



**UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA**

**SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE**

**CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA**

**Tesi di Laurea**

**Microcarcinoma papillare tiroideo: prevalenza e studio di potenziali fattori prognostici di recidiva.**

**Analisi retrospettiva di dati di real-life.**

**Relatore:**

*Manuela Albertelli*

**Correlatore:**

*Stefano Gay*

**Candidato:**

*Davide Baldi*

Anno accademico 2020-2021

# **Microcarcinoma papillare tiroideo: prevalenza e studio di potenziali fattori prognostici di recidiva.**

## **Analisi retrospettiva di dati di real-life.**

### **Abstract**

**Introduzione:** il microcarcinoma papillare tiroideo (mPTC) è una forma frequente e a decorso estremamente indolente di carcinoma tiroideo (DTC), spesso a riscontro incidentale. Nel corso degli anni sono stati proposti approcci terapeutici sempre meno aggressivi. Scopo dello studio è definire la prevalenza di mPTC tra i pazienti con DTC, l'incidenza di persistenza o recidiva di malattia (P-RD) e individuare potenziali fattori predittivi di questa.

**Materiali e metodi:** In una coorte di pazienti in follow up per neoplasia tiroidea, sono stati selezionati quelli affetti da mPTC. Sono stati considerati per l'analisi statistica solo quelli con dati di follow-up completi per almeno un anno. Dati clinici, biochimici, istologici ed i trattamenti eseguiti sono stati raccolti e rapportati a P-RD.

**Risultati:** Dei 780 pazienti considerati, 231 (29,6%) erano affetti da mPTC. Di questi, 76 sono stati esclusi per mancanza di dati. Tra i 155 rimasti una P-RD è stata rilevata in 5 pazienti (3,2%). Nessuno è deceduto a causa della patologia tiroidea. Sono risultati associati alla P-RD l'intervento di lobectomia e quello di tiroidectomia con linfadenectomia ( $p=0,004$ ); lo stadio ( $p=0,026$ ); la presenza di localizzazioni linfonodali alla diagnosi ( $p=0,017$ ); i livelli di Tg dopo 40 giorni ( $p=0,013$ ) e dopo un anno dall'intervento ( $p=0,019$ ). Non risultavano invece associati i valori a un anno di TSH ( $p=0,100$ ), fT4 ( $p=0,197$ ) ed fT3 ( $p=0,069$ ).

**Conclusioni:** Il mPTC rappresenta una buona parte delle diagnosi di carcinoma tiroideo. Il rischio di P-RD si conferma basso, la mortalità estremamente ridotta. Stadio di malattia, presenza di metastasi linfonodali e la Tg post-operatoria mostrano un ruolo importante nel predire il rischio di recidiva. Il dato di Tg ad un anno dai trattamenti primari sembra mantenere associazione significativa con il rischio di recidiva, non così il grado di soppressione del TSH e le frazioni libere di ormoni tiroidei.

# **Papillary thyroid microcarcinoma: prevalence and prognostic factors. Retrospective analysis of real-life data.**

## **Abstract**

**Introduction:** Thyroid papillary microcarcinoma (mPTC) is a frequent and extremely indolent form of thyroid cancer (DTC), often incidental. Over the years, less and less aggressive therapeutic approaches have been proposed. The aim of the study is to define the prevalence of mPTC among patients with DTC, the incidence of persistence or relapse of the disease (P-RD) and identify potential predictors of this.

**Materials and methods:** In a cohort of patients in follow up for thyroid cancer, those with mPTC were selected. Only those with complete follow-up data for at least one year were considered for the statistical analysis. Clinical, biochemical, histological data and the treatments performed were collected and reported to P-RD.

**Results:** Of the 780 patients considered, 231 (29.6%) were affected by mPTC. Of these, 76 were excluded due to lack of data. Of the 155 remaining, a P-RD was detected in 5 patients (3.2%). No one died from thyroid disease. P-RD was associated with lobectomy and thyroidectomy with lymphadenectomy ( $p = 0.004$ ); the stage ( $p = 0.026$ ); the presence of lymph node locations at diagnosis ( $p = 0.017$ ); the levels of Tg after 40 days ( $p = 0.013$ ) and one year after surgery ( $p = 0.019$ ). On the other hand, the one-year values of TSH ( $p = 0.100$ ), fT4 ( $p = 0.197$ ) and fT3 ( $p = 0.069$ ) were not associated.

**Conclusions:** mPTC accounts for a large portion of thyroid cancer diagnoses. The risk of P-RD is confirmed to be low, mortality extremely reduced. Stage of disease, presence of lymph node metastases and postoperative Tg show an important role in predicting the risk of recurrence. The Tg figure one year after primary treatments seems to maintain a significant association with the risk of relapse, not so the degree of suppression of TSH and the free fractions of thyroid hormones.

## Indice

Abstract.....	1
1. Introduzione .....	4
1.1 Epidemiologia .....	4
1.2 Istologia e classificazione .....	6
1.3 Fattori di rischio: .....	10
1.4 Patogenesi: .....	13
1.5 Clinica: .....	14
1.6 Diagnosi:.....	15
1.6.1 Anamnesi ed esame obiettivo: .....	15
1.6.2 Esami laboratoristici: .....	16
1.6.3 Esami strumentali: .....	16
1.7 Approccio terapeutico: .....	25
1.7.1 Chirurgia .....	25
1.7.2 Stadiazione: .....	29
1.7.3 Stratificazione del rischio di recidiva.....	31
1.7.4 Terapia Radiometabolica con I131 .....	33
1.7.5 Effetti collaterali associati alla terapia radiometabolica .....	35
1.7.6 Trattamento con ormone tiroideo.....	36
1.8 Follow up.....	39
2. Studio Sperimentale.....	41
2.1 Obbiettivi dello studio: .....	41
2.2 Materiali e metodi: .....	42
2.3 Risultati: .....	45
2.4 Discussione .....	50
2.5 Conclusioni: .....	55
3. Bibliografia .....	56
Ringraziamenti .....	63

# 1. Introduzione

## 1.1. Epidemiologia

Il carcinoma della tiroide è la più frequente neoplasia del sistema endocrino (90% circa dei casi). Si stima che in Italia, nel 2019 siano stati diagnosticati circa 12200 nuovi casi di carcinoma della tiroide (circa il 4% di tutti i nuovi casi di neoplasie maligne) di cui tre quarti nel sesso femminile (9000 casi).

Nelle ultime decadi la loro incidenza è progressivamente aumentata in quasi tutti i paesi pur con ampia variabilità tra diverse regioni geografiche (1). Anche in Italia i tassi di incidenza hanno dimostrato un netto incremento in entrambi i generi passando nelle donne da 16,2/100,000 nel periodo 1998/2002 a 28,2/100000 nel periodo 2008/2012. Negli stessi periodi temporali negli uomini l'incidenza è raddoppiata passando da 5,3/100000 a 10,1/100000. Questo incremento è stato attribuito ad un maggior impiego delle tecniche diagnostiche (1)

Gli adenocarcinomi tiroidei rappresentano lo 0,3% dei noduli tiroidei; tuttavia, la loro frequenza è probabilmente sottostimata se si considera che costituiscono 8-20% delle casistiche chirurgiche di pazienti operati per nodulo tiroideo. Inoltre, dall'esame di casistiche autoptiche non selezionate, risulta che i carcinomi differenziati di piccole dimensioni (<10 mm) che non hanno dato segno di sé in vita sono presenti in circa il 20% della popolazione. È quindi verosimile che con il miglioramento delle tecniche diagnostiche i carcinomi della tiroide vengano diagnosticati più frequentemente e allo stadio più iniziale. (2)

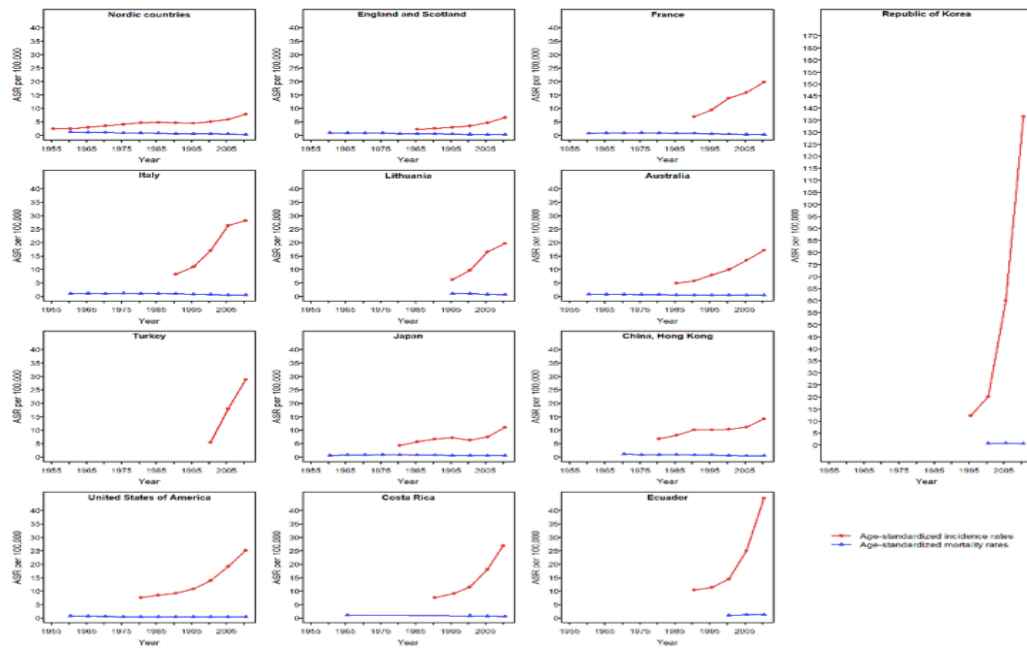


Fig. 1 Incidenza nel tempo del carcinoma della tiroide in diversi Paesi (3)

L'incremento delle diagnosi riguarda principalmente i casi di cancro papillare della tiroide (PTC), in particolare dai tumori della tiroide di dimensioni pari o inferiori a 1 cm, i cosiddetti microcarcinomi papillari della tiroide (mPTC) (4). Il carcinoma papillare è il tipo più comune di cancro della tiroide e rappresenta il 70-90% dei carcinomi tiroidei ben differenziati (5) L'età di insorgenza prevalente è riportata tra i 25 ed i 50 anni e rappresenta la maggioranza dei carcinomi tiroidei associati a una precedente esposizione a radiazioni (6). I mPTC sono presenti fino al 25% delle ghiandole tiroidee all'esame autoptico, ma molti di questi sono di assai piccole dimensioni (alcuni mm) e clinicamente non significativi (5).

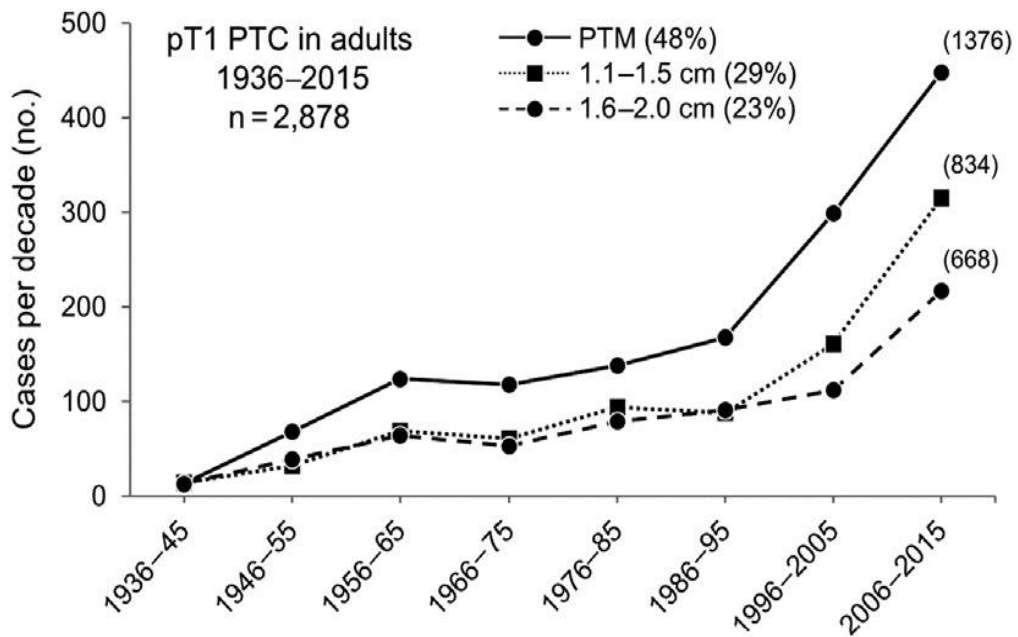


Fig. 2. Variazione dell'incidenza di PTC pT1 in adulti stratificati per le dimensioni della neoplasia (diametro massimo del tumore) osservati presso la Mayo Clinic di Rochester, Minnesota, durante 8 decenni (1936–2015). (4)

## 1.2 Istologia e classificazione

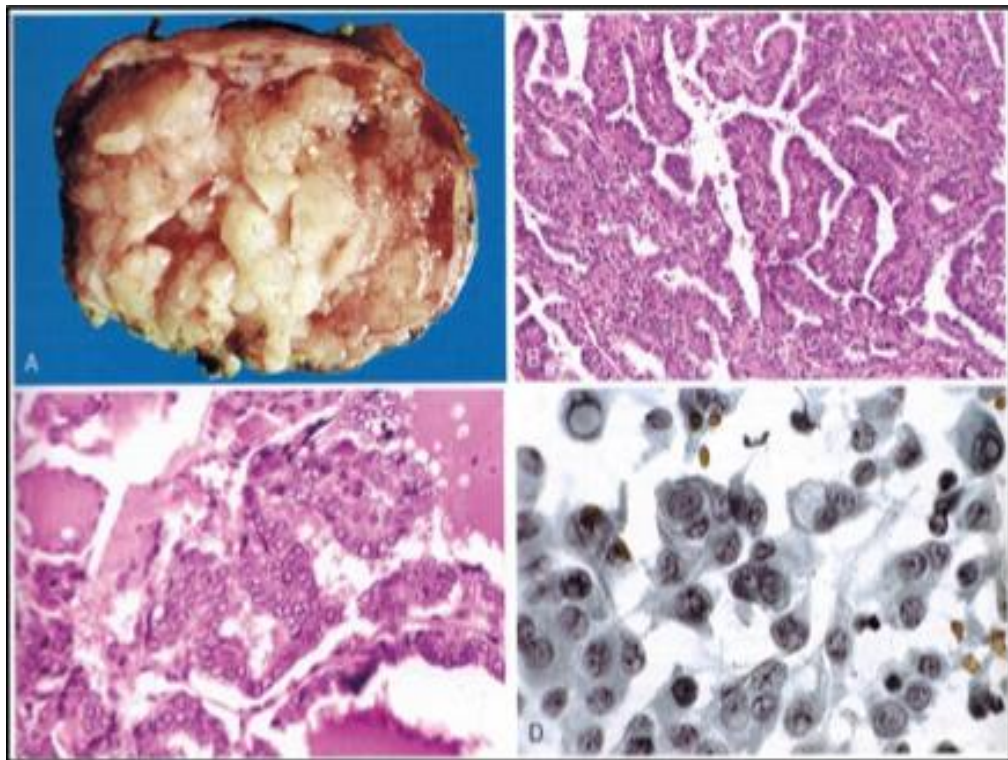
I PTC possono essere solitari o multifocali. Alcuni tumori sono ben circoscritti e perfino capsulati; altri infiltrano l'adiacente parenchima e presentano margini mal definiti. I tumori possono contenere aree di fibrosi e calcificazione e spesso sono cistici. (mettere citazione)

All'esame microscopico, il PTC può contenere papille ramificate che possiedono un peduncolo fibrovascolare ricoperto da uno o più strati di cellule epiteliali cuboidi.

I nuclei delle cellule di un carcinoma papillare contengono una cromatina finemente dispersa, che assume un aspetto otticamente chiaro o vuoto, giustificando la definizione di nuclei a vetro smerigliato o ad occhi dell'orfanelle Annie. Inoltre, le invaginazioni del citoplasma possono dare l'aspetto di inclusioni intra nucleari ("pseudoinclusioni") o di solchi intra nucleari. La diagnosi di carcinoma papillare può essere eseguita basandosi su questi aspetti nucleari anche in assenza dell'architettura papillare.

In genere nella struttura centrale delle papille, sono spesso presenti calcificazioni concentriche dette corpi psammomatosi, fortemente suggestive per un carcinoma di tipo papillare in quanto non si riscontrano praticamente mai nei carcinomi follicolari e midollari.

