

G. DI MATTEO, E. DE ANTONI,
F. M. DI MATTEO, V. D'ANDREA

Malattie della tiroide
Neoplasie maligne della tiroide

Estratto da:
Francesco Mazzeo
TRATTATO DI
CLINICA E TERAPIA
CHIRURGICA

VOLUME II
PARTE SPECIALE

PICCIN NUOVA LIBRARIA
PADOVA, 2003

NEOPLASIE MALIGNHE DELLA TIROIDE

G. Di Matteo, E. De Antoni, F.M. Di Matteo, V. D'Andrea

Introduzione

Sono le più comuni neoplasie maligne del sistema endocrino. Il gruppo più numeroso è rappresentato dai carcinomi differenziati, comprendenti i tipi papillifero, follicolare e midollare. L'esame diagnostico più importante è l'agoaspirato con esame cito-patologico.

Recentemente, per la diagnosi precoce del carcinoma della tiroide e per la scoperta precoce delle recidive, è stato introdotto un esame diagnostico che consente di svelare l'm-RNA carcinoma-specifico: è la reazione a catena polimerasi trascrittasi inversa.

Anche la PET (tomografia ad emissione di positroni) ha assunto importanza per la sorveglianza del cancro della tiroide.

In considerazione del perfezionamento della tecnica chirurgica e della forte riduzione del tasso di complicanze postoperatorie, la tiroidectomia totale dev'essere il trattamento di scelta per tutti i carcinomi differenziati della tiroide, associandola alla linfotomia "centrale" e/o funzionale mono- o bilaterale del collo in tutti i casi di carcinoma midollare e in certi casi di carcinomi papilliferi e follicolari.

Infine, per il carcinoma anaplastico della tiroide non esiste a tutt'oggi un trattamento efficace.

Le neoplasie maligne della tiroide sono estremamente differenti per comportamento biologico e non solo in relazione al tipo istologico, ma anche all'età dei soggetti colpiti, alle dimensioni del tumore, al suo sviluppo locale e ad altri fattori che saranno in seguito segnalati.

Epidemiologia ed etiopatogenesi

La morbilità varia per differenti aree geografiche e per sesso (dallo 0,1 al 3,7/100.000 abitanti nel sesso maschile e dallo 0,4 al 9,6/100.000 abitanti nel sesso femminile), così come la mortalità (dallo 0,3 a 1,5/100.000 per i maschi e dallo 0,6 al 2/100.000 abitanti per le femmine). In Italia vengono diagnosticati attualmente 5.000 nuovi casi l'anno e si registrano circa 600 decessi.

In realtà se la morbilità di queste neoplasie è sempre stata difficilmente determinabile, quello che maggiormente interessa allo stato attuale è l'aumento documentato dell'incidenza del cancro tiroideo, che è dell'1,5% per anno per i maschi e dell'1% per anno per le femmine. Rapportato al tipo istologico, l'incremento della frequenza interessa il carcinoma papillifero mentre la frequenza del carcinoma follicolare è in diminuzione. L'incremento è verosimilmente

in rapporto non solo con il perfezionamento e la diffusione dei mezzi diagnostici ma anche con i fattori ambientali; l'eccesso di apporto di iodio alimentare (Norvegia settentrionale e Svizzera) sembra incrementare i carcinomi papilliferi. Inoltre è confermato il rischio carcinogenetico delle radiazioni ionizzanti e accertata l'influenza di fattori genetici razziali su questo tipo di neoplasie (ad esempio i giapponesi da lungo tempo viventi nelle Hawaii hanno una morbilità elevata di neoplasie tiroidee). Certamente, poi una forte impronta genetica è presente nel 20% circa di carcinomi midollari associati ad alcune malattie ereditarie come nella MEN Syndrome tipo IIa (di Sipple) o tipo IIb (dei neuromi mucosi multipli).

Il rischio relativo familiare del cancro della tiroide supera quello di ogni altro carcinoma ed è due volte più elevato nei maschi che nelle femmine.

Nella fase precoce di sviluppo di molti tumori sono coinvolti i riarrangiamenti cromosomici istotipo-specifici risultanti nella fusione genica. In particolare, più del 50% dei carcinomi papilliferi della tiroide presentano il fenomeno della fusione proteica con l'attività tirosino-chinasi. I tassi di espressione genica del fattore di crescita endoteliale vascolare C sono più elevati nel carcinoma papillifero che nel follicolare. Il fattore di crescita endoteliale vascolare C è correlato allo sviluppo dei vasi linfatici ed il carcinoma papillifero metastatizza caratteristicamente per via linfatica, mentre il follicolare per via ematica. Pertanto la maggiore espressione del gene del fattore di crescita endoteliale vascolare C può essere responsabile della prevalente diffusione linfatica intratiroidea ed ai linfonodi regionali delle metastasi nei pazienti con carcinoma papillifero.

Infine tra i fattori etiopatogenetici un ruolo determinante sembra essere costituito, allo stato attuale delle conoscenze, dall'aumentato livello di TSH interpretato non tanto in senso assoluto quanto come prolungata stimolazione. È nota, d'altra parte, nella pratica clinica, la TSH-dipendenza dei cancri differenziati e l'ipotetico, ma non dimostrato, fattore predisponente costituito dal gozzo endemico.

Classificazione

Distinguiamo carcinomi a derivazione da cellule epiteliali follicolari e carcinomi originati da cellule parafollicolari appartenenti al sistema APUD. In una piccola percentuale di casi (meno dell'1%) i tumori sono di diversa derivazione (fibrosarcomi, angiosarcomi, teratomi, linfomi).

Carcinomi a derivazione dalle cellule epiteliali follicolari

L'istotipo più frequente è il *carcinoma papillifero* (60-70% dei casi) del quale distinguiamo forme pure unifocali o plurifocali e forme miste (*carcinoma papillifero variante follicolare*). Tra i cosiddetti carcinomi occulti (diametro < 1 cm) nel 15-20% dei casi si distingue una forma particolarmente aggressiva, di aspetto "stellato", a volte non capsulata, detta varietà "sclerosante". La peculiarità dell'istotipo papillifero è quella di dare frequentemente metastasi per via linfatica, che per lo più non aggravano fondamentalmente la prognosi e che possono essere "precessive" rispetto al tumore di origine.

Il 60% dei pazienti affetti da carcinoma papillifero della tiroide presenta metastasi ai linfonodi cervicali e, di questi, il 40% presenta un interessamento linfonodale bilaterale.

I linfonodi più frequentemente colpiti sono quelli paratracheali e giugulari. Il rischio di metastasi linfonodali nei diversi pazienti è in rapporto con l'eventuale infiltrazione tumorale della capsula e/o con la diffusione peritiroidea del cancro. Quando questi due fattori sono presenti, il rischio di metastasi linfonodali è dell'87% e la linfettomia è obbligatoria.

Nei pazienti affetti da carcinoma papillifero della tiroide si riscontra frequentemente, nel contesto neoplastico, la presenza di tiroidite di Hashimoto. Tale coesistenza, tuttavia, non influenza né la valutazione diagnostica né il trattamento del carcinoma papillifero.

I bambini con carcinoma papillifero hanno un rischio più elevato di recidiva, specialmente nei casi di tumori multifocali, che sono il 42%. Nei bambini con tumori di classe I (limitati alla tiroide) la tiroidectomia totale assicura un rischio minore di recidive rispetto ad interventi meno estesi, come la lobectomia o la tiroidectomia subtotale.

Nel carcinoma papillifero della tiroide ha molta importanza, ai fini della prognosi, l'invasione vascolare. Essa, infatti, anche se limitata alla ghiandola tiroide, è associata ad una maggiore aggressività del tumore e ad una più elevata incidenza di recidive.

Riguardo al cosiddetto carcinoma occulto c'è da dire che l'interpretazione del reperto varia nella letteratura a seconda che si consideri l'aspetto clinico o quello anatomo-patologico della lesione. Accanto, infatti, a serie cliniche che riportano casi di carcinoma tiroideo occulto con metastasi precessive non solo linfonodali ma anche ematogene o con istotipi sclerosanti particolarmente aggressivi ed evolutivi, esistono serie autoptiche che dimostrano alte incidenze di neoplasie occulte della tiroide in pazienti deceduti per altre cause e senza localizzazioni secondarie, tali da far supporre che questa eventualità non debba essere considerata tanto un'entità patologica quanto piuttosto

un reperto casuale che non incide sull'aspettativa di vita del soggetto (carcinoma "incidentale").

