

Università degli Studi di Genova



Dottorato di Ricerca

Corso di Emato-Oncologia e Medicina Interna Clinico-Traslazionale

**Curriculum Fisiopatologia e Clinica delle Malattie Endocrino-
Metaboliche**

XXXVI CICLO

“Estensione della chirurgia nei carcinomi differenziati della tiroide a basso rischio: analisi retrospettiva della casistica di un Centro di Riferimento”

Relatore: Chiar.mo Prof. Diego Ferone

Correlatore: Chiar.mo Prof. Michele Minuto

Dottoranda: Dott.ssa Simona Reina

INDICE

ABSTRACT	p.3
BACKGROUND	p.5
INTRODUZIONE	p.7
<u>Classificazione del carcinoma tiroideo</u>	p.7
<u>Carcinoma differenziato della tiroide</u>	p.7
• Fattori di rischio	p.9
• Presentazione clinica	p.11
• Diagnosi	p.12
• Trattamento	p.21
MATERIALI E METODI	p.25
RISULTATI	p.27
DISCUSSIONE	p.33
CONCLUSIONI	p.39
BIBLIOGRAFIA	p.40

ABSTRACT

BACKGROUND: Il carcinoma tiroideo rappresenta la più comune neoplasia endocrina e la sua incidenza è in aumento in tutto il Mondo; nonostante questo aumento di incidenza, il tasso di mortalità è in costante diminuzione. L'estensione della chirurgia nel caso di carcinomi tiroidei ben differenziati a basso rischio è ancora oggi oggetto di dibattito; le più recenti Linee Guida pubblicate nel 2016 dall'American Thyroid Association suggeriscono che, per pazienti con carcinoma papillare di dimensione comprese tra 1 e 4 centimetri senza estensione extra-tiroidea e senza linfonodi clinicamente positivi, il trattamento iniziale possa essere una lobectomia tiroidea, in considerazione del basso rischio di recidiva a lungo termine e dell'ottima prognosi di queste neoplasie.

Tuttavia, molti Centri scelgono ancora di indirizzare questi pazienti ad un trattamento chirurgico più aggressivo, associando eventualmente alla tiroidectomia totale anche la dissezione linfonodale profilattica, sia per poter disporre delle informazioni di stadiazione derivanti dall'esame istologico dei linfonodi asportati, sia per potersi avvalere di terapia radio-metabolica adiuvante nel post-operatorio.

OBIETTIVI: Obiettivo primario di questo studio retrospettivo è valutare l'estensione di malattia, sia nell'ambito della tiroide che linfonodale, in pazienti sottoposti a tiroidectomia totale, associata o meno a linfadenectomia profilattica, per una diagnosi di nodulo tiroideo unico a citologia indeterminata o maligna presso il nostro Centro.

Obiettivo secondario è quello di verificare se un atteggiamento chirurgico meno aggressivo (es. lobectomia o lobectomia con linfadenectomia omolaterale), associato ad una minore morbilità, possa permettere un'adeguata radicalità oncologica.

MATERIALI E METODI: abbiamo analizzato in maniera retrospettiva i dati riguardanti pazienti con diagnosi preoperatoria di nodulo a citologia indeterminata di dimensioni ≤ 4 centimetri o diagnosi preoperatoria di carcinoma differenziato tiroideo di dimensioni ≤ 4 centimetri senza estensione extra-tiroidea evidente preoperatoriamente e senza linfonodi clinicamente sospetti alle indagini preoperatorie (cN0), sottoposti ad intervento chirurgico di tiroidectomia totale con linfadenectomia del comparto centrale a scopo profilattico o a sola tiroidectomia totale con riscontro all'istologico di almeno 3 linfonodi. Abbiamo considerato il periodo Gennaio 2012-Dicembre 2019 per disporre di un adeguato follow-up dei pazienti.

RISULTATI: I pazienti inclusi nello studio sono stati in totale 83 (età media 48.7 anni, mediana 49 anni), di cui 62 donne (74.7 %, età media 49.4 anni, mediana 49 anni) e 21 uomini (25.3%, età media 46.6 anni, mediana 49 anni).

Complessivamente 11 pazienti sono stati sottoposti a tiroidectomia totale e 72 pazienti a tiroidectomia totale con linfadenectomia dell'emicomparto omolaterale.

All'esame istologico definitivo sono risultati 82 casi di carcinoma papillare ed un caso di carcinoma follicolare, con dimensione media di 14.2 mm (range 1-40).

Per quanto riguarda lo stato linfonodale, 50 pazienti (60.2 % del totale, 39 donne e 11 uomini) non avevano malattia linfonodale (N0) mentre 33 pazienti (39.8% del totale, 23 donne e 10 uomini) avevano linfonodi istologicamente positivi (N1). Per quanto riguarda il numero di linfonodi positivi, 28 pazienti avevano un numero di linfonodi coinvolti ≤ 5 , mentre in 5 casi il numero di linfonodi positivi era ≥ 6

Tra i pazienti N0, 45 pazienti avevano un nodulo tumorale maggiore di dimensione inferiore a 20 mm e 5 pazienti un nodulo tumorale maggiore di dimensione comprese tra 21 e 40 mm. All'esame istologico definitivo 40 pazienti erano stadiati come pT1, 4 pazienti come pT2 e 6 pazienti come pT3. Infine, in questo gruppo di pazienti 14 avevano malattia bilaterale.

Tra i pazienti con malattia linfonodale (N+), 25 avevano un nodulo tumorale maggiore di dimensioni inferiori a 20 mm e in 8 pazienti il nodulo tumorale maggiore era di dimensioni comprese tra 21 e 40 mm. All'esame istologico definitivo 22 pazienti erano stadiati come pT1, 9 pazienti come pT2 e 2 pazienti come pT3. In 6 di questi pazienti la malattia era bilaterale.

Se questi pazienti fossero stati sottoposti a sola lobectomia in 47 pazienti (56.6%) sarebbe residua malattia a livello linfonodale o bilaterale; se i pazienti fossero stati sottoposti a lobectomia e linfadenectomia dell'emicomparto sarebbe residua malattia controlaterale in 20 pazienti (24.1%), rappresentata in tutti i casi da microcarcinomi.

CONCLUSIONI: per pazienti con carcinoma papillare di dimensione comprese tra 1 e 4 centimetri senza estensione extra-tiroidea e senza linfonodi clinicamente positivi la lobectomia associata a linfadenectomia dell'emicomparto centrale può essere considerata un'opzione terapeutica valida sia da un punto di vista dell'outcome oncologico che dal punto di vista della morbidità post-operatoria.

BACKGROUND

Il carcinoma tiroideo rappresenta la più comune neoplasia endocrina e la sua incidenza è in aumento in tutto il Mondo ⁽¹⁾; attualmente, come riportato dal GLOBOCAN 2020 database, rappresenta la nona neoplasia più frequente tra la popolazione adulta nel Mondo ^{(2) (3)}.

Il sesso femminile è colpito 2-3 volte più frequentemente rispetto al sesso maschile ⁽⁴⁾ e, sebbene sia una neoplasia che può insorgere a qualsiasi età, l'età media alla diagnosi è di circa 50 anni ⁽⁵⁾; inoltre rappresenta la più comune neoplasia maligna negli adolescenti e nei giovani adulti con età compresa tra 16-33 anni ⁽⁵⁾.

L'aumento del tasso di incidenza del carcinoma tiroideo negli ultimi decenni è in gran parte dovuto ad un aumento delle diagnosi incidentali di carcinomi papillari asintomatici, a basso rischio e di piccole dimensioni, reso possibile dall'ampia diffusione e dell'aumento della sensibilità diagnostica dell'ecografia tiroidea ⁽⁶⁾.

Nonostante questo aumento di incidenza, il tasso di mortalità è in costante diminuzione ⁽⁷⁾, probabilmente perché la maggior parte dei nuovi tumori diagnosticati sono carcinomi papillari che nella maggior parte dei casi mostrano un comportamento indolente ⁽⁶⁾.

L'estensione della chirurgia nel caso di carcinomi tiroidei ben differenziati a basso rischio è ancora oggi oggetto di dibattito. Si tratta infatti di una chirurgia che, in caso di procedura bilaterale, è gravata da un rischio di complicanze post-operatorie (paralisi ricorrente o ipoparatiroidismo), che impattano negativamente sulla qualità di vita dei pazienti.

Le più recenti Linee Guida pubblicate nel 2016 dall'American Thyroid Association ⁽⁸⁾ suggeriscono che, per pazienti con carcinoma papillare di dimensione comprese tra 1 e 4 centimetri senza estensione extra-tiroidea e senza linfonodi clinicamente positivi, il trattamento iniziale possa essere una lobectomia tiroidea, in considerazione del basso rischio di recidiva a lungo termine e dell'ottima prognosi di queste neoplasie.

Tuttavia, molti Centri scelgono ancora di indirizzare questi pazienti ad un trattamento chirurgico più aggressivo, associando eventualmente alla tiroidectomia totale anche la dissezione linfonodale profilattica, sia per poter disporre delle informazioni di stadiazione derivanti dall'esame istologico dei linfonodi asportati, sia per potersi avvalere di terapia radio-metabolica adiuvante nel post-operatorio.

Obiettivo primario di questo studio retrospettivo è valutare l'estensione di malattia, sia nell'ambito della tiroide che linfonodale, in pazienti sottoposti a tiroidectomia totale, associata o meno a linfadenectomia profilattica, per una diagnosi di nodulo tiroideo unico a citologia indeterminata o maligna presso il nostro Centro.

Obiettivo secondario è quello di verificare se un atteggiamento chirurgico meno aggressivo (es. lobectomia o lobectomia con linfadenectomia omolaterale), associato ad una minore morbidità, possa permettere un'adeguata radicalità oncologica.

INTRODUZIONE

Classificazione del carcinoma tiroideo

Il carcinoma tiroideo è classificato in tre principali categorie istologiche:

1. Carcinoma differenziato della tiroide, che origina dalle cellule follicolari tiroidee ed include il carcinoma papillare, follicolare ed il carcinoma a cellule di Hürthle
2. Carcinoma midollare della tiroide, che origina dalle cellule C parafollicolari
3. Carcinoma anaplastico della tiroide

Per lo scopo di questa tesi prenderemo in esame solamente il carcinoma differenziato tiroideo.

Carcinoma differenziato della tiroide

Il carcinoma papillare della tiroide è il più frequente carcinoma tiroideo, rappresentando circa l'80-85% di tutte le neoplasie tiroidee ⁽⁹⁾; oltre ad essere l'istotipo più frequente, è anche quello con la miglior prognosi, con un tasso di sopravvivenza a 25 anni > 95% ⁽¹⁰⁾. Può colpire tutte le fasce d'età, ma è più frequente tra i 30 ed i 50 anni (età media alla diagnosi 44 anni ⁽¹¹⁾), con una predominanza nel sesso femminile ⁽¹⁰⁾. Diffonde prevalentemente per via linfatica.