Focolai di invasione tumorale dei vasi linfatici sono spesso presenti, mentre l'invasione dei vasi sanguigni è relativamente rara, soprattutto nelle lesioni più piccole. Le metastasi ai linfonodi cervicali satelliti si verificano nella metà circa dei casi (6).



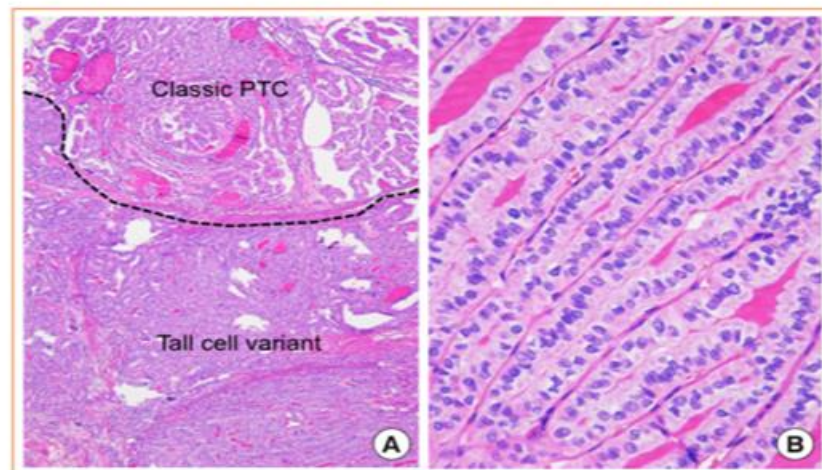
*Figura 3: Carcinoma papillare della tiroide. A. L'aspetto macroscopico del carcinoma papillare evidenzia strutture papillari ben distinguibili. Questo particolare esempio mostra papille ben formate (B) rivestite da cellule con i caratteristici nuclei otticamente vuoti anche denominati "occhi dell'orfanelle Annie" (C). D. Cellule di un carcinoma papillare ottenute per aspirazione*



*mediante ago sottile. In alcune cellule aspirate sono visibili le caratteristiche inclusioni intranucleari (6).*

Nell'ambito dei PTC riconosciamo, oltre alla sua forma classica, diverse varianti istologiche:

- Variante a cellule alte: a cellule alte colonnari con citoplasma intensamente eosinofilo che rivestono le strutture papillari. Questi tumori tendono a insorgere nei soggetti anziani e presentano maggiore frequenza di invasione vascolare, estensione extra tiroidea e metastasi cervicali e a distanza rispetto alla variante classica del PTC (6).

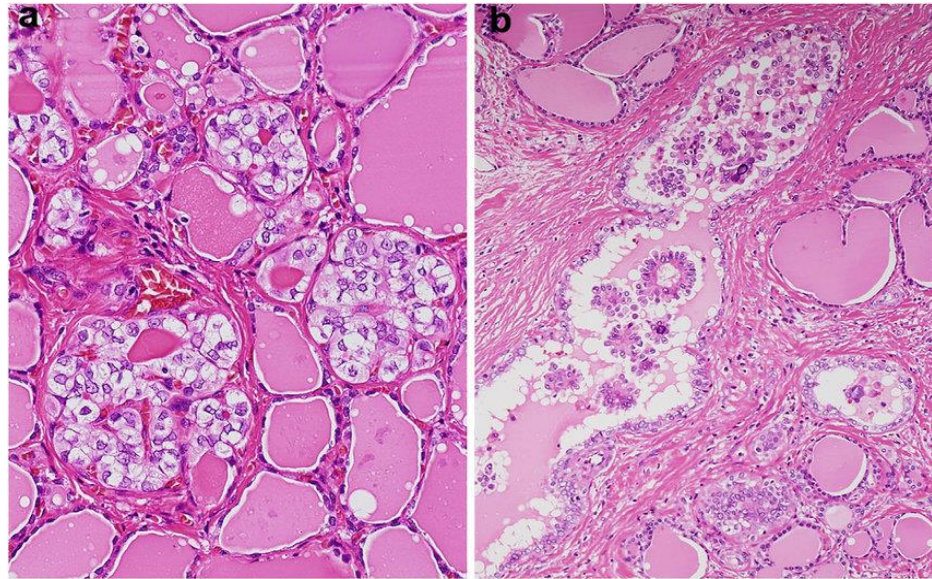


*Fig.4 A: variante a cellule alte di PTC mista alla forma classica*

*B: variante a cellule alte con architettura a "tram-track" (7)*

- Variante follicolare: presenta le tipiche caratteristiche nucleari del carcinoma papillare e un'architettura quasi totalmente follicolare. La variante follicolare dei carcinomi papillari può essere incapsulata oppure poco circoscritta e infiltrativa (6).
- Variante sclerosante diffusa: compare solitamente in individui più giovani, compresi i bambini. Il tumore presenta un tipo di crescita

prevalentemente papillare, mescolata ad aree solide contenenti nidi di metaplasia squamosa. Come suggerisce il nome, vi è una fibrosi estesa diffusa a tutta la ghiandola, spesso associata a un rilevante infiltrato linfocitario che simula una tiroidite di Hashimoto. Le metastasi linfonodali sono quasi sempre presenti (6).



*Figura 5 (a) Variante follicolare invasiva non incapsulata (infiltrativa) del carcinoma papillare della tiroide. La crescita follicolare rivestita da cellule con grandi nuclei irregolari e cromatina pallida è mostrata sullo sfondo di follicoli tiroidei normali. (b) Carcinoma tiroideo papillare variante sclerosante diffusa che invade il parenchima tiroideo attraverso i canali linfatici. Crescita micropapillare, caratteristiche citologiche a chiocciola e piccole calcificazioni psammomatose si osservano nei nidi di cellule galleggianti nello spazio (8)*

- Variante hobnail: Le caratteristiche istologiche di questa variante includono quella papillare e micropapillare strettamente rivestite da cellule contenenti citoplasma eosinofilo e nuclei localizzati apicalmente con nucleoli prominenti. Le cellule che rivestono queste complesse strutture papillari hanno rapporti nucleo-citoplasmatici aumentati e i

nuclei posizionati apicalmente che producono un rigonfiamento superficiale conferiscono un aspetto tipicamente a “chiocciola” (9).

### 1.3 Fattori di rischio:

Diversi sono i fattori in grado di predisporre lo sviluppo del carcinoma della tiroide:

- **Radiazioni ionizzanti:** i primi studi sull' eziopatogenesi del cancro della tiroide erano focalizzati sul ruolo delle radiazioni esterne in quanto esse predispongono a rotture cromosomiche portando a riarrangiamenti genetici e a perdita di geni oncosoppressori. L'esposizione alle radiazioni esterne aumenta il rischio di noduli tiroidei benigni e maligni, è associata a cancro multifocale e sposta l'incidenza del cancro della tiroide a una fascia di età più bassa. Anche le radiazioni derivanti da fallout nucleare aumentano il rischio di cancro della tiroide. I bambini sembrano essere più predisposti degli adulti agli effetti delle radiazioni. Va considerato che la radiazione derivata dalla terapia con iodio 131 sembra contribuire pochissimo o per nulla all'aumento del rischio di cancro della tiroide (5).

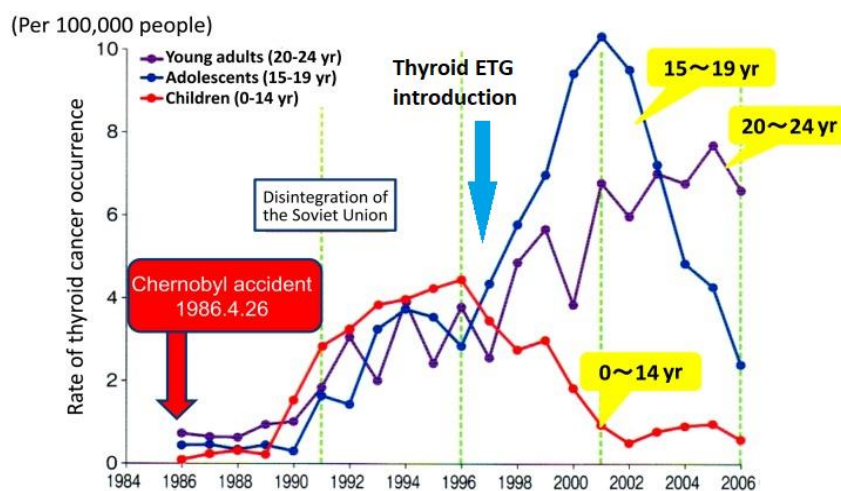


Fig 6 Incremento dell'incidenza del carcinoma tiroideo nei pazienti provenienti dai Paesi orientali dopo il disastro di Chernobyl (10)

- **TSH e fattori di crescita:** molti tumori differenziati della tiroide esprimono il recettore del TSH e, quindi, rispondono allo stimolo del TSH. Livelli elevati di TSH, anche entro i valori di riferimento, sono associati con un incremento del rischio di tumore tiroideo nei pazienti che presentano noduli tiroidei. Questa osservazione fornisce le basi concettuali per la soppressione del TSH con la levotiroxina (LT4) nei pazienti con cancro della tiroide. L'espressione dei recettori del TSH permette inoltre la captazione TSH stimolata dello iodio 131 somministrato a scopo terapeutico (5).
- **La familiarità:** è rilevante solo per il carcinoma midollare della tiroide, infatti, questa neoplasia è spesso presente in più membri della stessa famiglia e può associarsi a feocromocitoma e adenoma delle paratiroidi o neuromi mucosi multipli (MEN2A o MEN2B). Gli studi di biologia molecolare condotti negli ultimi anni hanno ricondotto le eziopatogenesi di alcuni tumori tiroidei a mutazioni oncogeniche. In particolare riarrangiamenti Intra e Inter cromosomici del protooncogene TRK. L'oncogene più frequentemente coinvolto nelle eziopatogenesi del carcinoma papillare è B-RAF, che risulta mutato in circa il 40% dei casi. Mutazioni dell'oncogene RAS e del gene oncosoppressore p53 sono invece caratteristiche, rispettivamente, dei carcinomi follicolari e dei carcinomi anaplastici. Infine, la quasi totalità dei carcinomi midollari familiari e circa il 50% dei carcinomi midollari sporadici, presentano mutazioni puntiformi del protooncogene RET. (2)
- **Dieta e stile di vita:** Nonostante alcuni dati controversi, l'obesità è oggi considerata un fattore di rischio nella patogenesi del cancro della tiroide e in particolare del PTC. Numerosi reports recenti e robusti supportano questa associazione e lo IARC ha incluso il cancro della tiroide nella sua lista di 13 tumori umani legati all'obesità (11). I meccanismi che combinano il sovrappeso con questo cancro dovrebbero essere ricercati nelle vie delle adipochine, l'insorgenza di infiammazione cronica, sviluppo di insulino-resistenza e processi di stress ossidativo (12).

- **Sesso:** il cancro della tiroide è due-tre volte più frequente nelle donne che negli uomini (5). Gli ormoni sessuali mediano gli effetti di specifici recettori nucleari per l'espressione genica e la regolazione della biologia delle cellule tumorali. Pertanto, il polimorfismo del recettore degli estrogeni può essere un fattore di rischio per il tumore differenziato della tiroide (DTC).

Secondo alcuni studi, i valori di estrogeni sembrerebbero associati all'adesione cellulare, all'invasione e alla migrazione nelle linee cellulari di carcinoma tiroideo, effetti reversibili con l'uso di antagonisti degli estrogeni, che potrebbero avere un potenziale terapeutico per il trattamento del PTC avanzato (13).

*Fig.7 Schema di trend comparativo della disparità di genere nel fenotipo DTC*  
(13)

<b>DTC feature</b>	<b>Males</b>	<b>Females</b>
Overall incidence of DTC	+	+++
Microcarcinoma DTC	+	++
Advanced-stage DTC	++	+
Onset age, years	>20	<20
Peak incidence age, years	>55	<50
Recurrence of DTC	++	+
Disease-specific mortality	+	-

+ Positive but weak expression. ++ Moderate positive expression. +++ Strong positive expression.

<sup>a</sup>Trend summary comparing main DTC features for gender difference according to the literature review.

Il ruolo della carenza iodica e di conseguenza della persistente stimolazione della tiroide da parte del TSH nell'insorgenza del carcinoma tiroideo è tuttora oggetto di discussione, così come quello dell'autoimmunità tiroidea (2).

## **1.4 Patogenesi:**

Nella patogenesi delle quattro principali caratteristiche istologiche del carcinoma della tiroide sono coinvolti eventi genetici distinti. Le alterazioni genetiche delle neoplasie maligne derivate dalle cellule follicolari sono nelle vie di segnale di recettori per fattori di crescita. Va ricordato che nelle cellule normali, queste vie sono attivate temporaneamente tramite il legame tra i ligandi solubili di fattori di crescita e il dominio extracellulare delle tirosin chinasi recettoriali, che porta ad autofosforilazione del dominio citoplasmatico del recettore. Ciò a sua volta mette in moto eventi che portano all'attivazione di RAS e di due vie a valle che coinvolgono le MAP chinasi (MAPK) e la fosfoinositolo 3-chinasi (PI3K). Nei carcinomi della tiroide, come per altri tumori, le mutazioni con acquisizione di funzione in componenti di queste vie portano alla loro attivazione costitutiva, determinando un'eccessiva proliferazione cellulare e una maggiore sopravvivenza della cellula. Molti dei carcinomi papillari presentano mutazioni con acquisizione di funzione relative ai geni che codificano per le tirosin chinasi recettoriali RET o NTRK1, o nella serina-treonina chinasi BRAF che si trova nella via di MAPK (6).

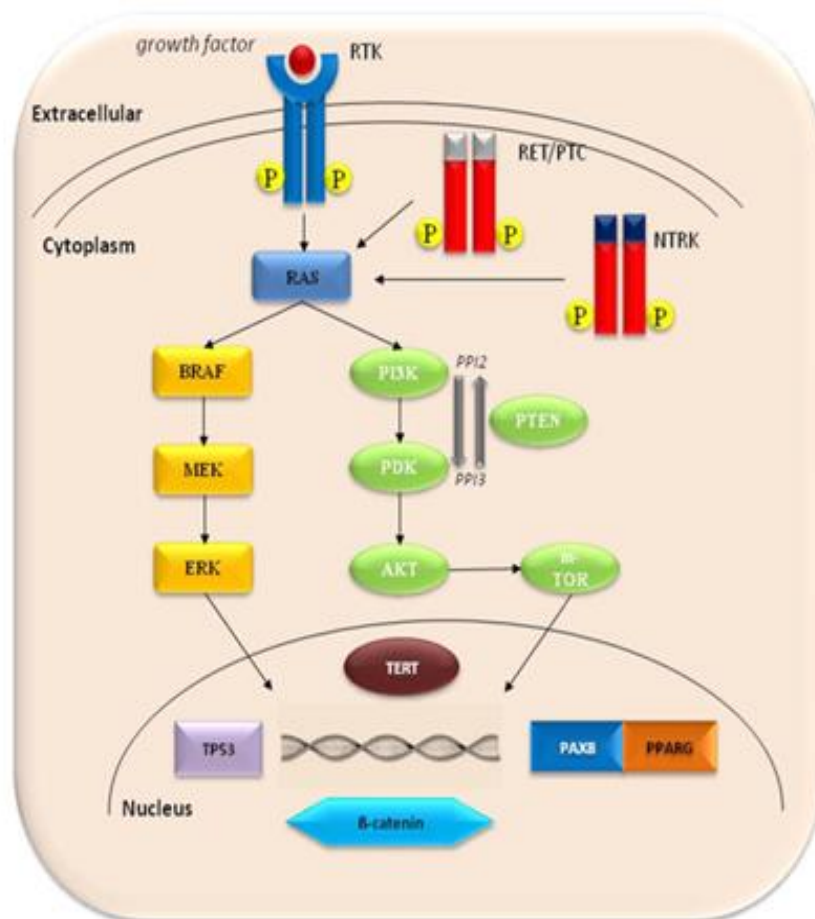


Fig.8 pathway genetici del tumore tiroideo (14)

### 1.5 Clinica:

La maggior parte dei PTC convenzionali si presenta come noduli tiroidei asintomatici, ma la loro prima manifestazione può essere una tumefazione in un linfonodo cervicale.