Dal punto di vista teorico l'interpretazione univoca di dati e reperti così differenti si può fondare sull'ipotesi che attribuisce la presenza di focolai neoplastici nell'ambito del tessuto tiroideo ad un evento di crescita e di successiva estinzione di cellule neoplastiche nel contesto della ghiandola.

La manifestazione clinica interverrebbe così soltanto sporadicamente nei casi in cui i microfocolai neoplastici, svincolati da ogni controllo biologico, evolvano o nell'ambito della tiroide o con disseminazione metastatica regionale ed extraregionale.

Il *carcinoma follicolare* rappresenta il 15-20% delle neoplasie tiroidee: di esso si considerano una forma a buon grado di differenziazione, non invasiva e ben capsulata, ed una forma a scarso grado di differenziazione, invasiva nei confronti della capsula e/o dei vasi venosi e linfatici.

I pazienti affetti da carcinoma follicolare T₁ o T₂ ben differenziato, senza un'invasione estesa, senza metastasi e con un'età al di sotto dei 45 anni hanno la prognosi migliore. I pazienti con un tumore T₄, scarsamente differenziato, con invasione vascolare estesa, con metastasi regionali o a distanza, con un'età al di sopra di 60 anni hanno la prognosi peggiore.

In caso di pazienti con carcinoma tiroideo ben differenziato e metastasi a distanza è più probabile che si tratti di un carcinoma follicolare piuttosto che di un papillifero, dal momento che le metastasi del carcinoma follicolare compaiono più precocemente e più frequentemente, interessano meno raramente lo scheletro osseo, si associano con maggiore probabilità alla mortalità e sono correlate alle dimensioni del tumore ma non al sesso del paziente (Fig. 147-13).

Il *carcinoma misto follicolare-midollare* è un'entità che mostra le caratteristiche morfologiche ed immunostochimiche di ambedue le neoplasie, follicolare e midollare. L'origine istogenetica ed i possibili meccanismi molecolari conducenti al carcinoma misto follicolare-midollare sono ancora dibattuti. Le componenti follicolari e midollari del tumore, comunque, non derivano da un singolo progenitore. Le strutture follicolari sono spesso oligo/policlonali e più spesso mostrano caratteristiche istologiche di iperplasia piuttosto che di neoplasia, indicando che almeno un sottogruppo di questi tumori è composto da un carcinoma midollare contenente follicoli iperplastici.

Al cancro follicolare va in pratica assimilato il *carcinoma a cellule di Hürthle* o, meglio, tumore ossifilo. Questa, tuttavia, rimane una neoplasia a comportamento biologico diverso nella quale i criteri di malignità devono essere attentamente valutati.

Le cellule di Hürthle possono essere rinvenute

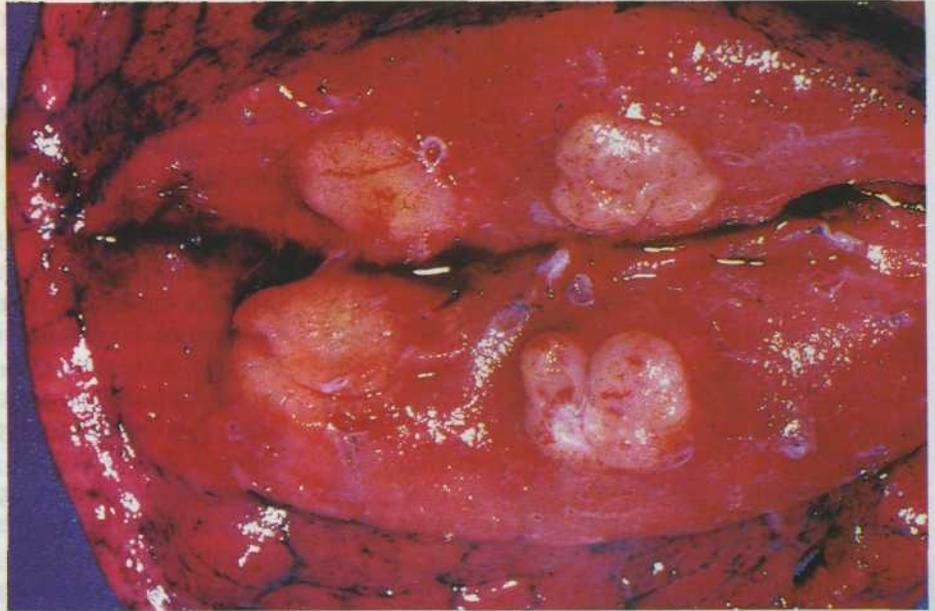


Fig. 147-13. Metastasi polmonari da carcinoma follicolare della tiroide: wedge resection.

anche in tireopatie benigne quali la tiroidite di Hashimoto e la malattia di Flaiani-Basedow-Graves. Quando le cellule di Hürthle rappresentano più del 75% del totale di cellule presenti, assumono i caratteri della neoplasia. Alcune varianti di questa neoplasia sono maligne e costituiscono i carcinomi follicolari e papilliferi a cellule di Hürthle, aventi un comportamento biologico simile a quello dei carcinomi tiroidei ben differenziati. La diagnosi differenziale tra neoplasia di Hürthle benigna o maligna è difficile in quanto l'ago-aspirato e l'esame istologico estemporaneo non sono dimostrativi. Il trattamento consiste, pertanto, nella tiroidectomia totale più la linfotomia cervicale modificata nel caso di un interessamento linfonodale.

Al trattamento chirurgico faranno seguito la terapia radioiodiometabolica e la opoterapia soppressiva con levotiroxina.

I pazienti affetti da carcinoma a cellule di Hürthle hanno una prognosi migliore rispetto a quelli affetti da carcinoma follicolare.

Nel 1984 è stato descritto un carcinoma "insulare" che in pratica è un carcinoma follicolare scarsamente differenziato, con presenza di trabecole e/o isole cellulari solide con comportamento meno aggressivo rispetto ai carcinomi anaplastici. Istologicamente, il carcinoma insulare ha una prevalenza di singoli nidi cellulari mentre il carcinoma follicolare presenta maggiori atipie nucleari. Esiste comunque una sovrapposizione citologica tra queste due neoplasie. Le caratteristiche citopatologiche che fanno propendere per la diagnosi di carcinoma insulare sono quindi la predominanza di piccoli e singoli nidi sparsi di cellule con pochi microfollicoli e poche atipie nucleari.

Il carcinoma epidermoidale della tiroide è molto raro ed ha una cattiva prognosi. Se la diagnosi è precoce e la resezione chirurgica è radicale, è possibile una sopravvivenza a lungo termine. La tiroidectomia totale dev'essere sempre seguita dalla radioterapia esterna ad alto dosaggio.

Carcinomi indifferenziati o anaplastici: costituiscono il 2-5% delle neoplasie tiroidee. Morfologicamente si possono presentare a cellule fusate ed a piccole o grandi cellule. La prognosi è comunque infausta. La varietà a "piccole cellule" può essere confusa con i carcinomi midollari, i linfomi a piccole cellule e con i carcinomi follicolari scarsamente differenziati (variante "insulare").

Tra i casi di carcinomi anaplastici c'è un sottogruppo in cui un carcinoma tiroideo meglio differenziato coesiste con il tessuto anaplastico. La prognosi di questo sottogruppo è migliore (Fig. 147-14).

Carcinomi di derivazione da cellule parafollicolari

Il carcinoma midollare (5-10% dei casi) può essere sporadico e primitivo o di tipo familiare. In entrambi i casi presenta un'aggressività biologica intermedia tra quella dei cancri differenziati e quella degli anaplastici.

La forma familiare può associarsi ad adenomatosi endocrina multipla (MEN II-a o Sindrome di Sipple). Nella MEN II-a il carcinoma midollare si associa a feocromocitoma ed iperparatiroidismo. Meno frequentemente il carcinoma midollare si associa a feocromocitoma, neuromi cutanei e mucosi, ganglioneuromi intestinali con aspetto marfanoid del pa-



Fig. 147-14. Metastasi da carcinoma follicolare sulla teca cranica aumentato notevolmente di dimensioni immediatamente dopo la tiroidectomia totale.

ziente (MEN II-b). Le metastasi linfatiche, ma anche ematiche, sono frequenti e precoci e non sono iodio-captanti.

