

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI GENOVA

Facoltà di Medicina e Chirurgia



Tesi di Laurea

***“Prevalenza e valore prognostico dell’iperparatiroidismo
primitivo in una coorte di pazienti con carcinoma
differenziato della tiroide”***

Candidato: Promi Samuele

Relatore: Chiarissima Prof.ssa Manuela Albertelli

Correlatore: Dott. Stefano Gay

Anno Accademico 2021-2022

INDICE

1. Iperparatiroidismo primitivo.....	pag 3
1.1 Diagnosi.....	pag 3
1.2 Presentazione clinica.....	pag 5
1.3 Diagnostica per immagini.....	pag 7
1.4 Gestione e trattamento.....	pag 9
2. Tumore della tiroide.....	pag 12
2.1 Genetica.....	pag 12
2.2 Presentazione clinica.....	pag 13
2.3 Ecografia.....	pag 13
2.4 Esame citologico.....	pag 17
2.5 Gestione e trattamento.....	pag 18
3. Scopo dello studio.....	pag 23
4. Materiali e metodi.....	pag 23
5. Risultati.....	pag 25
6. Discussione.....	pag 31
7. Conclusione.....	pag 34
8. Bibliografia	pag 35

IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO

L'iperparatiroidismo primitivo (PHPT) è una patologia causata da un'eccessiva secrezione di paratormone (PTH) da parte di una o più ghiandole paratiroidi, con conseguente alterazione del metabolismo fosfocalcico; esso è sostenuto nell'80-85% dei casi da un adenoma paratiroideo singolo, nel 15-20% da un'iperplasia diffusa e in meno dell'1% dei pazienti da un carcinoma paratiroideo.

La causa dell'iperfunzionamento spontaneo delle paratiroidi è ancora in parte sconosciuta, sono chiamati in causa vari fattori di rischio tra cui le radiazioni ionizzanti, soprattutto nell'infanzia, e l'uso cronico del litio, che diminuisce la sensibilità delle ghiandole paratiroidi al calcio.

Il PHPT può anche far parte di sindromi endocrine ereditarie, tra cui MEN1, MEN2A, MEN4.¹⁻⁴

DIAGNOSI

La combinazione di ipercalcemia ed elevati o inappropriatamente normali valori di PTH rendono il PHPT la diagnosi più probabile.⁵

I valori normali di calcio sierico totale si attestano intorno a 8,5-10,5 mg/dL ed è importante che questo valore sia corretto tenendo presente la concentrazione dell'albumina (valori n. 3,6-5,3 g/dL), essendo essa la maggior proteina sierica legante il calcio.

Per farlo si può ricorrere alla seguente formula:

$$\text{calcio corretto} = [\text{calcio sierico totale mg/dL}] + 0.8 \times (4.0 - [\text{albumina sierica g/dL}])^6$$

La diagnosi differenziale dell'ipercalcemia include alcune condizioni che possono mimare un PHPT come, ad esempio, l'ipercalcemia ipocalciurica familiare (FHH) oppure l'uso di alcuni farmaci come l'idroclorotiazide o il litio.⁵

In presenza di normali valori di vitamina D un valore normale di riferimento per il PTH ad oggi non è ancora stato stabilito.⁶

Il rialzo di PTH può inoltre essere dovuto a cause secondarie che è importante escludere: sindromi da malassorbimento, l'uso di diuretici dell'ansa, di bifosfonati o di Denosumab.⁷

Per un corretto primo approccio al paziente può essere utile consultare la figura 1 proposta dalle ultime linee guida europee.