La maggior parte dei carcinomi è costituita da noduli singoli che sono mobili liberamente con la ghiandola tiroidee nel corso della deglutizione e non sono distinguibili all'esame esterno dai noduli benigni. Disfonia, disfagia, tosse o dispnea indicano uno stadio avanzato della malattia. La presenza di secondarietà linfonodali in caso di carcinoma rappresenta un evento non infrequente. In una minoranza dei pazienti sono presenti metastasi ematogene, in genere nel polmone, al momento della diagnosi (5).

## **1.6 Diagnosi:**

### **1.6.1: Anamnesi ed esame obiettivo:**

Il primo approccio nella valutazione della ghiandola tiroidea consiste in una accurata anamnesi, la quale mira a raccogliere i fattori di rischio per lo sviluppo di una neoplasia, la presenza di segni e sintomi associati alla tiroide e la variazione di questi nel corso del tempo.

Segue poi l'esame obiettivo, che si articola in quattro fasi:

- 1.** Ispezione: valutazione della regione tiroidea a livello del collo dove talvolta già possiamo identificare un aumento di volume, ed eventuali asimmetrie. Si ricordi che la tiroide è un organo non visibile e non palpabile in condizioni di normalità: quindi un gozzo clinicamente manifesto è indicativo di una qualche patologia. Se ne valuta all'ispezione anche la motilità facendo bere al paziente un bicchiere d'acqua.
  
- 2.** Palpazione: ci si pone alle spalle del paziente utilizzando i polpastrelli o le dita, essendo un organo delicato. Anche in questo caso possiamo chiedere al paziente di deglutire per valutare la motilità della ghiandola. Si può anche palpare frontalmente per unire l'aspetto palpatorio alla visione dell'organo. In base a ispezione e palpazione andiamo a ricercare queste caratteristiche:
  - Volume, forma, superficie: l'aumento diffuso o circoscritto della ghiandola è definito gozzo.
  - Mobilità: la ghiandola tiroide si muove insieme alla trachea. Il carcinoma tiroideo nella sua forma infiltrativa può essere scarsamente mobile in quanto aderisce sulle strutture adiacenti.
  - Dolorabilità: indice di una tiroidite acuta, subacuta e talora tiroiditi croniche



- Consistenza: può variare dalla lineare (es. tiroidite di Riedel) a quella parenchimatosa di Basedow.
  - Adenopatie: possibile indice di infiltrazione neoplastica o di una linfadenopatia satellite.
3. Percussione: può evidenziare struma retrosternale, il cosiddetto gozzo plongeant, grosso volumetricamente che tende a immergersi nel mediastino e in tal caso può essere percepito con la percussione.
  4. Auscultazione: si può rilevare un fremito dovuto all'ipervascolarizzazione, tipica nelle tiroidi ipervascolarizzate come nei gozzi tossici.

Di grande importanza è l'esame obiettivo generale e di altri distretti, utile per rilevare manifestazioni sistemiche causate dalla patologia tiroidea.

#### **1.6.2 Esami laboratoristici:**

La tireotropina sierica (TSH) deve essere misurata durante la valutazione iniziale di un paziente con un nodulo tiroideo. Se il TSH sierico risulta ridotto, è opportuna una scansione tiroidea con radionuclide (preferibilmente <sup>123</sup>I) in quanto la presenza di un nodulo caldo (ipercaptante) indica una patologia benigna e solitamente esclude la necessità di un accertamento citologico.

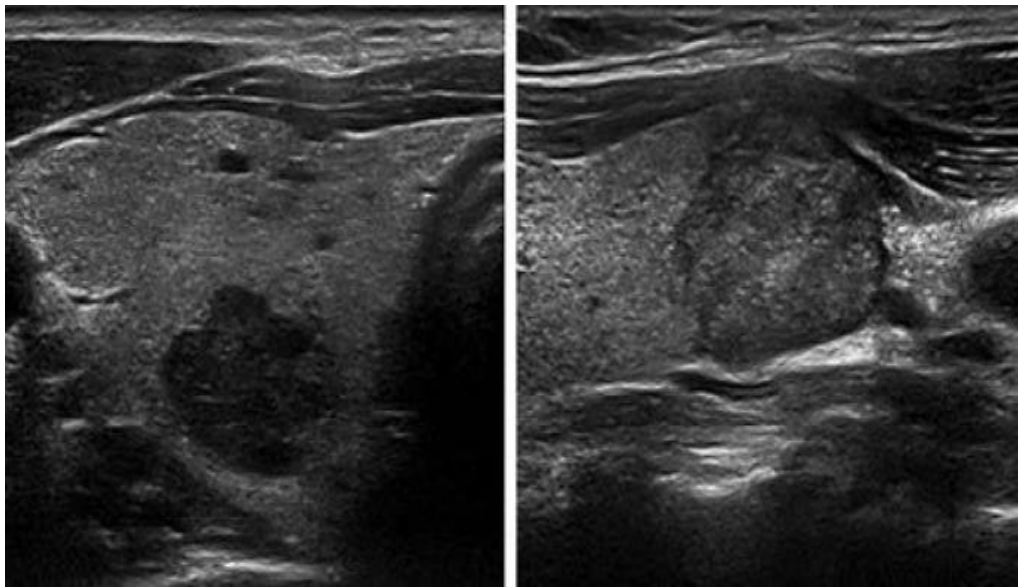
La misurazione di routine della tireoglobulina sierica (Tg) per la valutazione iniziale dei noduli tiroidei non è raccomandata (15).

#### **1.6.3 Esami strumentali:**

##### **Ecografia:**

L'ecografia della tiroide/del collo deve essere eseguita in tutti i pazienti con sospetto nodulo tiroideo, gozzo nodulare o anomalie radiografiche che suggeriscono un nodulo tiroideo rilevato accidentalmente in un altro studio di imaging (ad es., tomografia computerizzata [TC] o risonanza magnetica [MRI] o captazione tiroidea alla scansione <sup>18</sup>F-DG-PET) (15).

Utilizzando sonde a 10- 12 MHz la risoluzione spaziale e la qualità dell'immagine sono eccellenti e permettono la caratterizzazione di noduli e cisti di dimensioni superiori a 3 mm. Alcune caratteristiche ecografiche sono sospette di malignità (per esempio noduli solidi ipoecogeni con margini irregolari e microcalcificazioni), Mentre altre caratteristiche sono generalmente tipiche di noduli benigni (noduli spongiformi, definiti con microaree anecogene interne) (5).



*Fig.9 Immagine ecografica di nodulo tiroideo (16)*

L'ecografia deve valutare, oltre al parenchima tiroideo (omogeneo o eterogeneo), dimensione e vascolarizzazione della ghiandola, le dimensioni, posizione, e caratteristiche ecografiche di eventuali noduli e la presenza o l'assenza di eventuali linfonodi cervicali sospetti nei compartimenti centrali o laterali. La descrizione delle caratteristiche ecografiche del nodulo comprende la composizione (solido, proporzione cistica o spongiforme), l'ecogenicità, i margini, la presenza e tipo di calcificazioni, la forma (se più alta che larga), e vascolarizzazione. Il pattern delle caratteristiche ecografiche associate a un nodulo conferisce un rischio di malignità e, combinato con le dimensioni del nodulo, guida il processo decisionale per l'agoaspirato (FNA) (15).

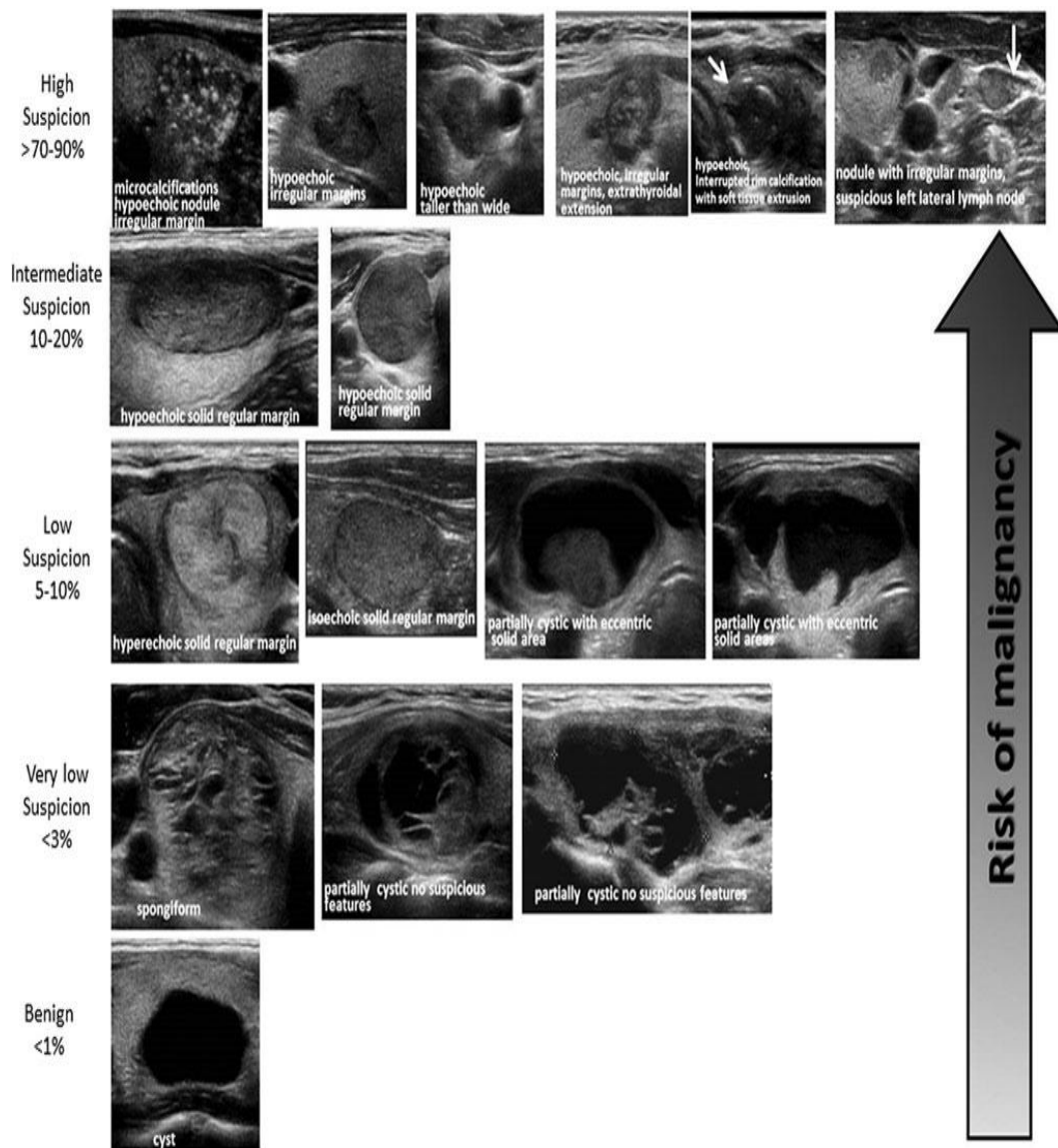


Fig. 10 Pattern ecografici ATA dei noduli tiroidei e rischio di malignità (15)

Alto sospetto (rischio di malignità >70-90%)

Nodulo ipoecogeno solido o componente ipoecogena solida di un nodulo parzialmente cistico con una o più delle seguenti caratteristiche: margini

irregolari (infiltrativi, microlobulati), microcalcificazioni, di forma più alta che larga, calcificazioni del bordo con piccola componente estrusiva dei tessuti molli, evidenza di estensione extratiroidea (ETE)

Sospetto intermedio (rischio di malignità del 10-20%)

Nodulo solido ipocogeno a margini lisci senza microcalcificazioni, ETE, o più alto che largo (15)

Sospetto basso (rischio di malignità del 5-10%)

Nodulo solido isoecogeno o iperecogeno, o nodulo parzialmente cistico con aree solide eccentriche, senza microcalcificazioni, margini irregolari o ETE, o di forma più alta che larga (15)

Sospetto molto basso (rischio di malignità <3%)

Noduli spongiformi o parzialmente cistici senza alcuna delle caratteristiche ecografiche descritte nei modelli di sospetto basso, intermedio o alto (15)

Nodulo Benigno (rischio di malignità <1%)

Noduli puramente cistici (nessun componente solido) (15)

### **FNAC:**

La citologia per aspirazione con ago sottile (FNAC) rappresenta un'indagine preziosa ed economicamente vantaggiosa per i noduli tiroidei negli adulti (15). I risultati possono portare ad escludere con buona probabilità la natura maligna di una lesione, selezionare i pazienti per la chirurgia diagnostica o fornire una diagnosi precisa di alcuni tumori maligni della tiroide che consente la chirurgia terapeutica. La FNAC ha tuttavia degli svantaggi, in particolare la possibilità di campioni inadeguati/insoddisfacenti, l'incapacità di distinguere tra lesioni

follicolari non neoplastiche, benigne e maligne e la difficoltà nel rilevare la variante follicolare del carcinoma papillare della tiroide (17,18,19)

È essenziale che durante la procedura si ottenga materiale adeguato per la diagnosi e che l'analisi microscopica sia eseguita da patologi esperti in malattie della tiroide. Un servizio di alta qualità richiede una stretta collaborazione tra scienziati biomedici/sanitari, patologi, radiologi/ecografisti e i medici che gestiscono i pazienti in modo che le procedure appropriate siano impostate, implementate e monitorate.

L'aspirazione deve essere eseguita da un professionista adeguatamente formato con esperienza nelle malattie della tiroide.

I campioni FNAC prelevati con la guida ecografica (US) hanno una maggiore precisione e tassi ridotti di campioni insoddisfacenti.

La valutazione immediata dell'adeguatezza del campione da parte di scienziati biomedici o patologi al momento dell'aspirazione può ridurre il tasso di campioni insoddisfacenti ed essere conveniente soprattutto se il tasso di adeguatezza sottostante è basso, inoltre permette la raccolta del materiale per prove accessorie.

La FNAC può essere utilizzata anche nella diagnosi di linfonodi sospetti, laddove la misurazione della tireoglobulina nel washout dell'ago può migliorare l'accuratezza diagnostica (20)

1) Si raccomanda la FNA per la diagnostica dei noduli tiroidei (Fig. 11):

(A) Noduli  $\geq 1$  cm di dimensione massima con pattern ecografico ad alto sospetto.

(Raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata)

(B) Noduli  $\geq 1$  cm di dimensione massima con pattern ecografico di sospetto intermedio.

(Raccomandazione forte, evidenza di bassa qualità)

(C) Noduli  $\geq 1,5$  cm di dimensione massima con pattern ecografico a basso sospetto.

(Raccomandazione debole, evidenza di bassa qualità)

2) La FNA diagnostica dei noduli tiroidei può essere presa in considerazione per (Fig. 11):

(D) Noduli  $\geq 2$  cm di dimensione massima con pattern ecografico a bassissimo sospetto (es. spongiforme). Anche l'osservazione senza FNA è un'opzione ragionevole.

