



**UNIVERSITÀ DI PISA**

**FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA**

**Corso di Laurea Specialistica in Medicina e Chirurgia**

**Tesi di laurea**

**INDICAZIONI ALLA TIROIDECTOMIA**

**NEI PAZIENTI PEDIATRICI**

**Relatore:**

**Chiar.mo Prof. Paolo Miccoli**

**Candidato:**

**Giuseppina Peronace**

**Anno Accademico 2010/2011**

## Sommario

<b>Sinossi</b> .....	<b>3</b>
<b>Introduzione</b> .....	<b>6</b>
Estensione della tiroidectomia .....	7
Morbo di Graves-Basedow (MG) .....	9
Patologia nodulare benigna.....	15
Carcinoma tiroideo differenziato non midollare (CTD) .....	16
Carcinoma midollare della tiroide (CMT) .....	18
<b>Pazienti e metodi</b> .....	<b>21</b>
<b>Risultati</b> .....	<b>22</b>
<b>Discussione</b> .....	<b>28</b>
<b>Conclusioni</b> .....	<b>36</b>
<b>Bibliografia</b> .....	<b>37</b>

# INDICAZIONI ALLA TIROIDECTOMIA NEI PAZIENTI PEDIATRICI

## **Sinossi**

**Obiettivo** Le patologie tiroidee in età pediatrica ad indicazione chirurgica sono rare ed associate ad un maggior rischio di complicanze rispetto agli adulti. Ad oggi, la ricerca sulla tiroidectomia pediatrica non è sufficiente e risulta meno completa rispetto a quella della popolazione adulta. Tramite la nostra serie di pazienti pediatrici abbiamo analizzato *a posteriori* le indicazioni alla tiroidectomia per questa fascia di età.

**Pazienti e metodi** Da Gennaio 2002 a Dicembre 2010, 253 pazienti pediatrici (fino a 18 anni) con malattie della tiroide sono stati sottoposti a intervento chirurgico presso il Dipartimento di Chirurgia dell'Università di Pisa. I dati sono stati raccolti dalle cartelle cliniche dei pazienti ed introdotti in un database da cui abbiamo estratto ed analizzato i seguenti parametri: sesso, età, tipo di intervento chirurgico, diagnosi istologica, infiltrazione della capsula tumorale, infiltrazione della capsula tiroidea, multifocalità, bilateralità, metastasi linfonodali e stadio TNM.

**Risultati** In caso di carcinoma è stata effettuata tiroidectomia totale senza dissezione linfonodale in 75 casi mentre l'intervento è stato completato con la dissezione linfonodale in 72 casi con evidenza preoperatoria di linfadenopatia. 45 pazienti con nodulo a citologia indeterminata sono stati sottoposti a tiroidectomia totale o quasi totale; i 33 pazienti con morbo di Graves hanno subito l'intervento di tiroidectomia totale o quasi totale. Sono state effettuate le lobectomie nei 28 pazienti con gozzo nodulare. Le complicanze post-intervento si sono presentate in percentuale sovrapponibile a quelle registrate per la popolazione adulta: 5 casi (2%) di paralisi del nervo

laringeo (bilaterale in 1 solo caso) e 52 casi (20.6%) di ipocalcemia trattati con calcio per via orale.

L'esame istologico definitivo ha confermato la diagnosi preoperatoria in tutti i pazienti tranne in 1 caso di iperplasia a cellule C (che si è quindi rivelato l'unico caso di tiroidectomia profilattica "vera" per sospetto CMT); sono stati rilevati 6 sottotipi di PTC.

Per ognuna delle patologie tiroidee esaminate si è evidenziata una netta predominanza nel sesso femminile, anche suddividendo i pazienti in due gruppi di età (0-12 anni e 13-18 anni).

Si è osservato inoltre un progressivo aumento dell'incidenza di tutte le patologie all'aumentare dell'età; ciò è particolarmente evidente per i DTC il che suggerisce un progressivo aumento della necessità dell'intervento chirurgico per patologie della tiroide all'aumentare dell'età dei pazienti.

Le dimensioni medie dei carcinomi sono di 2.2 cm per PTC, 3.3 cm per FTC e 0.8 cm per CMT. La capsula tumorale è infiltrata nel 78.6% dei PTC, 100% dei FTC e 66.7% dei CMT, mentre l'infiltrazione della capsula tiroidea si è trovata solo nel 45% dei PTC. Le metastasi linfonodali sono state trovate nel 42.0% dei PTC, 0% dei FTC e 16.7% dei CMT. Tra le varianti del PTC, CV è quella col maggior numero di casi in stadio T3 o T4; DSV ha la più alta proporzione di caratteristiche di aggressività locali mentre FV quella più bassa.

PTC ha la più alta percentuale di metastasi linfonodali rispetto a FTC e CMT (42.0%, 0% e 16.7% rispettivamente). Di tutti i casi N+, il 98.2% sono da PTC. Le metastasi hanno prevalentemente interessato i linfonodi laterocervicali (0.75%) piuttosto che il compartimento centrale(25%). Tra le varianti di PTC, CV è quella col maggior numero di casi N+, DSV ed FV presentano rispettivamente la maggiore e la minore tendenza alle metastasi linfonodali.

**Conclusioni** Le principali indicazioni alla tiroidectomia nel paziente pediatrico (<18 anni) sono rappresentate dalla patologia neoplastica maligna (CTD 58.1%), dal MG (17.8%) e dalla patologia nodulare tiroidea (14.1%), in ordine di frequenza. Nell'ambito della popolazione pediatrica, i soggetti di sesso femminile ed in età puberale sono quelli più colpiti da patologia tiroidea suscettibile di intervento chirurgico. Non è essenziale un chirurgo pediatrico; è invece importante una datata esperienza nell'ambito della chirurgia della tiroide al fine di limitare il rischio di complicanze post-intervento. Da un punto di vista oncologico, questo studio conferma che il PTC nei bambini è più aggressivo, con maggiori caratteristiche di invasione locale e metastasi linfonodali alla diagnosi, sia rispetto a FTC e CMT che confrontato con la popolazione adulta. In particolare la variante DSV è quella con maggiore tendenza alla diffusione mentre FV è quella meno aggressiva.

## **Introduzione**

Le patologie tiroidee in età pediatrica sono estremamente rare ed ancor più rara è la patologia tiroidea ad indicazione chirurgica. Le principali tireopatie che possono richiedere un trattamento chirurgico sono tre: la malattia di Graves-Basedow, la patologia tumorale in generale (maligna o sospetta) e la patologia benigna di dimensioni tali da causare sintomi in genere di natura compressiva.

Fatta eccezione per il carcinoma differenziato diagnosticato preoperatoriamente, l'intervento chirurgico non è considerato il trattamento di prima scelta in età pediatrica soprattutto perché la tiroidectomia è associata ad un maggior rischio di complicanze rispetto agli adulti, specialmente in mani non esperte.

I tipi di intervento eseguibili in età pediatrica per le patologie tiroidee sopradescritte comprendono: la lobectomia, la tiroidectomia quasi totale o la tiroidectomia totale, eventualmente associata ad adeguato svuotamento linfonodale (intervento che non rappresenta argomento di questa tesi). Interventi più limitati (tiroidectomia sub-totale, nodulectomia, enucleoresezione) risultano inadeguati e non possono essere attualmente presi in considerazione nonostante abbiano l'indubbio fascino della significativa limitazione delle complicanze, in quanto più "superficiali" e quindi oncologicamente non corretti.

Questa tesi vuole andare ad esaminare le indicazioni chirurgiche di una serie di pazienti sottoposti a tiroidectomia in età pediatrica analizzandone il risultato finale in termini di estensione chirurgica, complicanze, ed analizzando anche l'incidenza delle relative patologie tiroidee in questa fascia di età: per quanto riguarda la patologia neoplastica, inoltre, abbiamo voluto valutare anche l'incidenza dei diversi tumori differenziati e delle loro varianti.

### *Estensione della tiroidectomia*

L'opzione chirurgica più conservativa è quindi la lobectomia che consiste nella resezione extra-capsulare di un lobo o di un lobo più l'istmo e può essere scelta per trattare noduli isolati non maligni assieme alla tiroidectomia quasi totale. La tiroidectomia totale (o extracapsulare) è invece la completa resezione della ghiandola in toto dopo dissezione completa della sua capsula: se eseguita da mani esperte il rischio di morbidità su nervi laringei e paratiroidi è minimo e questo intervento dovrebbe essere la procedura chirurgica di prima scelta sia per malattia di Graves che per il carcinoma differenziato. Qualora intraoperatoriamente, per ragioni anatomiche, si presenti un rischio di danno irreversibile ai nervi laringei o alle ghiandole paratiroidi si preferisce lasciare in situ una piccola quantità di tessuto tiroideo (tiroidectomia quasi totale). La tiroidectomia totale e quella quasi totale sono le due opzioni chirurgiche per il trattamento del morbo di Graves mentre per il carcinoma differenziato molti Autori prediligono la tiroidectomia extracapsulare per evitare il rischio di recidive [1].

Per quanto riguarda il carcinoma differenziato la tiroidectomia può essere completata con la dissezione linfonodale che, come la tiroidectomia, comprende diverse varianti. In passato si effettuava come intervento di minima il "berry picking" che consisteva nella rimozione dei soli linfonodi macroscopicamente ingranditi o metastatici [1]. Le linee-guida ATA (American Thyroid Association), che raccomandano l'indagine ultrasonografica preoperatoria per tutti i pazienti candidati alla tiroidectomia e l'eventuale approfondimento diagnostico citologico per confermare la presenza di metastasi [2], distinguono due tipi di dissezione linfonodale: quella selettiva ("plucking" o "berry picking") che coinvolge solo i linfonodi clinicamente patologici identificati tramite esame obiettivo o imaging (e che non è più indicata in alcun caso) e quella compartimentale che consiste nella rimozione in blocco di tutto il tessuto linfatico-adiposo di un livello, a prescindere dall'aspetto macroscopico [3]; inoltre si distingue la dissezione

terapeutica (in caso di tumore stadato preoperatoriamente come N1) da quella profilattica per carcinomi clinicamente N0 [3]; secondo le linee guida ATA la dissezione linfonodale profilattica è indicata in caso di tumore primitivo esteso (T3 o T4) mentre per i tumori piccoli ed a stadio T1 o T2 non invasivi può essere considerata sufficiente la tiroidectomia totale o quasi totale senza dissezione linfonodale [2], anche se in diversi centri mondiali si preferisce ormai eseguire una dissezione dei linfonodi del compartimento centrale (livello VI) in ogni caso di carcinoma differenziato stadato preoperatoriamente [4]. La diffusione delle cellule tumorali maligne della tiroide in genere segue una via preferenziale, anche se esistono casi in cui questo non avviene [5]: dalla ghiandola stessa ai linfonodi del compartimento centrale (livello VI), e di seguito a quelli laterocervicali ipsilaterali (livelli III e IV, ma talora anche II e V) e infine ai controlaterali [6,7]; la linfadenectomia standard interessa quindi i linfonodi centrali (coinvolti nel 50-65% dei casi) del livello VI, area che include i linfonodi pretracheali e paratracheali, il linfonodo delfico ed i linfonodi peritiroidei inclusi quelli lungo il decorso dei nervi ricorrenti [2,3]. Alcuni studi hanno dimostrato che i linfonodi laterocervicali ipsilaterali sono coinvolti quasi nella stessa percentuale di quelli centrali e sono i linfonodi del livello III e IV mentre il livello II (linfonodi perigiugulari alti) è coinvolto meno frequentemente così come quelli controlaterali (per i quali si parla di “skip metastasis” a diffusione imprevedibile) [2,6]. Qualora la dissezione profilattica dei linfonodi centrali e ipsilaterali non venisse eseguita, le eventuali metastasi linfonodali non trattate chirurgicamente verrebbero quindi ablate tramite terapia radiometabolica che diventa un’alternativa meno gravata da complicanze immediate rispetto al completamento chirurgico. Tuttavia Bonnet e al. hanno dimostrato che una meticolosa dissezione compartimentale non solo fornisce informazioni più precise sulla stadiazione al momento della chirurgia ma permette anche di evitare la terapia ablativa o di utilizzare dosi minori rispetto a quelle previste per pazienti con metastasi linfonodali e/o residuo tiroideo in situ [8].



Lo scetticismo legato ad una scelta terapeutica di tipo chirurgico nei pazienti pediatrici è dovuto al fatto che è documentata una più alta incidenza di complicanze post-intervento per questa fascia di età; tuttavia è stato anche osservato che la morbidità legata all'intervento si riduce in maniera significativa, raggiungendo gli standard dell'età adulta, se ad operare sono chirurghi esperti in chirurgia della tiroide [9-13].