Per la diagnosi di carcinoma midollare della tiroide la risonanza magnetica nucleare ha un'accuratezza del 90%, che sale al 93% per la diagnosi di linfonodi metastatici, con il 74% di sensibilità ed il 98% di specificità.

La maggioranza dei pazienti con carcinoma midollare della tiroide presenta metastasi ai linfonodi regionali al momento della diagnosi, evidenziate dal frequente riscontro di livelli elevati e persistenti di calcitonina post-tiroidectomia e dai tassi elevati di recidive nei linfonodi cervicali. Pertanto il trattamento di scelta è la tiroidectomia totale con linfectomia.

Quadro clinico

Il tumore differenziato della tiroide si presenta per lo più come un nodo unico ed omogeneo, di non grandi dimensioni, insorto di recente, nel contesto di una tiroide peraltro normale, in paziente giovane od adulto-giovane. Linfonodi patologici palpabili latero-cervicali omolaterali possono essere presenti in una piccola percentuale di casi, anche in assenza di

reperito obiettivo del tumore primitivo. Scintigraficamente la formazione è ipo-captante ed all'ecografia si presenta come un nodulo solido disomogeneo. La scintigrafia con indicatori positivi (Tl 201) è stata in parte oggi sostituita dall'ecografia e dall'agoaspirato. Comunque un più rapido turnover intracellulare del tracciante nella formazione rispetto ai tessuti circostanti fa sospettare la malignità della lesione. La scintigrafia post-tiroidectomia total body con iodio-131 svela le recidive o i residui di malattia captanti il radioiodio, le metastasi linfonodali e a distanza. Tuttavia, soltanto il 67% delle metastasi da carcinoma tiroideo differenziato captano il radioiodio. Pertanto, sono stati introdotti radionuclidi non specifici come il Tallio 201, il Tecnezio 99 Sestamibi, il Tecnezio 99 Tetrofosmina ed i nuovi traccianti metabolici come l'F-18, per svelare le metastasi non captanti il radioiodio.

La cito-diagnostica per aspirazione con ago sottile può essere determinante per la diagnosi nei confronti di un carcinoma papillifero o midollare, mentre non è altrettanto valida e discriminante per stabilire la natura benigna o maligna di una neoplasia follicolare.

Gli esami radiologici possono essere utili per dimostrare compressioni e/o infiltrazioni di organi o strutture adiacenti.

Il dosaggio dei markers tumorali, più utili nel follow-up del paziente operato, possono avvalorare il sospetto diagnostico. Così la tireoglobulinemia elevata può essere utile come indicatore di sospetto per un carcinoma differenziato, ma occorre tener presente che aumenta anche nel gozzo colloidocistico, nel gozzo tossico diffuso e nelle tiroiditi. Inoltre occorre tener presente che i dosaggi della tireoglobulina non sono affidabili in presenza di anticorpi anti-tireoglobulina e che l'aumento degli anticorpi anti-tireoglobulina può indicare la presenza di un tumore in fase attiva. La perossidasi tiroidea sembra essere un indicatore della distruzione di cellule tiroidee normali o tumorali. L'antigene tissutale polipeptidico specifico è un utile marker per la diagnosi di carcinoma tiroideo. La determinazione della calcitoninemia basale e dopo stimolo, se elevate, sostengono la diagnosi di carcinoma midollare sia nelle forme familiari che in quelle sporadiche. Per questo tipo di neoplasia ricordiamo l'uso della scintigrafia con metaiodiobenzilguanidina (MIBG) marcata con I 131 che potrebbe, nelle forme familiari, individuare contemporaneamente i feocromocitomi silenti.

Ovviamente deve far sempre parte del protocollo diagnostico preoperatorio la laringoscopia indiretta per la valutazione della motilità delle corde vocali.

Non fanno parte, viceversa, della routine diagnostica la TC e la RNM. Questi esami strumentali vanno riservati a casi selezionati in cui si voglia avere

una stadiazione preoperatoria del tumore di cui sia nota la natura maligna o in particolari evenienze di forme compressive e/o infiltranti la trachea e l'esofago o nel caso di voluminosi gozzi cervico-mediastinici nell'ambito dei quali si può sviluppare il cancro.

Se in oltre l'80% dei casi il quadro clinico è quello rappresentato (nodulo unico, insorto di recente in paziente adulto-giovane), più raramente il tumore si può presentare, soprattutto in pazienti più anziani, come rapido accrescimento in un gozzo plurinodulare di vecchia data, o sotto forma di ingrossamenti disturbati di tipo compressivo con disфонia e disfagia.

In età pediatrica, infine, occorre non sottovalutare mai la presenza di un nodulo tiroideo per il quale si deve essere portati a sospettare un cancro. Nell'infanzia e nell'adolescenza anche eventuali linfonodopatie latero-cervicali isolate devono indurre al sospetto in quanto è più frequente in questa età la comparsa di metastasi precursive da carcinoma occulto tiroideo.

Infine il cancro midollare, anche come espressione di piccolo nodulo in fase preclinica, può venire diagnosticato in corso di screening familiare. Spesso coesistono metastasi linfonodali regionali palesi e non e, più raramente, ripetizioni viscerali indipendentemente dal fatto che si tratti di forme familiari o sporadiche; nelle prime occorre escludere la presenza di feocromocitoma per un problema di timing chirurgico.

Per ultimo ricordiamo come raramente un cancro differenziato possa associarsi ad un quadro clinico di ipertiroidismo sia primario che secondario: in questi casi trattasi per lo più di noduli neoplastici satelliti.

A conclusione di questo inquadramento clinico ricordiamo come oggi sia sostanzialmente modificato l'approccio diagnostico nei confronti delle lesioni nodulari della tiroide. Attualmente la scintigrafia tiroidea, sia tradizionale che con "indicatori positivi", riveste un ruolo secondario soprattutto quando non si reputi necessario un inquadramento morfo-funzionale dell'intera ghiandola. L'ecografia con apparecchi ad alta risoluzione consente di stabilire le caratteristiche strutturali delle lesioni e l'eventuale presenza di linfoadenopatie ripetitive. L'agoaspirazione (FNA) ecoguidata completa l'accertamento con un'accuratezza diagnostica superiore al 90%. Per quanto riguarda l'attendibilità ed i limiti della diagnostica bioumorale ricordiamo come il dosaggio della tireoglobulina (TG), non determinante in fase preoperatoria per la diagnosi differenziale tra lesioni benigne e maligne della tiroide, sia invece fondamentale come marker di recidive nel follow-up del paziente operato di tiroidectomia totale per cancro.

La determinazione della calcitonina, basale e/o dopo stimolo, è fondamentale, viceversa, per la dia-

gnosi di carcinoma midollare sia prima dell'intervento sia a seguito e a distanza di questo al fine di scoprire una persistenza di malattia o una recidiva. In conclusione, l'approccio al nodulo tiroideo è un iter diagnostico integrato nel quale un ruolo importante è spesso fondamentale riveste alla fine l'esame istologico estemporaneo sul pezzo di lobectomia tiroidea. L'attendibilità diagnostica dell'istologia estemporanea nella nostra esperienza è molto alta, con una percentuale di errore dell'1,6% esclusivamente per falsi negativi.

Strategia chirurgica

In definitiva il portatore di carcinoma tiroideo differenziato, in assenza di metastasi linfonodali palesi o di altri elementi diagnostici di certezza, viene avviato all'intervento chirurgico per lo più con diagnosi di nodulo "sospetto" o "fortemente sospetto".

Effettuata una lobectomia totale extracapsulare più istmectomia, il risultato dell'esame istologico estemporaneo guida l'ulteriore condotta chirurgica. Quando il reperto risulti positivo per cancro, eseguiamo di principio una lobectomia controlaterale di "totalizzazione" in tutti i casi. Moduliamo l'allargamento dell'exeresi ai linfonodi regionali e/o altre strutture circostanti in relazione alla dimostrata diffusione del tumore e/o alla valutazione di parametri di rischio, come vedremo meglio in seguito.