Istologicamente è spesso non capsulato e multifocale; è caratterizzato dalla presenza di papille, corpi psammomatosi e nuclei ingranditi con forme irregolari, presenza di pseudo-inclusi e con aspetto a vetro smerigliato ⁽¹⁰⁾.

Oltre alla forma classica esistono alcune varianti: capsulata, follicolare, diffusa sclerosante, hobnail, a cellule alte, solida, a cellule colonnari. Alcune di esse sono associate a prognosi peggiore, ed in particolare la forma a cellule alte, diffusa sclerosante e a cellule colonnari ⁽⁹⁾.

Il carcinoma follicolare della tiroide è il secondo più frequente carcinoma della tiroide e rappresenta circa il 10 % di tutte le neoplasie tiroidee ⁽¹²⁾. Generalmente insorge in età più avanzata rispetto al carcinoma papillare, con un'età media alla diagnosi di 49 anni ⁽¹¹⁾. Può mostrare un comportamento più aggressivo rispetto al carcinoma papillare ⁽⁴⁾; le metastasi ai linfonodi del compartimento centrale hanno un'incidenza del 2-8% alla diagnosi, mentre metastasi a distanza sono presenti alla diagnosi nel 15-27 % dei pazienti ⁽¹¹⁾. La sede più frequenti di metastasi a distanza sono l'osso ed il polmone.

Istologicamente è caratterizzato da un pattern di crescita follicolare e le cellule non mostrano le caratteristiche nucleari tipiche del carcinoma papillare. La diagnosi si basa sull'evidenza di invasione capsulare e/o vascolare, che può essere identificata solo all'esame istologico. Questo è il motivo per cui la citologia per agoaspirato non è una metodica affidabile per distinguere tra adenoma e carcinoma follicolare⁽¹³⁾.

Il carcinoma follicolare può essere classificato in minimamente invasivo, con rari focolai microscopici di invasione capsulare o vascolare, ed ampiamente invasivo, che è caratterizzato da infiltrazione diffusa dei vasi sanguigni e dell'adiacente tessuto tiroideo o extra-tiroideo⁽¹¹⁾.

Il carcinoma a cellule di Hürthle è stato a lungo considerato una variante del carcinoma follicolare della tiroide. Tuttavia, nel 2017, la World Health Organization (WHO) ha riclassificato questa neoplasia come entità separata⁽¹⁴⁾, considerando il suo comportamento biologico e le sue peculiari alterazioni genetiche⁽¹⁵⁾.

La neoplasia a cellule di Hürthle può essere benigna (adenoma) o maligna (carcinoma); le caratteristiche citologiche per la diagnosi di neoplasia a cellule di Hürthle comprendono: predominanza di cellule di Hürthle (> 50-75%), scarsa quantità di colloide, displasia cellulare e presenza di cellule singole⁽¹¹⁾. Le caratteristiche citologiche indicative di malignità includono: pleomorfismo nucleare, displasia a grandi o piccole cellule, ingrandimento nucleare, ipercromatismo, affollamento cellulare e nucleoli prominenti⁽¹⁶⁾. La diagnosi definitiva di carcinoma a cellule di Hürthle è istologica, con la dimostrazione della presenza di invasione capsulare o vascolare.

Le alterazioni molecolari identificate nei carcinomi tiroidei possono essere divise in B-RAF o RAS-like; si ritiene che queste mutazioni siano responsabili del vantaggio di sopravvivenza e dell'espansione clonale delle cellule tumorali. Si tratta di mutazioni mutuamente esclusive, ed è quindi molto raro che un tumore possa esprimerle entrambe. Le mutazioni identificate nel carcinoma papillare della tiroide sono BRAF, RET/PTC, RAS, TRK, TERT EIF1AX, mentre quelle più spesso riscontrate nel carcinoma follicolare della tiroide sono RAS, PAX8/PPARG, PTEN/PI3K/AKT e IDH1⁽¹³⁾.

Il carcinoma differenziato della tiroide ha generalmente un alto tasso di sopravvivenza ed un'ottima prognosi se correttamente trattato; è riportato un tasso di sopravvivenza a 10 anni del 90-95%⁽⁴⁾.

- **Fattori di rischio**

Come già ricordato, l'aumento del tasso di incidenza dei carcinomi tiroidei è in gran parte dovuto all'utilizzo di strumenti diagnostici più sensibili che consentono l'individuazione di piccoli tumori che nella maggior parte dei casi mostrano un comportamento indolente ⁽⁶⁾; tuttavia sono stati indentificati alcuni fattori di rischio che favoriscono lo sviluppo di neoplasie tiroidee

- Radiazioni ionizzanti

L'esposizione alle radiazioni ionizzanti è l'unico fattore di rischio per il quale è stata dimostrata una correlazione con l'aumento del rischio di sviluppo il carcinoma papillare, soprattutto se l'esposizione è avvenuta in giovane età ⁽⁴⁾. Questa correlazione è stata documentata dopo l'incidente nucleare di Chernobyl del 1986 ⁽¹⁷⁾ ma l'esposizione alle radiazioni ionizzanti può anche derivare da procedure mediche come indagini radiologiche o radioterapia. La tiroide è particolarmente vulnerabile a causa della sua localizzazione anatomica e della sua capacità di concentrare lo iodio ⁽¹⁸⁾.

- Apporto di iodio

La carenza di iodio favorisce lo sviluppo di noduli tiroidei probabilmente in risposta all'aumento del TSH, il principale fattore di crescita delle cellule tiroidee. Una carenza prolungata di iodio è associata ad un aumento dello sviluppo di carcinoma tiroideo negli animali, ma questo non sembra essere vero nell'uomo ⁽¹⁸⁾. Tuttavia la distribuzione dell'istotipo tumorale sembra essere correlata all'assunzione di iodio, con un minor numero di carcinomi follicolari ed un maggior numero di carcinomi papillari nelle aree non iodio-carenti ⁽¹⁹⁾.

- Tiroidite autoimmune

E' stato ipotizzato che la tiroidite di Hashimoto sia un fattore di rischio per lo sviluppo di carcinoma tiroideo attraverso due differenti meccanismi. Livelli elevati di TSH sierico sembrano correlare positivamente con il rischio di sviluppo di carcinoma tiroideo ⁽²⁰⁾; inoltre l'autoimmunità tiroidea potrebbe promuovere la carcinogenesi attraverso la produzione di citochine proinfiammatorie e stress ossidativo, ma questa ipotesi non è stata ancora del tutto dimostrata ⁽²¹⁾.

➤ Obesità

E' stata descritta una maggiore incidenza di carcinoma tiroideo nei soggetti obesi ⁽²²⁾; non è ancora stato chiarito perché l'aumento del peso corporeo predisponga allo sviluppo del carcinoma tiroideo; potrebbe essere coinvolta la resistenza insulinica ⁽²³⁾ così come altri meccanismi come l'esposizione ad adipochine come la leptina e l'adiponectina, l'aumento di attività delle aromatasi, l'infiammazione cronica e lo stress ossidativo ⁽¹³⁾.

➤ Storia familiare

La raccolta di un'anamnesi familiare dettagliata è importante perché il rischio di sviluppare un carcinoma differenziato della tiroide aumenta di 10 volte in presenza di un parente di primo grado affetto ⁽²⁴⁾; inoltre esistono alcune sindromi ereditarie associate ad un aumento del rischio quali la sindrome di Gardner, la malattia di Cowden e la sindrome di Werner ⁽²⁵⁾.

- **Presentazione clinica**

Il riscontro occasionale di un nodulo tiroideo asintomatico è ciò che spesso porta alla diagnosi di carcinoma tiroideo; i noduli tiroidei sono definiti come lesioni nodulari definite radiologicamente distinte dal restante parenchima tiroideo ⁽⁸⁾. I noduli tiroidei sono estremamente comuni nella popolazione adulta e la maggior parte di essi sono benigni ⁽²⁶⁾.

Il carcinoma della tiroide è spesso asintomatico; i sintomi più comuni associati alla presenza di noduli tiroidei sono dovuti alla compressione delle strutture adiacenti del collo ed includono disfagia, dispnea, sensazione di oppressione, raucedine, disfonia e, più raramente, dolore (generalmente causato da un'emorragia acuta all'interno del nodulo). La presenza di questi sintomi dipende spesso dalla localizzazione e dalle dimensioni del nodulo tiroideo; per esempio, la sensazione di presenza di corpo estraneo al collo è più frequente per noduli di dimensioni superiori ai 3 centimetri localizzati in prossimità della trachea ⁽²⁷⁾.

- **Diagnosi**

Il paziente con diagnosi di nodulo tiroideo deve essere sottoposto ad un accurato esame obiettivo che possa fornire informazioni sulla consistenza, localizzazione e dimensione del nodulo e sull'eventuale presenza di linfadenomegalie. Dovrebbe essere raccolta inoltre un'accurata anamnesi riguardante pregresse esposizioni a radiazioni ionizzanti e presenza in famiglia di casi di carcinoma tiroideo; importante inoltre indagare sulla presenza e sulle modalità di insorgenza dei sintomi (esempio: rapida crescita di noduli) ⁽⁸⁾.

Esami di laboratorio

Il dosaggio del TSH dovrebbe essere eseguito durante la valutazione iniziale di tutti i pazienti con un nodulo tiroideo ⁽⁸⁾, al fine di identificare condizioni di ipo- o iperfunzione tiroidea.

Sebbene il dosaggio di routine della calcitonina possa essere utile per la diagnosi precoce di carcinoma midollare della tiroide, le recenti linee guida ATA non esprimono raccomandazioni riguardanti la sua misurazione per la valutazione dei noduli tiroidei ⁽⁸⁾. Se misurati, livelli basali di calcitonina superiori a 100 pg/mL suggeriscono una diagnosi di carcinoma midollare della tiroide ⁽²⁷⁾. Nel sospetto di carcinoma midollare della tiroide, le linee guida internazionali indicano che dovrebbero essere misurati la calcitonina sierica e il CEA; le loro concentrazioni sieriche sono correlate alla massa tumorale ^(26, 28, 29).

Valutazione ecografica

La valutazione ecografica della regione anteriore del collo è indispensabile in presenza di fattori di rischio per carcinoma della tiroide ^(8, 26, 30) quali rapida crescita del nodulo, fissità alle strutture adiacenti, paralisi delle corde vocali, aumento dimensionale dei linfonodi regionali, storia di irradiazione del collo, storia familiare di carcinoma tiroideo, età < 20 anni o > 60 anni ⁽²⁶⁾.

L'ecografia tiroidea rappresenta l'indagine diagnostica di primo approccio nella valutazione dei noduli tiroidei grazie alle sue caratteristiche di esame non invasivo e quindi ripetibile nel tempo, largamente diffuso ed a costo contenuto. Tale indagine può consentire un'iniziale stratificazione del rischio di malignità del nodulo tiroideo e porre indicazione ad una FNAC.