### *Morbo di Graves-Basedow (MG)*

Il MG è un disordine autoimmune dovuto allo sviluppo di auto-anticorpi stimolanti la tiroide che mimano l'azione del TSH (TSAbs) portando ad uno stato di ipertiroidismo. I principali aspetti clinici sono: gozzo diffuso, segni e sintomi dell'ipertiroidismo e oftalmopatia.

La presentazione clinica nei bambini può essere la stessa degli adulti (perdita di peso, intolleranza al caldo e sudorazione, tachicardia, ipertensione, gozzo e proptosi) ma spesso la diagnosi viene posta con ritardo in quanto i sintomi compaiono in maniera insidiosa e in fase iniziale sono spesso interpretati come comuni disturbi dell'adolescenza (instabilità dell'umore, stanchezza, disturbi del sonno e aumento dell'appetito); i bambini in età scolare vengono segnalati dagli insegnanti o dai genitori per deficit di attenzione e/o iperattività che ne compromette la resa scolastica. Conseguentemente a questo ritardo nella diagnosi l'ipertiroidismo è spesso di grado severo e il quadro biumorale è sempre tipico (T4 e T3 elevati associati alla presenza di TRAbs) e permette una diagnosi certa [14-16].

Il trattamento ideale della GD dovrebbe portare a immediato controllo delle manifestazioni cliniche, ritorno e mantenimento dello stato di eutiroidismo, minime mortalità e morbidità e costi ragionevoli [17]. La scelta del piano terapeutico può essere condizionata da alcuni fattori quali l'età del

paziente, la presenza e la gravità dell'oftalmopatia, le dimensioni della ghiandola, la presenza di sintomi compressivi, l'eventuale estensione mediastinica della tiroide, le controindicazioni all'uso di  $I^{131}$ , la risposta alla terapia precedente e le preferenze personali del paziente [18].

Con rare eccezioni, la terapia di prima scelta alla diagnosi è quella medica con farmaci anti-tiroidei del gruppo delle tionamidi (propiltiouracile-PTU-, metimazolo, carbimazolo) che riducono la sintesi ormonale inibendo la perossidasi e quindi l'organificazione dello iodio e l'accoppiamento delle iodotirosine alla molecola di tireoglobulina; inoltre, ma solo per PTU, si ha l'inibizione della conversione periferica del T4 a T3. Nonostante questo ulteriore effetto benefico, il farmaco di prima scelta è diventato MMI (methimazole, Tapazole®) in seguito alle recenti segnalazioni della forte associazione tra PTU e insufficienza epatica grave e al conseguente inserimento della molecola nel black-box warning da parte della Food and Drug Administration [19]. Poiché la massima risposta si ha solo dopo 4-6 settimane, per avere un controllo immediato sui sintomi (tachicardia, palpitazioni, tremore) si somministrano  $\beta$ -bloccanti (propranololo o atenololo). Il tasso di remissione è stimato tra 21 e 42% in diversi studi [14] e comunque la risposta è minore nei bambini rispetto agli adulti (meno del 30% vs 50%) [20] nonché più bassa in età prepuberale (17%) piuttosto che in età puberale (30%) [21]; le recidive in seguito a terapia discontinua sono del 35-60% [16]. Il problema principale è che non ci sono ancora dati certi per identificare a priori i soggetti che andranno incontro a remissione a lungo termine con la sola terapia medica. Alcuni studi dimostrano che il tasso di remissione è inversamente proporzionale al livello sierico di TSAb e dimensioni del gozzo [22,23]. In ogni caso la maggior parte dei bambini e degli adolescenti con malattia di Graves avrà bisogno della terapia definitiva che può consistere nella radioablazione o nella chirurgia [24].

La terapia con radio-iodio (RAI) per MG è stata introdotta nel 1942 al Massachusetts General Hospital e da allora ha progressivamente soppiantato

la chirurgia negli USA dove attualmente rappresenta la terapia più utilizzata dopo quelle medica [17,25]; è poco costosa e più sicura per pazienti debilitati che non potrebbero affrontare l'intervento chirurgico [25]. Lo I-131 viene somministrato per via orale e la maggior parte del radiofarmaco va a localizzarsi nella tiroide dove emette sia una radiazione  $\gamma$  sia una radiazione  $\beta$  che causa il danno cellulare inducendo rigonfiamento e necrosi cellulare, edema ed infiltrazione leucocitaria e infine fibrosi della ghiandola. Il successo del trattamento è stimato oltre il 95% e con poche complicanze [24]; è però influenzato dalle dimensioni della ghiandola e dai livelli di TSAbs circolanti: la risposta allo I131 è più bassa in pazienti con tiroide molto grande (>80g) (per i quali sarebbe più indicata la tiroidectomia) o se presentano elevati livelli di TSAbs anche se la ghiandola è piccola [26]. Possono essere cause di relativa resistenza allo I131 la terapia antitiroidea prima di quella radiometabolica, lo scarso controllo con la terapia medica, l'oftalmopatia e l'inizio della radioablazione a oltre 12 mesi dalla diagnosi [27]. Un notevole aspetto positivo di questa metodica è che nei bambini è stata descritta una minore incidenza di effetti collaterali acuti quali nausea e dolore al collo di grado lieve che comunque sono autolimitanti e rispondono bene ai FANS [24]. Svantaggi correlati a questa scelta terapeutica riguardano la possibilità di sviluppo o progressione dell'oftalmopatia, cambiamenti funzionali delle ghiandole paratiroidee e il rischio di cancro tiroideo e non tiroideo. Le conseguenze della RAI sull'oftalmopatia sono controverse: alcuni autori non hanno rilevato effetti negativi mentre altri pongono l'accento su peggioramenti e sembra che alti livelli di T3 costituiscano un fattore di rischio per l'aggravamento post-RAI per cui, a scopo preventivo, è utile pre-trattare i pazienti con farmaci antitiroidei; in ogni caso dopo RAI gli ormoni tiroidei e il TSH devono essere monitorati attentamente e la terapia sostitutiva con levotiroxina deve essere iniziata subito per ridurre il rischio di oftalmopatia [26]. In un altro studio la prevenzione è stata fatta con prednisone ma non è una scelta raccomandata per i bambini sia perché l'oftalmopatia è poco frequente e comunque il suo sviluppo è imprevedibile sia perché la

somministrazione prolungata di cortisonici porta a incremento ponderale, immunosoppressione e ritardo di crescita. Per quanto riguarda la funzione delle paratiroidi si può avere ipoparatiroidismo, raro e sempre transitorio, o iperparatiroidismo [27] che è una risposta tipica delle paratiroidi alle radiazioni come documentato nei sopravvissuti all'esplosione atomica giapponese. Ai pazienti sottoposti a radioablazione si raccomanda il dosaggio del calcio sierico ogni 5 anni [26]: l'insorgenza dell'iperparatiroidismo non è immediata e può avvenire anche dopo 20 anni dal trattamento [28]. Anche se la RAI è stata utilizzata con bambini di meno di un anno di età con eccellenti risultati [26], sembra però che il rischio di cancro alla tiroide sia maggiore per i bambini di età inferiore ai 5 anni per i quali è più prudente evitare questa scelta terapeutica; il rischio diminuisce progressivamente con l'aumentare dell'età fino ad azzerarsi intorno ai 20 anni [26,27]. La fonte di questi timori sono gli studi epidemiologici riguardanti l'area di Chernobyl dopo l'incidente nucleare dell'aprile 1986 ma la sicurezza dalla RAI è stata dimostrata in diversi studi [28]. Sono stati descritti solo quattro casi di bambini che hanno sviluppato una neoplasia tiroidea differenziata dopo RAI e tutti erano stati trattati con basse dosi di radiofarmaco: sembra infatti che il rischio di neoplasie tiroidee aumenti indipendentemente dai livelli di irradiazione esterna e quindi non sembra esserci un rischio aumentato per le dosi utilizzate comunemente (fino a 150Gy) [24,26]. Inoltre ulteriori fattori confondenti sono rappresentati dal fatto che l'area di Chernobyl fosse a deficienza iodica (inducente quindi un'aumentata captazione dello ione radioattivo) ed il fatto che nell'incidente siano stati liberati molti altri radionuclidi, situazione che impedisce di quantificare il danno del solo I131 [29]. I pazienti con storia di MG trattato con RAI hanno quindi una probabilità maggiore di sviluppare un carcinoma della tiroide, ma trattandosi quasi esclusivamente di carcinoma papillare, la prognosi è alla fine ottima e l'exitus rarissimo, pur restando soggetti che necessitano di follow-up annuale [26]. Altri organi in cui I131 si accumula sono le ghiandole salivari, lo stomaco e la vescica ed è stato recentemente documentato un rischio di cancro superiore rispetto alla

popolazione generale nei pazienti sottoposti a terapia radiometabolica post-tiroidectomia [30]. Per quanto riguarda le gonadi, nella prole di pazienti trattati non si è documentata un'incidenza di anomalie congenite diversa rispetto alla popolazione generale [26,27]. In conclusione la RAI risulta essere una metodica sicura ed efficiente nel MG in età pediatrica.

La chirurgia è la “storica” terapia definitiva per GD e il maggiore pioniere della metodica fu Kocker, Professore di Chirurgia a Berna che con la sua tecnica di tiroidectomia descritta utilizzando una “dissezione capsulare” riuscì a ridurre la mortalità dell'intervento dal 13% degli ultimi anni dell'800 a meno dell'1% e per questi risultati rivoluzionari vinse il Premio Nobel per la Medicina nel 1909 [31]. I sostenitori della RAI come terapia definitiva per GD riconoscono che si ha una più rapida remissione dell'ipertiroidismo con la chirurgia, mentre con la RAI sono necessari diversi mesi; purtuttavia la chirurgia è associata a complicanze del tutto assenti con la RAI come l'ipocalcemia postoperatoria (fino al 40%), il sanguinamento (2%) e la paralisi transitoria del nervo ricorrente (2%) e, a lungo termine, l'ipoparatiroidismo definitivo (1%) ed il danno permanente al nervo ricorrente (2%) [24]. Nei bambini inoltre per la tiroidectomia è stata documentata una maggiore incidenza di complicanze post-chirurgiche rispetto agli adulti [32]. Infine, anche se non si menzionano mai, alla chirurgia sono associati ulteriori svantaggi meno evidenti ma estremamente importanti nel soggetto pediatrico: le cicatrici permanenti che adolescenti e giovani adulti inevitabilmente cercano di nascondere specialmente se complicate da un cheloide che necessita di trattamento successivo; il “discomfort” postoperatorio (dolore, fastidio associato deglutizione, alla conversazione specialmente sui toni alti, ecc) e la perdita di giornate scolastiche, nonché la necessità di riposo dalle attività ricreative e sportive; anche i costi della chirurgia risultano a breve termine maggiori rispetto alle altre metodiche di trattamento (circa 7000 dollari complessivi per ogni tiroidectomia) [24]. Il fattore predittivo più importante per ottenere un risultato ottimale dalla tiroidectomia è l'esperienza del team chirurgico: una maggiore esperienza del chirurgo è associata a un

minor numero di complicanze e a minori costi. Dagli ultimi studi è stato anche dimostrato che il chirurgo pediatra non è essenziale quanto un chirurgo esperto in chirurgia della tiroide [9-12].

Il trattamento chirurgico risulterebbe più indicato nei bambini di età inferiore ai 5 anni e/o con una tiroide del peso >80g: nei primi perché è stato documentato una maggior rischio di cancro se radio esposti, nei secondi per una bassa risposta allo I-131 in presenza di una ghiandola di così grandi dimensioni [26]. La chirurgia in questi casi permette una risoluzione rapida e definitiva della tireotossicosi, senza gli effetti collaterali ed i rischi correlati all'esposizione alle radiazioni ed alla terapia con farmaci antitiroidei [25]. Inoltre, un ulteriore e significativo vantaggio della chirurgia è quello di impedire la progressione dell'oftalmopatia, che invece peggiora nel 15% dei pazienti trattati con RAI [18,33,34].

Dal punto di vista anestesilogico, i pazienti dovrebbero essere resi eutiroidi prima dell'intervento con farmaci antitiroidei di sintesi, eventualmente associati a  $\beta$ -bloccanti, al fine di prevenire una eventuale crisi tireotossica, complicanza rara ma potenzialmente mortale [25,35]. A due settimane dall'intervento sembra utile la somministrazione di soluzione di Lugol per diminuire la vascolarizzazione della ghiandola [36] che ha maggior tendenza al sanguinamento sia intraoperatorio che postoperatorio.