In definitiva per noi l'indicazione alla tiroidectomia totale di principio nel cancro differenziato della tiroide scaturisce da considerazioni di carattere anatomico (organo unico ed omogeneo, permeato e circondato da una rete linfatica comune) ed istologico (frequente plurifocalità del carcinoma papillifero con incidenza fino al 38%), nonché dall'esigenza clinica di indurre una stimolazione tireotropinica massimale al fine di dimostrare eventuali metastasi che vengono così esposte all'azione della terapia radioiodica. In linea di principio lo stesso atteggiamento chirurgico suggeriamo nei confronti dei *carcinomi indifferenziati*; quando, tuttavia, una neoplasia indifferenziata ha invaso strutture ed organi circostanti specie con metastasi linfonodali, condizione non infrequente, non è giustificato e spesso tecnicamente impossibile un intervento demolitivo. D'altra parte per queste neoplasie molto scarse sono le possibilità di miglioramento sia con la radioterapia (esterna) che con la chemioterapia.

Per quanto riguarda il *carcinoma midollare* questo, come è noto, ha un'istogenesi propriamente extratiroidea in quanto origina da cellule parafollicolari secernenti calcitonina. Questa nozione vanifica il concetto di tiroidectomia totale di funzionalizzazione in quanto non esiste una terapia radiometabolica

delle eventuali metastasi. Il nostro comportamento è quello di eseguire sempre una tiroidectomia totale per lo più con una linfectomia centrale eventualmente associata, a seconda dei reperti, alla linfectomia laterale uni- o bilaterale.

Se non vi è dubbio, almeno per noi e per le precisazioni fatte, che la tiroidectomia totale debba costituire l'intervento di base nel cancro della tiroide per un razionale indirizzo terapeutico ed una puntuale precisazione delle aspettative di sopravvivenza a distanza, occorre considerare alcuni parametri cosiddetti di rischio e/o prognostici nei pazienti man mano esaminati. In base all'esperienza personale di un'ampia casistica (608 casi di cancro della tiroide operati in oltre 23 anni) e dalla revisione della letteratura più recente, i fattori di rischio che risultano più importanti sono: età, sesso, istotipo, dimensioni e diffusione locale del tumore. Prendendo in esame solo gli studi riguardanti gli istotipi papillifero e follicolare, basati su ampie casistiche e su follow-up a lungo termine, sembra che la maggior parte degli Autori sia concorde nell'affermare che, per quanto concerne la sopravvivenza, il fattore di rischio più importante sia l'età: pazienti con età inferiore ai 15 anni al momento del primo intervento, ma soprattutto con età superiore ai 45-50 anni sarebbero quelli con peggiore prognosi. Tale fenomeno, secondo alcuni, sarebbe dovuto ad una maggiore velocità di crescita del tumore riscontrata nei pazienti più anziani con possibilità di un'"escalation istologica" verso forme indifferenziate. Il tipo istologico ed il grading rappresenterebbero il secondo fattore di rischio. Il carcinoma follicolare moderatamente differenziato ha prognosi peggiore dei tipi follicolare ben differen-

ziato e papillifero, tra i quali non esisterebbe una differenza statisticamente significativa.

Anche il sesso, benché in misura sicuramente inferiore, influisce, a sfavore di quello maschile, sulla prognosi "quod ad vitam".

Va inoltre sottolineato come la maggior parte degli Autori abbia riscontrato un bassissimo indice di mortalità in pazienti con tumore primitivo di dimensioni inferiori ad 1,5 cm.

Il dato non va considerato come parametro assoluto. Nella nostra esperienza, infatti, abbiamo potuto evidenziare come alcuni casi di carcinoma occulto abbiano avuto prognosi meno favorevole nonostante gli indici di rischio calcolati bassi, mentre in altri casi di tumori palesi con diffusione linfonodale sottoposti a chirurgia "radicale" si siano ottenuti ottimi risultati a distanza.

Rimane certo, comunque, che i tumori differenziati operati hanno una prognosi molto favorevole, eccettuando i follicolari modicamente differenziati ed i cosiddetti papilliferi sclerosanti e poche altre rare varietà.

La presenza di metastasi linfonodali agisce negativamente sulla prognosi a distanza quasi esclusivamente in rapporto al periodo libero da malattia; in questi casi la ripresa di malattia risulta più frequente e più precoce.

La linfectomia

Abbiamo già detto dell'atteggiamento chirurgico da tenere nei confronti dei cancri midollari. Nelle forme indifferenziate è giustificato un intervento massivamente aggressivo, eventualmente completato



Fig. 147-15. Campo operativo dopo linfectomia radicale del collo a destra per carcinoma tiroideo altamente invasivo. Si notino la carotide comune, la succlavia, il vago di destra.

con una linfectomia del collo che può essere anche di tipo "radicale", risparmiando una delle vene giugulari profonde per ridurre l'incidenza di complicanze postoperatorie. Tuttavia i risultati che si possono ottenere in questa particolare categoria di cancri tiroidei sono molto mediocri anche in quei casi in cui sia stata possibile una demolizione "soddisfacente" (Fig. 147-15).

Nelle forme differenziate con evidenza di metastasi linfonodali, o in caso di metastasi non iodocaptanti comparse successivamente all'intervento di tiroidectomia totale, eseguiamo almeno una linfectomia "centrale" del collo. Quest'ultima viene eseguita di principio nei carcinomi papilliferi oltre il 45° anno di età, al fine di prevenire la sfavorevole evoluzione istologica in forme indifferenziate e per la frequenza di metastasi linfonodali dimostrabili agli studi istologici definitivi. Lo stesso atteggiamento per l'exeresi linfatica teniamo nei cancri in cui coesistono altri (almeno due) fattori di rischio.

La linfectomia "funzionale" del collo si distingue dalla "radical neck dissection" perché rispetto a questa è più conservativa ma altrettanto efficace. Con essa si conservano il muscolo sternocleidomastoideo, la vena giugulare interna e il nervo accessorio spinale (Fig. 147-16), con una significativa riduzione delle complicanze postoperatorie rispetto alla linfectomia per "radical neck dissection". L'exeresi degli elementi linfatici del mediastino anterior-superiore fa parte della linfectomia "centrale" e non va confusa con la linfectomia "profonda" del mediastino, che è una tecnica di rara indicazione di prima o di seconda mano (linfonodopatie del mediastino "profondo" primitive o recidive senza possibilità di terapia non chirurgica, per lo più in carcinomi midollari non altrimenti dominabili). L'indicazione, per lo più di necessità, nelle forme neoplastiche differenziate, è prudente perché questa exeresi linfatica comporta più alte percentuali di ipoparatiroidismo postoperatorio definitivo a ragione della frequente estirpazione di paratiroidi antero-inferiori nel mediastino che vengono spesso asportate con tale atto chirurgico, specie per la concomitante e necessaria timectomia.

Ci siamo orientati nel tempo a favore di questo tipo di linfectomia regolata, eventualmente anche bilaterale simultanea, dopo una prima esperienza non soddisfacente, nei primi anni '70, con la linfectomia non regolata "di necessità" che consisteva nell'asportare soltanto i linfonodi palesemente metastatici: abbiamo infatti osservato, in questa vecchia serie, un alto numero di recidive linfonodali.

Come abbiamo già premesso, l'intervento "funzionale" consiste nella asportazione regolata delle stazioni linfatiche cervicali per lo più al momento della tiroidectomia totale, di regola non sezionando i due

muscoli sternocleidomastoidei e conservando le vene giugulari interne e la branca esterna del nervo accessorio spinale. Non siamo soliti aprire le logge sottomascellare e parotidea salvo chiare indicazioni di metastasi linfatiche in queste due regioni anatomiche.

Tecnica chirurgica

I tempi principali dell'intervento di *tiroidectomia totale* extracapsulare sono, in successione: la sezione dei peduncoli vascolari superiori dei lobi rispettando la branca motrice del nervo laringeo superiore, la ricerca e la preparazione del ricorrente, la legatura dei rami di divisione dell'arteria tiroidea inferiore, il riconoscimento e la conservazione delle paratiroidi almeno da un lato. Il collo viene messo in estensione ed il tronco sollevato di 15-20 gradi sul piano orizzontale.