(Raccomandazione debole, evidenza di qualità moderata)

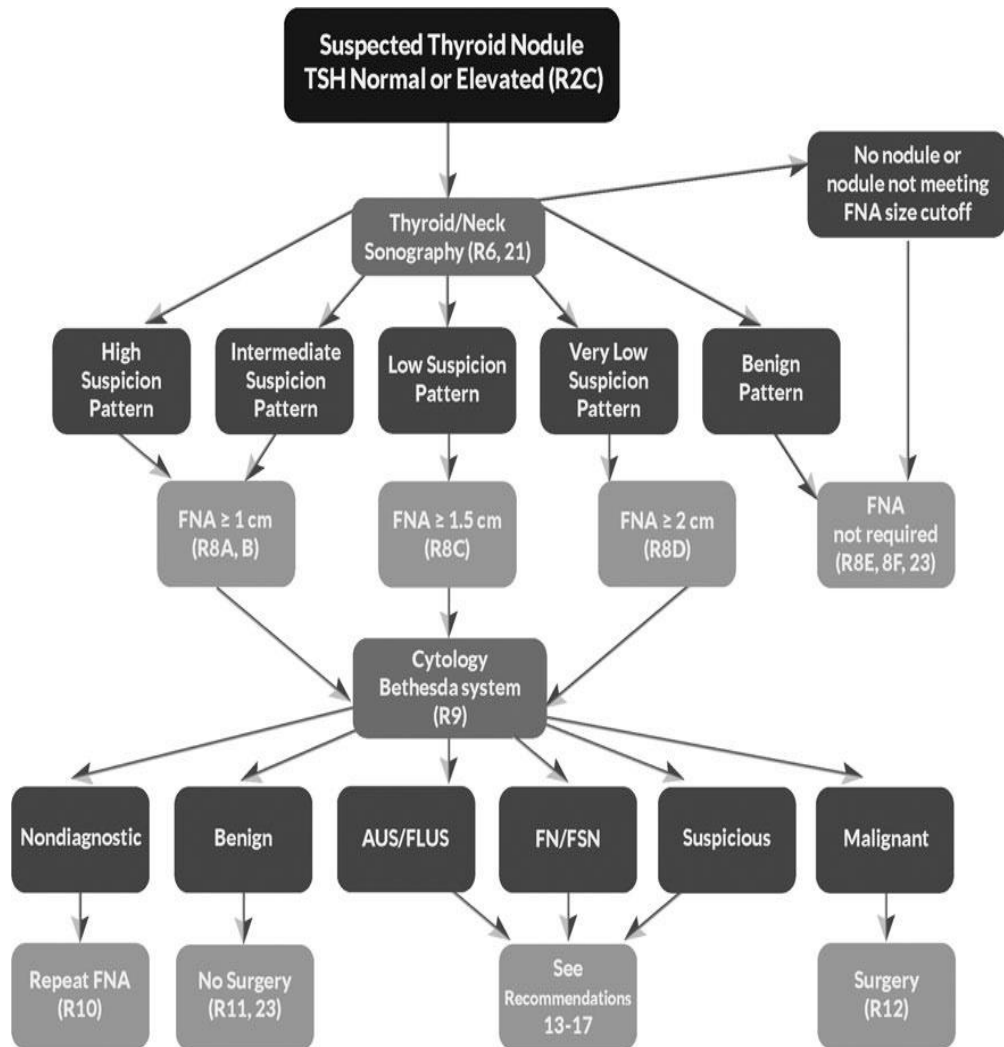
3) La FNA diagnostica dei noduli tiroidei non è richiesto per (Fig 11):

(E) Noduli che non soddisfano i criteri di cui sopra.

(Raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata)

(F) Noduli puramente cistici.

(Raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata)



*Fig. 11 Algoritmo per management FNA su nodulo tiroideo (15)*

Codice	Categoria diagnostica	Rischio atteso di malignità (%)	Suggerimento clinico
<b>TIR1</b>	Non diagnostico	Non definito	Ripetizione di FNA US dopo almeno un mese
<b>TIR1 C</b>	Non diagnostico, cistico	Basso, variabile in base al quadro clinico	Secondo il contesto clinico e/o ripetere FNA
<b>TIR2</b>	Non maligno / benigno	< 3	Follow – up
<b>TIR3 A</b>	Lesione indeterminata a basso rischio	< 10	Follow – up / ripetere FNA
<b>TIR3 B</b>	Lesione indeterminata ad alto rischio	15 – 30	Exeresi chirurgica
<b>TIR4</b>	Sospetto di malignità	60 – 80	Exeresi chirurgica / eventuale istologia intraoperatoria
<b>TIR5</b>	Maligno	95	Exeresi chirurgica; approfondimento diagnostico in casi selezionati

Legenda: FNA: fine-needle aspiration; US: ultrasound examination

*Fig.12. Classificazione citologica italiana del nodulo tiroideo (1)*

Ormai da diversi decenni si sono consolidati sistemi standardizzati di categorizzazione delle diagnosi citologiche, utili per una più lineare interpretazione del referto diagnostico. I sistemi classificativi più utilizzati sono basati su schemi a 5 o 6 categorie (1).

Il campione risultante dall'agoaspirato viene quindi analizzato dal patologo, che in base alle caratteristiche morfologiche delle cellule prelevate, è in grado di definire un grado TIR (secondo la classificazione italiana), corrispondente a un determinato suggerimento clinico (Fig. 12).

La classificazione italiana è confrontabile con quella Americana (Bethesda System) e quella Inglese (UKRCP) (fig.13). (1)



<b>ITALIA:</b> SIAPEC-IAP, AIT, AME, SIE	<b>USA:</b> Bethesda	<b>UK:</b> RCPATH
<b>TIR1.</b> Non diagnostico <b>TIR1 C.</b> Non diagnostico cistico	<b>I.</b> non diagnostico. Cistico.	<b>Thy 1 / Thy 1c.</b> Non diagnostico. Cistico
<b>TIR2.</b> Non maligno	<b>II.</b> Benigno	<b>Thy 2 / Thy 2c.</b> Non neoplastico
<b>TIR3 A.</b> Lesione indeterminata a basso rischio	<b>III.</b> Atipie di significato indeterminato o lesione follicolare (AUS / FLUS)*	<b>Thy 3a.</b> Possibile neoplasia – atipia / non diagnostico
<b>TIR3 B.</b> Lesione indeterminata ad alto rischio	<b>IV.</b> Neoplasia follicolare o sospetta per neoplasia follicolare	<b>Thy 3f.</b> Possibile neoplasia / suggestivo di neoplasia follicolare
<b>TIR4.</b> Sospetto di malignità	<b>V.</b> Sospetto di malignità	<b>Thy 4.</b> Sospetto di malignità
<b>TIR5.</b> Maligno	<b>VI.</b> Maligno	<b>Thy 5.</b> Maligno

\* AUS (atypia of undetermined significance); FLUS (follicular lesion of undetermined significance)

*Fig.13 confronto tra la classificazione italiana, quella americana e quella inglese.*

Nelle lesioni classificate come TIR1, se persiste il sospetto clinico, risulta indicata la ripetizione dell'esame FNA (1). Nelle lesioni classificate come TIR 2, risulta indicato solamente il follow up ecografico ad eccezione dei casi in cui permanga un forte sospetto clinico (1).

Negli ultimi 30 anni sono stati compiuti molti progressi nella comprensione della patologia molecolare del carcinoma tiroideo; di conseguenza, sono stati sviluppati numerosi test molecolari con l'obiettivo principale di aiutare la valutazione citologica nella caratterizzazione di noduli tiroidei indeterminati (TIR3 A e TIR3 B). L'analisi molecolare dei campioni citologici tiroidei può essere generalmente eseguita su DNA/RNA estratto da strisci colorati o da aspirati raccolti in soluzioni preservanti. Tali metodiche includono solitamente le principali mutazioni puntiformi rilevate nei noduli tiroidei, ovvero quelle a carico dei geni BRAF (V600E, presente nel 40% dei PTC), NRAS, HRAS e KRAS (presente nel 10-15% PTC), e possono prevedere in aggiunta l'analisi delle più frequenti fusioni geniche (RET/PICL, RET/PTC3 e PAX8/PPARG), solitamente analizzate a livello dell'RNA. (1)

Nelle lesioni con diagnosi citologica TIR4 o TIR5, si pone solitamente l'indicazione all'exeresi chirurgica (1).

## 1.7 Approccio terapeutico:

### 1.7.1 Chirurgia

Una volta posta diagnosi, o in caso di elevato sospetto di DTC, il primo approccio risulta ad oggi, salvo casi particolari, quello chirurgico (15). Le decisioni terapeutiche primarie si basano su una valutazione del rischio preoperatoria che include dati clinici, di imaging e citologici. Le scelte dipendono dalla posizione o dalle sedi e dall'estensione della malattia identificabile (es. chirurgia terapeutica) e dal rischio che siano presenti anche focolai di malattia non identificabili (es. chirurgia profilattica).

Con una crescente enfasi sulla gestione stratificata del rischio, gli approcci terapeutici raccomandati dalle nuove linee guida risultano via via più conservativi rispetto al passato (21). Negli ultimi anni, le maggiori Società Scientifiche hanno rilasciato Linee Guida che, da un lato, raccomandano l'uso razionale e selezionato di procedure diagnostiche – in particolare dell'ecografia tiroidea –, scoraggiandone l'impiego a scopo di *screening*, e dall'altro introducono la possibilità di approcci meno invasivi e più conservativi, quali sorveglianza attiva e procedure di termo-ablazione, nei pazienti con mPTC (22).

Di conseguenza, in Italia, tra il 2001 e il 2018, il numero di interventi chirurgici si è ridotto progressivamente: nel sesso femminile da quasi 100/100mila donne negli anni 2002-2004 a 71/100mila nel 2018.

Si è inoltre registrata una significativa riduzione del numero di interventi chirurgici per patologia benigna in entrambi i sessi e, maggiormente, nel sesso femminile: si è passati da 81/100mila donne operate nel 2002 a 49/100mila nel 2018, e da 22/100mila uomini nel 2002 a 16/100mila nel 2018. Al contrario, le tiroidectomie per neoplasie maligne sono aumentate in entrambi i sessi (22).

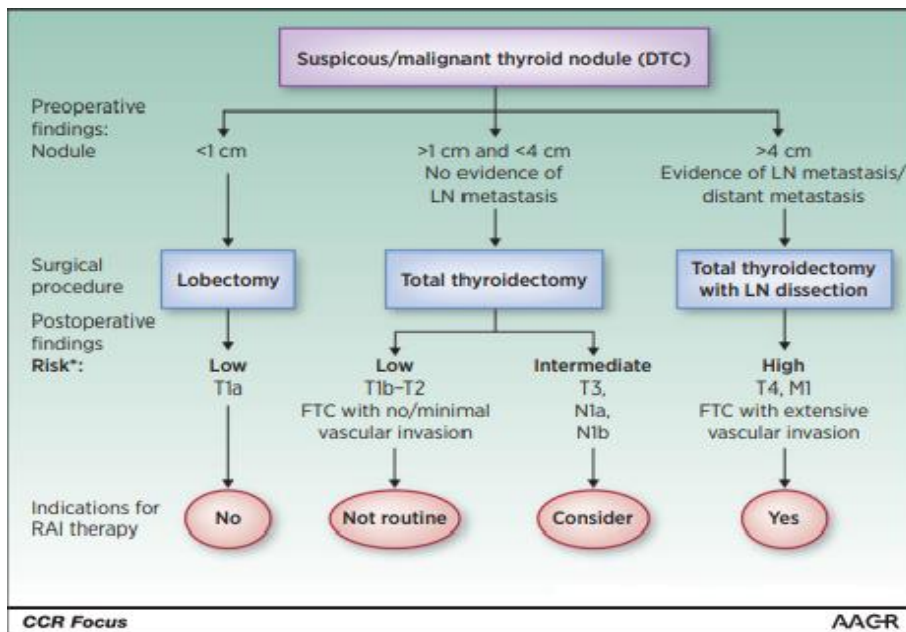


Fig.17 Approccio al paziente con DTC in base al rischio dello stesso (23)

Nel caso di una neoplasia >4cm o di invasione linfonodale o di metastasi a distanza, è indicato un intervento di tiroidectomia totale associato alla rimozione dei linfonodi del VI livello del collo. La dissezione centrale comprende la rimozione di tutto il tessuto linfo-adiposo compreso in tale regione anatomica (limite superiore: linea passante per osso ioide; limite inferiore: linea passante per vasi anonimi e margini laterali: le carotidi) salvaguardando i nervi, i muscoli, e gli organi ivi presenti (15)

In caso di metastasi linfonodali laterocervicali (diagnosticate con ecografia e agoaspirato associati alla ricerca della tireoglobulina a livello del linfonodo), risulta indicata, oltre alla linfadenectomia del comparto centrale, anche quella laterocervicale del lato interessato dalla lesione (15). Le stazioni laterocervicali sono sulla proiezione del fascio vascolo- nervoso del collo e comprendono la II (Giugulare Superiore) la III (Giugulare Medio) la IV (Giugulare Inferiore) e la V (Triangolo Posteriore ovvero area situata tra la convergenza dei muscoli trapezio e sternocleidomastoideo superiormente e la clavicola inferiormente) (Fig.18).

La lobectomia è un'opzione per i tumori unifocali inferiori a 4 cm senza evidenza di estensione extratiroidea o metastasi linfonodali. I risultati di numerosi studi su database di grandi dimensioni hanno dimostrato che in questo tipo di pazienti, tiroidectomia e lobectomia parrebbero associate a una sopravvivenza a lungo termine simile (21).

Vantaggi della lobectomia rispetto alla tiroidectomia sono rappresentati dal fatto che, con un lobo intatto, molti pazienti possano evitare la terapia sostitutiva dell'ormone tiroideo per tutta la vita. Inoltre, i tassi di complicanze associate alla lobectomia sono circa la metà di quelli riportati con la tiroidectomia totale (24).

In presenza di tumori N0 alla valutazione pre-operatoria, piccoli e non invasivi, i rapporti rischio/beneficio potrebbero favorire un piano che includa la lobectomia con ispezione intraoperatoria del compartimento centrale e l'aggiornamento alla tiroidectomia totale con dissezione compartimentale del collo nel caso dovesse essere riscontrata una malattia nodale (15).

Le rare recidive che si sviluppano durante il follow-up a lungo termine dei pazienti trattati con lobectomia possono essere rilevate prontamente e adeguatamente controllate con un intervento chirurgico di completamento senza compromettere la sopravvivenza (25).

Per quanto riguarda il tumore micropapillare della tiroide (< 1cm), tre possibili opzioni possono essere proposte come gestione iniziale: osservazione, lobectomia e tiroidectomia totale (26).

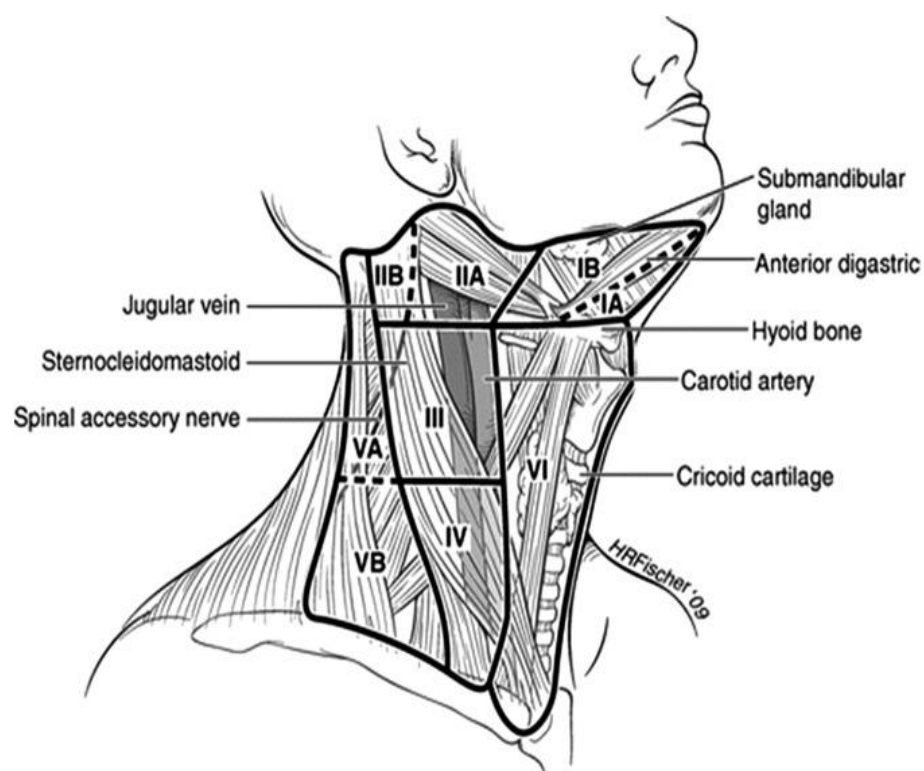
La prima opzione, ad oggi proposta raramente nei Paesi Occidentali, si basa su un recente studio clinico condotto da autori giapponesi che hanno offerto chirurgia o osservazione a un'ampia serie di pazienti con diagnosi di mPTC. 340 pazienti su 910 hanno deciso di non sottoporsi ad intervento chirurgico e sono stati seguiti per 15 anni. Durante il follow-up, le dimensioni dei loro tumori sono aumentate di 3 mm o più nel 6,4% e nel 15,9% rispettivamente a 5 e 10 anni. Tutti gli altri tumori sono rimasti stabili. La nuova comparsa di metastasi linfonodali è stata documentata nell'1,4% e nel 3,4% dei casi rispettivamente a 5

e 10 anni. 56 pazienti sono stati sottoposti a intervento chirurgico durante il follow-up. Le caratteristiche TNM di questi pazienti non erano diverse rispetto a quelle dei pazienti che preferivano un intervento chirurgico immediato al momento della diagnosi. Ciò suggerisce che ritardare il momento dell'intervento non danneggia il risultato finale (27,28).