Il referto ecografico deve includere la descrizione del parenchima tiroideo e della posizione, dimensione, forma, margini, contenuto, ecogenicità e caratteristiche di vascolarizzazioni dei noduli e una completa valutazione dei linfonodi cervicali ^(26, 31).

Le principali caratteristiche ecografiche indicative di nodulo benigno o maligno sono indicate nella Tabella 1.

US features indicative of benign nodule
<ul style="list-style-type: none"> • spongiform or honeycomb appearance (micro-cystic spaces with thin walls, comprising >50% of the nodule) • purely cystic nodule³ and nodules with a cystic component containing colloid (hyper-echoic foci with a 'ring-down' sign) • egg shell type calcification around the periphery of a nodule • iso-echoic or (mildly) hyper-echoic in relation to the surrounding normal thyroid tissue and typically with a surrounding hypo-echoic halo • peripheral vascularity on color flow or power Doppler
US features indicative of malignant nodule
<p><i>Papillary and medullary cancers:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • a solid hypo-echoic (i.e. hypo-echoic relative to the normal thyroid tissue) nodule, which may contain hyper-echoic foci (i.e. microcalcification) • an irregular margin, intra nodular vascularity and absence of an associated halo • a 'taller than wide' shape referring to Anterior/Posterior (AP > Transverse (TR) diameter when imaged in the axial plane. AP diameter >TR diameter increasing the likelihood of malignancy) • an irregular or spiculated margin and a 'taller than wide' shape have both been shown to have good Positive Predictive Value for malignant nodules • egg shell type calcification around the periphery of a nodule with a broken calcified rim where there is extension beyond the calcified rim of a hypo-echoic mass <p><i>Follicular lesions:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • typically hyper-echoic and homogenous in echo texture with a well-defined halo • hypo-echogenicity and loss of the associated halo -associated with carcinoma

Tabella 1. Principali caratteristiche ecografiche indicative di nodulo benigno o maligno ⁽²⁶⁾.

Al fine di standardizzare i risultati dell'ecografia tiroidea, sono stati sviluppati sistemi standardizzati per un'accurata stratificazione del rischio di malignità dei noduli tiroidei ^(8, 26, 32, 33); i noduli tiroidei sono così classificati in tre differenti classi di rischio (basso, intermedio ed alto rischio di malignità) che sono utile per determinare se sia utile eseguire l'agoaspirato (FNAC) (Tabella 2 ⁽²⁷⁾).

AACE, ACE, AND AME 2016	ATA 2015	EU-TIRADS 2017	ACR TIRADS 2017
Low-Risk and Benign Thyroid Nodules			
<p>Low-risk definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy 1% FNAB > 20 mm <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Cyst (fluid component > 80%) Mostly cystic nodules with reverberating artifacts and not associated with suspicious US signs Isoechoic spongiform nodules, either confluent or with regular halo 	<p>Benign definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy <1% FNAB is not indicated <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Purely cystic nodules (no solid component) 	<p>Benign (EU-TIRADS 2) definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy ≈0% FNAB is not indicated <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Pure, anechoic cysts; entirely spongiform nodules 	<p>Benign (TR1) definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy 2% FNAB is not indicated <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Spongiform Pure cyst
	<p>Very low-suspicion risk definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy <3% FNAB ≥ 20 mm or observation <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Spongiform/partially cystic nodules without any US features defining low-, intermediate, or high-suspicion patterns 	<p>Low-risk (EU-TIRADS 3) definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy 2-4 % FNAB > 20 mm <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Oval shape, smooth margins, isoechoic or hyperechoic, without any feature of high risk 	<p>Not suspicious (TR2) definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy 2% FNAB is not indicated <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Mixed cystic/solid non calcified nodules with smooth margins and oval shape
	<p>Low-suspicion risk definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy 5-10 % FNAB ≥ 15 mm <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Isoechoic/hyperechoic solid or partially cystic nodule with eccentric solid area without microcalcifications, irregular margin, extrathyroidal extension, taller than wide shape 		<p>Mildly suspicious (TR3) risk definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy 5% FNAB ≥ 25 mm <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Isoechoic solid or hyperechoic cystic noncalcified nodules with smooth margins and oval shape
Intermediate or Moderately Suspicious Thyroid Nodules			
<p>Intermediate-risk definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy 5-15% FNAB > 20 mm <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Slightly hypoechoic (vs thyroid tissue) or isoechoic nodules, with ovoid-to-round shape, smooth or ill-defined margins May be present intranodular vascularization, elevated stiffness at elastography, macro or continuous rim calcifications, indeterminate hyperechoic spots 	<p>Intermediate-suspicion definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy 10-20 % FNAB ≥ 10 mm <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypoechoic solide nodule with smooth margins without calcifications, extrathyroidal extension or taller than wide shape 	<p>Intermediate-risk (EU-TIRADS 4) definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy 6-17 % FNAB > 15 mm <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Oval shape, smooth margins, mildly hypoechoic, without any feature of high risk 	<p>Moderatly suspicious (TR4) risk definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy 5-20% FNAB > 15 mm <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypoechoic solid noncalcified nodules with oval shape and either smooth or irregular or lobulated margins Isoechoic solid or mixed noncalcified nodules with either nonparallel orientation (taller than wide), lobulated or irregular margins, or punctate echogenic foci
High-Risk or Suspicious Thyroid Nodules			
<p>High-risk definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy 50-90% FNAB ≥ 10 mm <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Nodules with ≥ 1 of the following: marked hypoechogeneticity (vs prethyroid muscles), speculated or lobulated margins, microcalcifications, taller-than-wide shape, extrathyroidal growth, pathologic adenopathy 	<p>High-suspicion definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy 70-90 % FNAB ≥ 10 mm <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Solid hypoechoic nodule or solid hypoechoic component or partially cystic nodule with ≥ 1 of the following: irregular margins (infiltrative, microlobulated), microcalcifications, taller than wide shape, rim calcifications with small extrusive soft tissue, extrathyroidal extension 	<p>High-risk (EU-TIRADS 5) definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy 26-87 % FNAB > 10 mm <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Nodules with ≥ 1 of the following: nonoval shape, irregular margins, microcalcifications, marked hypoechogeneticity 	<p>Suspicious (TR5) definition</p> <ul style="list-style-type: none"> Risk of malignancy ≥ 20% FNAB > 10 mm <p>Sonographic pattern</p> <ul style="list-style-type: none"> Hypoechoic solid nodule with any of the following: nonparallel orientation (taller than wide), extrathyroidal extension, punctate echogenic foci, isoechoic solid nodule with irregular or lobulated margins and either peripheral rim

Tabella 2. Standardized Sonographic Scoring Systems Proposed or Endorsed by Practice Guidelines for Risk-Based Fine-Needle Aspiration Biopsy Guidance for Thyroid Nodules ⁽²⁷⁾.

Le dimensioni dei noduli tiroidei non sono determinanti per differenziare noduli benigni e maligni; tuttavia, le più recenti linee guida internazionali ^(8, 31) non raccomanda l'esame citologico sui noduli di dimensioni < 1 cm, con l'eccezione dei casi che mostrano caratteristiche ecografiche sospette o nel caso ci sia evidenza di diffusione extra-tiroidea o linfadenomegalie regionali sospette ⁽³¹⁾.

Nei casi sospetti l'ecografia fornisce una precisa valutazione delle stazioni linfonodali latero-cervicali, mentre, a causa dell'ingombro determinato dalla presenza della ghiandola tiroidea, non è accurata nella valutazione dei linfonodi del comparto centrale.

Imaging radiologico (TC/RMN/PET)

TC/RMN. Sebbene l'ecografia sia lo studio di imaging preoperatorio più importante nei pazienti con carcinoma della tiroide, in alcuni casi altri studi di imaging (TC/MRI) possono essere utili per un'accurata stadiazione preoperatoria, ad es. in pazienti con sospetto clinico di malattia avanzata, in caso di coinvolgimento linfonodale multiplo o voluminoso clinicamente evidente e/o per definire con precisione l'entità del coinvolgimento laringeo, tracheale, esofageo o vascolare ⁽⁸⁾.

PET/TC. Utile nel caso di diagnosi di carcinoma anaplastico, per meglio definire la presenza di metastasi a distanza.

FNAC – Fine needle aspiration cytology

L'esame citologico con agoaspirato (FNAC) rappresenta l'esame diagnostico di prima scelta per la valutazione dei noduli tiroidei sospetti ^(4,8), avendo come scopo principale l'identificazione di lesioni neoplastiche. L'agoaspirato tiroideo deve essere eseguito sotto guida ecografica ^(26,31), al fine di identificare precisamente il nodulo sospetto (soprattutto nel contesto di una ghiandola multinodulare), mirare il prelievo, ridurre il rischio di complicanze dovute a lesioni accidentali di grossi vasi, nervi e/o trachea.

Lo scopo dei diversi sistemi di classificazione della citologia tiroidea attualmente in uso è l'identificazione del rischio di malignità associato a ciascun nodulo in base alle caratteristiche citomorfologiche, per fornire linee guida sulla gestione clinico-terapeutica. I più comuni sono: il Bethesda System ⁽³⁴⁾, il British system for thyroid cytology reporting ⁽³⁵⁾ e l'Italian Reporting System for Thyroid Cytology ⁽³⁶⁾ (Tabella 3).

IRSTC	Bethesda System	British System
TIR 1: Non diagnostic TIR 1C: Non diagnostic - cystic	I. Non diagnostic or unsatisfactory	Thy 1: Non diagnostic for cytological diagnosis Thy 1c: Non diagnostic for cytological diagnosis – cystic lesion
TIR 2: Non malignant	II. Benign	Thy 2: Non neoplastic Thy 2c: Non neoplastic – cystic lesion
TIR 3A: Low risk Indeterminate Lesion	III. Atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS)	Thy 3a: Neoplasm possible – atypia/nondiagnostic
TIR 3B: High risk Indeterminate lesion	IV. Follicular neoplasm or suspicious for a follicular neoplasm	Thy 3f: Neoplasm possible, suggesting follicular neoplasm
TIR 4: Suspicious of malignancy	V. Suspicious for malignancy	Thy 4: Suspicious of malignancy
TIR 5: Malignant	VI. Malignant	Thy 5: Malignant

Tabella 3. Equivalenza della terminologia delle classificazioni citologiche tiroidee.

Ognuna delle categorie diagnostiche sopra menzionate, in base alla valutazione di dati clinici, ecografici e citologici, richiede un management diverso; il management indicato per le diverse categorie diagnostiche del Bethesda System è indicato in Tabella 4.

Diagnostic Category	Risk of Malignancy (%)	Usual Management
Category 1	0-5	Repeat FNAB with US guidance
Category 2	0-3	Clinical and sonographic follow-up
Category 3	10-30	Repeat FNAB, molecular testing, or lobectomy
Category 4	25-40	Molecular testing, lobectomy
Category 5	50-75	Near total thyroidectomy or lobectomy
Category 6	97-99	Near total thyroidectomy

Tabella 4. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: implied risk of malignancy and recommended clinical management⁽²⁷⁾.