La cervicotomia trasversa, leggermente arcuata verso l'alto, viene condotta sulle pieghe naturali della cute a circa un dito trasverso dal profilo osseo sternoclavicolare.

Il lembo superiore della ferita viene scollato su un

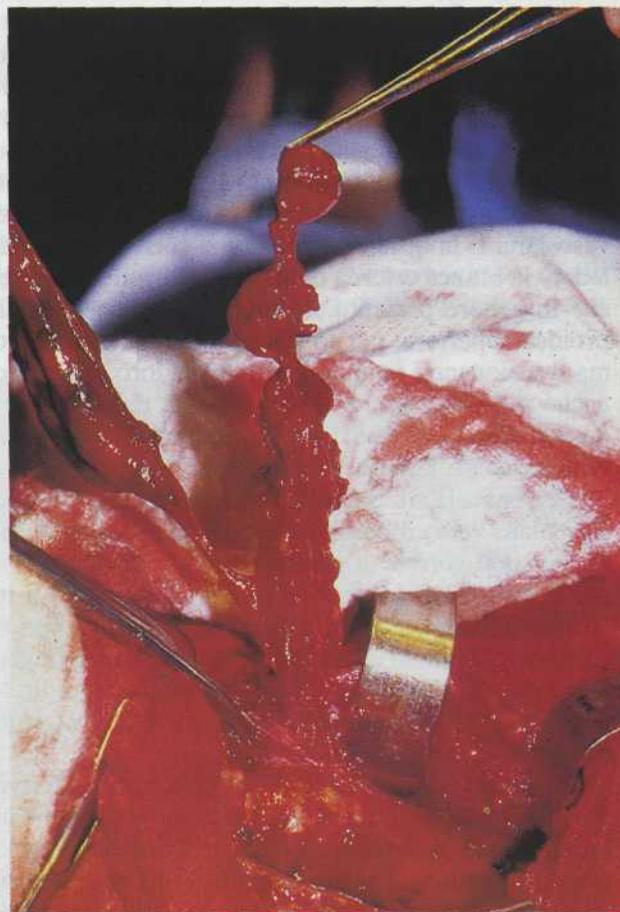


Fig. 147-16. Linfectomia cervico mediastinica. Sono evidenti le catene linfonodali ed il timo.

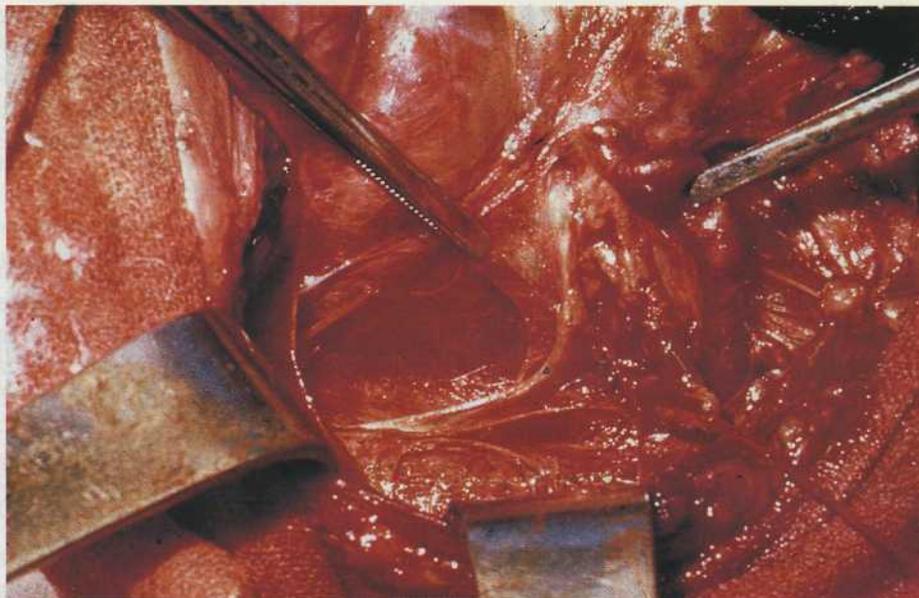


Fig. 147-17. Ricorrente destro che "non ricorre".

piano profondo al platisma ed attirato verso l'alto. Lo scollamento viene spinto fino poco oltre il "becco" della cartilagine tiroide. Il lembo inferiore viene preparato per breve tratto sul giugulo.

Inciso il rafe mediano, i muscoli pretiroidei sono abitualmente divaricati. In caso di cancri invasivi vengono asportati in blocco con la tiroide.

Divaricati i muscoli, si scolla con il dito il lobo tiroideo estrinsecandolo. Esposto il polo superiore del lobo si procede alla preparazione del peduncolo vascolare. È in questo tempo che si corre il rischio di ledere la branca esterna del nervo laringeo superiore, che in genere presenta stretti rapporti con l'arteria tiroidea superiore; per lo più non si ricerca il nervo ma si sezionano i rami dell'arteria alla loro origine ed anche più distalmente, il che assicura l'integrità del piccolo tronco nervoso che è in rapporto con alcuni rami vascolari laringei con lo stesso decorso.

Sezionata l'arteria, non bisogna eccedere nello svincolare verso il basso il polo ghiandolare superiore, per non correre il rischio di ledere "dall'alto" il nervo laringeo inferiore nel punto in cui penetra in laringe (Fig. 147-17). Seguendo questa tattica non si corre nemmeno il rischio di ledere un nervo laringeo inferiore che "non ricorre", che provenga cioè direttamente e trasversalmente dal tronco del vago al collo.

In questi casi eccezionali, di riscontro esclusivo dal lato destro, il nervo si porta direttamente al laringe; esso si presenta come un cordoncino teso trasversalmente sul piano frontale, dal fascio neurovascolare verso il laringe, e contrae vario rapporto con il tronco dell'arteria tiroidea inferiore. Il chirurgo deve tenere ben presente questa eccezionale even-

tualità per non correre il rischio di sezionare il nervo o, comunque, di lederlo durante le manovre di preparazione del lobo tiroideo.

Si procede quindi al tempo fondamentale dell'intervento, la preparazione del nervo ricorrente con legatura dei rami periferici dell'arteria tiroidea inferiore. Si lussa all'esterno e si attira medialmente il lobo, sezionando preventivamente la vena tiroidea media.

Incisa quindi per tutta la sua estensione, longitudinalmente, la lamina di addensamento connettivale disposta sul piano frontale, che mette in rapporto la guaina dei grossi vasi alla capsula propria della ghiandola, nella loggia profonda dello spazio peritiroideo così esposta si ricerca, in tutta prossimità della carotide comune, il tronco dell'arteria tiroidea inferiore; una volta reperito lo si tende e si cerca medialmente il nervo che costituisce l'ipotenusa di un triangolo rettangolo i cui lati sono rappresentati dalla carotide comune all'esterno e dal tronco dell'arteria tiroidea inferiore in alto. Identificato il nervo con la palpazione e a vista, si procede alla sua preparazione seguendolo prossimalmente, man mano legando le diramazioni ghiandolari dell'arteria tiroidea inferiore che con esso contraggono rapporti diversi, identificando e risparmiando le paratiroidi, almeno dal lato apparentemente sano.

Identificato ed isolato il ricorrente fino al suo ingresso in laringe e sezionate tutte le branche dell'arteria tiroidea inferiore, il lobo può essere asportato insieme all'istmo, dissociandolo dall'asse laringotracheale, ed inviato all'esame istologico estemporaneo. In caso di positività per cancro si esegue la lobectomia controlaterale (Fig. 147-18).

