correlato al cromosoma sessuale.

Riguardo alle probabili mutazioni genetiche coinvolte nella carcinogenesi tiroidea, una mutazione puntiforme dell'oncogene *gsp*, un gene codificante per una proteina regolatrice di membrana GTP dipendente, è stata descritta nei tumori tiroidei della sindrome di Mc Cune-Albright<sup>(10,11,12,13)</sup> con un'attivazione costitutiva del sistema di trasduzione dell'adenilato ciclasti, meccanismo fondamentale nella mediazione della risposta al TSH.

È stato inoltre descritto un riarrangiamento, denominato PTC, del gene RET, localizzato sul cromosoma 10, che dimostra un'elevata frequenza nei carcinomi papilliferi tiroidei<sup>(14)</sup>, evenienza per altro non confermata dalle nostre osservazioni. L'ipotesi proposta da alcuni autori<sup>(15, 16)</sup> è che la mutazione del gene *ras* e/o un'alterazione del gene RET faciliti la progressione delle neoplasie tiroidee non midollari.

Meritevole di un ulteriore approfondimento ci sembra la concordanza nel sesso di tutti i pazienti affetti da carcinoma papillifero nell'ambito di ciascuna famiglia, che non trova giustificazione dalla maggiore frequenza della patologia nel sesso femminile.

La ricerca del gene APC ha sempre dato esito negativo nei cinque casi esaminati. Nella nostra serie, infatti, erano assenti pazienti in cui il carcinoma tiroideo facesse parte del corteo sindromico di una poliposi familiare. In questa sindrome il rischio di sviluppare un carcinoma papillifero tiroideo, valutato con un rischio relativo compreso fra 100 e 160 e ritenuto un tempo un'evenienza comunque rara, sembra essersi elevato parallelamente al miglioramento ottenuto con il controllo della malattia intestinale<sup>(4)</sup>. È probabile infatti che la prognosi maggiormente infausta del carcinoma colico potesse esercitare un'azione di mascheramento sul carcinoma differenziato tiroideo, ad andamento decisamente più benevolo. I risultati ottenuti con la diagnostica estesa all'intera famiglia e con il conseguente trattamento precoce fanno sì che la presenza di un eventuale carcinoma papillifero della tiroide debba essere ricercata con attenzione. La maggior parte degli Autori<sup>(3, 17, 18)</sup> concorda pertanto nell'indicare l'esecuzione periodica di un'ecografia tiroidea in tutti i soggetti affetti da poliposi familiare del colon o sindromi correlate e di procedere senza indugi al trattamento chirurgico delle tireopatie con aspetto nodulare. Per inciso, sembra criticabile la scelta dichiarata da alcuni<sup>(17)</sup> di procedere a tiroidectomie parziali

nel rispetto di una supposta fragilità del paziente che già si sente mutilato dall'exeresi colica. Riteniamo anzi che debba essere realizzata una tiroidectomia totale di principio per due ordini di motivi: l'elevata incidenza di multifocalità della neoplasia a carattere familiare e la presenza di un assetto genetico predisponente al cancro comune, ovviamente, a tutte le cellule tiroidee.

Non abbiamo notato una maggiore aggressività delle neoplasie papillifere a carattere familiare. Al contrario Lupoli<sup>(20)</sup>, riportando una serie di sette pazienti con carcinoma papillifero della tiroide familiare, registra una mortalità ad un anno del 14% (1/7) ed un'incidenza di recidiva del 43% (3/7). Va notato, a proposito di questo studio, che due dei tre casi di recidiva erano stati sottoposti rispettivamente a tiroidectomia subtotale e lobectomia. E' verosimile che i risultati ottenuti nei nostri casi siano da riferire ad una tecnica chirurgica più radicale.

La tiroidectomia totale, estesa in un caso con la linfettomia funzionale cervicale, ha sempre consentito un adeguato controllo di eventuali residui di malattia con la terapia radiometabolica con I-131.

È da considerare inoltre che la diagnosi di un caso di carcinoma papillifero tiroideo in una famiglia svolge un'azione di sensibilizzazione sui parenti, accelerando il trattamento di tireopatie nodulari che sarebbero state avviate altrimenti alla terapia medica, con il risultato di procrastinare la soluzione chirurgica in fasi più avanzate. Nei casi trattati infatti abbiamo ritenuto necessario dover procedere alla linfettomia cervicale soltanto in 1/9 (11%) rispetto ad un valore del 22,7% per i restanti carcinomi papilliferi. In tal senso va notato come l'età media dei pazienti affetti da carcinoma papillifero familiare, da noi trattati, sia di circa dieci anni inferiore a quella registrata per i carcinomi "sporadici". Quest'ultimo dato può essere, d'altra parte, considerato l'effetto di un substrato genetico che favorisca la manifestazione di un fenomeno che, in assenza della stessa, impiega più tempo, ossia più eventi successivi, a realizzarsi.

Nettamente elevata è stata, invece, la percentuale di soggetti che, all'esame istologico, ha presentato una multifocalità della neoplasia (4/9). Il valore del 44,4% registrato è confermato da quanto riportato in letteratura<sup>(21, 22)</sup>. Kraimps ha segnalato l'evenienza di un tumore multifocale nel 47% dei casi a carattere familiare contro il 23% di quelli sporadici. Ciò è facilmente comprensibile dal momento che tutti gli elementi cellulari delle ghiandole presentano l'eventuale assetto genetico predisponente, e lo stesso è stato riconosciuto sostanzialmente in tutte le neoplasie con caratteristiche di ereditarietà<sup>(23)</sup>. In sintesi, le peculiarità dei carcinomi papilliferi della tiroide non hanno influenzato l'atteggiamento terapeutico adottato comunemente; dal punto di vista diagnostico, la percentuale di familiarità osservata (9,3%) appare limitata ma non trascurabile e può giustificare, a nostro parere, uno screening (clinico ed ecografico) nei parenti prossimi dei soggetti affetti da tale neoplasia.