E' inoltre indicato eseguire un agoaspirato ETG-guidato su linfonodi sospetti ($\geq 8-10$ mm di diametro)⁽⁸⁾.

Analisi molecolari

Negli ultimi tre decenni sono state identificate molte mutazioni genetiche e altre alterazioni molecolari che si verificano nel carcinoma della tiroide (Tabella 5); queste alterazioni possono essere identificate nel materiale ottenuto dal campione bioptico per aspirazione con ago sottile e possono aiutare nella diagnosi di noduli tiroidei indeterminati ⁽³⁷⁾. Infatti, la citologia è in grado di distinguere lesioni benigne e maligne nella maggior parte dei casi ma, in circa il 20-30% dei casi le lesioni sono classificate come indeterminate per malignità, con un rischio intermedio di malignità del 5-15% (AUS-FLUS) e 15-30% (FN-SFN). Questo si verifica perché nei campioni citologici non è possibile identificare l'invasione capsulare o vascolare, che è il principale criterio per distinguere gli adenomi dai carcinomi follicolari della tiroide e dalla variante follicolare dei carcinomi papillari della tiroide. La diagnostica molecolare rappresenta quindi un importante strumento diagnostico aggiuntivo in grado di migliorare la sensibilità e la specificità della citologia ⁽³⁸⁾, con importanti ricadute nella pratica clinica poiché potrebbe ridurre gli interventi chirurgici non necessari ⁽³⁹⁾; d'altro canto, migliorando la diagnosi preoperatoria dei pazienti con neoplasie e citologia indeterminata, potrebbe consentire di evitare un secondo intervento chirurgico associato a costi e morbilità aggiuntivi.

Tumor type	Mutation	Prevalence (%)
Papillary carcinoma	BRAF	40-45
	RET/PTC	10-20
	RAS	10-20
	TRK	<5
Follicular carcinoma	RAS	40-50
	PAX8-PPARY	30-35
	PIK3CA	<10
	PTEN	<10
Poorly differentiated carcinoma	RAS	25-30
	B-Catenin (CTNNB1)	10-20
	TP53	20-30
	BRAF	10-15
Anaplastic carcinoma	TP53	70-80
	B-Catenin (CTNNB1)	60-70
	RAS	40-50
	BRAF	20-30
Medullary carcinoma	Familial forms RET	>95
	Sporadic RET	40-50

Tabella 5. Prevalenza media delle mutazioni nelle diverse tipologie di carcinomi della tiroide ⁽³⁷⁾.

Da segnalare che la presenza di alcune di queste mutazioni, in aggiunta ad informazioni diagnostiche, può fornire informazioni prognostiche; questo sembra essere particolarmente vero per le mutazioni

BRAF⁽³⁸⁾. Infatti, la mutazione BRAF V600E è stata originariamente associata a carcinomi papillari della tiroide che mostrano caratteristiche aggressive, come l'estensione extra-tiroidea, uno stadio avanzato alla diagnosi e la presenza di metastasi linfonodali o a distanza^(37,38); più recentemente è stato suggerito che la presenza di questa mutazione potrebbe essere la causa di una scarsa risposta alla terapia radiometabolica, dal momento che può indurre la soppressione dell'espressione di geni richiesti per il trasporto dello iodio⁽⁴⁰⁾.

Staging

Nell'Ottobre del 2016, l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha pubblicato l'ottava edizione dell'AJCC/TNM cancer staging system⁽⁴¹⁾ (Tabelle 6-7).

T- Primary Tumor		N- Regional Lymph Nodes	
Tx	Primary tumor cannot be assessed	Nx	Regional lymph nodes cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor	N0	No evidence of locoregional lymph node metastasis N0a- One or more cytologically or histologically confirmed benign lymph nodes N0b- No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis
T1	Tumor ≤ 2 cm or less in greatest dimension limited to the thyroid T1a- Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid T1b- Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid	N1	N1a- Metastasis to level VI or VII (pretracheal, paratracheal, or prelaryngeal/Delphian, or upper mediastinal) lymph nodes. This can be unilateral or bilateral disease N1b- Metastasis to unilateral, bilateral or contralateral lateral neck lymph nodes (levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal lymph nodes
T2	Tumor > 2 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid	M- Distant Metastases	
T3	Tumor > 4 cm limited to the thyroid, or gross extrathyroidal extension invading only strap muscles T3a- Tumor > 4 cm limited to the thyroid T3b- Gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, or omohyoid muscles) from a tumor of any size	M0	No distant metastasis
T4	Includes gross extrathyroidal extension beyond the strap muscle T4a- Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size T4b- Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing the carotid artery or mediastinal vessels from tumor of any size	M1	Distant metastasis

Tabella 6. AJCC TNM Staging for thyroid cancer⁽⁴¹⁾.

Age at diagnosis	T	N	M	Stage
< 55 years	Any T	Any N	M0	I
	Any T	Any N	M1	II
>55 years	T1-T2	N0-Nx	M0	I
	T1-T2	N1	M0	II
	T3a-T3b	Any N	M0	II
	T4a	Any N	M0	III
	T4b	Any N	M0	IVA
	Any T	Any N	M1	IVB

Tabella 7. AJCC Prognostic Stage Groups for differentiated thyroid cancer ⁽⁴¹⁾.

Il TNM è un sistema di stadiazione che valuta la mortalità di un tumore, cercando di prevedere la possibilità che un paziente affetto da un determinato carcinoma possa morire a causa di questo.

Il sistema TNM non valuta il rischio di recidiva che, oltre ad essere determinante nella prognosi, guida nella scelta del più appropriato trattamento nei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide.

Per superare questa limitazione, le linee guida ATA hanno individuato tre categorie di rischio di recidiva di malattia, basate su criteri chirurgici, istologici, clinici e di laboratorio ⁽⁸⁾(Tabella 8).

Le linee Guida ATA forniscono quindi indicazioni sulla necessità di trattamento ablativo radiometabolico e sul management del paziente durante il follow-up.

Tuttavia, è importante sottolineare l'importanza di una stratificazione del rischio dinamica nei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide, basata sulla risposta ai trattamenti iniziali ed alle successive terapie, al fine di modulare e personalizzare il follow-up di ogni singolo paziente ^(30,40).

ATA risk classification	
ATA low risk	<p>Papillary thyroid cancer (with all of the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> • No local or distant metastases; • All macroscopic tumor has been resected • No tumor invasion of loco-regional tissues or structures • The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) • If 131I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first post-treatment whole-body RAI scan • No vascular invasion • Clinical N0 or ≤5 pathologic N1 micrometastases (<0.2 cm in largest dimension) <p>Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including BRAF mutated (if known)</p>
ATA intermediate risk	<p>Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues RAI-avid metastatic foci in the neck on the first post-treatment whole-body RAI scan Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) Papillary thyroid cancer with vascular invasion Clinical N1 or >5 pathologic N1 with all involved lymph nodes <3 cm in largest dimension Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and BRAF mutated (if known)</p>
ATA high risk	<p>Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE) Incomplete tumor resection Distant metastases Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥3 cm in largest dimension Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)</p>

Tabella 8. ATA risk stratification system ⁽⁸⁾.

- **Trattamento**

Trattamento chirurgico

L'obiettivo principale del trattamento iniziale del carcinoma differenziato della tiroide è migliorare la sopravvivenza globale e malattia specifica, attraverso la riduzione del rischio di malattia persistente o recidiva, e la morbidità associata e garantire un'accurata stadiazione di malattia e stratificazione del rischio. Questi obiettivi devono essere raggiunti minimizzando la morbidità associata ai diversi trattamenti ed il ricorso a terapie non necessarie ⁽⁸⁾.

Un adeguato trattamento chirurgico è il più importante determinante prognostico nel management del carcinoma differenziato della tiroide, anche se la strategia chirurgica più appropriata, ed in particolare l'estensione della chirurgia per i carcinomi a basso rischio, non è stata ancora stabilita ⁽⁴²⁾.

Ad oggi, la diagnosi di microcarcinomi papillari della tiroide (ovvero carcinomi di dimensioni uguali od inferiori ad 1 cm) è aumentata. Data la natura indolente della maggior parte di essi, il loro trattamento è stato oggetto di dibattito e di studi clinici osservazionali prospettici ^(43,44). Alcuni di questi studi propongono come ragionevole opzione la sorveglianza attiva nel caso di microcarcinomi papillari che non presentino caratteristiche prognostiche sfavorevoli.

Le ultime Linee Guida dell'American Thyroid Association ⁽⁸⁾ contengono le seguenti raccomandazioni circa l'estensione della chirurgia tiroidea:

1. Per pazienti con carcinoma differenziato della tiroide > 4 cm, o con estensione extra-tiroidea macroscopica (cT4), o malattia metastatica linfonodale clinicamente evidente (cN1) o a distanza (cM1), la procedura chirurgica iniziale dovrebbe essere una tiroidectomia totale con rimozione macroscopica di tutto il tessuto tumorale
2. Per pazienti con carcinoma differenziato della tiroide > 1 cm e < 4 cm senza estensione extra-tiroidea e senza malattia metastatica linfonodale clinicamente evidente (cN0), la procedura chirurgica iniziale può essere sia una tiroidectomia totale che una lobectomia
3. Per pazienti con carcinoma differenziato della tiroide < 1 cm senza estensione extra-tiroidea, se viene scelta la chirurgia la lobectomia dovrebbe essere considerata l'opzione di prima scelta

Per quanto riguarda la dissezione linfonodale, le raccomandazioni sono le seguenti:

1. La dissezione linfonodale terapeutica del comparto centrale dovrebbe essere associata alla tiroidectomia totale in pazienti con malattia metastatica linfonodale clinicamente evidente
2. La dissezione linfonodale profilattica del comparto centrale dovrebbe essere considerata in pazienti con carcinoma differenziato della tiroide in stadio avanzato (T3 o T4) senza evidenza clinica di coinvolgimento linfonodale a livello del comparto centrale o con linfonodi latero-cervicali clinicamente coinvolti
3. La tiroidectomia totale senza dissezione linfonodale del comparto centrale è appropriata per carcinomi papillari di piccole dimensioni (T1 o T2), non invasivi e cN0 e per la maggior parte dei carcinomi follicolari
4. La dissezione linfonodale latero-cervicale terapeutica dovrebbe essere eseguita in pazienti con malattia linfonodale metastatica confermata da biopsia.

La presenza di malattia metastatica non controindica l'escissione chirurgica nel caso di carcinomi differenziati della tiroide, considerando l'ottima risposta alla terapia radiometabolica della malattia metastatica ⁽⁸⁾.