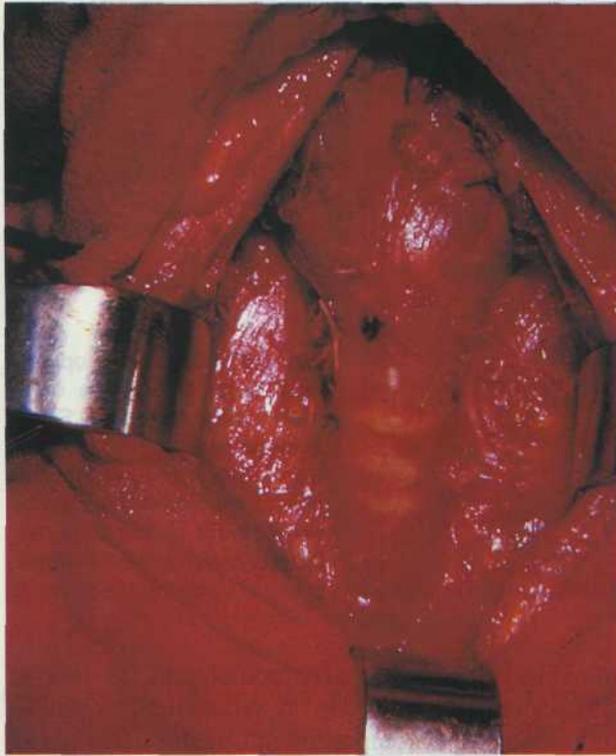


Fig. 147-18. Campo finale dopo tiroidectomia totale.

Ricordiamo ancora come la tiroidectomia comporti la possibile insorgenza di ipoparatiroidismo postoperatorio, che può presentarsi in forme transitoria o definitiva.

Come si è visto, non bisogna legare l'arteria sul tronco almeno da un lato - quello sano - riconoscendo e risparmiando le paratiroidi da questa parte

insieme alla loro sottile vascolarizzazione, per ridurre l'incidenza dell'ipoparatiroidismo postoperatorio definitivo. Per quanto riguarda il trattamento delle metastasi dimostrabili o supposte nei linfonodi cervicali da carcinoma tiroideo differenziato, da molto tempo pratichiamo una linfectomia centrale contemporanea, almeno dal lato affetto, nei pazienti a rischio o quando si dimostrino metastasi in questo distretto. Con metastasi laterocervicali presenti, eseguiamo la linfectomia laterale mono- o bilaterale (Fig. 147-19).

Per accedere alle stazioni linfatiche laterali, si prolunga la cervicotomia verso l'alto lungo il margine anteriore dello sternocleidomastoideo; attualmente non eseguiamo più l'incisione complementare trasversale nelle regioni sopraclavari. Il muscolo sternocleidomastoideo viene ampiamente dissociato dai piani profondi facendo attenzione a non ledere il nervo accessorio spinale che contrae con il muscolo un rapporto molto stretto, potendo inviargli un ramo di divisione oppure transitando nello spessore delle sue carni. Il muscolo viene quindi divaricato e sollevato per accedere al fascio neuro-vascolare.

Si apre in basso la guaina comune dei grossi vasi e si procede verso l'alto man mano isolando ed attirando la lamina celluloadiposa-linfatica. Si seziona l'inserzione ioidea dell'omoioideo e si procede con la dissezione verso l'alto sul lato interno del campo operatorio. Si scopre e si oltrepassa la biforcazione carotideica, si legano e si sezionano il tronco venoso tiro-linguo-facciale (in questo modo si consegue libertà di accesso profondo) e l'arteria tiroidea superiore all'origine, sulla carotide esterna, si riconoscono il ventre posteriore del digastrico e l'ipoglossico, da cui si origina l'ansa che viene sezionata, quindi si passa

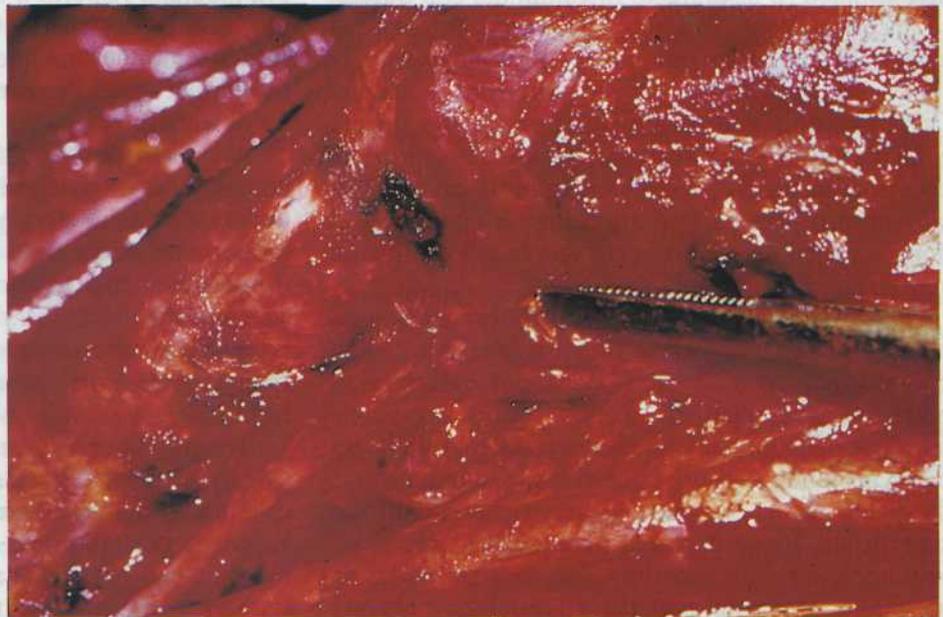


Fig. 147-19. Paratiroide superiore sinistra preparata e conservata.



Fig. 147-20. Campo operatorio dopo linfectomia centrale e laterale destra. Sono evidenti l'asse carotideo ed i nervi ipoglosso, vago, la branca matrice dell'accessorio spinale, i cordoni del plesso brachiale ed il frenico.

ad isolare, verso l'esterno, la branca motrice dell'accessorio spinale, divergente dalla faccia profonda della giugulare interna prossimale (Fig. 147-20).

Riconosciuto e seguito dall'alto in basso questo nervo, che è necessario conservare per il trofismo del trapezio, lo si isola man mano asportando tutto il cellulare e gli elementi linfatici che gli sono addossati. Si sacrificano alcuni rami del plesso cervicale che intralciano la dissezione. Si allarga quindi l'exeresi al triangolo posteriore escidendo in blocco la catena linfonodale che si sviluppa lungo l'arteria cervicale trasversa.

Infine si asporta il preparato così ottenuto sezionando in basso le sue connessioni con il cellulare mediastinico (o lasciandolo in continuità con questo, se ancora presente in sede) e la parte più bassa nel campo del muscolo omoioideo. Profondamente la dissezione arriva allo scaleno anteriore, sulla cui faccia anteriore decorre il nervo frenico, allo splenio e all'elevatore della scapola. Si possono aprire di necessità, la loggia parotidea e sottomascellare. Dal lato sinistro bisogna fare attenzione a non ledere il dotto toracico nel punto in cui sbocca nel confluente venoso succlavio-giugulare.

Per evitare i rischi di lesione della branca mandibolare del facciale, per la preparazione del campo operatorio prossimale si sezionano i vasi facciali posteriori e si ribaltano in alto, contro il margine inferiore della mandibola, in modo da operare su un piano profondo rispetto a questi vasi e quindi diverso da quello che corrisponde al nervo che è piuttosto superficiale. Viene di regola riconosciuto e preservato il nervo laringeo superiore, che emerge in alto da un piano profondo rispetto all'ipoglosso. Questa

linfadenectomia può essere completata, se non è stato ancora eseguito, con lo svuotamento cellulotimo-linfatico del compartimento mediastinico anterior-superiore attraverso la stessa incisione cervicale, dissecando progressivamente per via smussa verso il basso e quindi traendo all'esterno il preparato. Si seguono i due ricorrenti in basso verso il mediastino per lungo tratto ponendo cura, nella dissezione, a spostare medialmente il cellulare lasso che li circonda e che contiene i linfonodi della catena ricorrentiale (Fig. 147-21).

Un'attenzione particolare richiede la preparazione del ricorrente di sinistra che assume, adagiato sulla parete laterale della trachea, una posizione più mediana rispetto a quello di destra. Quest'ultimo, infatti, nel suo tratto cervicale inferiore (cosiddetto mobile) assume una posizione francamente obliqua verso l'esterno, al contrario dell'omologo di sinistra.