Sia le linee guida americane che quelle europee affermano che nei pazienti con mPTC unifocale, con istologia favorevole (PTC classica o variante follicolare di PTC), senza estensione extratiroidee e nessuna evidenza di metastasi linfonodali, diagnosticata all'istologia finale dopo lobectomia tiroidea eseguita per tiroide benigna, possono evitare il completamento della tiroidectomia((15,21,29)

Hay et al. non hanno riportato un aumento dell'incidenza di metastasi a distanza, ma tassi significativamente più elevati di recidiva locale e recidiva linfonodale nei pazienti con mPTC trattati con lobectomia rispetto a quelli trattati con tiroidectomia totale (14% e 19% contro 2 e 6%, rispettivamente) (30).

E' stata proposta un'ulteriore strategia terapeutica consistente nell'emitiroidectomia e nella linfadenectomia profilattica unilaterale del comparto centrale del collo (31). Nell'esperienza degli autori questa procedura è stata associata a un tasso significativamente più basso di recidive locoregionali, rispetto alla sola emitiroidectomia (26).



*Fig.18 Classificazione linfonodi cervicali di Robbins (15)*

### **1.7.2 Stadiazione:**

La stadiazione postoperatoria per il cancro della tiroide, come per altri tipi di cancro, viene utilizzata per fornire informazioni prognostiche, che sono utili quando si considera la sorveglianza della malattia e le strategie terapeutiche.

Nel corso degli anni sono stati sviluppati più sistemi di stadiazione per predire il rischio di mortalità nei pazienti con DTC. Ciascuno dei sistemi utilizza una combinazione di età alla diagnosi, dimensione del tumore primitivo, istologia specifica del tumore e diffusione extratiroidea del tumore (estensione diretta del tumore al di fuori della ghiandola tiroidea, metastasi locoregionali e/o metastasi a distanza) per stratificare i pazienti in una delle numerose categorie con diversi rischi di morte per cancro alla tiroide (1).

Ad oggi le linee guida AIOM del 2021, come quelle americane (ATA), raccomandano l'utilizzo del sistema TNM (Fig.14,15), che si fonda sul parametro dell'estensione del tumore primario (T), quello dell'invasione linfonodale (N) e quello delle metastasi a distanza (M).

Il mPTC, quale tumore le cui dimensioni sono inferiori a 1 cm, viene definito da questo sistema come tumore T1a laddove si presenti come intra-tiroideo, T3b laddove sia presente ETE.

Category	DEFINITION OF TNM	
	2010 Version (AJCC 7th Edition)	2017 Version (AJCC 8th Edition)
<b>Primary Tumor (T)</b>		
T0	No evidence of primary tumor	No evidence of primary tumor
T1	Tumor ≤2 cm limited to the thyroid T1a: ≤1 cm T1b: >1 cm to 2 cm	Tumor ≤2 cm limited to the thyroid T1a: ≤1 cm T1b: >1 cm to 2 cm
T2	Tumor >2 to ≤4 cm limited to the thyroid	Tumor >2 to ≤4 cm limited to the thyroid
T3	Tumor >4 cm limited to the thyroid or any tumor with minimal extrathyroid extension (e.g., extension to sternothyroid muscle or perithyroid soft tissues)	Tumor >4 cm limited to the thyroid or gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, omohyoid) from a tumor of any size
T4	No evidence of primary tumor	No evidence of primary tumor
T4a	Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size or intrathyroidal anaplastic thyroid cancer of any size	Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size
T4b	Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing the carotid artery or mediastinal vessels from a tumor of any size or anaplastic thyroid cancer of any size with extrathyroidal extension	Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing the carotid artery or mediastinal vessels from a tumor of any size
<b>Regional Lymph Node (N)</b>		
N0	No regional lymph node metastasis	No evidence of locoregional lymph node metastasis  N0a: one or more cytologically or histologically confirmed benign lymph nodes N0b: no radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis
N1	Regional lymph node metastasis	Regional lymph node metastasis
N1a	Metastases in pretracheal and paratracheal lymph nodes, including prelaryngeal and delphian lymph nodes, unilateral or bilateral	Metastasis in pretracheal, paratracheal, prelaryngeal/delphian, or upper mediastinal lymph nodes, unilateral or bilateral
N1b	Metastases in lateral neck lymph nodes or upper mediastinal lymph nodes, unilateral or bilateral	Metastases in lateral neck lymph nodes, unilateral or bilateral disease

Fig.14 Definizione TNM dei carcinomi tiroidei (1)

DEFINITION OF TNM		
Category	2010 Version (AJCC 7th Edition)	2017 Version (AJCC 8th Edition)
<b>Distant Metastases (M)</b>		
Category	2010 Version	2017 Version
M0	No distant metastasis	No distant metastasis
M1	Distant metastasis	Distant metastasis
TNM STAGING FOR PAPILLARY, FOLLICULAR, AND POORLY DIFFERENTIATED THYROID CANCER		
Age Cutoff	Age <45 Years	Age <55 Years
Stage I	Any T, any N, M0	Any T, any N, M0
Stage II	Any T, any N, M1	
Stage III	None	
Stage IV	None	
Age Cutoff	Age ≥45 Years	Age ≥55 Years
Stage I	T1, N0, M0	T1-T2, N0, M0
Stage II	T2, N0, M0	T1-T2, N1a-N1b, M0 or T3, any N, M0
Stage III	T3, N0, M0 or any T1-3, N1a, M0	T4a, any N, M0
Stage IV		
Stage IVA	T1-3, N1b, M0 or T4a, any N, M0	T4b, any N, M0
Stage IVB	T4b, any N, M0	Any T, any N, M1
Stage IVC	Any T, any N, M1	-

*Fig.15 Definizione TNM dei carcinomi tiroidei (1)*

### 1.7.3 Stratificazione del rischio di recidiva

Secondo le linee guida dell'American Thyroid Association del 2015 (Fig. 11) la valutazione del rischio di recidiva in pazienti operati per carcinoma tiroideo, si basa su un sistema di tre categorie (alto rischio [HR], rischio intermedio [IR], basso rischio [LR]) (15).

Questo sistema considera, oltre ai parametri del sistema TNM, altri dati peri-operatori (estensione extra-tiroidea, completezza della resezione del tumore, aggressività del sottotipo istologico, numero e dimensione dei linfonodi del collo rimossi, evidenza pre-chirurgica di linfonodi del collo sospetti) e caratteristiche molecolari (ad esempio la mutazione BRAF. L'integrazione di questi dati con



l'età e il genere del paziente migliora ulteriormente l'identificazione di quei casi a più alto rischio di recidiva di malattia (15).

Sulla base del rischio di recidiva viene valutata la scelta del successivo iter diagnostico-terapeutico, ed in particolare la necessità di terapia radiometabolica (RAI) con <sup>131</sup>I. La decisione in merito a tale trattamento ed il dosaggio di <sup>131</sup>I saranno determinati, oltre che dalla classe rischio di recidiva, dai livelli di tireoglobulina (Tg) dopo l'intervento e dalle caratteristiche cliniche e dalla condizione generale del paziente (15).

TABLE 11. ATA 2009 RISK STRATIFICATION SYSTEM WITH PROPOSED MODIFICATIONS

ATA low risk	<p>Papillary thyroid cancer (with all of the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No local or distant metastases;</li> <li>• All macroscopic tumor has been resected</li> <li>• No tumor invasion of loco-regional tissues or structures</li> <li>• The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)</li> <li>• If <sup>131</sup>I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan</li> <li>• No vascular invasion</li> <li>• Clinical N0 or ≤5 pathologic N1 micrometastases (&lt;0.2 cm in largest dimension)<sup>a</sup></li> </ul> <p>Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer<sup>a</sup>            Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (&lt;4 foci) vascular invasion<sup>a</sup>            Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i><sup>V600E</sup> mutated (if known)<sup>a</sup></p>
ATA intermediate risk	<p>Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues            RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan            Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)            Papillary thyroid cancer with vascular invasion            Clinical N1 or &gt;5 pathologic N1 with all involved lymph nodes &lt;3 cm in largest dimension<sup>a</sup>            Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i><sup>V600E</sup> mutated (if known)<sup>a</sup></p>
ATA high risk	<p>Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE)            Incomplete tumor resection            Distant metastases            Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases            Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥3 cm in largest dimension<sup>a</sup>            Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (&gt; 4 foci of vascular invasion)<sup>a</sup></p>

<sup>a</sup>Proposed modifications, not present in the original 2009 initial risk stratification system. See sections [B19]–[B23] and Recommendation 48B.

*Fig. 19 Stratificazione del rischio di recidiva dopo asportazione chirurgica (15)*

#### **1.7.4 Terapia Radiometabolica con I131**

L'eventuale trattamento con radio-iodio dovrà essere adeguato a seconda dell'obiettivo che si stia perseguendo nel singolo paziente. Nel caso in cui, nonostante una scarsa probabilità di persistenza di malattia oncologica, si desideri eliminare completamente il tessuto tiroideo al fine di ottimizzare il follow up, il trattamento rivestirà il solo scopo ablativo. Laddove si sospetti una persistenza di malattia dopo l'intervento, il radio-iodio sarà somministrato con intento adiuvante. Nei casi in cui sia nota la persistenza di malattia oppure una malattia metastatica, avrà un intento terapeutico.

Questi tre obiettivi di trattamento corrispondono a modalità e dosaggi di terapia differenti a seconda del caso specifico.

Infatti, dopo tiroidectomia quasi totale, spesso si riscontrano dei residui tiroidei, in particolare nel letto tiroideo e in prossimità delle strutture nervose e vascolari. L'ablazione post-chirurgica dei residui tiroidei elimina i residui di tessuto normale permettendo così l'uso del dosaggio di tireoglobulina e delle scintigrafie con radioiodio nel follow up a lungo termine. In aggiunta, il carcinoma della tiroide ben differenziato mantiene spesso la capacità di incorporare il radioiodio, sebbene in maniera meno efficiente rispetto alle normali cellule follicolari. La captazione del radioiodio è determinata principalmente dall'espressione di NIS ed è stimolata dal TSH, in presenza di TSHR. Il tempo di permanenza della radioattività nel tessuto è legato al grado di mantenimento da parte del tumore delle funzioni differenziate, quali la capacità di captare lo ioduro e di organizzarlo. Conseguentemente, nei pazienti a rischio di recidiva e in quelli con malattia metastatica nota, l'ablazione con terapia radiometabolica può potenzialmente distruggere eventuali cellule tumorali residue (5).

È stato dimostrato che una RAI ablativa riduce il tasso di recidiva e mortalità in un periodo di follow-up superiore a 10 anni. Nel caso di persistenza biochimica di malattia (aumento del livello sierico di tireoglobulina senza un tumore rilevabile macroscopicamente mediante imaging morfologico e funzionale), la RAI può essere eseguita dopo aver valutato attentamente rischi e benefici (33).

Per garantire un elevato assorbimento di radioiodio (I-131) nel tessuto residuo, nel tumore (sospetto) o nelle metastasi, è necessario un livello sierico elevato di TSH ( $> 30$  mU/L). Si ritiene che questo livello aumenti l'espressione del trasportatore di iodio di sodio (NIS) nelle cellule follicolari benigne e maligne della tiroide (34). Secondo le linee guida dell'ATA e dell'EANM questo livello di TSH può essere raggiunto in sospensione ormonale (attendendo non meno di 3 settimane dopo sospensione di levotiroxina). L'ipotiroidismo così indotto, tuttavia, appare ridurre significativamente la qualità della vita in molti pazienti. I sintomi fisici e psicologici dell'ipotiroidismo comprendono aumento di peso, ridotta funzionalità renale, anomalie cardiovascolari, dislipidemia, costipazione, pelle secca, raucedine, affaticamento, disturbi del sonno, ridotta capacità di concentrazione e depressione (35). In alternativa, può essere somministrato TSH ricombinante (rhTSH) per via intramuscolare (2 volte 0,9 mg di rhTSH): ciò consente di evitare disagi e morbilità dovuti alla mancanza di ormone tiroideo. Questo farmaco è approvato per l'ablazione con radioiodio nei pazienti a rischio di recidiva basso o intermedio, la scansione diagnostica dell'intero corpo e la preparazione per il test della Tg sierica negli adulti (33).

Le controindicazioni assolute alla RAI sono la gravidanza e l'allattamento. Le controindicazioni relative comprendono la depressione del midollo osseo (soprattutto se è prevista la somministrazione di attività elevate di I-131), una restrizione della funzione delle ghiandole salivari, una restrizione della funzione polmonare (se è possibile un elevato accumulo di I-131 nelle metastasi polmonari) e metastasi sintomatiche del sistema nervoso centrale, poiché l'edema locale e l'infiammazione causati dal trattamento l'ipotiroidismo potrebbero in tal caso portare a gravi effetti di compressione (33).

Un test di captazione pretrattamento con iodio 131 può consentire di quantificare il tessuto residuo e fornire indicazioni sulla dose di radioiodio necessaria per l'ablazione. Tuttavia, per evitare il fenomeno di "stunning" radioattivo, che comprometterebbe il successivo trattamento, vi è la tendenza di evitare una scintigrafia pretrattamento con iodio 131 e usare lo iodio 123 oppure procedere direttamente con l'ablazione, a meno che non vi sia il sospetto che la quota di tessuto residuo possa alterare la terapia o che ci siano metastasi a distanza. Negli Stati Uniti la dose massima per un paziente seguito in regime ambulatoriale e

6475 MBq (175 mCi) nella maggior parte dei centri. la dose somministrata dipende dall'indicazione per la terapia, con dosi più basse (30-50 mCi) somministrate a scopo ablativo e dosi più alte (da 80 mCi) utilizzate a scopo adiuvante o terapeutico quando sia presente malattia residua. Una scintigrafia totale corporea è effettuata dopo il trattamento, ed è utile per confermare l'uptake di iodio 131 a livello dei residui e per identificare eventuali metastasi (5).

### **1.7.5 Effetti collaterali associati alla terapia radiometabolica**

Sebbene la RAI sia generalmente ben tollerata, la procedura presenta alcuni potenziali effetti collaterali a breve e lungo termine:

- I rischi/effetti collaterali a breve termine sono: sintomi da compressione dovuti a edema transitorio dei tessuti irradiati, gastrite e nausea, scialoadenite (fig.20) e anomalie del gusto e dell'olfatto, depressione del midollo osseo e ipospermia (33).
- Rischi ed effetti collaterali a lungo termine includono depressione midollare permanente, l'insorgenza di un secondo tumore maligno primario dopo RAI con un'elevata attività cumulativa (leucemia e tumori solidi) (36), scialoadenite cronica (comprese anomalie del gusto e dell'olfatto, xerostomia) (fig.20) e fibrosi polmonare (in pazienti con avidità di iodio diffuso nelle metastasi polmonari). A causa del rischio di ipospermia cronica o azoospermia, la conservazione del liquido seminale dovrebbe essere presa in considerazione se si prevedono attività cumulative elevate. Questi rischi devono essere soppesati rispetto ai benefici attesi dalla RAI (33).

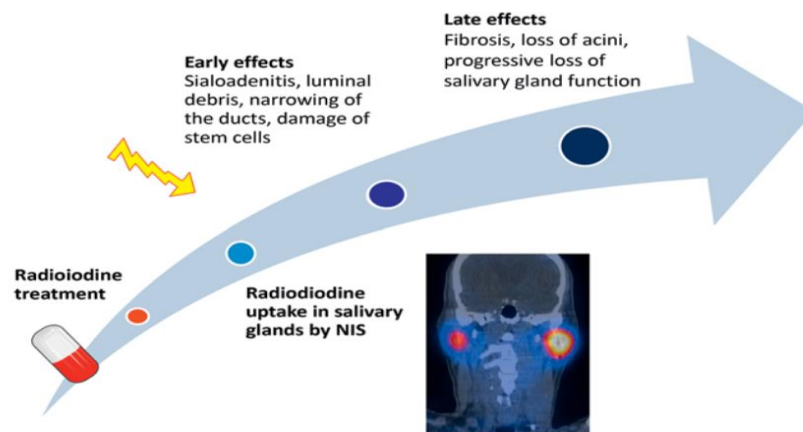


Fig. 20 effetti collaterali della terapia radiometabolica a carico delle ghiandole salivari (37)

### 1.7.6 Trattamento con ormone tiroideo.

Dopo la tiroidectomia, è necessaria una terapia ormonale sostitutiva tiroidea per tutta la vita, solitamente in monoterapia con levotiroxina (LT4). Poiché il TSH è in grado di promuovere la crescita delle cellule DTC rimanenti, nei casi a rischio di recidiva moderato o alto il dosaggio di LT4 dovrebbe inizialmente essere tale da ottenere una soppressione della tireotropina. In quest'ottica, la funzionalità tiroidea è solitamente rivalutata dopo 6-8 settimane. A seconda del risultato, il dosaggio deve essere successivamente aggiustato in considerazione della rivalutazione continua del rischio di recidiva. In generale, un livello elevato di triiodotironina deve essere evitato (1,17,33)

- Una soppressione a lungo termine del TSH a valori  $<0,1$  mU/L è attualmente raccomandata solo per i pazienti ad alto rischio e per i pazienti con malattia persistente a tempo indeterminato in assenza di controindicazioni specifiche (18). In questi casi è stata dimostrata una prognosi migliore per la soppressione della tireotropina. Non sono disponibili dati basati sull'evidenza per la durata ottimale della soppressione del TSH (33).
- 
- Secondo le linee guida dell'ATA, il TSH sierico deve essere mantenuto tra 0,1 e 0,5 mU/L nei pazienti con risposta biochimica incompleta.