Terapia con radioiodio (RAI)

Il trasporto dello iodio all'interno della cellula tiroidea è mediato da uno specifico trasportatore dello iodio sodio-dipendente (NIS), che è espresso, sebbene in misura minore, anche dalle cellule del carcinoma differenziato tiroideo; queste cellule sono pertanto suscettibili al danno iodio-indotto ⁽⁴⁵⁾.

La RAI può essere somministrata:

1. A scopo ablativo, per ottenere un'irradiazione selettiva dei residui tiroidei sani che permangono in sede dopo tiroidectomia
2. A scopo adjuvante, per eliminare focolai sospetti o malattia residua che non sono stati individuati clinicamente
3. A scopo terapeutico, in pazienti giudicati inoperabili per concomitanti importanti comorbidità

La RAI somministrata a scopo ablativo ed adjuvante permette di aumentare sensibilità e specificità delle metodiche utilizzate nel follow-up dei pazienti per verificare persistenza o recidiva di malattia

(in questo contesto la tireoglobulina sierica può essere utilizzata come marcatore tumorale) e può anche ridurre la morbilità a lungo termine e, probabilmente, la mortalità ⁽⁴⁶⁾.

La terapia con radioiodio non è più universalmente raccomandata nei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide a basso rischio, mentre è sempre indicata nei pazienti ad alto rischio; nei pazienti a rischio intermedio la terapia con radioiodio può essere indicata ma la decisione deve essere individualizzata ^(8, 46, 47).

L'espressione dei geni essenziali per il trasporto dello iodio all'interno delle cellule follicolari e per il suo metabolismo sembra essere ridotto nella maggior parte dei carcinomi BRAF mutati ⁽⁴⁸⁾, una caratteristica che potrebbe rendere questi tumori meno responsivi alla terapia radiometabolica.

Terapie sistemiche

Sebbene la chirurgia e la terapia con radioiodio siano efficaci nel controllo loco-regionale della malattia nella maggior parte dei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide, in casi selezionati sono indicati altri approcci terapeutici.

L'uso di terapie sistemiche è attualmente indicato nei pazienti con malattia non resecabile o non responsiva al radioiodio o nei pazienti che presentano malattia metastatica, sintomatica e/o non suscettibile a resezione locale (40).

L'FDA ha approvato l'utilizzo di due inibitori di tirosin-chinasi, il Sorafenib ed il Lenvatinib, per il trattamento di pazienti carcinoma differenziato della tiroide metastatico e non responsivo alla terapia con radioiodio, sulla base dei risultati di studi randomizzati di fase III ^(49, 50); questi farmaci hanno un potente effetto antiangiogenetico grazie alla loro capacità di inibire selettivamente i recettori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGFR) ⁽⁵¹⁾.

Sebbene questi studi abbiano dimostrato che questi due farmaci possano garantire una sopravvivenza libera da progressione di malattia più lunga rispetto al placebo, la tossicità di questi farmaci limita la possibilità di una terapia a dose piena per un lungo periodo di tempo (40).

Radioterapia (EBRT)

L'utilizzo della radioterapia a fasci esterni (EBRT) nel trattamento del carcinoma differenziato della tiroide è ancora oggetto di dibattito; può trovare indicazione in pazienti con malattia localmente avanzata in cui la chirurgia e la terapia con radioiodio risulterebbero meno efficaci.

L' Endocrine Surgery Committee of the American Head and Neck Society (AHNS), sulla base delle attuali evidenze presenti in letteratura, ha formulato alcune raccomandazioni per l'utilizzo della EBRT per il controllo loco-regionale di malattia ⁽⁵²⁾:

1. La EBRT è raccomandata nei pazienti con voluminoso residuo tumorale o malattia locoregionale non resecabile chirurgicamente, ad eccezione dei pazienti con età inferiore ai 45 anni e residuo tumorale limitato captante iodio
2. La EBRT non dovrebbe essere utilizzata routinariamente a scopo adiuvante dopo trattamento chirurgico
3. Dopo una resezione chirurgica compete la EBRT può essere presa in considerazione in pazienti selezionati con età superiore ai 45 anni e con forte sospetto di residuo microscopico non responsivo alla RAI
4. L'interessamento dei soli linfonodi latero-cervicali non è di per sé un'indicazione all'impiego della EBRT

MATERIALI E METODI

Abbiamo consultato il database riguardante la casistica operatoria del nostro Centro, che raccoglie i dati di tutti i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico di tiroidectomia totale o loboistmectomia totale; da questi abbiamo selezionato i pazienti con diagnosi post-operatoria di carcinoma tiroideo, ottenendo un campione di 1121 pazienti.

Ci siamo quindi concentrati sul periodo Gennaio 2012-Dicembre 2019 per disporre di un adeguato follow-up dei pazienti ed abbiamo quindi selezionato dal campione iniziale 502 pazienti.

Infine, per l'obiettivo di questo studio, abbiamo selezionato i pazienti con diagnosi preoperatoria di nodulo a citologia indeterminata di dimensioni ≤ 4 centimetri e pazienti con diagnosi preoperatoria di carcinoma differenziato tiroideo di dimensioni ≤ 4 centimetri senza estensione extra-tiroidea evidente preoperatoriamente e senza linfonodi clinicamente sospetti alle indagini preoperatorie (cN0), sottoposti ad intervento chirurgico di tiroidectomia totale con linfadenectomia del comparto centrale a scopo profilattico o a sola tiroidectomia totale con riscontro all'istologico di almeno 3 linfonodi.

Le variabili che sono state analizzate includono:

- sesso
- età alla diagnosi
- esame citologico preoperatorio su nodularità maggiore
- intervento chirurgico eseguito
- istotipo tumorale
- dimensione del nodulo tumorale
- multifocalità
- bilateralità
- eventuale presenza e caratteristiche della malattia linfonodale
- numero di paratiroidi asportate
- dati di follow-up

Per tutti i pazienti è stata presa in esame la valutazione endocrinologica preoperatoria, con studio ecografico della ghiandola. L'esame citologico è stato refertato secondo la classificazione SIAPEC 2007/2014 o secondo il British system for thyroid cytology reporting.

Nella classificazione SIAPEC 2007 le lesioni con significato indeterminato erano inserite in un'unica categoria (Tir 3) definita "proliferazione follicolare" mentre nella classificazione aggiornata nel 2014 e nella classificazione inglese le lesioni indeterminate sono distinte in due categorie a differente potenziale di malignità, ovvero "lesione indeterminata a basso rischio (Tir 3a)" o "lesione indeterminata-possibile neoplasia/atipia (Thy 3a)" e lesione indeterminata ad alto rischio (Tir3b) o "lesione indeterminata, possibile neoplasia follicolare (Thy 3f)".

Nella valutazione dei dati abbiamo quindi unificato tutti i citologici Tir 3, Tir 3a, Tir 3b, Thy 3a e Thy 3f in un unico gruppo definito "indeterminato" (Thy 3).

Sono stati esclusi dallo studio pazienti che presentavano noduli al lobo controlaterale o pazienti con malattia di Basedow, per i quali sarebbe stata indicata una procedura chirurgica bilaterale indipendentemente dalla presenza di noduli maligni o a citologia indeterminata, e pazienti con malattia metastatica linfonodale o a distanza.

RISULTATI

Sono stati inclusi nello studio 83 pazienti (età media 48.7 anni, mediana 49 anni), di cui 62 donne (74.7%, età media 49.4 anni, mediana 49 anni) e 21 uomini (25.3%, età media 46.6 anni, mediana 49 anni) (Figura 1).

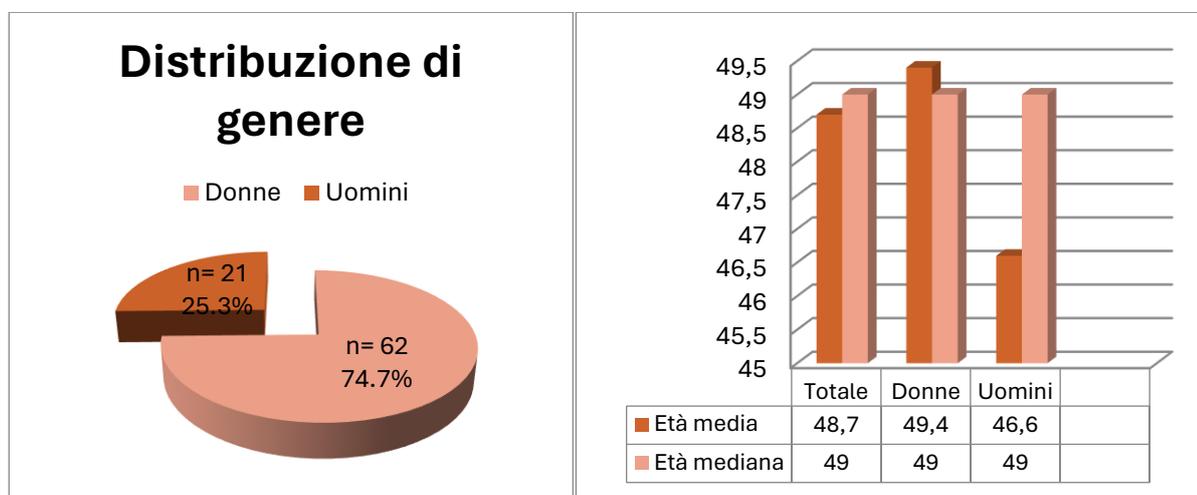


Figura 1. Caratteristiche della popolazione in studio.

L'esame citologico è risultato indeterminato in 8 casi (Thy 3) ma con presenza di mutazione BRAF, sospetto per malignità in 38 casi (Thy 4) e maligno in 37 casi (Thy 5) (Tabella 9).

Categoria diagnostica	N
Thy 3	8
Thy 4	38
Thy 5	37

Tabella 9. Esame citologico nella popolazione in studio.

Dopo discussione multidisciplinare e valutazione del rischio operatorio è stata posta indicazione chirurgica; complessivamente 11 pazienti sono stati sottoposti a tiroidectomia totale e 72 pazienti a tiroidectomia totale con linfadenectomia dell'emicomparto omolaterale.

All'esame istologico definitivo sono risultati 82 casi di carcinoma papillare ed un caso di carcinoma follicolare, con dimensione media di 14.2 mm (range 1-40). Alla stadiazione finale 62 pazienti sono stati classificati come pT1, 13 pazienti come pT2 e 8 pazienti come pT3; in quest'ultimo gruppo di pazienti, anche se la dimensione media del carcinoma era 14.3 mm (range 9-23), era presente infiltrazione della capsula tiroidea con estensione ai tessuti molli peritiroidei.

Per quanto riguarda lo stato linfonodale, 50 pazienti (60.2 % del totale, 39 donne e 11 uomini) non avevano malattia linfonodale (N0) e 33 pazienti (39.8% del totale, 23 donne e 10 uomini) avevano linfonodi metastatici (N1) (Tabella 10).