I tipi di intervento indicati sono la tiroidectomia quasi totale o totale, mentre la subtotali è stata completamente abbandonata in quanto associata ad un numero di recidive inaccettabile, dovute al residuo tiroideo macroscopico lasciato in situ [17,33]; dal momento che i bambini sono più predisposti alla recidiva, la raccomandazione attuale è quella di lasciare in situ un residuo del peso massimo di 2g circa [37].

Il tasso di remissione del MG dopo l'intervento di tiroidectomia è sovrapponibile a quello della RAI ad alte dosi: la chirurgia è un intervento sicuramente definitivo ma gravato da una pur minima morbidità e dalla

necessità della terapia ormonale sostitutiva, mentre la RAI è un'opzione sicuramente meno invasiva, ma gravata anch'essa da rischi a medio e lungo termine (ricidiva di malattia, sterilità, patologia neoplastica secondaria all'esposizione alle radiazioni) [37].

### *Patologia nodulare benigna*

Come per gli adulti, in presenza di uno o più noduli tiroidei non iperfunzionanti, i piccoli pazienti possono essere semplicemente sottoposti a periodico follow-up. In presenza invece di sintomi di tipo compressivo (disfagia, o dispnea) è indicato l'intervento chirurgico: tiroidectomia quasi totale o totale in caso di gozzo multinodulare, lobectomia in caso di nodulo isolato [65].

L'incidenza di un gozzo nodulare tossico (c.d. "adenoma di Plummer") in età pediatrica è così bassa che non è possibile fare stime epidemiologiche [67]. In caso di adenomi tossici solitari l'intervento di scelta è rappresentato dalla lobectomia (o istmectomia se l'adenoma è nell'istmo, eventualità molto rara); lobectomia subtotale o nodulectomia non sono consigliate perché si associano ad alta incidenza di recidive. Come per il MG, anche questi pazienti devono essere resi eutiroidei prima dell'intervento.

Per quanto riguarda la MIVAT (Mini-Invasive Video-Assisted Thyroidectomy), benché numerosi studi abbiano dimostrato la sicurezza della metodica per gli adulti, sono stati pubblicati solo 2 studi per l'età pediatrica ed entrambi dimostrano la sicurezza della metodica attenendosi strettamente ai criteri di inclusione: volume della tiroide inferiore ai 30 ml, assenza di linfadenopatia, di tiroidite e precedente trattamento chirurgico. Bisogna inoltre escludere PTC ad alto o medio rischio e pazienti con CMT [67,68].

*Carcinoma tiroideo differenziato non-midollare (CTD).*

I carcinomi tiroidei rappresentano lo 0,5% di tutti i tumori, il 5% di tutti i tumori della tiroide [40] e circa il 9% di tutti i tumori dell'infanzia [41]. I carcinomi indifferenziati sono estremamente rari nella popolazione pediatrica e nella maggior parte dei casi si tratta quindi di carcinomi ben differenziati (CTD) [42].

I noduli della tiroide non sono comuni in età pediatrica (1,5% o meno) ma qualora vengano diagnosticati non devono mai essere sottovalutati in quanto, a differenza degli adulti, sono più frequentemente di natura maligna [38,39]. In presenza di un nodulo tiroideo è pertanto obbligatorio valutarne l'indicazione chirurgica dopo un adeguato iter diagnostico sia per evitare un approccio chirurgico laddove non sia necessario che per indicare una corretta estensione dell'intervento quando questo risulti indicato. L'iter diagnostico prevede sostanzialmente l'ecografia, quasi sempre con associato agoaspirato del nodulo (FNAC) che permette spesso una diagnosi definitiva sulla natura della lesione; l'agoaspirato è relativamente poco usato nei bambini perché richiede maggiori attenzioni per le dimensioni ridotte del collo e anestesia o sedazione, ma andrebbe comunque sempre indicato [42].

È interessante notare che i CTD dei bambini si associano a morbilità marcatamente maggiore rispetto ai carcinomi di altri organi (solo i melanomi maligni hanno un simile impatto) [43]: si presentano in stadio più avanzato, con notevole estensione loco-regionale, linfadenopatia cervicale (40-60%) [41] e metastasi polmonari (9-30%) [40,41,44,45]; in meno di un terzo dei casi sono confinati alla ghiandola [40] e la multifocalità è più comune che negli adulti (40%). È curioso che nonostante l'aggressività alla presentazione la prognosi sia comunque eccellente (mortalità 1-2% [46]). Per questa apparente contraddizione sarebbe forse più opportuno considerare i CTD infantili come un sottotipo distinto e con proprie indicazioni terapeutiche. In questo senso gli



studi di biologia molecolare hanno ottenuto importanti risultati: ad esempio l'evidenza dell'iperpressione della pompa sodio-iodio (NIS) pare sia una delle cause che rende queste neoplasie più responsive alla RAI rispetto a quelle degli adulti condizionandone positivamente la prognosi [41,45]. Ciononostante nei soggetti pediatrici è descritta una maggiore incidenza di recidiva della malattia che può essere anche dovuta alla maggiore aspettativa di vita [32,41,47]. La chirurgia è ovviamente l'approccio di prima scelta per i CTD [42] ma il dibattito è ancora aperto per quanto riguarda l'estensione della resezione: alcuni ritengono sia necessario un trattamento di tipo aggressivo, rappresentato dalla tiroidectomia quasi-totale o totale (associata o meno a svuotamento linfonodale del compartimento centrale) seguita da RAI [38,40,44-48], altri invece sono favorevoli ad un approccio più conservativo. Gli Autori che propugnano un approccio più conservativo motivano la loro scelta prendendo in esame i pazienti giovani con CTD piccolo e unilaterale che viene ragionevolmente considerato a basso rischio e per i quali si può optare per una chirurgia meno estesa che si associa a minori complicanze, eccellente prognosi a lungo termine, bassa incidenza di recidive (5%) comunque trattabili chirurgicamente in un secondo tempo. Per contro indubbi vantaggi della tiroidectomia totale sono: minima incidenza di recidiva e quindi la possibilità di evitare un re-intervento chirurgico che si associa a maggiori complicanze rispetto al primo, possibilità di utilizzare I-131 in maniera più efficace ed a dosi minori, oltre che sul letto tiroideo anche su eventuali metastasi polmonari e nel follow-up [45,47,49]. Dal momento che i CTD in età pediatrica si presentano in maniera generalmente aggressiva, rientrando nei casi considerati "ad alto rischio" [1,49]) l'indicazione chirurgica ricade sulla tiroidectomia totale (con eventuale linfadenectomia) seguita da RAI come prima scelta, seguendo in pratica quelle che sono le indicazioni nell'adulto[45,47,49]. Anche l'eventuale estensione della dissezione linfonodale è stata oggetto di discussione. Come si è già detto, le metastasi linfonodali dei CTD sono molto comuni negli adulti (20-50%, anche se il tumore è piccolo e confinato alla ghiandola [8]) e ancor di più in età pediatrica

ed è risaputo che una linfadenopatia estesa si associa a maggior recidiva di malattia, se non anche di mortalità (dato controverso) [8,46]. I linfonodi più frequentemente sede di metastasi nel CTD sono quelli centrali (livello VI): prelaringei (“linfonodo delfico”), pretracheali e paratracheali, più frequentemente ipsilateralmente ma spesso anche controlateralmente; meno frequentemente quelli laterocervicali omolaterali al tumore primitivo; raramente i laterocervicali controlaterali ed i mediastinici superiori [3,6,50]. Se c'è evidenza di coinvolgimento linfonodale pre- o intraoperatoriamente non ci sono dubbi sulla necessità di eseguire lo svuotamento linfonodale, ma il dubbio rimane sui casi in cui l'ecografia preoperatoria non metta in evidenza alcun linfonodo patologico o sospetto [8,51]. Rimane quindi ancora aperta la questione sulla necessità della linfadenectomia profilattica del compartimento centrale [52]. Purtroppo la morbidità è più alta dopo tiroidectomia totale con dissezione linfonodale centrale [51] ma un notevole vantaggio è la prevenzione delle recidive di malattia [51,52] che richiederebbero un reintervento gravato da un rischio ancora più alto di complicanze dovute al tessuto cicatriziale locale e all'alterata anatomia [53,54]. Ulteriore vantaggio della linfadenectomia profilattica è quello di permettere una precisa stadiazione consentendo un completamento del trattamento con radioterapia in circa il 30% dei pazienti per i quali inizialmente il tumore era stato considerato T1N0 [8].

### *Carcinoma Midollare della tiroide (CMT)*

Il CMT deriva dalle cellule C produttrici calcitonina. È una forma di tumore tiroideo più aggressivo rispetto a quello papillare o follicolare (CTD), dal momento che non risponde alla terapia con I-131. È raro e rappresenta il 5% di tutti i tumori della tiroide [55]; è ereditario nel 20% dei casi, a trasmissione autosomica dominante con alta penetranza variabile a seconda

della variante allelica e ha esordio sempre più precoce nelle successive generazioni [13,56,57]. Il CMT ereditario fa parte di due sindromi genetiche: le Multiple Endocrine Neoplasia tipo 2 (MEN 2A e MEN 2B) e Familial Medullary Thyroid Carcinoma (FMTC). La MEN 2A si presenta clinicamente con CMT (100%) multicentrico e spesso bilaterale, feocromocitoma mono- o bilaterale (50%) ed iperparatiroidismo (10-30%) per iperplasia o adenoma paratiroideo; la malattia di Hirschsprung (HSCR) ed il Lichen cutaneo amiloidosico sono due varianti non comuni associate a MEN 2A, sono rare ed hanno specifiche mutazioni dell'oncogene RET [58]. La MEN 2B ha una presentazione simile alla precedente ma differisce per CMT più precoce, frequentemente rilevato durante l'infanzia, a decorso più aggressivo e prognosi peggiore, neuromi mucosi di labbra e lingua, "bumby lips", ganglioneuromatosi del tratto gastro-intestinale ed anomalie scheletriche (habitus marfanoide, pectus excavatum); invece le paratiroidi non sono mai coinvolte [58]. I pazienti con FCMT invece presentano solo il carcinoma midollare. La terapia chirurgica del CMT prevede la tiroidectomia totale associata sempre allo svuotamento dei linfonodi del compartimento centrale. Uno svuotamento linfonodale più esteso viene eseguito in caso di evidenza preoperatoria di linfonodi sospetti o metastatici. L'indicazione chirurgica per i portatori delle mutazioni dell'oncogene RET viene posta in base a diversi parametri nei diversi centri di riferimento: si esegue una tiroidectomia a scopo "profilattico" (in assenza del CMT) nel caso della chirurgia diretta sul codon mutato, in base al tipo di mutazione diagnosticata (l'età dell'intervento viene decisa in base alla mutazione evidenziata, stratificata come ad alto, medio e basso rischio di comparsa del tumore), mentre si esegue una tiroidectomia a scopo non necessariamente profilattico (quindi il CMT può già essere presente nella ghiandola rimossa, ma ad uno stadio iniziale) se l'intervento viene eseguito nel momento in cui, al follow-up, il test di stimolo col calcio diventa positivo, ma sempre in presenza di una calcitonina basale normale [60-64]. Entrambi gli approcci sono razionali ed hanno i loro vantaggi: nella tiroidectomia eseguita sulla base della mutazione riscontrata la chirurgia viene

eseguita sempre in assenza di malattia tumorale, ma risulta inevitabilmente gravata da maggiore morbidità, mentre se la tiroidectomia viene eseguita in presenza di una calcitonina stimolata positiva l'intervento viene procrastinato ad un'età in cui le complicanze possono essere significativamente minori e sovrapponibili a quelle della popolazione adulta. Inoltre, se lo svuotamento dei linfonodi del compartimento centrale (che aumenta di per sé stesso la morbidità) potrebbe ragionevolmente essere evitato nel primo caso, non è attualmente evitabile nel secondo [55].

## **Pazienti e Metodi**

Da Gennaio 2002 a Dicembre 2010, 253 pazienti pediatriche (non oltre i 18 anni di età) con patologie tiroidee sono stati sottoposti ad intervento chirurgico presso il Dipartimento di Chirurgia dell'Università di Pisa. L'età media dei pazienti era 15.1 anni (range tra 5-18) e il rapporto M:F 51/202. Nessuno dei pazienti aveva una storia di precedente irradiazione al collo o pregresso intervento chirurgico cervicale.