Questa raccomandazione è classificata come debole con evidenze di bassa qualità (15).

- Se la risposta alla terapia è eccellente biochimicamente e clinicamente in pazienti a basso rischio di recidiva e non vi è evidenza di malattia nel corso del tempo, il livello sierico di TSH può essere mantenuto in un range di 0,5–2,0 mU/L, perché non ci sono dati che mostrino un beneficio della soppressione del TSH per i pazienti a basso rischio (15).

I fattori individuali correlati al paziente come l'osteoporosi o l'osteopenia e le comorbilità cardiache come la fibrillazione atriale devono sempre essere presi in considerazione durante la terapia con ormone tiroideo e valutati rispetto al rischio di recidiva. Soprattutto nei pazienti anziani >60 anni, l'uso della terapia soppressiva del TSH deve essere attentamente considerato poiché il rischio di tali complicanze è significativamente aumentato (38).

Category	Definitions <sup>a</sup>	Clinical outcomes	Management implications
Excellent response	Negative imaging <b>and either</b> Suppressed Tg <0.2 ng/mL <sup>b</sup> <b>or</b> TSH-stimulated Tg <1 ng/mL <sup>b</sup>	1%–4% recurrence <sup>c</sup> <1% disease specific death <sup>c</sup>	An excellent response to therapy should lead to an early decrease in the intensity and frequency of follow up and the degree of TSH suppression
Biochemical incomplete response	Negative imaging <b>and</b> Suppressed Tg ≥1 ng/mL <sup>b</sup> <b>or</b> Stimulated Tg ≥10 ng/mL <sup>b</sup> <b>or</b> Rising anti-Tg antibody levels	At least 30% spontaneously evolve to NED <sup>d</sup> 20% achieve NED after additional therapy <sup>a</sup> 20% develop structural disease <sup>a</sup> <1% disease specific death <sup>a</sup>	If associated with stable or declining serum Tg values, a biochemical incomplete response should lead to continued observation with ongoing TSH suppression in most patients. Rising Tg or anti-Tg antibody values should prompt additional investigations and potentially additional therapies.
Structural incomplete response	Structural or functional evidence of disease With any Tg level With or without anti-Tg antibodies	50%–85% continue to have persistent disease despite additional therapy <sup>e</sup> Disease specific death rates as high as 11% with loco-regional metastases and 50% with structural distant metastases <sup>a</sup>	A structural incomplete response may lead to additional treatments or ongoing observation depending on multiple clinico-pathologic factors including the size, location, rate of growth, RAI avidity, <sup>18</sup> FDG avidity, and specific pathology of the structural lesions.
Indeterminate response	Nonspecific findings on imaging studies Faint uptake in thyroid bed on RAI scanning Nonstimulated Tg detectable, but <1 ng/mL Stimulated Tg detectable, but <10 ng/mL <b>or</b> Anti-Tg antibodies stable or declining in the absence of structural or functional disease	15%–20% will have structural disease identified during follow-up <sup>a</sup> In the remainder, the nonspecific changes are either stable, or resolve <sup>a</sup> <1% disease specific death <sup>a</sup>	An indeterminate response should lead to continued observation with appropriate serial imaging of the nonspecific lesions and serum Tg monitoring. Nonspecific findings that become suspicious over time can be further evaluated with additional imaging or biopsy.

*Fig. 21 Implicazioni cliniche della classificazione della risposta alla terapia in pazienti con carcinoma tiroideo differenziato trattati con tiroidectomia totale e ablazione residua con iodio radioattivo (15)*

Increasing Risk of TSH Suppression	Excellent	Indeterminate	Biochemical Incomplete **	Structural Incomplete
No Known Risk				
Menopause				
Tachycardia				
Osteopenia				
Age > 60				
Osteoporosis				
Atrial Fibrillation				

\* 0.5 mU/L represents the lower limit of the reference range for the TSH assay which can be 0.3-0.5 mU/L depending on the specific assay  
 \*\* TSH target for patients with a biochemical incomplete response can be quite different based on original ATA risk, Tg level, Tg trend over time and risk of TSH suppression

□ No suppression. TSH target 0.5\*-2.0 mU/L  
 ■ Mild suppression. TSH target 0.1-0.5\* mU/L  
 ■ Moderate or Complete suppression. TSH target <0.1 mU/L

Fig. 22 Range ottimale TSH in base alla risposta terapeutica (15).

## 1.8 Follow up

La frequenza e le modalità del follow-up variano anch'esse in base al rischio di recidiva di malattia.

### Pazienti a basso rischio:

Nei pazienti a basso rischio, il primo controllo post-chirurgico viene solitamente programmato dopo 6/12 mesi dai trattamenti primari e prevede la determinazione della Tg (basale e, se non dosabile, dopo stimolo con TSH), degli anticorpi anti-Tg e l'ecografia del collo. (1)



Questo gruppo di pazienti è più difficile da seguire perché non è noto il cut-off di Tg significativo di residuo parenchimale piuttosto che di P-RD. In questi casi è necessario valutare l'andamento dei livelli di Tg nel tempo. (1)

La positività degli anticorpi anti-Tg (presente nel 25% dei pazienti) può indurre una sottostima dei livelli di Tg ed assumere il significato di indice surrogato della persistenza di residuo parenchimale tiroideo e/o di neoplasia: è indicato seguirne l'andamento nel tempo al pari della Tg (39).

**Controlli successivi:** I pazienti che risultino liberi da malattia al primo anno possono essere seguiti annualmente con determinazione della Tg in corso di terapia sostitutiva, degli anticorpi anti-Tg e, se necessario, dell'ecografia cervicale (15,39). Considerando che il 77% delle recidive di malattia, indipendentemente dalla stratificazione del rischio (ATA low, intermediate e high) è documentabile nei primi 5 anni di follow-up (40) il monitoraggio clinico può essere annuale nei primi 5 anni, e con intervalli superiori negli anni successivi (1).

#### **Pazienti a rischio intermedio o alto:**

In questi casi il primo controllo è opportuno programmarlo a distanza di tre-sei mesi dal trattamento iniziale e prevede, di base, l'ecografia del collo e la determinazione della Tg e degli anticorpi anti-Tg. A questi esami vanno associate altre tecniche di imaging secondo le caratteristiche del paziente e della neoplasia (1)

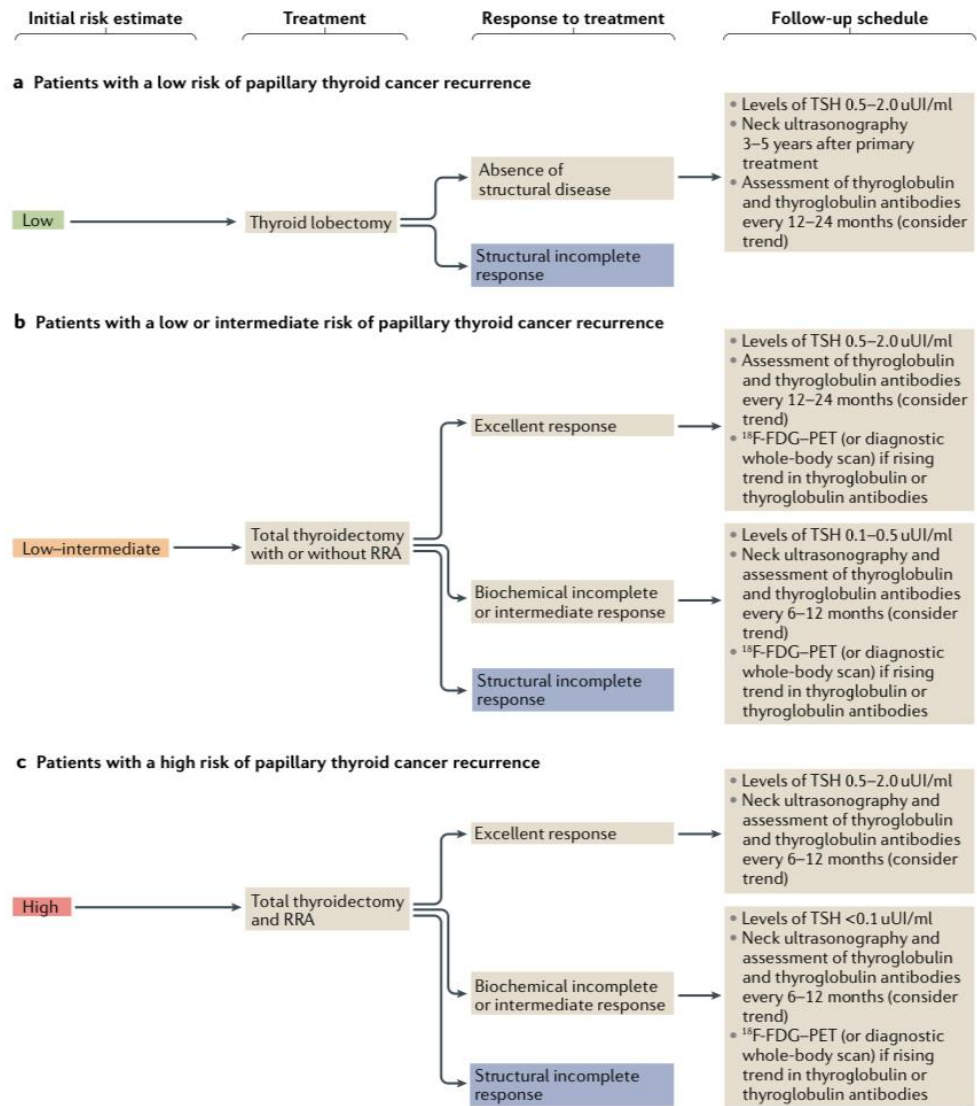


Fig. 23 protocollo di follow-up nei pazienti con PTC (41)

## 2. Studio Sperimentale

### 2.1 Obiettivi dello studio:

Scopo del presente lavoro di tesi è stato l'analisi di pazienti con diagnosi di mPTC, in particolare, con l'obiettivo di

- Individuare la prevalenza dei pazienti con mPTC sul totale dei pazienti con diagnosi di tumore tiroideo, seguiti in follow up presso l'IRCCS AOU Policlinico San Martino di Genova.
- Individuare fenomeni di P-RD di mPTC nella coorte di pazienti analizzata.
- Valutare il valore predittivo di P-RD di mPTC di fattori clinici, biochimici, istologici raccolti nel corso dello studio.

## 2.2 Materiali e metodi:

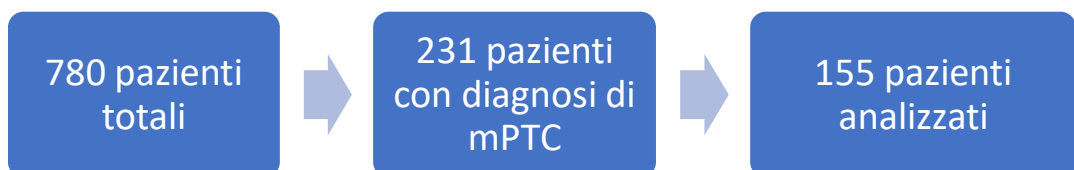
### Popolazione dello studio

Per lo svolgimento del presente studio osservazionale retrospettivo sono stati selezionati 231 pazienti con diagnosi di microcarcinoma papillare su 780 pazienti con diagnosi di tumore della tiroide e seguiti in follow-up presso l'Ambulatorio di Neoplasie Tiroidee dell'IRCCS AOU Policlinico San Martino di Genova.

Di questi 231, 76 sono stati esclusi dall'analisi statistica a causa della mancanza di dati di follow up superiori ad un anno dalla diagnosi. Pertanto, 155 soggetti sono stati analizzati. Tali pazienti erano stati seguiti attraverso una serie di visite con cadenza almeno semestrale, comprendenti periodici controlli clinici, ematochimici ed ecografici.

Riassumendo, i criteri di inclusione in tale analisi erano i seguenti:

- Diagnosi istologicamente confermata di mPTC
- Durata di follow up di almeno 12 mesi dal termine dei trattamenti primari (chirurgia seguita o meno da RAI)
- Consenso alla raccolta dei dati e al trattamento di essi a scopo di ricerca



*Fig. 24 selezione dei pazienti oggetto di studio*

## Raccolta ed elaborazione dei dati

I dati anagrafici, anamnestici, clinici, laboratoristici e istologici sono stati raccolti attraverso la revisione di cartelle cartacee e trasferiti su un database in formato Excel.

N° cartella	Nome	Sesso	Età diagnosi	Pregressi eventi CV	Anticoagulanti/Antiaggrega	Beta-bloccanti/Antiaritmici
1	Armani Rina	F	68	Scopenso cardiaco cronico	Cardioaspirina	Si, congesco
6	Altare Daniela	F	44	No	No	Si, propranololo
7	Ariu Paola	F	44	Si, IPT	No	No
8	Andriolo Luisa	F	35	No	No	No
11	Amato Anna	F	75	Si, IPT	No	No
12	Ascioti Maria Teresa	F	55	No	No	No
14	Arrighetti Giuseppina	F	66	Si, IPT	No	No
16	Arru Angela	F	66	No	No	No
17	Biasisi Lucia	F	61	No	Si	No
21	Bigoni Maria Rosa	F	70	Si, IPT	Si	No
23	Bozzani Eleonora	F	87	Si, IPT	Si	No
24	Bassoli Silvia	F	24	No	No	No
27	Badino Maddalena	F	41	No	No	No
28	Ballestrasse Patrizia	F	54	No	No	No
33	Bazzuro Mirca	F	66	Si, IPT	No	No
35	Barisione Orietta Claudia	F	56	No	No	No
38	Bianchetto Monica	F	38	No	No	No
42	Banchero Maria Rosa	F	53	No	No	No
46	Barone Silvana	F	56	Si, IPT e aritmia	No	No
47	Buffo Giuseppina	F		No	No	No
58	Bellomi Claudia	F	35	No	No	No
61	Barrios Primitiva	F	32	No	No	No
63	Bianco Lucia	F	63	Si, IPT	No	No
64	Bottero Bruna	F	46	No	No	No

Fig.25 Estratto del database utilizzato per lo studio

Le variabili analizzate nello studio sono state le seguenti:

- Dati anagrafici (sesso, etnia ed età alla diagnosi)
- Durata del follow up
- Causa dell'intervento
- Tipologia di intervento
- Tipologia istologica
- Grado di differenziamento della lesione neoplastica
- Stadio della lesione neoplastica
- Dimensioni della lesione neoplastica
- Presenza di multifocalità

- Numero di lesioni tiroidee
- Numero di linfonodi invasi
- Presenza di capsula della lesione
- Invasione neoplastica della capsula tiroidea
- Esecuzione di RAI
- Dosaggio della RAI
- Tg dopo 40 giorni l'intervento
- Valori di Tg, TSH, T3, T4 ad 1 anno dall'intervento
- Presenza di P-RD nel corso del follow up

Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato utilizzato per valutare la normalità di distribuzione dei dati.

Essi sono stati riportati nel testo come “mediana, range” se non parametrici e come “media±deviazione standard” se parametrici.

L'impatto di ciascuna variabile categorica rispetto alla P-RD è stato stimato tramite curve di Kaplan Maier. L'associazione di ciascuna variabile continua considerata rispetto alla P-RD è stato invece valutato mediante Cox Proportional Hazard Ratio. L'analisi delle curve ROC è stata utilizzata per determinare il valore soglia e le relative sensibilità e specificità nel predire l'evento.

Le analisi statistiche sono state effettuate per mezzo di MedCalc Portable Launcher software, versione 2.2.0.0; lo stesso software è stato utilizzato per la creazione dei grafici relativi ai dati di studio.

La raccolta dei dati e la loro elaborazione sono state eseguite in conformità con la Dichiarazione di Helsinki del 1964.