Istologia	Carcinoma papillare: 82 Carcinoma follicolare: 1
Dimensione media (mm)	14.2 mm
T	pT1: 62
	pT2: 13
	pT3: 8
N	N0: 50
	N1: 33

Tabella 10. Caratteristiche istologiche.

Nei pazienti sottoposti a linfadenectomia del comparto omolaterale il numero medio di linfonodi asportati è risultato 7 (range 2-27).

Tra i pazienti N0, 45 avevano un nodulo tumorale maggiore di dimensione inferiore a 20 mm e 5 un nodulo tumorale maggiore di dimensione comprese tra 21 e 40 mm. All'esame istologico definitivo 40 pazienti erano stadiati come pT1, 4 pazienti come pT2 e 6 pazienti come pT3. Infine, in questo gruppo di pazienti 14 avevano malattia bilaterale.

Tra i pazienti con malattia linfonodale (N+), 25 avevano un nodulo tumorale maggiore di dimensioni inferiori a 20 mm e in 8 pazienti il nodulo tumorale maggiore era di dimensioni comprese tra 21 e

40 mm. All'esame istologico definitivo 22 pazienti erano stadiati come pT1, 9 pazienti come pT2 e 2 pazienti come pT3. In 6 di questi pazienti la malattia era bilaterale (Tabella 11).

	N°	T	BILATERALI
NO	50	F 39	pT1 40
		M 11	pT2 4
			pT3 6
N1	33	F 23	pT1 22
		M 10	pT2 9
			pT3 2
			14
			6

Tabella 11. Stato linfonodale.

Tra i pazienti N+, 28 avevano un numero di linfonodi coinvolti ≤ 5 , mentre in 5 casi il numero di linfonodi positivi era ≥ 6 (Tabella 12).

N° LNF metastatici	N° casi
1	10
2	7
3	5
4	4
5	2
6	2
7	1
8	1
9	1

Tabella 12. Linfonodi metastatici.

In 38 pazienti (45.8%) sono state rinvenute nel pezzo operatorio paratiroidi accidentalmente asportate, più precisamente 1 paratiroide in 34 pazienti e 2 in 4 pazienti.

Abbiamo dapprima considerato separatamente i pazienti in cui era presente un carcinoma unico da quelli in cui era presente malattia multifocale, analizzando le caratteristiche istologiche delle neoplasie nei due gruppi.

➤ **Carcinoma unifocale**

In 60 pazienti (72.3% del totale, 15 uomini e 45 donne) il carcinoma era unico, con una dimensione media di 14 mm (range 1-30 mm); 51 carcinomi avevano dimensione compresa tra 1 e 20 mm e 9 una dimensione compresa tra 21 e 40 mm; alla stadiazione finale 46 pazienti erano classificati come pT1, 10 pazienti come pT2 e 4 pazienti come pT3 (Tabella 13).

In un solo caso il nodulo maligno era controlaterale al nodulo per cui era stata data indicazione chirurgica (carcinoma incidentale); si tratta del caso di una paziente sottoposta a tiroidectomia totale e linfadenectomia dell'emicomparto anteriore sinistro per nodulo di 30 mm citologicamente sospetto (Thy 4), risultato adenoma follicolare all'istologico definitivo, con riscontro incidentale di carcinoma papillare di 1 mm al lobo tiroideo destro.

Per quanto riguarda lo stato linfonodale, in 35/60 pazienti (58.3%) non erano presenti metastasi linfonodali all'esame istologico definitivo (N0), mentre 25 pazienti (41.7%) sono stati classificati come N1.

Tra questi 25 pazienti, 21 avevano un numero di linfonodi positivi ≤ 5 e 4 un numero > 5 (Tabella 10).

N° totale	60
Sesso	M: 15
	F: 45
Dimensione media (mm)	14 mm
Dimensione (mm)	1-20 mm: 51
	21-40 mm: 9
T	pT1: 46
	pT2: 10
	pT3: 4
N	N0: 35
	N1: 25

Tabella 13. Caratteristiche dei carcinomi unifocali.

➤ Carcinoma multifocale

In 23 pazienti (27.7 % del totale, 6 uomini e 17 donne) è stato diagnosticato un carcinoma multifocale, risultato bilaterale in 19 casi (83%). La dimensione media del carcinoma era 14.7 mm (range 2-40 mm); 19 carcinomi avevano dimensione del nodulo maggiore compresa tra 1 e 20 mm

e 4 una dimensione del nodulo maggiore tra 21 e 40 mm. Alla stadiazione finale 16 pazienti erano classificati come pT1, 3 pazienti come pT2 e 4 pazienti come pT3.

Per quanto riguarda lo stato linfonodale, in 15 pazienti (65.2%) non erano presenti metastasi linfonodali all'esame istologico definitivo (N0), mentre 8 pazienti (34.8%) erano classificati come N1. Tra questi, 7 avevano un numero di linfonodi positivi ≤ 5 ed in un solo caso il numero di linfonodi positivi era > 5 (Tabella 14).

N° totale	23
Sesso	M: 6
	F: 17
Dimensione media (mm)	14.7 mm
Dimensione (mm)	1-20 mm: 19
	21-40 mm: 4
T	pT1: 16
	pT2: 3
	pT3: 4
N	N0: 15
	N1: 8

Tabella 14. Caratteristiche dei carcinomi multifocali.

Abbiamo quindi valutato in quanti pazienti sarebbe residua malattia linfonodale o al lobo controlaterale se fossero stati sottoposti a sola lobectomia o a lobectomia con linfadenectomia dell'emicomparto omolaterale.

Nel primo caso (solo lobectomia) dopo l'intervento chirurgico sarebbe rimasta malattia in 47 pazienti (56.6%), ovvero nei 33 pazienti N1a (di cui 6 affetti da malattia bilaterale) e negli altri 14 pazienti con malattia bilaterale.

Nel secondo caso (lobectomia con linfadenectomia dell'emicomparto omolaterale) dopo l'intervento chirurgico sarebbe rimasta malattia in 20 pazienti (24.1%), ovvero solo nei pazienti con malattia bilaterale.

In tutti i casi di malattia bilaterale nel lobo controlaterale era presente un microcarcinoma incidentale (dimensione media 2.3 mm, mediana 2mm, range 0.5-5 mm).

Nei pazienti con malattia metastatica linfonodale, in 28 casi il numero di linfonodi positivi era inferiore a 5, mentre in 5 casi il numero di linfonodi metastatici era ≥ 6 (Tabella 12).

Per quanto riguarda le complicanze, in un solo caso (1.2%) si è reso necessario un intervento chirurgico in urgenza per emorragia post-operatoria.

Si sono inoltre registrati 3 casi di paralisi cordale monolaterale (3.6%), di cui una controlaterale rispetto al lobo interessato dalla neoplasia, ed un caso di paralisi cordale bilaterale (1.2%). In uno solo di questi 4 pazienti il carcinoma veniva stadiato, per la presenza di estensione extra-tiroidea della neoplasia, come pT3 all'istologico definitivo che segnalava inoltre la presenza di un microcarcinoma (1.3 mm) nel lobo controlaterale. Negli altri tre casi il carcinoma era unilaterale; le dimensioni del tumore in questi pazienti erano comprese tra 8 e 12 mm.

Infine, durante il follow-up non si sono registrati casi di ipocalcemia permanente ed in un solo caso, a distanza di 15 mesi, è stato necessario ricorrere ad un secondo intervento chirurgico per persistenza di malattia a livello linfonodale.

DISCUSSIONE

Negli anni passati, le principali Linee Guida internazionali raccomandavano, per il trattamento della maggior parte dei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide, la tiroidectomia totale associata a dissezione linfonodale del compartimento centrale; il motivo di questo atteggiamento chirurgico aggressivo era il ricorso routinario alla terapia radiometabolica adiuvante. Il percorso terapeutico pressoché scontato era quindi quello di una chirurgia estremamente aggressiva sulla loggia tiroidea, associata invariabilmente alla terapia radiometabolica; questa strategia era quindi costosa dal punto di vista sia temporale che economico, in quanto gravata non solo dai costi delle procedure, ma anche dalle loro potenziali conseguenze sul paziente in termini di morbidità.

Negli ultimi venti anni, il miglioramento delle procedure diagnostiche che ha permesso una diagnosi più precoce di carcinoma della tiroide, gli evidenti ottimi risultati in termini di sopravvivenza, le ulteriori conoscenze sulla biologia e sul comportamento clinico di queste neoplasie hanno portato allo sviluppo di approcci più conservativi ed individualizzati, consentendo di poter proporre perfino strategie di sorveglianza attiva in pazienti selezionati ^(53,54,55,56).

La sfida successiva nella gestione del carcinoma differenziato della tiroide è stata quindi quella di identificare i tumori a comportamento biologico “inerte” e diagnosticati incidentalmente (tema della “overdiagnosis”) e di individualizzarne il trattamento, permettendo di mantenere al paziente una qualità di vita inalterata evitando di creare indesiderate e non necessarie morbidità (“overtreatment”) ⁽⁵⁷⁾; in una recente survey condotta su 439 specialisti coinvolti nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma tiroideo, Dedhia et al hanno riportato un tasso di overdiagnosis del 64%; in aggiunta a ciò, il 40% degli intervistati avrebbe avviato pazienti affetti da carcinoma papillare a basso rischio ad un overtreatment (tiroidectomia totale e/o terapia radiometabolica) ⁽⁵⁸⁾, esponendo i pazienti ad un rischio di morbidità correlata ai trattamenti non trascurabile.

Infatti, come noto, la chirurgia tiroidea è gravata da una serie di complicanze post-operatorie (lesioni del nervo laringeo ricorrente, lesioni della branca esterna del nervo laringeo superiore, ipoparatiroidismo, emorragia post-operatoria, infezione di ferita); alcune di queste, ed in particolare l'ipoparatiroidismo e la paralisi ricorrente, possono impattare negativamente sulla qualità di vita dei pazienti.

Le lesioni permanenti del nervo laringeo ricorrente si verificano in circa lo 0.2-6.6% dei casi, mentre le paralisi transitorie si osservano nel 3-8% dei casi, con un'incidenza ancora minore per le lesioni bilaterali (0.2-0.6%) ⁽⁵⁹⁾. L'incidenza dell'ipoparatiroidismo transitorio varia dal 19 al 39%, anche se alcuni studi riportano un picco di incidenza compreso tra 0.33 e 68%, mentre il tasso di incidenza permanente varia dallo 0 al 3 % ⁽⁵⁹⁾.

Tuttavia, è noto ormai da tempo come il tasso di complicanze associato alla chirurgia tiroidea sia significativamente influenzato dall'esperienza del chirurgo ⁽⁶⁰⁾.