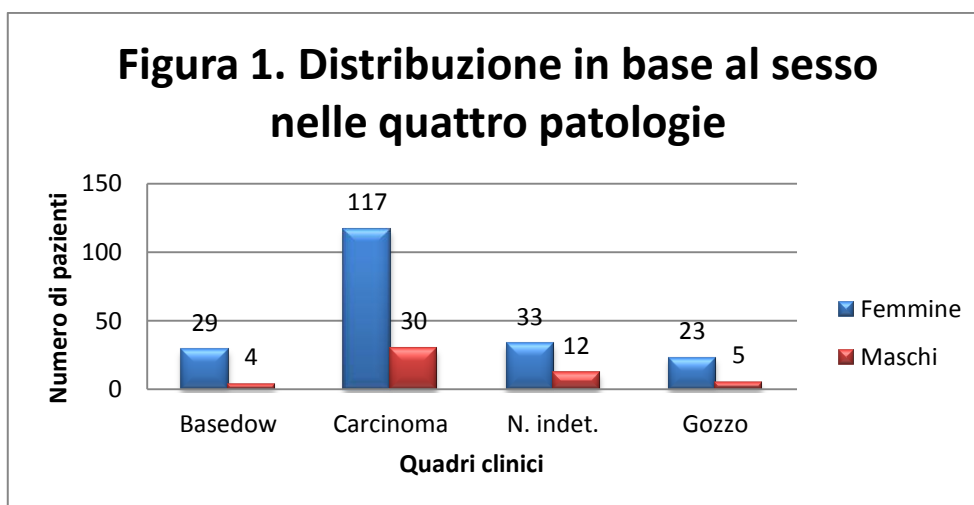
La diagnosi preoperatoria comprendeva CTD – papillare, follicolare e midollare - in 147 casi (58.1%), MG in 33 casi (13.0%), nodulo a citologia indeterminata in 45 casi (17.8%) e gozzo nodulare in 28 casi (11.1%).

Il tipo di intervento chirurgico è stato deciso sulla base della diagnosi preoperatoria: in caso di CTD è stata effettuata tiroidectomia totale senza dissezione linfonodale in 75 casi che invece è stata eseguita in 72 casi in seguito ad evidenza preoperatoria (tramite ecografia e/o FNAC) di coinvolgimento linfonodale, in accordo con le linee-guida ETA (European Thyroid Association); 45 pazienti con un nodulo a citologia indeterminata hanno subito tiroidectomia totale o quasi totale; 33 pazienti con malattia di Graves sono stati sottoposti a tiroidectomia totale o quasi totale; sono state eseguite 28 lobectomie nei pazienti con gozzo nodulare singolo.

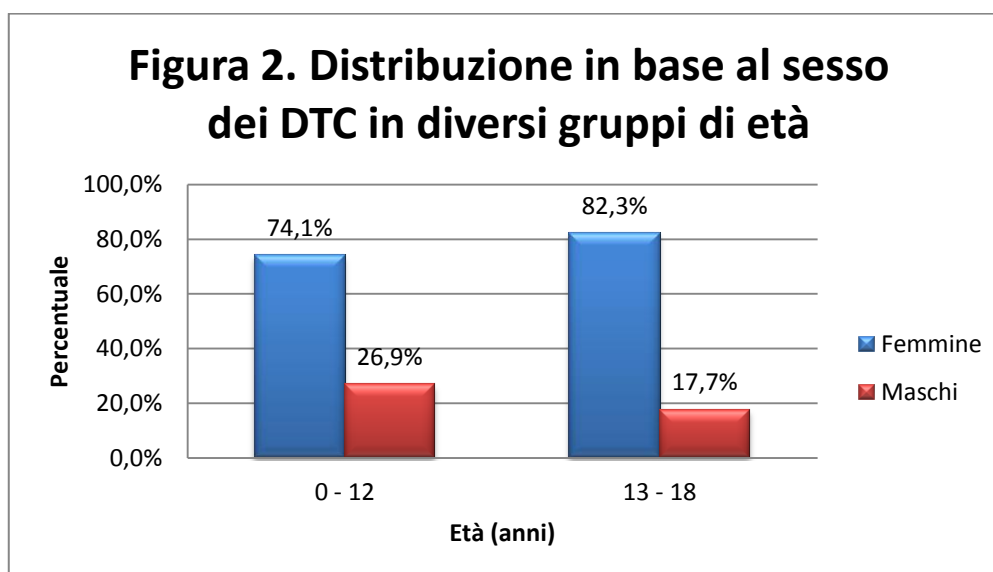
I dati sono stati raccolti dall'archivio e dal database abbiamo estratto ed analizzato i seguenti parametri: sesso, età, tipo di trattamento chirurgico, diagnosi istologica, dimensioni del tumore, infiltrazione della capsula del tumore, infiltrazione della capsula tiroidea, multifocalità, bilateralità, metastasi linfonodali e stadio TNM. Questi dati sono stati analizzati retrospettivamente nel tentativo di stabilire le indicazioni al trattamento chirurgico nei pazienti pediatriche.

## Risultati

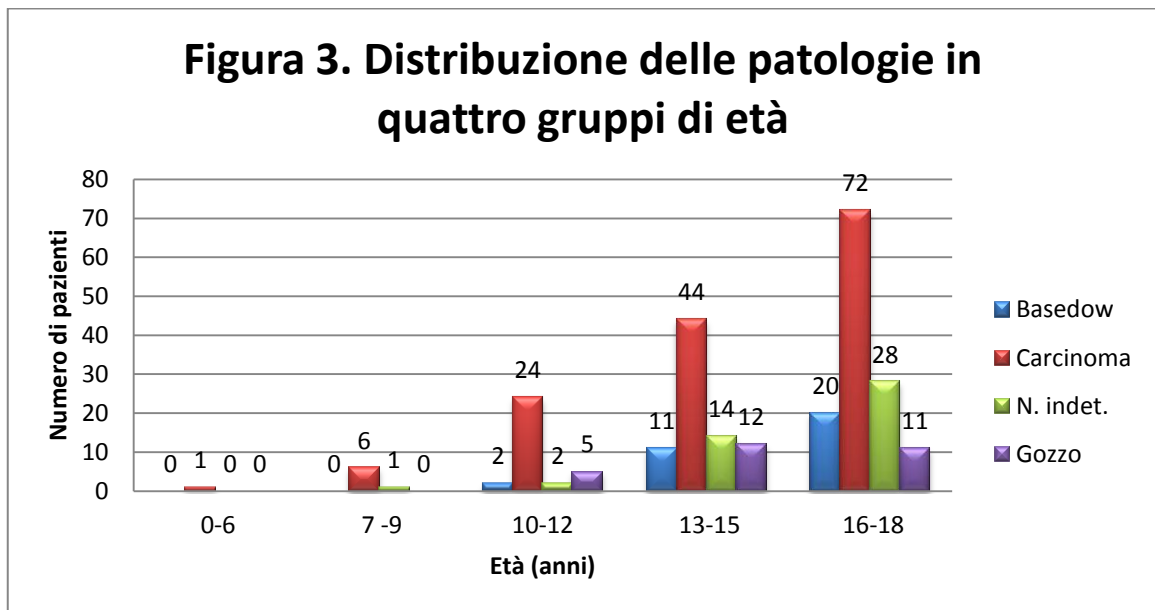
Sesso: è evidente una netta predominanza del sesso femminile (Figura 1).



Anche suddividendo ulteriormente i pazienti CTD in sottogruppi in base all'età, si nota che è comunque il sesso femminile ad essere prevalentemente interessato: nel gruppo 0-12 anni sono femmine il 74.1% e nel gruppo di adolescenti 13-18 lo sono l'82.3% (Figura 2).



Età: i risultati mostrano un progressivo aumento della necessità dell'intervento chirurgico all'aumentare dell'età (Figura 3).



Morbidity: lesioni al nervo laringeo inferiore (ricorrente) si sono verificate in 5 casi (2%): in 4 casi (1.6%) è stata monolaterale ed in 1 solo caso (0.4%) bilaterale. L'ipocalcemia è stata invece la più frequente complicanza postoperatoria: si è verificata in 52 pazienti (20.6%). 15 di questi pazienti hanno accusato sintomi quali formicolii o parestesie, mentre gli altri 37 erano del tutto asintomatici e la carenza è stata identificata tramite gli esami di laboratorio di routine. A tutti questi pazienti è stato somministrato calcio supplementare per via orale. La maggior parte dei pazienti ha sospeso il trattamento sostitutivo entro i primi 3 mesi dall'intervento, ma in 14 casi (5.5%) l'ipoparatiroidismo è risultato definitivo.

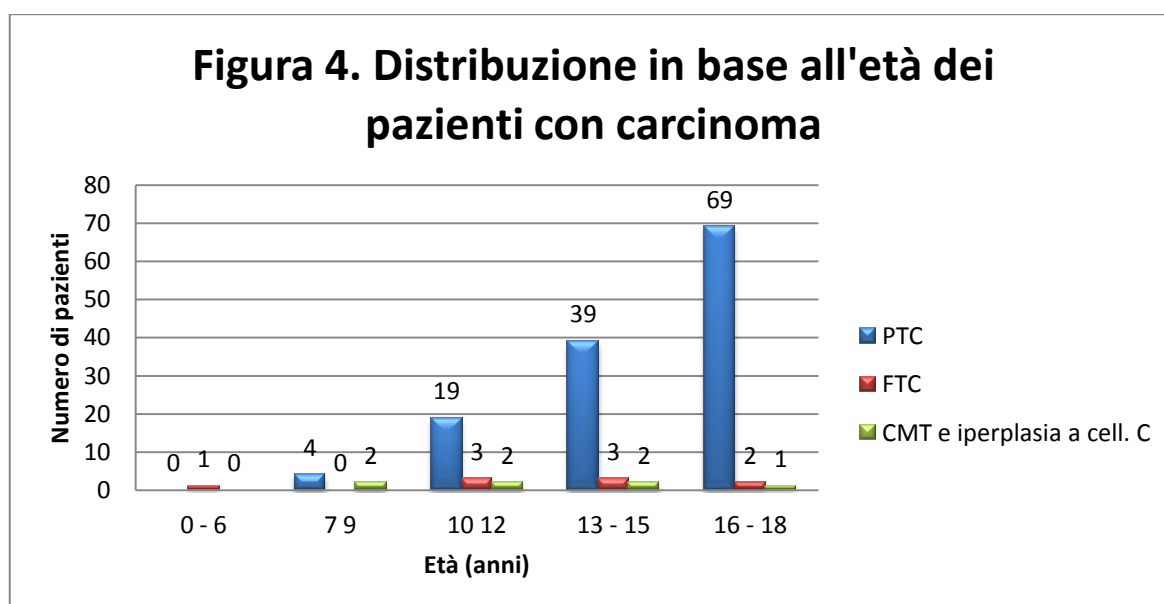
Diagnosi istologica definitiva: in tutti i pazienti la diagnosi preoperatoria è stata confermata, tranne che per un paziente CMT per il quale la diagnosi istologica definitiva è stata di iperplasia delle cellule C. In particolare, un carcinoma papillare (CPT) è stato diagnosticato in 131 casi (89.1%), un follicolare in 9 (6.1%), ed una CMT in 6 casi (4.8%).

Sono stati rilevati sei sottotipi di PTC: in 71 casi variante classica (CV, 54.2%), 42 casi di variante follicolare (FV, 32.1%), 9 casi della variante sclerosante diffusa (DS, 6.9%), 6 casi di variante a cellule alte (TCV, 4.6%), 2 casi di variante scarsamente differenziata (PDV, 1.5%) e 1 caso di variante solida (SV, 0.7%).