## 2.3 Risultati:

Tra i 780 pazienti considerati, 231 sono risultati affetti da mPTC (29,6%).

Dei 155 pazienti di cui abbiamo analizzato i dati, 141 (91%) erano femmine, l'età media era di 51,9 ( $\pm 14,0$ ) anni, prevalentemente caucasici (91%). Tra essi, il 78,1% operati per patologia nodulare tiroidea non inerente al nodulo risultato mPTC, il 14,8% operati per gozzo multinodulare tossico, il 3,2 % per M. Basedow ed il 3,9% per via di una FNA sospetta sul nodulo risultato in seguito mPTC.

L'intervento chirurgico eseguito è stato di tiroidectomia totale nel 79,4% dei casi, nel 16,1% di tiroidectomia totale associata a linfadenectomia del comparto centrale del collo, nel 4,5% dei casi di lobectomia.

Il sottotipo istologico riscontrato era una variante classica nel 92,3% dei casi, una variante follicolare nel 7,1% ed è stato riscontrato un solo caso di variante tall cells (0,6%). Il grado prevalente è stato il I (89%), mentre un G2 è stato riscontrato nel 10,3% dei casi ed un G3 nello 0,7%.

Nel 94% dei casi la neoplasia era classificabile in stadio I, nel 6% in stadio II secondo la classificazione AJCC VIII.

La dimensione mediana delle lesioni è risultata di 5 mm (range 0,4-10 mm), nel 27,7% dei casi sono state riscontrate lesioni multifocali (numero mediano lesioni 2, range 2-6), e nel 9,7% dei casi secondarietà linfonodali (mediana 1, range 1-11 linfonodi coinvolti), di cui in particolare è stata segnalato una localizzazione al comparto centrale (N1a) nel 78,6% dei casi, e del comparto laterale nel 21,4%.

La neoplasia risultava totalmente capsulata nel 22,7% dei casi, parzialmente capsulata nel 16,7%, mentre nel 60,6% non presentava capsula. Per quanto concerne invece l'invasione della capsula tiroidea, essa è stata riscontrata nel 14,6% dei casi.

Età media	51,9 (±14,0)			
Sesso	141 F (91%)		14 M (9%)	
Causa intervento	GMN 78,1%	GMN tossico 14,8%	M. di Basedow 3,2%	FNA sospetta 3,9%
Tipo di intervento	Tiroidectomia totale 79,4%	Tx con linfadenectomia del comparto centrale del collo 16,1%		Lobectomia 4,5%
Dimensione mediana	5 mm			
Tipo istologico	Variante classica 92,3%	Variante follicolare 7,1%	Variante tall cells 0,6%	
Grado istologico	G1 89%	G2 10,3%	G3 0,7%	
Stadio AJCC	Stadio I 94%		Stadio II 6%	
Invasione linfonodale	Si 9,7%		No 90,3%	
RAI	Si 47,7%		No 52,3%	

*Fig.26 Risultati relativi ai dati dei pazienti analizzati.*

La Tg post-operatoria mediana è risultata di 0,55 (range 0,04-286,0 ng/mL).

Il 47,7% dei pazienti è stato sottoposto a terapia radiometabolica, ad un dosaggio mediano di 80 (30-376) mCi.

Ad un anno dai trattamenti primari, il valore di TSH mediano era di 0,3 mU/L (0,005-78,5 mU/L), quello di fT4 di 14,95 pg/mL (0,5-28,0 pg/mL), quello di fT3 di 2,97 pg/mL (0,70-5,61 pg/mL). A tale valutazione, il valore mediano di Tg è risultato di 0,23 ng/mL (0,04-37,42 ng/mL).

Il follow-up medio è risultato di 104,2 (±83,7) mesi.

Una P-RD è stata dimostrata in 5 pazienti (3,2%) dopo un intervallo di tempo mediano dalla diagnosi di 36 (12-204) mesi.

Nessuno dei pazienti in studio è deceduto per malattia oncologica tiroidea.

Tutti i pazienti che hanno presentato una P-RD erano stati sottoposti a chirurgia per gozzo nodulare o nodularità sospette ma differenti da quella dimostratasi ad istologia maligna.

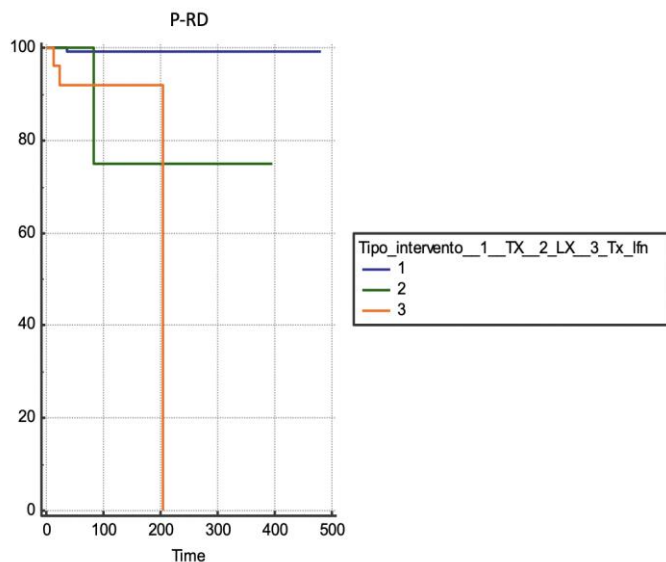


Fig. 27 Curve di Kaplan Meier delle P-RD associati alla tipologia di intervento

Sono risultati associati all'insorgenza di P-RD il tipo di intervento effettuato, con prevalenza in pazienti sottoposti a lobectomia o a tiroidectomia e linfadenectomia ( $p=0,004$ ), lo stadio ( $p=0,026$ ) e la presenza di localizzazioni linfonodali alla diagnosi ( $p=0,017$ ), mentre tale associazione non è risultata statisticamente significativa con la multifocalità della lesione ( $p=0,859$ ), con l'età alla diagnosi ( $p=0,716$ ), il tipo istologico ( $p=0,745$ ), il grado ( $p=0,931$ ), le dimensioni della lesione ( $p=0,207$ ), la presenza di capsula del nodo neoplastico ( $p=0,926$ ), l'invasione della capsula tiroidea ( $p=0,478$ ), l'effettuazione di RAI ( $p=0,151$ ). Tuttavia, è stata riscontrata associazione significativa tra l'esecuzione di RAI e la multifocalità delle lesioni ( $p<0,001$ ), le dimensioni della lesione prevalente ( $p<0,001$ ) e l'invasione della capsula tiroidea ( $p=0,021$ ).



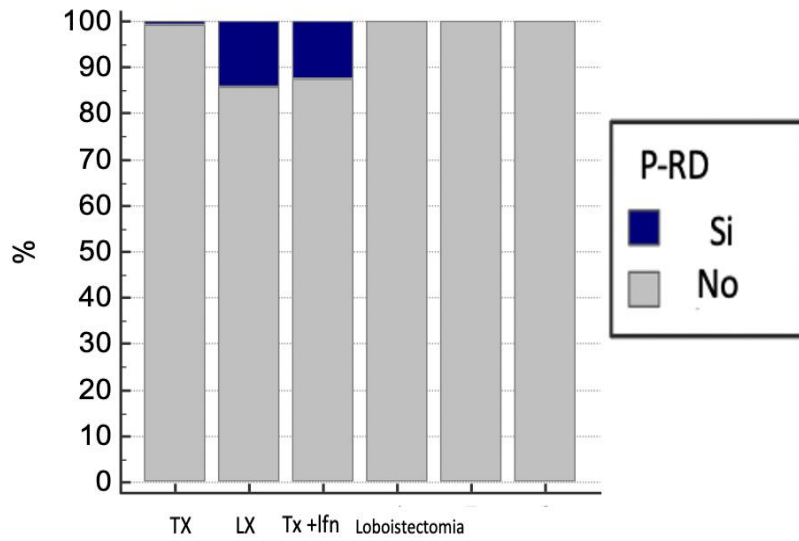


Fig.28 Casi di P-RD associati al tipo di intervento

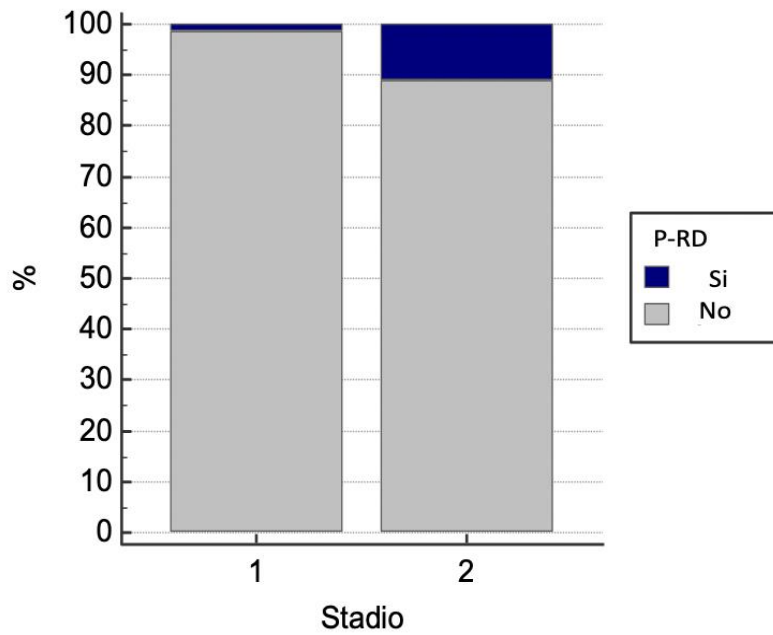
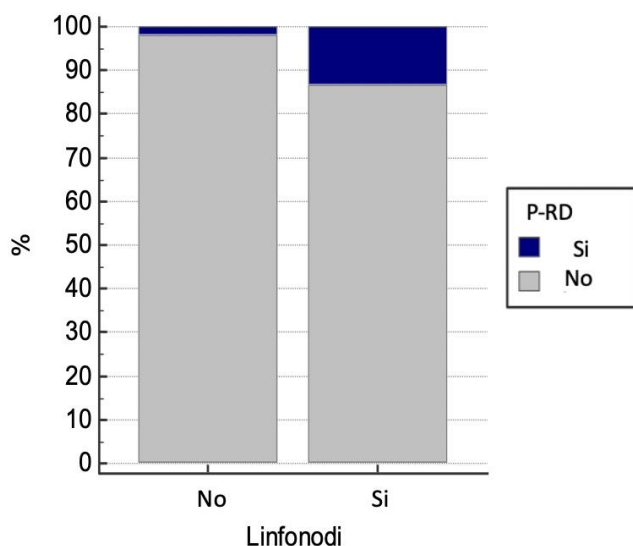
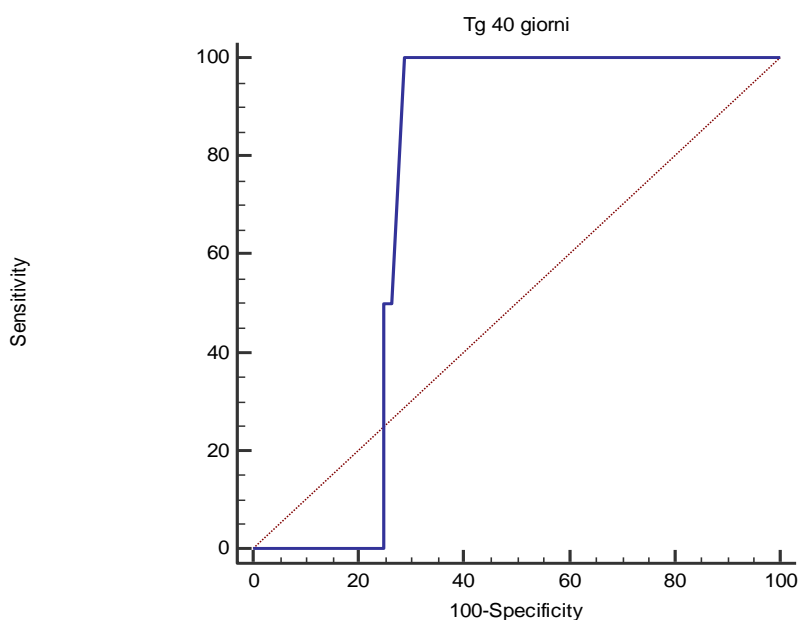


Fig. 29 Casi di P-RD associati allo stadio della malattia



*Fig. 30 Casi di P-RD associati ad invasione linfonodale*

La regressione logistica ha mostrato anche un'associazione tra i livelli di Tg post-operatoria e l'insorgenza P-RD ( $p=0,013$ ). Tale esame ha mostrato una sensibilità del 100% seppure con una specificità del 71% nel predire la P-RD (cut-off  $>1,8$  ng/mL,  $p<0,001$ ).



*Fig. 31 Rapporto tra sensibilità e specificità della tireoglobulina post-operatoria come fattore predittivo di P-RD.*

Per quanto concerne i dati registrati ad un anno dai trattamenti primari, il valore di Tg manteneva il suo valore prognostico sul rischio di P-RD ( $p=0,019$ ). Non risultavano invece associati alla P-RD il valore di TSH ( $p=0,100$ ), di fT4 ( $p=0,197$ ) e fT3 ( $p=0,069$ ).

## **2.4 Discussione**

Lo studio osservazionale retrospettivo monocentrico che abbiamo condotto riporta dati di prevalenza e valuta l'andamento clinico di pazienti affetti da mPTC.

Alcuni dei dati epidemiologici risultanti da questo studio risultano comparabili con quelli presenti in letteratura. In particolare, è già stato riportato come la prevalenza di mPTC risulti maggiormente associata al gozzo multinodulare che alle malattie autoimmuni (26).

Per quanto riguarda la prevalenza nell'ambito dei pazienti operati per patologia tiroidea, uno studio pubblicato nel 2011 da Furio Pacini indica che questa è associata al tipo di intervento eseguito, ma principalmente dalla patologia tiroidea sottostante (26).

Secondo un altro studio, nelle serie chirurgiche, l'incidenza del mPTC riscontrato accidentalmente in un lobo o in una ghiandola rimossa per malattia benigna (gozzo nodulare, adenoma follicolare) è riportata di circa il 24%. Pertanto, da questi dati, è corretto stimare che circa un terzo degli adulti presenti un mPTC nella tiroide (42).

Prevalence of mPTC surgical series with >200 cases.

Authors (Ref.)	Year	City/Country	Cases	mPTC	Prevalence (%)
Sakorafas et al <sup>29</sup>	2007	Greece	380	27	7.1
De Matos et al <sup>30</sup>	2006	Brazil	261	19	7.2
Fink et al <sup>31</sup>	1996	Canada	425	71	16.7
Yamashita et al <sup>32</sup>	1997	Japan	835	137	16.4
Pelizzo et al <sup>34</sup>	1990	Italy	227	24	10.5
Lokey et al <sup>35</sup>	2005	USA	738	28	3.8
Park et al <sup>36</sup>	1988	Korea	1095	56	5.1
Delides et al <sup>38</sup>	1987	Greece	611	11	1.8
Olen and Klinck <sup>39</sup>	1966	USA	2114	53	1.3
Mean			6686	426	7.76

*Fig.32 prevalenza chirurgica del mPTC secondo diversi studi (26).*

In linea con quanto affermato da questi articoli, il nostro studio riporta una prevalenza chirurgica del 29,6%, (231 su 780 pazienti); nel 79,4% dei casi diagnosticati in seguito ad intervento di tiroidectomia totale e una patologia tiroidea sottostante prevalente, ovvero il gozzo multinodulare.

Per quanto riguarda l'incidenza in base al sesso del paziente diversi articoli riportano che la prevalenza di mPTC non sembra variare sensibilmente tra i due sessi, un dato in netto contrasto con la maggiore prevalenza di patologie tiroidee clinicamente evidenti nelle donne (43). In merito al nostro studio, tuttavia, è necessario sottolineare un possibile bias in questo senso, dovuto alla netta prevalenza nella nostra casistica di pazienti femmine.

Relativamente all'età invece, il mPTC è definito raro prima dei 18 anni (44) e può essere meno comune nella fascia di età da 20 a 40 anni rispetto al gruppo di età pari o superiore a 40 anni (45). In linea con la letteratura scientifica, nel nostro studio l'età media risulta essere di 51,9 anni.