Nel 1848 Samuel Gross si chiedeva: "Si può rimuovere una tiroide ingrandita con ragionevoli speranze di salvare il paziente? Nessun chirurgo onesto e sensibile dovrebbe mai impegnarsi in tali procedure" ⁽⁶¹⁾. Negli anni successivi Kocher mise a punto la tecnica chirurgica della tiroidectomia extra-capsulare; nella prima decade della sua attività, eseguì 101 interventi di tiroidectomia totale per gozzo con un tasso di mortalità del 13%; nel 1889 aveva raggiunto una casistica di 202 tiroidectomie con un tasso di mortalità del 2.4%. Nella revisione di fine carriera, nel 1917, verificò una mortalità complessiva su 5000 casi da lui operati dello 0.5% ⁽⁶²⁾. Possiamo pertanto definire Kocher il primo chirurgo tiroideo ad alto volume; la sua carriera è il primo esempio dell'esistenza di una stretta corrispondenza tra esperienza chirurgica ed outcomes clinici.

Nel 1998 Sosa et al. ⁽⁶⁰⁾ riportavano come l'esperienza individuale del chirurgo fosse significativamente associata al tasso di complicanze ed alla durata della degenza ospedaliera, sottolineando come all'aumento del volume del chirurgo corrispondesse un considerevole miglioramento degli outcomes.

Questi dati sono stati confermati anche da un più recente studio retrospettivo che considera una casistica di 72.594 pazienti sottoposti a tiroidectomia totale in cui viene ribadito come chirurghi tiroidei ad alto volume (più di 50 tiroidectomie/anno) abbiano un tasso di complicanze notevolmente inferiore rispetto ai chirurghi tiroidei a basso volume ⁽⁶³⁾.

È importante rimarcare anche che una più elevata esperienza chirurgica è strettamente correlata sia ad una corretta indicazione chirurgica che ad un outcome oncologico ottimale, dal momento che il tasso di recidiva locale è direttamente influenzato dalla radicalità dell'intervento chirurgico iniziale.

A conferma di ciò, in uno studio retrospettivo del 2014 viene riportato come i chirurghi che eseguono più di 30 tiroidectomie all'anno siano più performanti nella gestione del paziente affetto da carcinoma differenziato della tiroide, sia perché hanno maggiore probabilità di porre una corretta indicazione chirurgica alla diagnosi, sia perché sono in grado di garantire una migliore completezza nella resezione chirurgica iniziale ⁽⁶⁴⁾.

Da queste considerazioni si desume come sia fondamentale indirizzare i pazienti che ricevono diagnosi di carcinoma tiroideo verso Centri di Riferimento in cui siano attivi Team Multidisciplinari che possano offrire competenze specifiche e aggiornate in base alle più recenti evidenze presenti in letteratura, garantendo così al paziente il migliore percorso diagnostico-terapeutico.

Questo studio retrospettivo ha come obiettivo la valutazione dell'estensione di malattia, sia in termini di malattia linfonodale che in termini di malattia bilaterale, nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e linfadenectomia profilattica per tumori tiroidei differenziati a basso rischio presso il nostro Centro. Il fine ultimo è quello di verificare se un atteggiamento chirurgico meno aggressivo possa essere considerato indicato in questi pazienti, per limitare la morbidità post-operatoria che potrebbe derivare da una procedura bilaterale, senza impattare negativamente sull'outcome oncologico a lungo termine.

L'estensione della chirurgia in caso di carcinomi differenziati della tiroide a basso rischio, senza estensione extra-tiroidea e senza evidenza di linfonodi clinicamente coinvolti (cT1-T2N0), è infatti ancora oggi oggetto di dibattito. Le più recenti Linee Guida della American Thyroid Association suggeriscono che, per questi tumori, il trattamento chirurgico iniziale possa essere una procedura bilaterale o unilaterale ⁽⁸⁾, poiché caratterizzati da una prognosi particolarmente favorevole, evidenziata da un tasso di sopravvivenza a cinque anni del 98.5% ⁽⁵⁷⁾.

Tuttavia, molti Centri scelgono ancora di indirizzare questi pazienti ad un trattamento chirurgico più aggressivo, associando eventualmente alla tiroidectomia totale anche la dissezione linfonodale profilattica, sia per poter disporre delle informazioni di stadiazione derivanti dall'esame istologico dei linfonodi asportati, sia per potersi avvalere di terapia radio-metabolica adiuvante nel post-operatorio.

Per quanto la nostra sia una casistica limitata, confrontando i dati ottenuti dall'analisi dei risultati di questo studio con quanto presente in letteratura, possiamo avanzare alcune osservazioni.

Nella nostra casistica 20 pazienti (24.1 %) avevano una malattia bilaterale; in tutti i casi nel lobo controlaterale erano presenti microcarcinomi, con dimensione media pari a 2.3 mm (range 0.5-5 mm). Tutte erano diagnosi incidentali poiché in nessun caso, all'ecografia preoperatoria, erano state segnalate lesioni nodulari nel lobo controlaterale.

Come già ricordato, le attuali evidenze presenti in letteratura ^(53,54,55,56) suggeriscono la possibilità di soprassedere alla chirurgia nei pazienti affetti da microcarcinomi papillari e adottare strategie di sorveglianza attiva; in particolare, nel trial pubblicato da Ito et al. nel 2009, dei 340 pazienti affetti da tumore differenziato della tiroide di dimensione inferiore ad 1 cm sottoposti a follow-up, il 6.4% ha mostrato un aumento dimensionale di 3 mm a 5 anni, il 3.4 % ha sviluppato metastasi linfonodali a 10 anni ed in nessun caso sono state rilevate metastasi a distanza ⁽⁵⁵⁾. Risultati simili sono stati replicati in uno studio prospettico americano del 2017 che ha arruolato 291 pazienti ⁽⁵⁶⁾ e due recenti metanalisi ^(54,55), pubblicate nel 2020, concludono che i tassi di recidiva dopo lobectomia tiroidea nei carcinomi differenziati della tiroide T1-T2N0 sono simili a quelli dopo tiroidectomia totale +/- terapia radiometabolica, con minore incidenza di complicanze postoperatorie e risultati oncologici eccellenti.

Ci sembra pertanto plausibile affermare che in questo gruppo di pazienti la lobectomia tiroidea avrebbe potuto essere una strategia chirurgica adeguata che non avrebbe compromesso in modo significativo l'outcome oncologico.

Il vantaggio che la lobectomia potrebbe offrire a questo gruppo di pazienti ci sembra da riferire non tanto alla possibilità di evitare la supplementazione a vita di ormone tiroideo quanto più alla potenziale riduzione del rischio di complicanze post-operatorie, soprattutto quelle legate alla lesione del nervo laringeo ricorrente che esitano in una sintomatologia che certamente impatta negativamente sulla qualità di vita dei pazienti.

Se andiamo infatti a considerare le complicanze post-operatorie occorse nella nostra serie di pazienti, troviamo che si sono registrate quattro paralisi ricorrentiali, di cui una bilaterale ed una controlaterale rispetto al lobo in cui era presente la neoplasia, entrambe evitabili in caso di approccio chirurgico monolaterale.

Inoltre, in uno solo di questi quattro pazienti il carcinoma era bilaterale, con riscontro di microcarcinoma nel lobo controlaterale; tuttavia, in questo paziente, il nodulo tumorale maggiore veniva stadiato come pT3 per la presenza di estensione extra-tiroidea, rendendo quindi giustificata la procedura bilaterale. Gli altri tre casi invece, secondo le attuali Linee Guida ⁽⁸⁾, avrebbero potuto essere gestiti con una procedura unilaterale con riduzione delle complicanze post-operatorie.

Queste considerazioni trovano riscontro con quanto presente in letteratura; Rosato et al. ⁽⁶⁵⁾ considerando i dati provenienti da una serie di 14.934 pazienti, riportano infatti un tasso di lesioni del nervo laringeo ricorrente dopo tiroidectomia totale del 4.3% che scende al 2% in caso di lobectomia. Inoltre, gli autori riportano un tasso di ipocalcemia dopo lobectomia dello 0.4% che sale al 14% dopo tiroidectomia totale.

I cambiamenti nella qualità della voce dopo interventi chirurgici sulla tiroide sono comunque un fenomeno complesso e multifattoriale in cui possono giocare un ruolo anche elementi non correlati a lesioni nervose tra cui, per esempio, l'effetto dell'intubazione orotracheale, l'abitudine al fumo di sigaretta del paziente, le lesioni dei muscoli estrinseci del laringe.

Uno studio del 2016 ⁽⁶⁶⁾ ha valutato la correlazione tra i cambiamenti vocali e l'estensione della chirurgia in 62 pazienti senza documentate lesioni a carico del nervo laringeo ricorrente. Gli autori hanno rilevato che le alterazioni nella qualità della voce erano più pronunciate in pazienti sottoposti a tiroidectomia totale rispetto a quelli sottoposti a lobectomia

Per quanto riguarda lo stato linfonodale, nella nostra casistica in tutti i casi la linfadenectomia è stata monolaterale e i pazienti con malattia metastatica linfonodale sono risultati in totale 33 (39.8%), una percentuale complessivamente non trascurabile.

Una recente metanalisi ⁽⁶⁷⁾ comprendente 14 studi e 688 pazienti ha valutato l'effetto della linfadenectomia profilattica sul rischio di recidiva locoregionale in pazienti sottoposti a lobectomia tiroidea per carcinomi papillari a basso rischio; il tasso di recidiva era dell'1.3% nel gruppo di pazienti sottoposto a lobectomia più dissezione linfonodale rispetto al 5.4% nel gruppo sottoposto a sola lobectomia.

Dall'analisi di questi dati riteniamo quindi che associare la linfadenectomia profilattica monolaterale del comparto centrale alla lobectomia tiroidea possa essere una valida strategia per minimizzare il rischio di recidiva a lungo termine determinato dalla presenza di malattia residua.

In nessun caso, durante il follow-up, si è dimostrata presenza di malattia linfonodale controlateralmente al lato sottoposto a dissezione linfonodale, a conferma del fatto che una procedura chirurgica monolaterale possa essere la giusta opzione per questa tipologia di pazienti.

La maggior parte dei pazienti della nostra casistica aveva un numero di linfonodi positivi ≤ 5 , mentre la minoranza aveva un numero di linfonodi positivi > 5 (rispettivamente 28 casi versus 5).

Secondo la classificazione ATA, pertanto, solo 5 pazienti rientrano nella categoria di rischio intermedio, mentre tutti gli altri rientrano nella categoria a basso rischio in cui la terapia radiometabolica non è attualmente raccomandata dalle più recenti Linee Guida ⁽⁸⁾.

L'indicazione chirurgica che proponiamo sembrerebbe quindi non compromettere in modo significativo l'eventuale ricorso a terapia radiometabolica adiuvante. Infatti, solo in una minoranza di pazienti (15% dei pazienti con malattia metastatica linfonodale) sarebbe risultata indicata, con conseguente necessità di sottoporre i pazienti ad un completamento chirurgico della tiroidectomia.

È auspicabile riuscire ad individuare, attraverso studi futuri, fattori di rischio specifici legati alla biologia del tumore che conferiscono un comportamento più aggressivo a carcinomi considerati a basso rischio, per poter indirizzare questi pazienti ad una procedura chirurgica bilaterale e quindi rendere possibile l'accesso alla terapia radiometabolica senza dover ricorrere ad un secondo intervento chirurgico.