**TABELLA 1 – Caratteristiche dei carcinomi.**

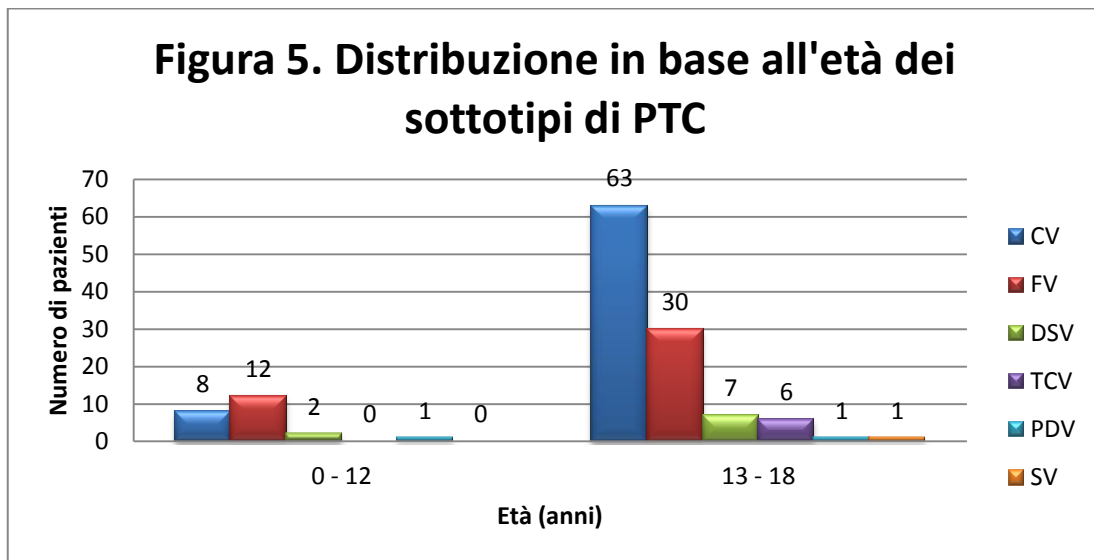
Carcinoma	Dimensioni (cm)	Invasione capsula tumorale	Invasione capsula tiroidea	Multifocalità	Bilateralità	Metastasi linfonodali
<b>PTC</b>	2.2	103/131(78.6%)	59/131(45.0%)	58/131(44.3%)	42/131(32.1%)	55/131(42.0%)
<i>CV</i>	2.1	60/71(84.5%)	35/71(49.3%)	33/71(46.5%)	23/71(32.4%)	34/71(47.9%)
<i>FV</i>	2.1	25/42(59.5%)	9/42(21.4%)	10/42(23.8%)	6/42(14.3%)	9/42(21.4%)
<i>DSV</i>	4.2	9/9(100%)	9/9(100%)	9/9(100%)	9/9(100%)	8/9(88.9%)
<i>TCV</i>	1.8	6/6(100%)	3/6(50%)	4/6(66.7%)	3/6(59%)	2/6(33.3%)
<i>PDV</i>	2.7	2/2(100%)	2/2(100%)	½(50%)	0	½(50%)
<i>SV</i>	0.4	1/1(100%)	1/1(100%)	1/1(100%)	1/1(100%)	1/1(100%)
<b>FTC</b>	3.3	9/9(100%)	0	0	0	0
<b>CMT</b>	0.8	4/6(66.7%)	0	3/6(50%)	3/6(50%)	1/6(16.7%)

Si è inoltre osservato un aumento progressivo nell'incidenza del PTC nei diversi gruppi di età (Figura 4).



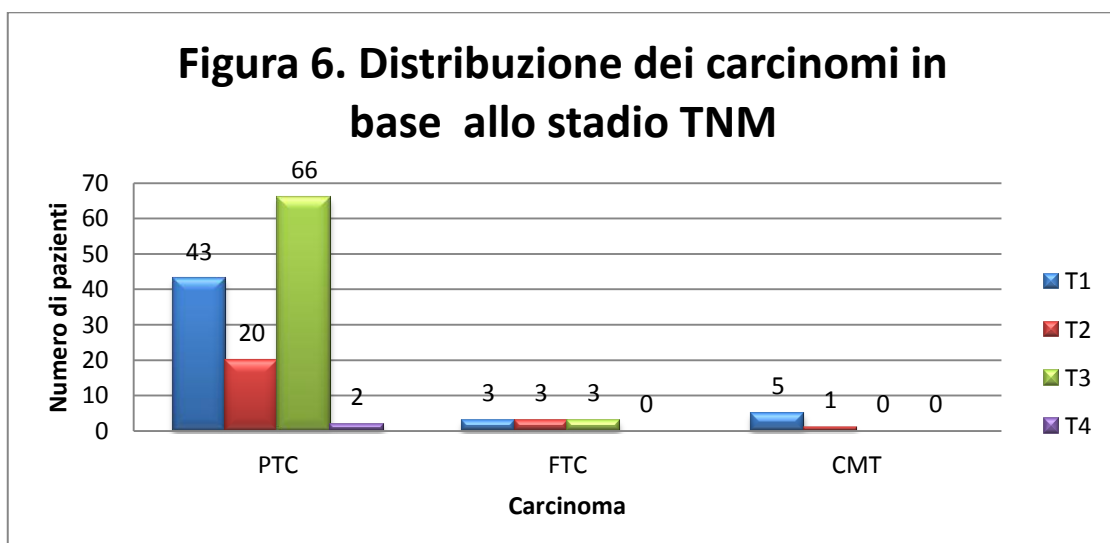


La figura 5 mostra la distribuzione in base all'età dei diversi sottotipi di PTC.

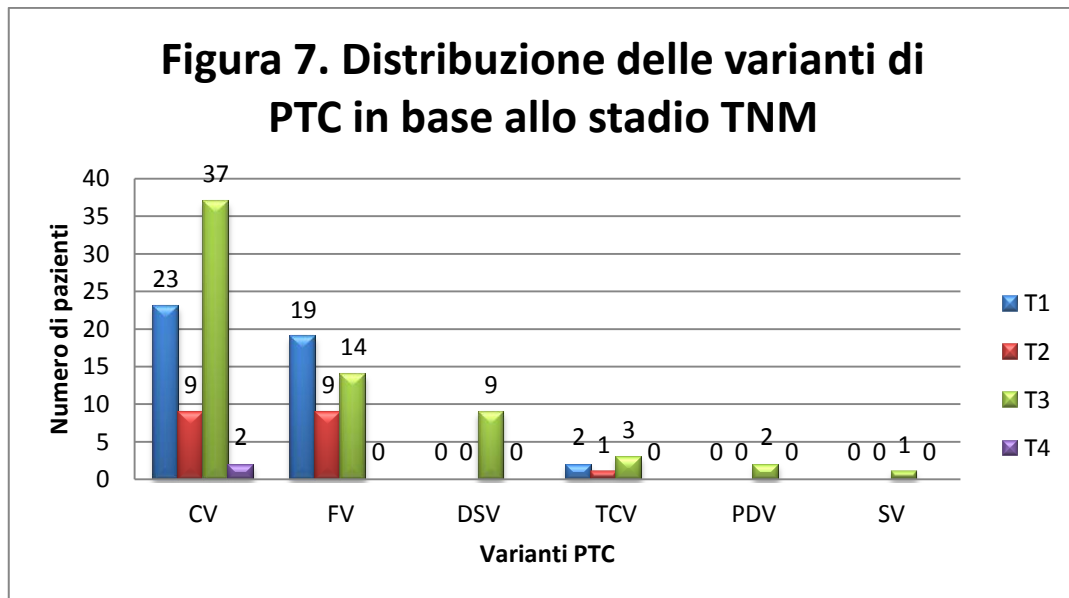


Caratteristiche del tumore: le dimensioni medie dei vari tipi di tumore sono di 2.2 cm per i PTC, 3.3 cm per i FTC e 0.8 cm per i CMT. 78.6% dei PTC, 100% dei FTC e 66.7% presentavano infiltrazione della capsula tumorale mentre la capsula tiroidea era infiltrata solo nel 45% dei PTC. Metastasi linfonodali sono state rilevate nel 42.0% dei PTC, 0.0% dei FTC e 16.7% dei CMT (Tabella 1).

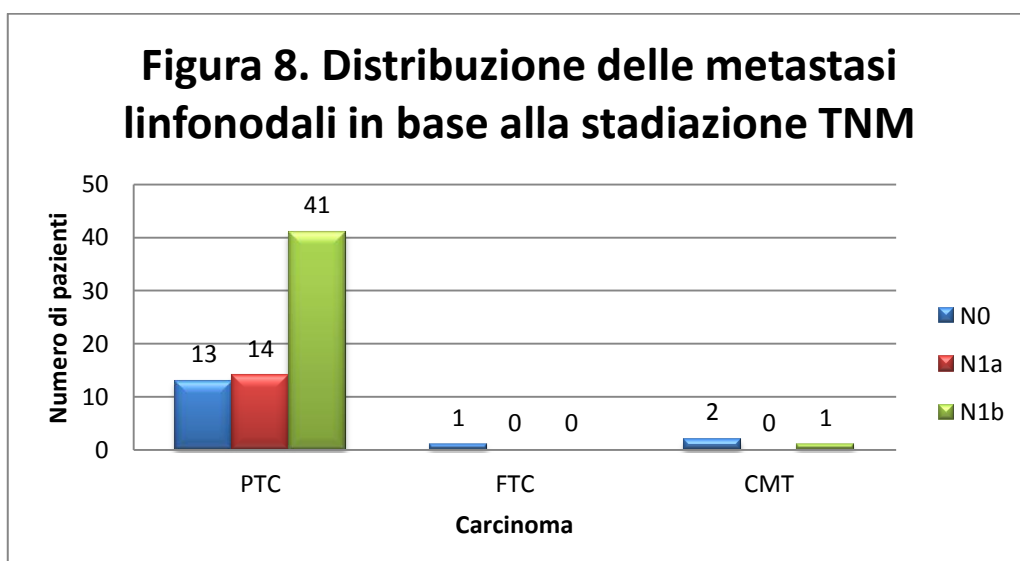
Stadiazione: il diverso stadio TNM dei pazienti affetti da CTD è mostrato in figura 6.



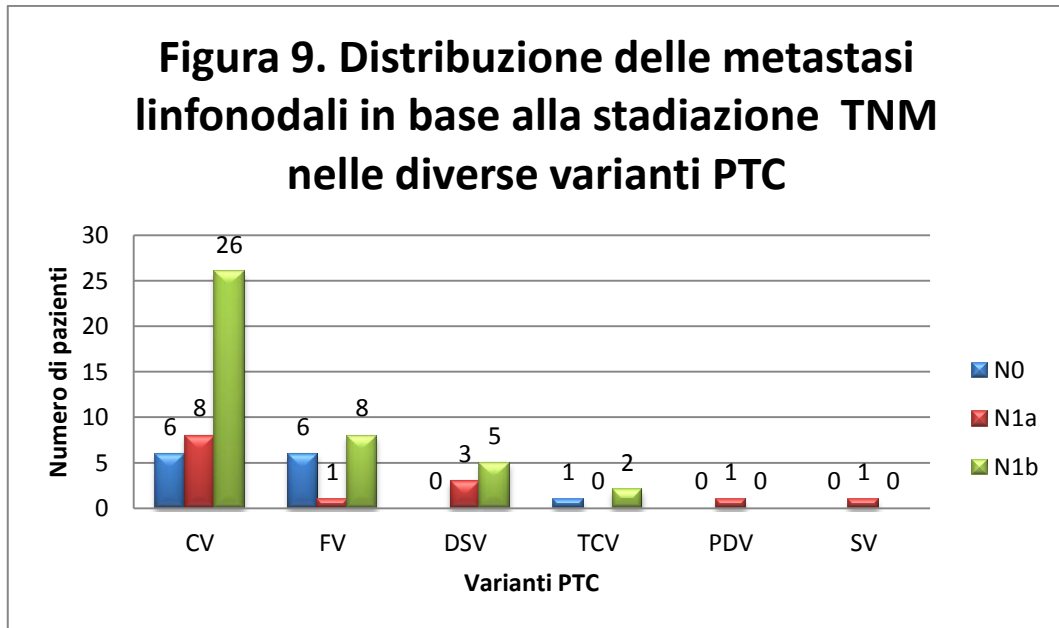
Tra le varianti di PTC, CV (variante colonnare) si presenta nella maggior parte dei casi in stadio T3 (37/71, 52.1%) e T4 (2/71, 2.8%). Tenendo conto del numero di casi, DSV e FV hanno rispettivamente la proporzione di stadio T3 più alta (9/9 ovvero il 100%) e più bassa (14/42, 33.3%). Anche PDV e SV si presentano in stadio T3 nel 100% dei casi (Figura 7).



PTC hanno la più alta frequenza di metastasi linfonodali (55/131, 42.0%) rispetto agli FTC (0.0%) e gli CMT (16.7%). In tutto sono stati osservati metastasi linfonodali mono- o bilaterali nel 31.3% (41/ 131) dei casi di PTC. Nella sola coorte dei pazienti PTC si è rilevato il 98.2% (55/56) di metastasi linfonodali (Figura 8).



La distribuzione delle metastasi linfonodali in base alle differenti varianti di PTC è mostrata in Figura 9. In generale si osserva la maggior tendenza nella diffusione delle metastasi ai linfonodi laterocervicali: CV è in stadio N1b in  $26/40=65\%$  vs N1a  $8/40=2\%$ . FV ha la più bassa tendenza alle metastasi linfonodali ( $9/15=6\%$ ) mentre DSV la più alta ( $8/8=100\%$ ).