Relativamente al quadro istologico, lo studio sopracitato di Pacini afferma che i mPTC nella grande maggioranza sono rappresentati dalla forma classica di PTC e, meno frequentemente, dalla variante follicolare di PTC. Essi hanno per la maggior parte dimensioni tra 0,4-0,7 cm, generalmente non sono incapsulati, a

volte sono sclerotici, spesso localizzati in sede sottocapsulare e infiltranti il parenchima tiroideo circostante (26).

In linea con questi dati, il nostro studio riporta un sottotipo istologico di variante classica nel 92,3% dei casi, una dimensione mediana di 5 mm (range 0,4–10 mm), un'assenza di capsula della lesione nel 16,7% dei casi e un'invasione della capsula tiroidea nel 14,6% dei casi.

Inoltre, in gran parte dei pazienti (89%), la lesione è ben differenziata (grado G1).

Indipendentemente dalle modalità di presentazione, le caratteristiche patologiche dell'mPTC sono simili a quelle del classico PTC (fig.31). Multicentricità, bilateralità e invasione extratiroidea minore si riscontrano con la stessa frequenza delle PTC cliniche, mentre le metastasi linfonodali e, soprattutto, le metastasi a distanza si verificano con una frequenza inferiore (46,47).

Infatti, nei 155 pazienti del presente studio, si rileva un 9,7% di casi di secondarietà linfonodali.

Pathological features of mPTC in different series.

Authors (ref)	Year	Series	Multicentricity	Bilaterality	Extrathyroidal invasion	Lymphnode metastases	Distant metastases
Baudin et al <sup>46</sup>	1998	281	112 (40%)	46 (16%)	42 (15%)	121 (43%)	8 (3%)
Hay et al <sup>47</sup>	1992	535	107 (20%)	54 (10%)	10 (2%)	172 (32%)	1 (0.2%)
Roti et al <sup>48</sup>	2006	243	78 (32%)	45 (19%)	42 (17%)	32 (13%)	4 (1.6%)
Chow et al <sup>49</sup>	2003	203	63 (31%)	-	42 (20.7%)	50 (24.6%)	2 (1.0%)
Ito et al <sup>50</sup>	2003	626	269 (42.8%)	-	10 (1.6%)	300 (50.5%)	0 (0%)
Noguchi et al <sup>51</sup>	1996	867	48 (5.5%)	44 (5%)	72 (8.3%)	75 (8.6%)	0 (0%)

Fig.33 varie presentazioni di mPTC secondo diversi studi (26)

Il follow up ha dimostrato un valore mediano di tireoglobulina post-operatoria (40 giorni dopo l'intervento) pari a 0,55. Questo indica che la risposta all'intervento è generalmente buona in quanto il valore è inferiore a 1 ng/ml, in riferimento alle linee guida (fig. 21), tenendo in considerazione il fatto che molti di questi pazienti non sono stati sottoposti a RAI (48,15).

Come mostrato nella fig.34, il tasso medio di recidive e decessi secondo diversi studi è rispettivamente del 3,3% e dello 0,2%. La bassa frequenza delle P-RD non sorprende in considerazione dell'evidenza che diversi fattori di rischio di recidiva e morte (mutifocalità, estensione extratiroidea, metastasi linfonodali, metastasi a distanza, procedure chirurgiche limitate) dipendono a loro volta dalle dimensioni del tumore primario che per definizione sono molto piccole nel mPTC (26).

Outcome of mPTC and its prognostic factors.

Authors (ref)	Follow-up	Year	Series	Recurrence	Mortality	Prognostic factors
Baudin et al <sup>46</sup>	7.3	1998	281	3.9%	0%	Multifocality Lobectomy
Hay et al <sup>47</sup>	60	1992	535	6%	0.4%	Lymph node mets. Lobectomy
Chow et al <sup>49</sup>	10	2003	203	7.3%	1%	Multifocality Limited surgery
Ito et al <sup>50</sup>	10	2003	626	5.0%	0%	ND
Noguchi et al <sup>51</sup>	10	1996	867	1.4%	0.2%	ND
Yu et al <sup>65</sup>	15	2011	18445	ND	0.5%	Age>45, Male Sex, Lymph node mets. Extrathyroidal invasion
Yamashita et al <sup>32</sup>	11	1997	1743	1.5	0.2%	Lymph node mets.

*Fig. 34 Tasso di recidiva e mortalità in mPTC e fattori prognostici associati secondo diversi studi (26)*

In merito ai fenomeni di P-RD, il nostro studio riporta dei risultati simili a quelli presenti in letteratura: la P-RD si è verificata in 5 pazienti (3,2%) dopo un intervallo di tempo mediano di 36 mesi (range 12-204). Inoltre, si è rilevata un'associazione tra la P-RD e i fattori di rischio dimostrati in altri studi (fig.34):

- L'intervento di lobectomia e quello di tiroidectomia associato a linfoadenectomia
- Lo stadio
- L'invasione linfonodale presente alla diagnosi

Secondo la letteratura, nei pazienti che hanno subito procedure chirurgiche limitate, le misurazioni della Tg sierica non sono del tutto predittive di recidiva

a causa dei livelli di fondo di Tg prodotti dal lobo tiroideo o comunque dal residuo tiroideo residuo. Tuttavia, è consigliabile registrare il livello di Tg sierico post-chirurgico (in assenza di anticorpi anti-Tg interferenti) per il confronto con le misurazioni successive (26). Una chiara tendenza all'aumento dei livelli sierici di Tg durante il follow-up rappresenta un segno distintivo di possibile recidiva (49,50).

Nei pazienti trattati con tiroidectomia totale e ablazione con radio-iodio, il follow-up è sostanzialmente lo stesso, ma in questo caso la sensibilità della misurazione della Tg sierica è molto più elevata. Un livello di Tg sierico non rilevabile è una forte evidenza di remissione completa con una sensibilità di quasi il 100% (26).

Infatti, i nostri dati hanno dimostrato l'associazione tra la P-RD e il valore di tireoglobulina che, sia dopo 40 giorni, sia dopo un anno dall'intervento, risulta mantenere il suo valore predittivo sul rischio P-RD.

Infine, essendo le caratteristiche istologiche della lesione fondamentali per stabilire il rischio di P-RD e quindi la scelta della RAI (15), si è rilevata un'associazione tra l'esecuzione di RAI e i seguenti parametri:

- Multifocalità delle lesioni
- Dimensioni della lesione prevalente
- Invasione della capsula tiroidea

Questo tipo di terapia è stata scelta nel 47,7% dei casi con un dosaggio mediano di 80 (30-376) mCi.

Tuttavia, la terapia radiometabolica, rendendo quasi nullo il rischio di mortalità, risulta un fattore confondente ed uno dei potenziali bias di questo studio, data la natura retrospettiva dello studio stesso. Di conseguenza, sarebbero necessari studi prospettici incentrati su coorti più ampie per confermare ed implementare questi dati.

## **2.5 Conclusioni:**

In conclusione, alla luce dei dati da noi riportati e degli studi citati, il nostro lavoro è concorde con il dato di incidenza e prevalenza dell'mPTC riportato in letteratura. Il mPTC riveste una quota importante delle diagnosi di carcinoma tiroideo.

Nonostante un coinvolgimento linfonodale relativamente frequente, il rischio di P-RD di questa patologia si conferma basso e il tasso di mortalità si dimostra estremamente ridotto.

Le analisi mostrano come ci siano dei parametri che possano essere considerati fattori predittivi di P-RD: lo stadio di malattia, la presenza di metastasi linfonodali ed il valore di Tg post-operatoria, nella nostra coorte, hanno dimostrato di avere un ruolo predittivo nello stimare il rischio di P-RD.

In particolare, il dato sul valore di tireoglobulina, monitorato a distanza di un anno dai trattamenti primari sembra mantenere un'associazione significativa con il rischio di P-RD, diversamente dal grado di soppressione del TSH e dalle frazioni libere di ormoni tiroidei.



### 3. Bibliografia

1. Giuseppe Altavilla, Saverio Cinieri, Giordano Beretta, Paolo A. Ascierto, Giovanni Bernardo, Paolo Bironzo, Sergio Bracarda, Alessandro Comandone, Ferdinando De Vita, Massimo Di Maio, Stefania Gori, Federica Grosso, Maria Teresa Ionta, Laura Locati, Giuseppe Lombardi, Domenica Lorusso, Stefano Luminari, Marco Merlano, Sandro Pignata, Carmine Pinto, Giovanni Rosti, Giuseppe Tonini, Marcello Tucci; AIOM – I numeri del cancro in Italia – 2021.
2. Paolo Bec-Peccoz, Anna Spada, Andrea Laina Giovanni Faglia. Core Curriculum. 2016.
3. Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Jun;8(6):468-470.
4. Brito JP, Hay ID. Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2019 Mar;48(1):199-213.
5. Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Dan L. Longo, J. Larry Jameson, Joseph Loscalzo Dennis L. Kasper. *Harrison principi di medicina interna* 19esima edizione. 2017.
6. A.K. Abbas, J.C. Aster V.Kumar. *Robbins e Cotran - Le basi patologiche delle malattie - malattie degli organi e degli apparati.* 2015.
7. Bai Y, Kakudo K, Jung CK. Updates in the Pathologic Classification of Thyroid Neoplasms: A Review of the World Health Organization Classification. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2020 Dec;35(4):696-715.
8. Kakudo K, Bychkov A, Bai Y, Li Y, Liu Z, Jung CK. The new 4th edition World Health Organization classification for thyroid tumors, Asian perspectives. *Pathol Int.* 2018 Dec;68(12):641-664.

9. Nath MC, Erickson LA. Aggressive Variants of Papillary Thyroid Carcinoma: Hobnail, Tall Cell, Columnar, and Solid. *Adv Anat Pathol*. 2018 May;25(3):172-179.
10. Miyakawa M. Radiation exposure and the risk of pediatric thyroid cancer. *Clin Pediatr Endocrinol*. 2014 Jul;23(3):73-82.
11. Matrone A, Ferrari F, Santini F, Elisei R. Obesity as a risk factor for thyroid cancer. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2020 Oct;27(5):358-363.
12. Masone S, Velotti N, Savastano S, Filice E, Serao R, Vitiello A, Berardi G, Schiavone V, Musella M. Morbid Obesity and Thyroid Cancer Rate. A Review of Literature. *J Clin Med*. 2021 Apr 27;10(9):1894.
13. Lorenz K, Schneider R, Elwerr M. Thyroid Carcinoma: Do We Need to Treat Men and Women Differently? *Visc Med*. 2020 Feb;36(1):10-14.
14. Prete A, Borges de Souza P, Censi S, Muzza M, Nucci N, Sponziello M. Update on Fundamental Mechanisms of Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Mar 13;11:102.
15. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):1-133.
16. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk

Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017 Sep;6(5):225-237.

17. Bajaj Y, De M, Thompson A. Fine needle aspiration cytology in diagnosis and management of thyroid disease. *J Laryngol Otol*. 2006 Jun;120(6):467-9.

18. Pauzar B, Staklenac B, Loncar B. Fine needle aspiration biopsy of follicular thyroid tumors. *Coll Antropol*. 2010 Mar;34(1):87-91.

19. Schreiner AM, Yang GC. Adenomatoid nodules are the main cause for discrepant histology in 234 thyroid fine-needle aspirates reported as follicular neoplasm. *Diagn Cytopathol*. 2012 May;40(5):375-9.

20. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, Gilbert J, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold K, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jul;81 Suppl 1:1-122.

21. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016 Dec 3;388(10061):2783-2795.

22. Barbara Piralì, Laura Rizza, Chiara Sabbadin & Benedetta Zampetti. Tiroidectomia in Italia dal 2002 al 2018: i dati del registro nazionale. *Ame News*. 2022 may; 41

23. Raue F, Frank-Raue K. Thyroid Cancer: Risk-Stratified Management and Individualized Therapy. *Clin Cancer Res*. 2016 Oct 15;22(20):5012-5021.

24. Hauch A, Al-Qurayshi Z, Randolph G, Kandil E. Total thyroidectomy is associated with increased risk of complications for low- and high-volume surgeons. *Ann Surg Oncol*. 2014 Nov;21(12):3844-52.
25. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, Palmer FL, Witcher MM, Tuttle RM, Shaha A, Shah JP. Thyroid lobectomy for treatment of well differentiated intrathyroid malignancy. *Surgery*. 2012 Apr;151(4):571-9.
26. Pacini F. Thyroid microcarcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Aug;26(4):421-9.
27. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Kuma S, Kuma K, Miyauchi A. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2003 Apr;13(4):381-7.
28. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010 Jan;34(1):28-35.
29. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006 Jun;154(6):787-803.
30. Hay ID, Grant CS, Bergstralh EJ, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Unilateral total lobectomy: is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery*. 1998 Dec;124(6):958-64; discussion 964-6.

31. Hyun SM, Song HY, Kim SY, Nam SY, Roh JL, Han MW, Choi SH. Impact of combined prophylactic unilateral central neck dissection and hemithyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2012 Feb;19(2):591-6.
32. Sherman SI. Toward a standard clinicopathologic staging approach for differentiated thyroid carcinoma. *Semin Surg Oncol*. 1999 Jan-Feb;16(1):12-5.
33. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated Thyroid Cancer-Treatment: State of the Art. *Int J Mol Sci*. 2017 Jun 17;18(6):1292.
34. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM; American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2006 Feb;16(2):109-42.
35. Luster M, Felbinger R, Dietlein M, Reiners C. Thyroid hormone withdrawal in patients with differentiated thyroid carcinoma: a one hundred thirty-patient pilot survey on consequences of hypothyroidism and a pharmaco-economic comparison to recombinant thyrotropin administration. *Thyroid*. 2005 Oct;15(10):1147-55.
36. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer*. 2003 Nov 3;89(9):1638-44.
37. Klein Hesselink EN, Links TP. Radioiodine Treatment and Thyroid Hormone Suppression Therapy for Differentiated Thyroid Carcinoma: Adverse Effects Support the Trend toward Less Aggressive Treatment for Low-Risk Patients. *Eur Thyroid J*. 2015 Jun;4(2):82-92.

38. Abonowara A, Quraishi A, Sapp JL, Alqambar MH, Saric A, O'Connell CM, Rajaraman MM, Hart RD, Imran SA. Prevalence of atrial fibrillation in patients taking TSH suppression therapy for management of thyroid cancer. *Clin Invest Med*. 2012 Jun 1;35(3):E152-6.
39. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883.
40. Durante C, Costante G, Filetti S. Differentiated thyroid carcinoma: defining new paradigms for postoperative management. *Endocr Relat Cancer*. 2013 Jun 24;20(4):R141-54.
41. Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer - what should (and what should not) be done. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Sep;14(9):538-551
42. Baloch ZW, LiVolsi VA. Microcarcinoma of the thyroid. *Adv Anat Pathol*. 2006 Mar;13(2):69-75.
43. Hanson GA, Komorowski RA, Cerletty JM, Wilson SD. Thyroid gland morphology in young adults: normal subjects versus those with prior low-dose neck irradiation in childhood. *Surgery*. 1983 Dec;94(6):984-8.
44. Franssila KO, Harach HR. Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. A systemic autopsy study in Finland. *Cancer*. 1986 Aug 1;58(3):715-9.

45. Arem R, Padayatty SJ, Saliby AH, Sherman SI. Thyroid microcarcinoma: prevalence, prognosis, and management. *Endocr Pract.* 1999 May-Jun;5(3):148-56.
46. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Cailleux AF, Lumbroso JD, Parmentier C, Schlumberger M. Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer.* 1998 Aug 1;83(3):553-9.
47. Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Toda M, Kawamoto H. Small carcinomas of the thyroid. A long-term follow-up of 867 patients. *Arch Surg.* 1996 Feb;131(2):187-91.
48. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, Perros P. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol.* 2016 May;130(S2):S150-S160.
49. Francis Z, Schlumberger M. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008 Dec;22(6):1039-46.
50. Miyauchi A, Kudo T, Miya A, Kobayashi K, Ito Y, Takamura Y, Higashiyama T, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Tomoda C, Yabuta T, Masuoka H. Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid.* 2011 Jul;21(7):707-16.

### *Ringraziamenti:*

Vorrei innanzitutto ringraziare i miei genitori che, supportandomi sempre e non facendomi mai mancare niente, mi hanno aiutato a portare a termine questo lungo percorso.

Un ringraziamento speciale va a mia zia Cristina e a mio zio Roberto, che grazie ai suoi consigli, mi ha sempre accompagnato nella mia carriera scolastica ed universitaria.

Ringrazio infine i miei amici Matteo, Alessandro, Riccardo, Giulio e Ginevra che mi hanno accompagnato nel corso di questi ultimi anni, rendendoli anni piacevoli che ricorderò sempre.