Infine, nella nostra casistica 8 pazienti sono stati stadiati come pT3 all'istologico definitivo; in questi pazienti, sebbene la dimensione del nodulo tumorale maggiore fosse < 4 cm (max 23 mm) erano presenti segni di estensione extra-tiroidea; inoltre, il 50% di questi pazienti presentava malattia bilaterale e nel 25% dei casi era presente malattia linfonodale metastatica, a conferma della necessità di un trattamento chirurgico più aggressivo in questa tipologia di pazienti.

Riteniamo però che, almeno in alcuni in questi casi, l'esperienza chirurgica sia ancora una volta il fattore che possa fare la differenza nel trattamento dei pazienti affetti da carcinoma tiroideo; il chirurgo ad alto volume è senza dubbio in grado di identificare ed interpretare alcuni reperti intra-operatori, come ad esempio l'infiltrazione macroscopica extra-tiroidea, che possono portare a convertire la lobectomia pianificata pre-operatoriamente a tiroidectomia totale.

CONCLUSIONI

I pazienti affetti da carcinoma tiroideo dovrebbero essere inviati a Centri di Riferimento in cui siano attivi Team Multidisciplinari; le competenze chirurgiche specifiche e la gestione multidisciplinare possono infatti garantire al paziente il miglior percorso diagnostico-terapeutico.

L'esperienza chirurgica è sicuramente correlata ad una riduzione delle complicanze post-operatorie ma gioca un ruolo fondamentale anche nell'interpretazione di alcuni reperti intra-operatori che potrebbero portare a modificare l'intervento chirurgico pianificato.

Per pazienti con carcinoma papillare della tiroide di dimensione comprese tra 1 e 4 centimetri senza estensione extra-tiroidea e senza linfonodi clinicamente positivi la lobectomia associata a linfadenectomia dell'emicomparto centrale può essere considerata un'opzione terapeutica valida sia da un punto di vista dell'outcome oncologico che dal punto di vista della morbidità post-operatoria.

Studi futuri dovranno essere indirizzati ad individuare fattori di rischio specifici legati alla biologia del tumore che conferiscono un comportamento più aggressivo a carcinomi considerati a basso rischio, per poter indirizzare da subito questi pazienti ad una procedura chirurgica bilaterale.

BIBLIOGRAFIA

1. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet* (2016) 388(10061):2783-2795.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistic 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71: 209-49
3. Pizzato M, Li M, Vignat J, et al. The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; 10: 264–72
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid carcinoma. Version 2.2024
5. Chen DW, Lang BHH, McLeod DSA, Newbold K, Haymart MR. Thyroid cancer. *Lancet*. 2023 May 6;401(10387):1531-1544
6. Roman BR, Morris LG, Davies L. The thyroid cancer epidemic, 2017 Perspective. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* (2017) 24(5):332-336.
7. James BC, Mitchell JM, Jeon HD, et al. An update in international trends in incidence rates of thyroid cancer, 1973-2007. *Cancer Causes & Control* (2018) 29(4-5):465-473.
8. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* (2016) 26(1):1-133.
9. Vuong HG, Kondo T, Pham TQ, et al. Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* (2017) 176(4):433-441.
10. LiVolsi V. Papillary thyroid carcinoma: an update. *Modern Pathology* (2011) 24, S1–S9.

11. Grani G, Lamartina L, Durante C, et al. Follicular thyroid cancer and Hurthle cell carcinoma: challenges in diagnosis, treatment and clinical management. *Lancet Diabetes Endocrinology* (2018) 6(6):500-214.
12. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* (2004) 100(6):1123-1129.
13. Mancino Anne T., Kim Lawrence T. Management of differentiated thyroid cancer. Springer 2017
14. WHO. WHO classification of tumors of endocrine organs. 4th edn. Geneva: World Health Organization, 2017.
15. Ganly I, Ricarte Filho J, Eng S, et al. Genomic dissection of Hurthle cell carcinoma reveals a unique class of thyroid malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* (2013) 98(5):E962-72.
16. Díaz del Arco C, Fernández Aceñero MJ. Preoperative diagnosis of neoplastic or malignant hurthle cell lesions: a chimera? *Acta Cytologica* (2018) 62(3):193-203.
17. Tronko MD, Howe GR, Bogdanova TI, et al. A cohort study of thyroid cancer and other thyroid disease after the Chernobyl accident: thyroid cancer in Ukraine detected during first screening. *J Natl Cancer Inst* (2006) 98(13):897-903.
18. Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, et al. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. *J Cancer Epidemiol* (2013) 2013:965212.
19. Feldt-Rasmussen U. Iodine and cancer. *Thyroid* (2001) 11(5):483-6.
20. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab* (2008) 93(3):809-14.
21. Fiore E, Latrofa F, Vitti P. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. *Eur J Thyroid* (2015) 4(1):26-35.
22. Kitahara CM, Platz EA, Beane Freeman LE, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention* (2011) 20(3):464-472.
23. Almquist M, Johansen D, Björge T, et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Cancer Causes Control* (2011) 22(5):743-751.
24. Seib CD, Sosa JA. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* (2019) 48(1):23-35.
25. Mazeh H, Sippel RS. Familial Nonmedullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* (2013) 23(9):1049-56.

26. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. *Clinical Endocrinology* (2014) 81 Suppl 1:1-122.
27. Durante C, Grani G, Lamartina L, et al. The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. A Review. *JAMA* (2018) 319(9):914-924.
28. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised american thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* (2015) 25(6):567-610
29. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, et al. 2012 European Thyroid Association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* (2012) 1(1):5-14.
30. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883.
31. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologist, American College of Endocrinology and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. *Endocr Pract* (2016) 22(5):622-39.
32. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* (2017) 6(5):225-237.
33. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACR TI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol* (2017) 14(5):587-595.
34. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* (2017) 27(11):1341-1346.
35. Cross P, Chandra A, Giles T, et al. Guidance on the reporting of thyroid cytology specimens. *R. Coll. Pathol.* (2016).
36. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, et al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J. Endocrinol. Invest.* (2014) 37(6):593-599.
37. Nikiforov YE. Molecular diagnostics of thyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med.* (2011) 135(5):569-577.
38. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* (2009) 94(6):2092-2098.

39. Eszlinger M, Lau L, Ghaznavi S, et al. Molecular profiling of thyroid nodule fine-needle aspiration cytology. *Nat Rev Endocrinol* (2017) 13(7):415-424.
40. Fagin JA, Wells SA Jr. Biological and clinical perspectives on thyroid cancer. *N Engl J Med* (2016) 375(11):1054-1067.
41. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. *TNM Classification of malignant tumors. Eight Edition.* 2018.
42. Miccoli P, Bakkar S. Surgical management of papillary thyroid carcinoma: an overview. *Updates in surgery* (2017) 69(2): 145-150
43. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* (2010) 34(1):28-35.
44. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* (2017) 143(10):1015-1020.
45. Spitzweg C, Harrington KJ, Pinke LA, et al. The sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy. *J Clin Endocrinol Metab* (2001) 86(7):3327-35.
46. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Molec Imaging* (2008) 35(10):1941-1959.
47. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019 Dec 1;30(12):1856-1883
48. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* (2014) 159(3):676-690.
49. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* (2014) 384(9940):319-28.
50. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radio-iodine refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* (2015) 372(7):621-30.
51. Antonelli A, Fallahi P, Ferrari S. M, et al. New target therapies for thyroid cancer. *Current Genomics* (2011) 12(8):626-631.

52. Kiess AP, Agrawal N, Brierley JD, et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control: a statement of the American Head and Neck Society. *Head & Neck* (2016) 38(4):493-498.
53. Rodriguez Schaap PM, Botti M, Otten RHJ, Dreijerink KMA, Nieveen van Dijkum EJM, Bonjer HJ, Engelsman AF, Dickhoff C. Hemithyroidectomy versus total thyroidectomy for well differentiated T1-2 N0 thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *BJS Open*. 2020 Oct 6;4(6):987–94.
54. Bojoga A, Koot A, Bonenkamp J, de Wilt J, IntHout J, Stalmeier P, Hermens R, Smit J, Ottevanger P, Netea-Maier R. The Impact of the Extent of Surgery on the Long-Term Outcomes of Patients with Low-Risk Differentiated Non-Medullary Thyroid Cancer: A Systematic Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2020 Jul 21;9(7):2316.
55. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010 Jan;34(1):28-35
56. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, Wong RJ, Roman B, Patel S, Untch B, Ganly I, Shaha AR, Shah JP, Pace M, Li D, Bach A, Lin O, Whiting A, Ghossein R, Landa I, Sabra M, Boucai L, Fish S, Morris LGT. Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Oct 1;143(10):1015-1020.
57. Boucai L, Zafereo M, Cabanillas ME. Thyroid Cancer: A Review. *JAMA*. 2024 Feb 6;331(5):425-435.
58. Dedhia PH, Saucke MC, Long KL, Doherty GM, Pitt SC. Physician Perspectives of Overdiagnosis and Overtreatment of Low-Risk Papillary Thyroid Cancer in the US. *JAMA Netw Open*. 2022 Apr 1;5(4):e228722.
59. Minuto MN, Reina S, Monti E, Ansaldo GL, Varaldo E. Morbidity following thyroid surgery: acceptable rates and how to manage complicated patients. *J Endocrinol Invest*. 2019 Nov;42(11):1291-1297
60. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R. The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg*. 1998 Sep;228(3):320-30
61. Fleming B. History of thyroid surgery. 2010 *Endocrinesurgery Net*. Au. Thyroid History
62. Becker WF. Pioneers in thyroid surgery. *Ann Surg* 1977; 185:493-504.
63. Nouraei SA, Virk JS, Middleton SE, Aylin P, Mace A, Vaz F, Kaddour H, Darzi A, Tolley NS. A national analysis of trends, outcomes and volume-outcome relationships in thyroid surgery. *Clin Otolaryngol*. 2017 Apr;42(2):354-365

64. Adkisson CD, Howell GM, McCoy KL, Armstrong MJ, Kelley ML, Stang MT, Joyce JM, Hodak SP, Carty SE, Yip L. Surgeon volume and adequacy of thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Surgery*. 2014 Dec;156(6):1453-59; discussion 1460.
65. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, Pelizzo MR, Pezzullo L. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg*. 2004 Mar;28(3):271-6.
66. Lee JC, Breen D, Scott A, Grodski S, Yeung M, Johnson W, Serpell J. Quantitative study of voice dysfunction after thyroidectomy. *Surgery*. 2016 Dec;160(6):1576-1581.
67. Ahn SH, Kim WS. The Effect of Prophylactic Central Neck Dissection During Hemithyroidectomy on Locoregional Recurrence in Patients With Papillary Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2020 May;13(2):194-202.