## Discussione

È difficile determinare l'esatta incidenza delle malattie della tiroide in età pediatrica poiché gli studi pubblicati in letteratura inquadrano nel particolare le diverse condizioni patologiche. Questo studio ha quindi come scopo principale quello di analizzare quelle che sono le diverse indicazioni all'intervento chirurgico di tiroidectomia in questa fascia di età. Il MG o il gozzo nodulare sintomatico sono rappresentate nella nostra casistica in percentuale minore, dal momento che i carcinomi da soli rappresentano oltre la metà dei pazienti e le malattie non neoplastiche rappresentano meno di un quarto dei casi. Abbiamo quindi focalizzato di seguito l'attenzione sulla malattia oncologica tiroidea, responsabile del maggior numero di tiroidectomie

Analizzando i nostri dati, si rende subito evidente la significativa predominanza del sesso femminile che riflette sia la casistica dell'età adulta sia i dati epidemiologici riportati in letteratura per l'età pediatrica. Inoltre, l'incidenza dell'intervento chirurgico aumenta all'aumentare dell'età, essendo rari gli interventi in età prescolare ed inesistenti quelli in età neonatale. Questo dato apparentemente potrebbe riflettere (con un significativo *bias* dovuto al fatto che il nostro centro non è un riferimento per la chirurgia pediatrica) l'attuale tendenza del nostro centro a ritardare l'intervento chirurgico di tiroidectomia nei pazienti portatori di malattie familiari non particolarmente aggressive (MEN2 nelle sue mutazioni più comuni), ma può essere anche "inquinato" dalla mancanza di soggetti portatori di MEN 2B (la variante più aggressiva in assoluto, che richiederebbe un intervento molto precoce) nella nostra casistica.

Se analizziamo per prima la patologia non oncologica, notiamo che il MG è risultato la principale patologia benigna che ha richiesto l'intervento chirurgico. Nei pazienti di età inferiore ai 18 anni questa malattia rappresenta

il 10-15% delle malattie tiroidee [16], predilige il sesso femminile, colpito 4-5 volte di più rispetto a quello maschile [14], e l'incidenza aumenta all'aumentare dell'età raggiungendo il picco durante l'adolescenza [14]: il MG giovanile infatti colpisce perlopiù bambine tra gli 11 e i 15 anni mentre non è comune al di sotto dei 5 anni di età [17].

I risultati di questo studio sono in perfetto accordo con i dati epidemiologici: il MG ha rappresentato il 13% di tutti i pazienti sottoposti all'intervento chirurgico, tutti rientravano nel gruppo di età 10-18 anni, e l'88% è di sesso femminile. Le alternative terapeutiche per il MG sono tre: medica, radiometabolica o chirurgica. Quale di queste rappresenti la scelta ottimale è ancora oggetto di controversie e ogni Paese segue un trend diverso [17,25]. Con rare eccezioni, al momento della diagnosi la terapia di prima scelta è quella medica con farmaci anti-tiroidei del gruppo delle tionamidi. Anche in questo caso tutti i 33 pazienti affetti da MG avevano fatto terapia medica per un periodo variabile da 6 mesi a 3 anni. Il tasso di remissione è stimato tra 21 e 42% in diversi studi [14] e comunque la risposta è minore nei bambini rispetto agli adulti (meno del 30% vs 50%) [20] nonché più bassa in età prepuberale (17%) rispetto all'età puberale (30%) [21]; le recidive in seguito a terapia discontinua sono del 35-60% [16]. Tra i nostri pazienti, nel 50% dei casi si è avuta recidiva dopo un periodo di remissione mentre l'altro 50% non ha mai raggiunto la remissione dalla malattia, e la terapia chirurgica ha rappresentato la prima scelta terapeutica. L'alta percentuale di fallimento terapeutico può essere dovuta alla bassa compliance alla terapia medica, agli effetti collaterali della stessa ed alla maggiore aggressività della patologia alla diagnosi [70]. Nei casi in cui la terapia medica non è in grado di controllare l'attività della malattia, la scelta di una terapia definitiva si pone tra quella chirurgica o radiometabolica. Attualmente ci sono controversie riguardo la durata e la definizione di successo della terapia farmacologica. Raza, Hindmarsh e Brook reputano adeguato un ciclo terapeutico della durata di 12-18 mesi [15]. Altri Autori hanno riportato una percentuale di remissione

maggiore se la terapia medica viene prolungata: in particolare Barrio e al. hanno notato nei loro pazienti una recidiva del 100% dopo 2 anni di terapia medica mentre, prolungando ulteriormente la terapia di 3 anni, hanno ottenuto il 40% di remissioni a lungo termine e una minore percentuale di recidiva (30%) [70]. Bisogna anche tener conto del fatto che una terapia prolungata con farmaci antitiroidei per il MG è associata, secondo alcuni, ad un maggior rischio di lesioni maligne [45]. A nostro avviso è giusto discutere il rapporto rischio-beneficio tra la scelta di un'attesa vigile o la decisione di affrontare la terapia definitiva con la famiglia dei pazienti durante le visite di controllo [16]. In ogni caso, la scelta di una terapia definitiva (chirurgica o radiometabolica) verrà posta in una percentuale significativa di bambini ed adolescenti con MG [24]. Nella nostra casistica, ad esempio, nessuno dei bambini era stato precedentemente sottoposto a radioterapia con I<sup>131</sup> ed i genitori hanno optato per la scelta chirurgica per evitare gli effetti collaterali della terapia medica e della terapia con radioiodio.

L'incidenza di noduli della tiroide nei bambini è stimata intorno a 1-1,5% sulla base dell'esame obiettivo; sono più a rischio i soggetti di sesso femminile, in età puberale, con familiarità per malattie della tiroide e anamnesi positiva per terapie mediche steroideo- o endocrino-correlate. Anche nella nostra serie, i pazienti portatori di nodulo sono per la maggior parte di sesso femminile (192/150, 78.1%) e in età puberale tra i 13 e i 18 anni (158/92, 82.3%).

Nell'ambito dei noduli tiroidei isolati, quando andiamo a selezionare i CTD, si nota che nella nostra serie nel gruppo  $\leq 12$  anni (74.1%, n=27) prevale il sesso femminile anche se in misura minore rispetto al gruppo di adolescenti (82.3%, n=113), e che anche questo dato rispecchia fedelmente quanto riportato in letteratura, ovvero che la predominanza femminile è meno evidente per i bambini al di sotto degli 11 anni rispetto ad adulti e adolescenti [71,72].

L'analisi dei risultati della chirurgia conferma anche che l'intervento chirurgico è un'opzione terapeutica non solo accettabile, ma decisamente sicura nell'ambito di un team esperto in chirurgia tiroidea dell'adulto (chirurghi, anestesisti e infermieri), anche in assenza di chirurghi ad estrazione pediatrica. L'ipocalcemia post-operatoria si è presentata in 37 su 147 pazienti con carcinoma (25.17%), in 8 su 33 (24.24%) pazienti con MG ed in 7 su 45 (14.89%) con adenoma o nodulo tiroideo isolato e sottoposti a tiroidectomia totale; tutti i pazienti con ipocalcemia (sia biochimica che clinicamente evidente) sono stati trattati con calcio e vitamina D per via orale con conseguente normalizzazione della calcemia e sospensione della terapia. Le paralisi ai nervi laringei sono state unilaterali in 4 casi (1,6%) e bilaterali in 1 solo caso (0,4%), tutti in pazienti affetti da CTD. Questi risultati confermano che l'incidenza di complicanze risulta bassa e sovrapponibile ai risultati ottenuti dalla chirurgia dell'adulto, con una netta predominanza di complicanze nei pazienti sottoposti ad intervento per patologia neoplastica.

Quando andiamo ad analizzare i risultati riguardanti l'epidemiologia dei vari istotipi di carcinoma si conferma che il più frequente è il PTC (89.1%) seguito da FTC (6.1%) e dal CMT (4.8%). Confrontando alcune caratteristiche di presentazione dei carcinomi tra gli istotipi ne emerge un quadro simile a quello osservato negli adulti: i pazienti con FTC sono quelli che si presentano col tumore di maggiori dimensioni, mentre l'infiltrazione della capsula tumorale, la multifocalità, la bilateralità e la presenza di metastasi linfonodali sono osservati maggiormente nei PTC. Questi risultati potrebbero essere stati influenzati da due fattori: il limitato numero di casi di FTC e CMT (solo 9 e 6, rispettivamente, contro i 131 PTC) ed il fatto che tutti i pazienti con carcinoma midollare sono stati operati in seguito allo screening genetico, e quindi ad uno stadio iniziale di malattia o addirittura a scopo profilattico.

Il PTC è il tipo di carcinoma più comune e negli ultimi venti anni ne sono state descritte diverse varianti; il problema principale è che gli anatomo-

patologi non sono d'accordo nella descrizione dei vari sottotipi e non esistono ancora criteri universali di classificazione [73]. Nella nostra serie, analizzando i referti istologici definitivi, abbiamo suddiviso gli istotipi in 6 varianti: classica (CV), follicolare (FV), sclerosante diffusa (DSV), a cellule alte (TCV), solida (SV) e poco differenziata (PDV). L'importanza nel definire le varianti di PTC consiste nel fatto che per ognuna è diversa l'aggressività e la prognosi, ma la maggior parte della letteratura riguarda gli adulti mentre per la popolazione pediatrica è stato pubblicato molto poco.

Negli adulti il sottotipo più frequente di PTC dopo CV è FV [74,75]. Rispetto a CV, FV dimostra più spesso caratteristiche di benignità all'ecografia e minori caratteristiche di malignità (invasione capsulare e diffusione extratiroidea) all'esame istologico [75]. I nostri risultati mostrano caratteristiche simili: le CV e FV rappresentano rispettivamente il 54.2% ed il 32.1% di tutti i casi; FV mostra minori caratteristiche di malignità rispetto alle altre varianti (masse tumorali più piccole, minor incidenza di infiltrazione della capsula tumorale e tiroidea, multifocalità, bilateralità e metastasi linfonodali).

La variante DSV è relativamente rara e costituisce lo 0.74% tra i PTC nella popolazione adulta [76]; in uno studio invece è risultato essere la più frequente variante in pazienti di età inferiore ai 20 anni [77], mentre, come si è visto, la nostra casistica riflette quella degli adulti ed i DSV sono risultati abbastanza rari (0.068%, 9 su 131) tra tutti i PTC, terzi in frequenza dopo CV ed FV. Caratteristiche di questa variante sono: presentazione nei pazienti più giovani, dimensioni maggiori del tumore primitivo e alta incidenza di metastasi linfonodali [73,76-79]. Nonostante la maggiore aggressività, la prognosi sembra essere migliore rispetto a CV [76]; un altro studio riguardante la popolazione adulta ha dimostrato una maggiore frequenza di multifocalità, bilateralità ed estensione extratiroidea rispetto a CV e in particolare prognosi peggiore rispetto ai pazienti con CV a basso rischio e invece simile ai pazienti



con CV ad alto rischio [78]. Nella nostra serie l'incidenza dei DSV sembra relativamente alta (6.1%, 9 su 147) e questo risultato potrebbe essere dovuto al numero relativamente piccolo di casi ma anche alla mancanza di criteri assoluti per stabilire la diagnosi di DSV. Questa variante nella nostra serie è risultata tra tutte quella con caratteristiche di aggressività maggiori: il più grande diametro del tumore primitivo e la più alta incidenza di invasione della capsula tumorale (100%), infiltrazione della capsula tiroidea, multifocalità, bilateralità e coinvolgimento linfonodale.

La TCV è un'altra forma aggressiva di PTC. Uno studio fatto su un'ampia coorte di pazienti dimostra che TCV rappresenta l'8.3% dei PTC ed è più aggressiva della forma classica in quanto si fa diagnosi in uno stadio avanzato per cui si osservano caratteristiche clinico-patologiche associate a prognosi peggiore [79]. I pazienti con TCV hanno età più avanzata, masse voluminose e il decorso è più aggressivo rispetto alle altre varianti PTC [79,81-84]; alcuni chirurghi pensano che la diagnosi istologica di TCV non abbia relazione alcuna con la recidiva o la mortalità [80,83] mentre altri pensano che questo istotipo rappresenti di per sé un significativo fattore prognostico negativo [84]. Dai nostri risultati emerge che TCV rappresenta il 4.6% di tutti i PTC e mostra una maggiore incidenza di infiltrazione della capsula tumorale, multifocalità, bilateralità ma bassa tendenza per le metastasi linfonodali rispetto alla variante classica.

Analizzando la distribuzione dello stadio (utilizzando il sistema TNM che è il più usato attualmente) si nota che i CTD dei bambini si presentano perlopiù allo stadio T3 o T4. Approfondendo ulteriormente si nota come solo circa il 10% dei PTC è stato catalogato come T3 perché di diametro superiore ai 4 cm mentre per l'altro 40.6% lo stadio avanzato è dovuto all'infiltrazione extratiroidea di tessuti molli, muscoli, laringe, trachea, esofago, nervo ricorrente o vasi. Ciò conferma il fatto che nei pazienti pediatrici i CTD hanno una presentazione più aggressiva rispetto alla popolazione adulta. In

particolare possiamo notare che la variante classica è quella con la più alta percentuale di casi in stadio T3 o T4. Se però consideriamo ogni variante una coorte a sé stante notiamo che DSV si presenta in stadio T3 nel 100% dei casi (9 su 9) mentre FV ha la più bassa incidenza di stadio T3 (14/42, 33.3%).