A questo punto, con la tiroide ormai staccata completamente dall'asse laringo-tracheale, si penetra in un piano di clivaggio esistente tra la trachea e la fascia pretracheale e si scolla ampiamente verso il basso la faccia posteriore dell'omento tireotimico, tenendo d'occhio i ricorrenti che sono già stati preparati e che devono essere progressivamente liberati dalle loro connessioni connettivo-adiposo-linfatiche.

Traendo la tiroide verso l'alto si mette meglio in evidenza il foglietto posteriore dell'aponeurosi cervicale media che deve essere sezionato. Questa manovra viene portata prima in profondità, verso la connessione con l'arco dell'aorta, e poi lateralmente, in tutta vicinanza del fascio nerveo-vascolare del collo,

Stato delle sopravvissute
maltrattate

Per alcuni autori, specie
in caso di tumori primitivi, la
distribuzione delle metastasi
è diversa da quella dei tumori
secondari. Tuttavia, in base
ai dati raccolti, si può affermare
che la distribuzione delle
metastasi corrisponde alla
distribuzione delle metastasi
dei tumori primitivi.

In definitiva, tale comparsa
di metastasi è il risultato
della diffusione ematica
dei tumori primitivi.

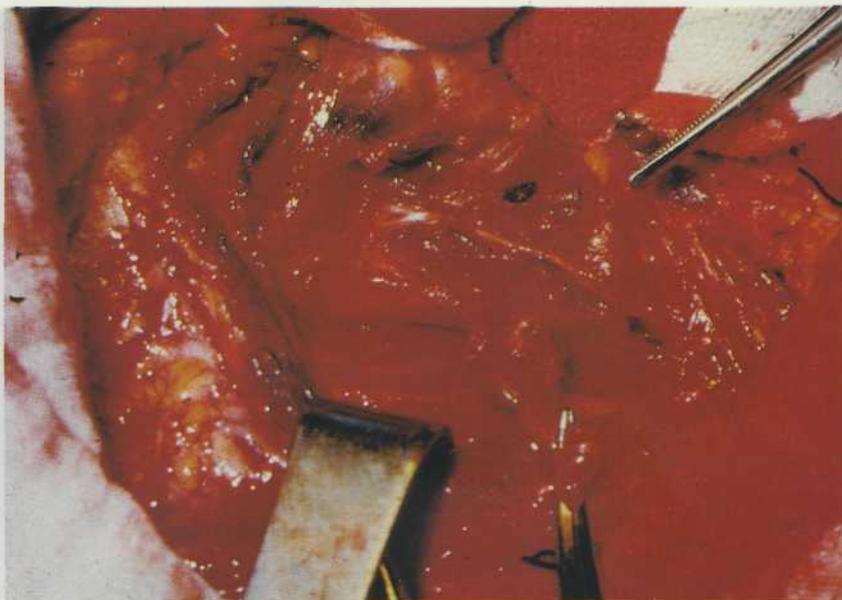


Fig. 147-21. Linfectomia ricorrente destra in atto.

dai due lati. Si seziona prudentemente l'omento tiroo-timico ai suoi margini laterali in vicinanza delle due carotidi comuni. Qui possono esistere alcuni vasi destinati all'irrorazione del timo originati da queste arterie. A sinistra particolare attenzione bisogna porre nel legare alcune piccole vene timiche che confluiscono direttamente nella vena anonima sinistra.

A destra il tessuto cellulo-timo-linfatico viene disseccato lungo il margine mediale dell'arteria anonima. A questo punto l'omento tiroo-timico rimane aderente alla convessità dell'arco aortico solo per una sottile trama connettivo-cellulare nel cui contesto decorre, quanto esiste, l'arteria tiroidea ima. Si asportano in blocco tiroide e lamina tiroo-timica. Si chiude la ferita lasciando due drenaggi aspirativi.

Le resezioni tracheali

Nei casi di cancro differenziato, generalmente di tipo papillifero, infiltranti la trachea (fino all'1,6% in letteratura) siamo orientati ad eseguire d'emblée una resezione tracheale circonferenziale, quando essa possa essere limitata a comprendere fino ad un massimo di 5 anelli tracheali. La trachea, accuratamente isolata nel tratto interessato e, se necessario, ampiamente mobilizzata (verso il basso ed anche verso l'alto con sezione dello iotide), viene resecata mantenendo l'intubazione oro-tracheale. L'anastomosi tracheo-tracheale viene confezionata in termino-terminale a punti staccati, in unico strato, con monofilamento non riassorbibile (Fig. 147-22). Nel postoperatorio il paziente va immobilizzato per circa 10 giorni con il capo flesso di 20 gradi.

Terapie integrate e controlli a distanza

Il primo controllo per un paziente operato di tiroidectomia totale è la determinazione, a distanza di 24-48 ore dall'intervento, della calcemia.

Se durante l'intervento si è proceduto all'identificazione ed alla salvaguardia delle paratiroidi e dei loro peduncoli vascolari o almeno delle due paratiroidi controlaterali rispetto alle sede lobare del tumore, in genere l'eventuale ipoparatiroidismo è di tipo transitorio e regredisce in un periodo massimo di sei mesi. Se sono stati rispettati i già descritti accorgimenti tecnici, l'ipoparatiroidismo definitivo postoperatorio non incide in maniera rilevante (nella nostra casistica presenta un'incidenza intorno al 3% considerando nel complessivo computo anche i casi trattati senza una sicura regolamentazione in periodi di tempo lontani). Comunque è ben controllato con la somministrazione per os di derivati della vitamina D. L'infusione di calcio gluconato è riservata alle crisi ipocalcemiche.

Il paziente operato di tiroidectomia totale per cancro differenziato, mantenuto temporaneamente senza terapia ormonale sostitutiva, viene sottoposto dopo circa 40 giorni dall'intervento a scintigrafia corporea totale con I 131.

Lo stimolo tireotropinico consente in questi casi la funzionalizzazione di eventuali residui ghiandolari e/o di metastasi linfonodali. In questa eventualità residui e metastasi potranno essere generalmente distrutti con opportune dosi terapeutiche di radioiodio; bisogna però che i residui parenchimali messi in evidenza dal radioiodio non siano di eccessiva entità.

Successivamente al trattamento, in presenza di



Fig. 147-22. Sutura dopo resezione tracheale per carcinoma differenziato invasivo della tiroide.

una mappa scintigrafica negativa, si inizia la terapia ormonale a dosi crescenti con l'obiettivo di ottenere non solo l'eutiroidismo quanto la soppressione dello stimolo tireotropinico. È nota infatti la TSH-dipendenza dei cancri differenziati della tiroide. Il controllo del paziente operato di carcinoma differenziato si giova inoltre della determinazione dei livelli sierici della tireoglobulina, utile ai fini del precoce rilievo di recidive e/o metastasi tumorali.

Nei cancri midollari e negli indifferenziati (oltre che in altri poco numerosi casi di neoplasie a malignità intermedia) non ci si potrà ovviamente giovare dei rilievi scintigrafici, in quanto queste neoplasie non captano il radioiodio. Il follow-up di questi pazienti è pertanto affidato ad ecografia, TC, RNM, scintigrafia ossea. Nel carcinoma midollare possiamo disporre della scintigrafia con metaiodiobenzilguanidina (MIBG) marcata con I 131 e della determinazione sierica della calcitonina (CT) di base e dopo stimolo con pentagastrina. In questi pazienti va inoltre approfondita la ricerca di eventuali concomitanti feocromocitomi. Sia le neoplasie midollari che le indifferenziate non sempre, inoltre, rispondono alla terapia radiante. Negli indifferenziati va sempre tentata comunque la chemioterapia.

Dopo i primi controlli a 40 giorni dall'intervento e l'eventuale trattamento radiometabolico, i successivi controlli strumentali possono diventare annuali per i primi anni e poi diluiti ancor più nel tempo secondo schemi noti sui quali non riteniamo opportuno soffermarci, anche perché spesso personalizzati al paziente, corrispondenti all'esperienza e alle convinzioni dell'operatore e ancor più al tipo

ed alla diffusione del tumore. Per i controlli più ravvicinati (ogni tre-sei mesi) ci si avvale dei markers tumorali già citati. Dopo il quinto anno i controlli possono venire eseguiti ogni due anni e comunque vanno effettuati fino oltre il decimo anno dall'intervento chirurgico.