## Bibliografia

- 1) Kraimps J.L., Bouin-Pineau M.H., Amati P., Mothes D., Bonneau D., Maréchaud R., Barbier J.: *Familial papillary carcinoma of the thyroid*. *Surgery*, 121:715-8, 1997.
- 2) Ozaky O., Ito K., Kobayashi K., Suzuki A., Manabe Y., Hosoda Y.: *Familial occurrence of differentiated, nonmedullary thyroid carcinoma*. *World J Surg*, 12:565-71, 1988.
- 3) Kobayashi K., Tanaka Y., Ishiguro S., Mori T., Mitani Y., Shigemasa M.: *Family with nonmedullary thyroid neoplasm's*. *J Surg Oncol*, 58:274-7, 1995.
- 4) Bülow S., Holm N.V., Mellempgaard A.: *Papillary thyroid carcinoma in Danish patients with familial adenomatous polyposis*. *Int J Colorectal Dis*, 3:29-31, 1988.
- 5) Plail R.O., Bussey H.J.R., Glazer G.: *Adenomatous polyposis: an association with carcinoma of the thyroid*. *Br J Surg*, 74:377-380, 1987.
- 6) 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 di tiroidectomia totale. Suggestioni e proposte di pratica chirurgica*. *Ann Ital Chir*, 5:627-635, 1986.
- 7) Marchesi M., Biffoni M., Tartaglia F., Lentini A., Nuccio G., Stocco F., Jaus M.O., Tromba L., Berni A., Sgueglia M., Campana F.P.: *Trattamento chirurgico dei carcinomi differenziati della tiroide: risultati su 440 casi operati dal 1970 al 1994*. *Ann Ital Chir*, 6:825-829, 1995.
- 8) Marchesi M., Biffoni M., Tartaglia F., Pugliese F., Nobili Benedetti R., Orlando M., Campana C., Campana F.P.: *La tecnica chirurgica della linfettomia cervicale*. *Atti Congr Naz Società Italiana di Chirurgia*, Firenze 1991.
- 9) Stoffer S.S., Van Dyke D.L., Vaden Bach J., Szpunar W., Weiss L.: *Familial papillary carcinoma of the thyroid*. *Am J Med Genet*, 25:775-82, 1986.
- 10) Lynos J., Landis C.A., Harsh G.: *Two G protein oncogenes in human endocrine tumours*. *Science*, 249:655-659, 1990.
- 11) O'Sullivan C., Barton C.M., Staddon S.L.: *Activating point mutation of the GSP oncogene in human thyroid adenomas*. *Mol Carcinog*, 4:345-349, 1991.
- 12) Christensen S.B.: *Familial occurrence of papillary thyroid carcinoma*. *Br J Surg*, 70:508-9, 1983.
- 13) Suarez H.G., Du Villard J.A., Caillou B.: *Gsp mutations in human thyroid tumours*. *Oncogene*, 6:677-679, 1991.
- 14) Grieco M., Santoro M., Berlingeri M.T.: *Ptc is a novel rearranged from the ret proto-oncogene and is frequently detected in vivo in human thyroid carcinomas*. *Cell*, 60:557-563, 1990.
- 15) Hermann H.A., Hay I.D., Bartlet D.H.: *Cytogenetic and molecular genetic studies of follicular and papillary thyroid cancers*. *J Clin Invest*, 88:1596-1604, 1991.
- 16) Lemoine N.R., Mayall E.S., Wyllie F.S.: *High frequency of ras oncogene activation in all stages of human thyroid tumorigenesis*. *Oncogene*, 4:159-164, 1991.
- 17) Civitelli S., Tanzini G., Cetta F., Petracci M., Pacchiarotti M.C., Civitelli B.: *Papillary thyroid carcinoma in three siblings with familial adenomatous polyposis*. *Int J Colorectal Dis*, 11:34-7, 1996.

- 18) Paraf F., Olschwang S., Nihoul-Fékété C., Kazandjian V., Brousse N., Schmitz J.: *Familial adenomatous polyposis and thyroid cancer*. Gastroenterol Clin Biol, 21:74-7, 1997.
- 19) Houlston R.S., Stratton M.R.: *Genetics of non-medullary thyroid cancer*. Q J Med, 88:685-93, 1995.
- 20) Lupoli G., Vitale G., Caraglia M., Fittipaldi M.R., Abbruzzese A., Tagliaferri P., Bianco A.R.: *Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity*. Lancet, 353:637-9, 1999.
- 21) Grossman R.F., Tu S.H., Duh Q.Y., Siperstein A.E., Novosolov F., Clark O.H.: *Familial nonmedullary thyroid cancer: an emerging entity warrants aggressive treatment*. Arch Surg, 130:892-9, 1995.
- 22) Houlston R.S., Stratton M.R.: *Genetics of non-medullary thyroid cancer*. Q J Med, 88:685-93, 1995.
- 23) Lynch H.T., Lynch P.M., Albano W.A.: *Hereditary cancer: ascertainment and management*. Cancer, 29:216-232, 1979.

*Autore corrispondente:*

Dr. M. MARCHESI  
Istituto III Clinica Chirurgica  
Policlinico Umberto I  
Viale Regina Elena, 324  
00161 – ROMA  
E-mail: Marchesi@uniroma1.it