In questo studio, in ben 52% dei pazienti con PTC c'era il sospetto di coinvolgimento linfonodale dall'esame preoperatorio ecografico, citologico (FNAC) o entrambi; per questa ragione tutti i pazienti con evidenza o sospetto di metastasi linfonodale hanno subito uno svuotamento linfonodale insieme alla tiroidectomia. L'esame istologico definitivo ha confermato la presenza di metastasi nell'80% dei casi. Tra i pazienti sottoposti a svuotamento linfonodale, il 74.5% presentava il coinvolgimento di almeno un compartimento latero-cervicale e questo suggerisce che i CTD pediatrici possano avere una maggiore tendenza a metastatizzare ai linfonodi laterali del collo piuttosto che a quelli centrali, come invece accade negli adulti. Ciò è particolarmente evidente per la CV che in 26 casi su 40 si presenta ad uno stadio N1b (latero-cervicali) rispetto agli 8 casi che si presentano con metastasi solo a livello del livello VI ovvero ai linfonodi pretracheali, paratracheali e prelaringei (stadio N1a). Anche sulla base del parametro N, la DSV risulta la più aggressiva, con una maggior evidenza di metastasi linfonodali; la FV risulta, al contrario, quella con l'incidenza più bassa.

Nel nostro studio sono anche emersi un piccolo numero di pazienti con FTC o CMT per i quali, proprio perché pochi, non è possibile fare delle valutazioni di carattere generale. È comunque difficile non notare che i CMT sono quelli più piccoli, con minori caratteristiche di aggressività, presentazione in stadio precoce e rara estensione linfonodale di malattia. Il CMT è generalmente descritto come aggressivo e con prognosi peggiore rispetto a quello di derivazione dalle cellule follicolari. Nella nostra serie è evidente che il tumore è stato scoperto ad uno stadio precoce e ciò è dovuto ai test eseguiti di routine nei pazienti adulti affetti da patologia tiroidea: il

dosaggio routinario della calcitonina, associato ad eventuale test di stimolo e dallo screening genetico eseguito in caso di sospetta MEN. La presenza di un test di questo tipo positivo permette di identificare precocemente la progenie portatrice della mutazione genetica e quindi di eseguire una tiroidectomia a scopo profilattico o ad uno stadio di malattia iniziale. Questi pazienti hanno in genere una prognosi ottima per quello che riguarda la patologia neoplastica della tiroide.

## CONCLUSIONI

Le principali indicazioni alla tiroidectomia nel paziente pediatrico (<18 anni) sono rappresentate dalla patologia neoplastica maligna (CTD 58.1%), dal MG (17.8%) e dalla patologia nodulare tiroidea (14.1%), in ordine di frequenza.

Il nostro reparto è un centro di riferimento terziario per la chirurgia della tiroide, ma non lo è per la chirurgia pediatrica; ciononostante i risultati ottenuti dall'intervento chirurgico di tiroidectomia in questa fascia di età risultano assolutamente sovrapponibili a quelli della popolazione adulta, quando l'*outcome* dell'intervento venga stratificato per diagnosi preoperatoria. I nostri risultati confermano quindi la necessità che un paziente pediatrico, per ottenere un trattamento ottimale, debba essere sottoposto a chirurgia in un centro esperto in chirurgia tiroidea.

Per quanto riguarda invece l'incidenza delle diverse patologie ad indicazione chirurgica, i nostri risultati confermano i dati riportati in letteratura, specialmente per quello che riguarda la distribuzione del CTD, che risulta sovrapponibile a quella dell'adulto. L'istotipo più frequente è il PTC (89.7%) oltre che quello con maggiori caratteristiche di aggressività (invasione della capsula tiroidea, multifocalità e interessamento linfonodale alla diagnosi); a differenza degli adulti, i linfonodi più frequentemente coinvolti sono quelli laterocervicali (74.5%) e non quelli del compartimento centrale (25.5%). Anche la distribuzione dei sottotipi di PTC riflette quella della popolazione adulta: la variante più frequente è CV (54.2%), DSV quella più aggressiva (invasione della capsula tumorale 100%, invasione capsula tiroidea 100%, multifocale 100%, bilaterale 100%) mentre FV, seconda in frequenza (32.1%) e con caratteristiche sovrapponibili a CV, quella meno aggressiva.

## Bibliografia

1. R. UDELSMAN, R. BENNET DARNALL. *Thyroid cancer surgery*. Rev Endocr Metab Disord. 2000 Apr;1(3):155-163.
2. E.L. MAZZAFERRI. *A vision for the surgical management of Papillary Thyroid Carcinoma: extensive lymph node compartmental dissections and selective use of radioiodine*. J Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr;94(4):1086-1088.
3. S.E. CARTY, D.S. COOPER, G.M. DOHERTY, Q-Y DUH, RT KLOOS, S.J. MANDEL, G.W. RANDOLPH, B.C. STARCK, D.L. STEWARD, D.L. TERRIS, G.B. THOMPSON, R.P. TUFANO, R.M. TUTTLE, R. UDELSMAN. *Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer*. Thyroid. 2009 Nov;19(11):1153-1158.
4. D.S. COOPER, R.P. TUFANO. *Prophylactic central neck dissection in differentiated thyroid cancer: a procedure in search of an indication*. Thyroid. 2012 Apr;22(4):341-3.
5. P. MICCOLI, M.N. MINUTO, C. UGOLINI, E. MOLINARO, F. BASOLO, P. BERTI, A. PINCHERA, R. ELISEI. *Clinically unpredictable prognostic factors in the outcome of medullary thyroid cancer*. Endocr Relat Cancer. 2007 Dec;14(4):1099-105.
6. A. MACHENS, R. HINZE, O. THOMUSCH, H. DRALLE. *Pattern of Nodal Metastasis for Primary and Reoperative Thyroid Cancer*. World J. Surg. 2002 Jan;26(1):22–28.

7. D.M. HARTL, S. LEBoulLEUX, A. AL GHUZLAN, E. BAUDUN, L. CHAMI, M. SCHLUMBERGER, J.P. TRAVAGLI. *Optimization of staging of the neck with prophylactic central and lateral neck dissection for papillary thyroid carcinoma.* Ann Surg. 2012 Apr;255(4):777-83.
8. S. BONNET, D. HARTL, S. LEBoulLEUX, E. BAUDIN, J.D. LUMBROSO, A.A. GHUZLAN, L. CHAMI, M. SCHLUMBERGER, J.P. TRAVAGLI. *Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment.* J Clin Endocrinol Metab. 2009 Apr;94(4):1162-1167.
9. C.C. SOLORZANO, J.A. SOSA, S.C. LECHNER, J.I. LEW, S.A. ROMAN. *Endocrine surgery: where are we today? A national survey of young endocrine surgeons.* Surgery. 2010 Apr;147(4):536-41.
10. A.I. STAVRAKIS, P.H.G. ITUARTE, C.Y. KO, M.W. YEH. *Surgeon volume as a predictor of outcomes in inpatient and outpatient endocrine surgery.* Surgery. 2007 Dec;142(6):887-99.
11. J.A. SOSA, C.T. TUGGLE, T.S. WANG, D.C. THOMAS, L. BOUDOURAKIS, S. RIVKEES, S.A. ROMAN. *Clinical and economic outcome of thyroid and parathyroid surgery in children.* J Clin Endocrinol Metab. 2008 Aug;93(8):3058-3065.
12. C.T. TUGGLE, A.R. SANZIANA, T.S. WANG, L. BOUDOURAKIS, D.C. THOMAS, R. UDELSMAN, J.A. SOSA. *Pediatric endocrine surgery: who is operating on our children?* Surgery. 2008 Dec;144(6):869-77.

13. G.L. FELDMAN, M.W. EDMONDS, P.J. AINSWORTH, I. SCHUFFENECKER, G.M. LENOIR, A.W. SAXE, G.B. TALPOS, J. ROBERSON, N. PETRUCCELLI, C.E. JACKSON. *Variable expressivity of familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) due to a RET V804M (GTG→ATG) mutation*. Surgery. 2000 Jan;128(1):93-98.
14. PIK-SHUN CHENG. *Treatment choices of childhood Graves' Disease*. The Hong-Kong Medical Diary. 2008 Apr;13(4):12-14.
15. J. RAZA, P.C. HINDMARSH, C.G. BROOK. *Thyrotoxicosis in children: thirty years' experience*. Acta Paediatr. 1999 Sep;88(9):937-41.
16. A.J. BAUER. *Approach to the pediatric patient with Graves' disease: when is definitive therapy warranted?* J Clin Endocrinol Metab. 2011 Mar;96(3):580-8.
17. O. ALSANEA, O.H. CLARK. *Treatment of Graves' disease: the advantages of surgery*. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000 Jun;29(2):321-37.
18. E.A. MITTENDORF, C.R. MC HENRY. *Thyroidectomy for selected patients with thyrotoxicosis*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2001 Jan;127(1):61-5.
19. S.A. RIVKEES. *63 years and 715 days to the "boxed warning": unmasking of the propylthiouracil problem*. Int J Pediatr Endocrinol. 2010; 2010: 658267.
20. F. KAGUELIDOU, C. ALBERTI, M. CASTANET, M.A. GUITTENY, P. CZERNICHOW, J. LÉGER. *French Childhood Graves' Disease*

- Study Group. Predictors of autoimmune hyperthyroidism relapse in children after discontinuation of antithyroid drug treatment. J Clin Endocrinol Metab. 2008 Oct;93(10):3817-26.*
21. D.I. SHULMAN, I. MUHAR, E.V. JORGENSEN, F.B. DIAMOND, B.B. BERCU, A.W. ROOT. *Autoimmune hyperthyroidism in prepubertal children and adolescents: comparison of clinical and biochemical features at diagnosis and responses to medical therapy. Thyroid. 1997 Oct;7(5):755-60.*
22. M. WASNIEWSKA, A. CORRIAS, M. SALERNO, F. LOMBARDO, T. AVERSA, A. MUSSA, D. CAPALBO, F. DE LUCA, M. VALENZISE. *Outcomes of children with hashitoxicosis. Horm Res Paediatr. 2012 Jan;77(1):36-40.*
23. N.S. GLASER, D.M. STYNE. *Predictors of early remission of hyperthyroidism in children. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jun;82(6):1719-26.*
24. S.A. RIVKEES, C. DINAUER. *An optimal treatment for Pediatric Graves' Disease is Radioiodine. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Mar;92(3):797-800.*
25. M.S. BOGER, N.D. PERRIER. *Advantages and disadvantages of surgical therapy and optimal extent of thyroidectomy for the treatment of hyperthyroidism. Surg Clin North Am. 2004 Jun;84(3):849-74.*
26. S.A. RIVKEES, C. SKLAR, M. FREEMARK. *The management of Graves' Disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab. 1998 Nov;83(11):3767-3776.*



27. S. MC CORMARCK, D.M. MITCHELL, M. WOO, L.L. LEVITSKY, D.S. ROSS, M. MISRA. *Radioactive iodine for hyperthyroidism in children and adolescents: referral rate and response to treatment*. Clin Endocrinol (Oxf). 2009 Dec;71(6):884-91.
28. C.H. READ, M.J. TANSEY, J. MENDA. *A 36 retrospective analysis of the efficacy and safety of radioactive iodine in treating young Graves' patients*. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Sep;89(9):4229-4233.
29. J. D. BOICE. *Thyroid disease 60 years after Hiroshima and 20 years after Chernobyl*. JAMA. 2006 Mar;295(9):1060-1062.
30. N.G. IYER, L.G. MORRIS, R.M. TUTTLE, A.R. SHAHA, I. GANLY. *Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy*. Cancer. 2011 Oct 1;117(19):4439-46.
31. L. DELBRIDGE. *Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique*. ANZ J. Surg. 2003 Sep;73(9):761-768.
32. E.L. MAZZAFERRI, R.T. KLOOS. *Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer*. J Clin Endocrinol Metab 2001;86(4):1447-1463.
33. P. MICCOLI, P. VITTI, T. RAGO, P. IACCONI, L. BARTALENA, F. BOGAZZI, E. FIORE, R. VALERIANO, L. CHIOVATO, R. ROCCHI, A. PINCHERA. *Surgical treatment of Graves' Disease: subtotal or total thyroidectomy?* Surgery. 1996 Dec;120(6):1020-25.
34. A.J. LOWERY, M.J. KERIN. *Graves' ophthalmopathy: the case for thyroid surgery*. Surgeon. 2009 Oct;7(5):290-96.