Casistica e risultati

La sopravvivenza complessiva a 10 anni per tutti i cancri controllati (290, compresi 40 indifferenziati e due midollari) scende al 79%: non si è infatti osservata sopravvivenza oltre i 3 anni per gli indifferenziati.

Per i cancri differenziati c'è da sottolineare come le sopravvivenze sia riferite al risultato non della sola terapia chirurgica bensì anche della terapia associata radiometabolica: infatti il 27% circa dei pazienti trattati ha subito una terapia con radioiodio. Per il carcinoma midollare non è possibile una valutazione analitica data l'esiguità dei casi compresi nel nostro gruppo di controllo.

Tra le complicanze della tiroidectomia totale non va certamente considerato, infine, l'atiroidismo, il quale è piuttosto un previsto (e voluto) reliquato funzionale. Va trattato con terapia ormonale sostitutiva, a dosi adeguate, anche per evitare l'insorgenza e/o l'accrescimento sotto stimolo ipofisario di eventuali metastasi.

Il mixedema si osserva soltanto in concomitanza del periodo, circa 40 giorni, di sospensione dell'opoterapia al fine di rendere possibile un sistematico controllo scintigrafico di tutto il corpo.

Studio della sopravvivenza di un campione randomizzato

Per alcune analisi specifiche sulla sopravvivenza a lungo termine abbiamo scelto dalla nostra casistica un campione casuale che rappresentasse valide analogie con l'intera casistica almeno per i seguenti parametri: età, sesso, istotipo, stadiazione. Abbiamo escluso i pazienti deceduti per cause non inerenti alla patologia in oggetto o che non avessero eseguito controlli postoperatori in maniera sistematica. Anche la stessa distribuzione delle tipologie degli interventi utilizzati corrisponde alla linea di condotta terapeutica della Scuola.

In definitiva tale campione si compone di 120 casi (80 papilliferi e 40 follicolari) e essendo un campione randomizzato, presenta caratteristiche statisticamente più attendibili. Tra i dati controllati dallo studio del campione ci preme sottolineare quelli relativi alla sopravvivenza a distanza valutata in base a diagrammi integrati, per i singoli istotipi follicolare e papillifero, delle funzioni della sopravvivenza e del numero dei pazienti operati in rapporto al tempo trascorso dall'intervento. In pratica, con tale metodica, siamo riusciti a valutare l'andamento della sopravvivenza fino a 12 anni dall'intervento.

Dai relativi diagrammi, differenziati per istotipo, abbiamo potuto dedurre come, contrariamente a quanto si credeva fino ad alcuni anni or sono, la variante follicolare (a buon grado di differenziazione) presenti, nel tempo, una mortalità più costante rispetto al papillifero e certamente non inferiore a questo a lungo termine. La maggior frequenza di mortalità per il papillifero si riscontra a 6, 7, 8 anni dall'intervento chirurgico, almeno nel nostro studio.

La maggiore mortalità precoce del follicolare (entro i primi 5 anni) è forse ciò che ha tratto in inganno sulla prognosi di queste neoplasie nelle valutazioni di follow-up a medio termine. Altra caratteristica interessante, anche se da accogliere ancora con una certa riserva, è che il carcinoma follicolare dimostra scarsa incidenza di recidive oltre i 5 anni e che il papillifero gode di una latenza oncologica ben maggiore, tale che non possa essere considerato guarito se non dopo almeno 10 anni dall'intervento. Attualmente si crede che questo periodo di tempo vada aumentato (fino a 20-25 anni) per avere dati più precisi.

Il confronto, infine, tra i dati e i risultati di due diverse strategie chirurgiche, tiroidectomia totale da sola o associata a linfettomia di principio, per serie analoghe di pazienti con cancro papillifero della tiroide, ha dimostrato non tanto un aumento della sopravvivenza in assoluto del gruppo di pazienti

linfettomizzati rispetto al gruppo di controllo, quanto un aumento della sopravvivenza libera da malattia nei tiroidectomizzati totali che avevano avuto una linfettomia di principio. Tuttavia questi dati andrebbero ulteriormente considerati su un numero maggiore di casi tanto più che la linfettomia è stata praticata secondo modalità diverse nel tempo e, quindi, non è un elemento che possa ritenersi omogeneo e completamente utilizzabile ai fini delle deduzioni da casistiche retrospettive.

La valutazione della sopravvivenza dei pazienti compresi nel campione è stata inoltre rapportata ai più noti fattori di rischio: estensione e diametro del tumore, età, sesso, istotipo, metastasi linfonodali. L'analisi comparata ha portato a queste conclusioni.

La prognosi è stata nettamente più sfavorevole in presenza di diffusione extracapsulare del tumore con una sopravvivenza a 10 anni del 97% per le forme intratiroidee e del 54% per quelle extratiroidee. Rispetto al fattore età si è avuta una minore sopravvivenza nei soggetti oltre i 45 anni (87%) rispetto a quelli con età inferiore a 45 anni (97%).

La prognosi si è dimostrata inoltre più sfavorevole nel sesso maschile (87%) rispetto a quello femminile (94%). Per quanto riguarda l'istotipo non vi è stata nessuna differenza statisticamente significativa nella sopravvivenza tra carcinoma papillifero e carcinoma follicolare a buon grado di differenziazione oltre i 10 anni dall'intervento. I tumori con diametro inferiore al centimetro e mezzo hanno dimostrato una trascurabile mortalità.

La presenza di metastasi linfonodali, infine, non ha rappresentato un fattore prognostico negativo relativamente alla sopravvivenza, ma ha influito negativamente soltanto in rapporto alla durata del periodo libero da malattia.

Quello che risulta in definitiva dall'analisi di questi reperti è che non ha senso, al momento attuale, parlare di sopravvivenza a distanza dei cancri differenziati in generale. La prognosi va valutata caso per caso in relazione all'incidenza dei fattori di rischio citati che diventano, pertanto, in quest'ottica, dei veri fattori prognostici. Essi tuttavia diventano delle vere e proprie variabili in quanto modificabili in relazione ai tipi di trattamento chirurgico e integrato eseguiti. È pertanto in questa ottica che noi, rimanendo fermi sul principio della tiroidectomia totale di principio per le ragioni anatomico-funzionali e biologiche già espresse, abbiamo modificato il nostro atteggiamento nei confronti dell'exeresi linfatica. Essa va eseguita quando ci sia evidenza di metastasi linfonodali e quando ci sia concomitanza di due o più fattori di rischio cosiddetti determinanti.

Bibliografia

1. BESIC N., AUERSPERT M., GOLOUH R.: *Prognostic factors in follicular carcinoma of the thyroid - a multivariate survival analysis* - Eur J Surg Oncol - 25 (6): 599-605 - 1999.
2. DAL MASO L., LA VECCHIA C., FRANCESCHI S., PRESTON-MARTIN S., RON E., MACK W., MARK S.D., MC TIERNAN A., KOLONEL L., MABUCHI K., J IN F., GALANTI M.R., HALLQUIST A., GLATTE E., LUND E., LINOS D., NEGRI E.: *A pooled analysis of thyroid cancer studies. V. Anthropometric factors*. Cancer Causes Control - 11 (2): 137-44 - 2000.
3. HASELKORN T., BERNSTEIN L., PRESTON-MARTIN S., COZEN W., MACK W.J.: *Descriptive epidemiology of thyroid cancer in Los Angeles County 1972-1995*. Cancer Causes Control - 11 (2): 163-70 - 2000.
4. HEMMINKI K., DONG.: *Familial relationships in thyroid cancer by histopathological type* - Int J Cancer - 15; 85(2): 201-5 - 2000.
5. KEBEBEW E., ITUARTE P.H., SIPERSTEIN A.E., DUH Q.Y., CLARK O.H.: *Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors and a comparison of staging systems* - Cancer - 1; 88 (5): 1139-48 - 2000.
6. LIN J.D., CHAO T.C., CHEN S.T., WENG H.F., LIN K.D.: *Characteristics of thyroid carcinomas in aging patients* - Eur J Clin Invest - 30 (2): 147-53 - 2000.
7. ZIDAN H., KASSEM S., KUTEN A.: *Follicular carcinoma of the thyroid gland: prognostic factors, treatment, and survival* - Am J Clin Oncol - 23 (1): 1-5 - 2000.