35. R.W. LANGLEY, H.B. BURCH. *Perioperative management of the thyrotoxic patient*. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003 Jun;32(2):519-34.
36. G.L. ANSALDO, F. PRETOLESI, E. VARALDO, C. MEOLA, M. MINUTO, G. BORGONOVO, L.E. DERCHI, G.C. TORRE. *Doppler evaluation of intrathyroid arterial resistance during preoperative treatment with Lugol's iodide solution in patients with diffuse toxic goiter*. *J Am Coll Surg*. 2000 Dec;191(6):607-12.
37. J. A. LEE, MELVIN M. GRUMBACH, O.H. CLARK. *The optimal treatment for pediatric Graves' disease in surgery*. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):801-3.
38. M. NIEDZIELA. *Pathogenesis, diagnosis and management of thyroid nodules in children*. *Endocr Relat Cancer*. 2006 Jun;13(2):427-53.
39. L. BERNSTEIN, J.G. GURNEY. *Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms*. In *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Cancer Statistics Branch, National Cancer Institute, Bethesda.
40. DEVENDRA A. CHAUKAR, VENKATESH RANGARAJAN, NARENDRA NAIR, ANIL K DCUZ, MANDAR S NADKARNI, PRATHMESH S PAI, RAJESH C MISTRY. *Pediatric thyroid cancer*. *Journal of Surgical Oncology*. 2005 Nov;92(2):130-133.
41. B. JARZAB, D. HANDKIEWICZ-JUNAK H. *Differentiated thyroid cancer in children and adults: same or distinct disease?* *Hormones (Athens)*. 2007 Jul-Sep;6(3):200-9.

42. I. ARDA, S. YILDIRIM, B. DEMIRHAN, S. FIRAT. *Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules*. Arch Dis Child. 2001 Oct;85(4):313–317.
43. P. MICCOLI, M.N. MINUTO, C. UGOLINI, E. PANICUCCI, M. MASSI, P. BERTI, F. BASOLO. *Papillary thyroid cancer: pathological parameters as prognostic factors in different classes of age*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2008 Feb;138(2):200-3.
44. D. DZEPINA. *Surgical and pathological characteristics of papillary thyroid cancer in children and adolescents*. Int J Pediatr. 2012;2012:125389. Epub 2011 Nov 17.
45. A.M. SAMUEL, B. RAJASHEKHARRAO, D.H. SHAH. *Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer*. J Nucl Med. 1998 Sep;39(9):1531-36.
46. M. LUSTER, M. LASSMANN, L.S. FREUDENBERG, C. REINERS. *Thyroid cancer in childhood: Management strategy, including dosimetry and long-term results*. Hormones (Athens). 2007 Oct-Dec; 6(4):269-278.
47. D. HANDKIEWICZ-JUNAC, J. WLOCH, J. ROSKOSZ, J. KRAJEWSKA, L. POMORSKI, A. KUKULSKA, A. PROKURAT, Z. WYGODA, B. JARZAB. *Total Thyroidectomy and Adjuvant Radioiodine Treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer*. J Nucl Med. 2007 Jun; 48(6):879-888.

48. K.D. NEWMAN, T. BLACK, G. HELLER, R.G. AZIZKHAN, G.W. HOLCOMB, C. SKLAR, V. VLAMIS, G.M. HAASE, M.P. LA QUAGLIA. *Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group*. *Ann Surg*. 1998 Apr; 227 (4): 533–541.
49. R. UDELSMAN, A.R. SHAHA. *Is total thyroidectomy the best possible surgical management for well-differentiated thyroid cancer?* *The Lancet Oncology*. 2005 Jul;6(7):529 - 531.
50. O. GIMM, F.W. RATH, H. DRALLE. *Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma*. *British J Surg*. 1998 Feb; 85(2):252-254.
51. J.A. PEREIRA, J. JIMENO, J. MIQUEL, M. IGLESIAS, A. MUNNÉ, J.J. SANCHO, A. SITGES-SERRA. *Nodal yield, morbidity and recurrence after central neck dissection for papillary thyroid carcinoma*. *Surgery*. 2005 Jun;138(6):1095-1101.
52. E.L. MAZZAFERRI, G.M. DOHERTY, D.L. STEWARD. *The pros and cons of prophylactic central compartment lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma*. *Thyroid*. 2009 Jul;19(7):683-689.
53. M. SHINDO, A. STERN. *Total thyroidectomy with and without selective central compartment dissection. A comparison of complication rates*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Jun;136(6):584-587.
54. Y. GILES, H. BOZTEPE, T. TERZIOĞLU, S. TEZELMAN. *The advantage of total thyroidectomy to avoid reoperation for incidental*

- thyroid cancer in multinodular goiter.* Arch Surg. 2004 Feb;139(2):179-182.
55. R.S. SIPPEL, M. KUNNIMALAIYAAN, H. CHEN. *Current management of medullary thyroid cancer.* The Oncologist. 2008 May;13(5):359-547.
56. M.A. KOUVARAKI, S.E. SHAPIRO, N.D., G.J. COTE, R.F. GAGEL, A.O. HOFF, S.I. SHERMAN, J.E. LEE, D.B. EVANS. *RET proto-oncogene: a review and update of Genotype-Phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors.* Thyroid. 2005 Jun;15(6):531-544.
57. S.W. MOORE, J. APPFELSTAEDT, M.G. ZAAHL. *Familial medullary carcinoma prevention, risk evaluation, and RET in children of families with MEN2.* J Pediatr Surg. 2007 Feb;42(2):326-332.
58. A. BÜTTER, J. GAGNÉ, A. AL-JAZAERI, M.A. EMRAN, C. DEAL, D. ST-VIL. *Prophylactic thyroidectomy in pediatric carriers of multiple endocrine neoplasia type 2A or familial medullary thyroid carcinoma: mutation in C620 is associated with Hirschsprung's disease.* J Pediatr Surg. 2007 Jan;42(1):203-206.
59. N. WOHLK, H. SCHWEIZER, Z. ERLIC, K.W. SCHMID, M.R.C. PATH, M.K. WALZ, F. RAUE, H.P.H. NEUMANN. *Multiple Endocrine Neoplasia type 2.* Best Pract Rese Clin Endocrinol Metab. 2010 Jun;24(3):371-387.
60. L.W. VAN HEURN, C. SCHAAP, G. SIE, A.A. HAAGEN, W.J. GEVER, G. FRELING, H-K. VAN AMSTEL, E. HEINEMAN. *Predicting DNA testing for Multiple Endocrine Neoplasia 2: a*

*therapeutic challenge of prophylactic thyroidectomy in very young children.* J Pediatr Surg. 1999 Apr;34(4):568-571.

61. F. PACINI, C. ROMEI, P. MICCOLI, R. ELISEI, E. MOLINARO, F. MANCUSI, P. IACCONI, F. BASOLO, E. MARTINO, A. PINCHERA. *Early treatment of hereditary medullary thyroid carcinoma after attribution of multiple endocrine neoplasia type 2 gene carrier status by screening for ret gene mutations.* Surgery. 1995 Jun;118(6):1031-1035.
62. J.M. RODRÍGUEZ GONZÁLEZ, M.D. BALSALOBRE, F. POMARES, N.M. TORREGROSA, A. RÍOS, P. CARBONELL, G. GLOWER, J. SOLA, J. TÉBAR, P. PARRILLA. *Prophylactic thyroidectomy in MEN 2A syndrome: experience in a single center.* J Am Coll Surg. 2002 Aug; 195(2):159-165.
63. T. KAH RAMAN, J.W.B. DE GROOT, C. ROUWE, R.M.W. HOFSTRA, TH.P. LINKS, R.H. SIJMONS, J.TH.M. PLUKKER. *Acceptable age for prophylactic surgery in children with multiple endocrine neoplasia type 2a.* Eur J Surg Oncol. 2003 May;29(4):331-335.
64. O. HEIZMANN, F-M. HEACKER, U. ZUMSTEG, B. MÜLLER, M. OBERHOLZER, D. OERTLI. *Presymptomatic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia 2a.* Eur J Surg Oncol. 2006 Feb;32(1):98-102.
65. P. BALICE, G. THENTZ. *Goitre et nodules thyroïdiens chez l'enfant et l'adolescent.* Revue Médicale Suisse. 2007 Apr;3(107):981-985.

66. N.S. GLASER, D. STYNE. *Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study.* Pediatrics. 2008 Mar;121(3):481-488.
67. C. SPINELLI, G. DONATINI, P. BERTI, G. MATERAZZI, S. COSTANZO, P. MICCOLI. *Minimally invasive video-assisted thyroidectomy in pediatric patients.* J Pediatr Surg. 2008;43(7):1259-1261.
68. J. DUREL, E. KLUKA, R.R. WALVEKAR. *Minimally invasive video-assisted thyroidectomy of benign solitary thyroid nodules in pediatric patients.* The Ochsner Journal. 2011 Summer;11(2):128-131.
69. J. WITTE, P.E. GORETZKI, H.D. RÖHER. *Surgery for Graves disease in childhood and adolescence.* Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1997; 105 Suppl 4:58-60.
70. R. BARRIO, M. LÓPEZ-CAPAPÉ, I. MARTINEZ-BADÁS, A. CARRILLO, J.C. MORENO, M. ALONSO. *Graves' disease in children and adolescents: response to long-term treatment.* Acta Paediatr. 2005 Nov;94(11):1583-9.
71. H.R. HARAC, E.D. WILLIAMS. *Childhood thyroid cancer in England and Wales.* Br J Cancer. 1995 Sep;72(3):777-83.
72. D. ZIMMERMEN. *Thyroid tumors.* In: Lifshitz F, editor. Pediatric endocrinology. New York: Marcel Dekker; 2003. PP. 407-20.
73. R.V. LLOYD, D. BUEHLER, E. KHANAFSHAR. *Papillary Thyroid Carcinoma Variants.* Head and Neck Pathol. 2011 Mar;5(1):51-56.

74. A.R. KHAN, S.A. ABU-ESHY. *Variants of papillary carcinoma of the thyroid: experience at Asir Central Hospital*. J. R. Coll.Surg. 1998 Feb;43(1):20-25.
75. D. ODZEMIR, R. ERSOY, N. CUHACI, D. ARPACI, E.P. ERSOY, B. KORUKLOUGLU, G. GULER, B. CAKIR. *Classical and follicular variant papillary thyroid carcinoma: comparison of clinical, ultrasonographical, cytological, and histopathological features in 444 patients*. Endocr Pathol. 2011 Jun;22(2):58-65.
76. S-M. CHOW, J.K.C. CHAN, S.C.K. LAW, D.L.C. TANG, C-M. HO, W-Y. CHEUNG, I.S.M. WONG, W-H. LAU. *Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma – clinical features and outcome*. Eur J Surg Oncol. 2003 Jun;29(5):446-449.
77. J.S. KOO, S. HONG, C.S. PARK. *Diffuse sclerosing variant is a major subtype of papillary thyroid carcinoma in the young*. Thyroid. 2009 Nov;19(11):1225-1231.
78. C. REGALBUTO, P. MALANDRINO, A. TUMMINIA, R. LE MOLI, R. VIGNERI, V. PEZZINO. *A diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: clinical and pathologic features and outcomes of 34 consecutive cases*. Thyroid. 2011 Apr;21(4):383-389.
79. W.A. HAWK, J.B. HAZARD. *The many appearances of papillary carcinoma of the thyroid*. Cleve Clin Q. 1976 Winter;43(4):207-15.
80. J.J. MICHELS, M. JACQUES, M. HENRY-AMAR, S. BARDET. *Prevalence and prognostic significance of tall cell variant of papillary thyroid carcinoma*. Human Pathology. 2007 Feb;38(2):212-219.



81. T.L. JOHNSON, R.V. LLOYD, N.W. THOMPSON, W.H. BEIERWALTES, J.C. SISSON. *Prognostic implications of the tall cell variant of papillary thyroid carcinoma*. Am J Surg Pathol. 1988 Jan;12(1):22-7.
82. S. JALISI, T. AINSWORTH, M. LA VALLEY. *Prognostic outcomes of tall cell variant papillary thyroid cancer: a meta-analysis*. JThyr Research. 2010 Jul 26;2010:325602.
83. L.G.T. MORRIS, A.R. SHAHA, M. TUTTLE, A.G. SIKORA, I. GANLY. *Tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma: a matched-pair analysis of survival*. Thyroid. 2010 Feb;20(2):153-158.
84. S. PRENDIVILLE, K.D. BURMAN, M.D. RINGEL, B.M. SHMOOKLER, Z.E. DEEB, K. WOLFE, N. AZUMI, L. WARTOFSKY, R.B. SESSION. *Tall cell variant: an aggressive form of papillary thyroid carcinoma*. Otolaryngol Head Neck Surg. 2000 Mar;122(3):352-357.