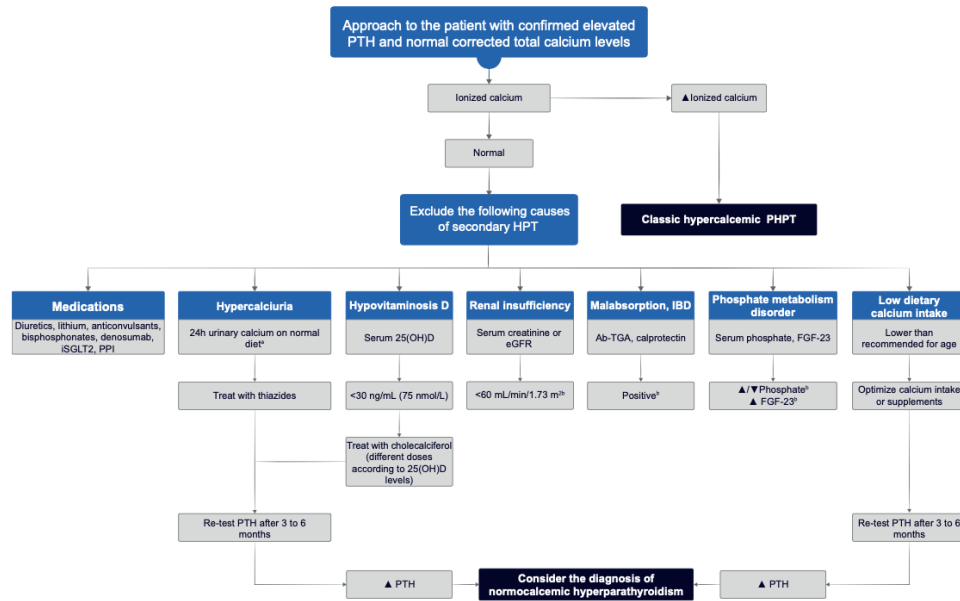


Figura1 approccio clinico al paziente PHPT normocalcemic. ^a range di riferimento > 4 mg/kg/die >250 mg/die nelle donne, e >300 mg/day negli uomini. 25(OH)D, 25-idrossivitamina D sierica; Ab-TGA, anticorpi anti-transglutaminasi; eGFR, valore stimato di filtrazione glomerulare; FGF-23, fattore di crescita dei fibroblasti-23; HPT, iperparatiroidismo; IBD malattia infiammatoria cronica intestinale; iSGLT2, inibitori del co-trasportatore sodio-gliucosio; PHPT, iperparatiroidismo primitivo; PPI inibitori di pompa protonica; PTH, paratormone;⁸

La patologia può presentarsi in alcuni pazienti in una forma detta “iperparatiroidismo normocalcemic” (NPHPT), che può essere identificato durante la valutazione di pazienti con bassi valori di densità minerale ossea (BMD).⁹ Si è inoltre dimostrato come questi pazienti possano progredire verso PHPT ipercalcemici.¹⁰

PRESENTAZIONE CLINICA

La presentazione clinica del PHPT ha subito un cambiamento radicale negli ultimi 50 anni grazie al dosaggio di routine della calcemia; è passato da essere una malattia poco comune con manifestazioni severe già alla diagnosi ad una patologia comune prevalentemente asintomatica; è stato però osservato in circa un terzo dei pazienti affetti un peggioramento dei valori di calcemia e la comparsa di complicanze nell'arco di 15 anni, presentando calcoli renali e riduzione della BMD.¹¹

I principali distretti sede di complicanze della malattia sono:

-scheletrico

Le manifestazioni radiografiche di PHPT includono: demineralizzazione con pattern a sale e pepe, assottigliamento della clavicola distale, riassorbimento di osso periostale, cisti e tumori bruni. Nel complesso questi elementi vanno a identificare una patologia detta "osteite fibroso cistica", oggi raramente visibile in regioni sviluppate dove, invece, è più comune trovare forme più blande di erosione ossea.¹²

Bassi livelli di BMD sono prevalenti in sedi dove è presente un'alta percentuale di osso corticale come il terzo distale del radio.¹² Come conseguenza all'abbassamento della BMD, studi epidemiologici su pazienti affetti da PHPT riportano un incremento di rischio di frattura in tutti i distretti;^{13,14} questo stesso rischio sembra diminuire dopo l'intervento di paratiroidectomia (PTx).^{13,15}

-renale

La calcolosi renale è la principale complicanza del PHPT, solitamente i pazienti che la sviluppano sono più giovani della media e di sesso maschile.¹⁶

La patogenesi dell'aumentata formazione di calcoli nel PHPT non è però del tutto compresa. Sicuramente l'iper calciuria è un fattore di rischio¹⁷ è stato infatti dimostrato che la calciuria delle 24 ore è più alta nei pazienti PHPT con calcolosi che nei pazienti che non la presentano.^{18,19}

Tuttavia, sembra che l'iper calciuria da sola non sia sufficiente, probabilmente concorrono altre anomalie biochimiche, come ad esempio il valore di pH delle urine, tuttavia, i dati disponibili sinora in letteratura non consentono di definire un approccio univoco a tale problema.^{17,20}

Una valutazione ecografica renale e delle vie urinarie dovrebbe essere presa in considerazione anche nei casi di PHPT asintomatico in modo tale da individuare precocemente soggetti con nefrocalinosi o calcoli.⁶ I pazienti sottoposti a intervento di PTx hanno un rischio inferiore di sviluppare calcoli; qualora il paziente continui tuttavia a presentare questa complicanza può essere ragionevole intraprendere uno screening per altre cause di calcolosi misurando: la concentrazione ematica di acido urico, pH e volume urinario ed escludendo iperuricosuria, ipomagnesuria, ipocitraturia e ipercistinuria.²⁰

Anche la filtrazione glomerulare risente dei valori di PTH in maniera inversamente proporzionale²¹, tanto da aver portato ad individuare valori di eGFR <60mL/min come una possibile indicazione per l'esecuzione della PTx. Nei pazienti sottoposti con successo all'intervento si è infatti rilevata una minor progressione del danno glomerulare in questi pazienti.²²

Il PHPT può presentare inoltre complicanze cardiovascolari: ipertrofia ventricolare sinistra, alterato riempimento diastolico e calcificazioni miocardiche.^{23,24}

Yu et al. hanno notato la presenza di queste complicanze anche e in pazienti con iperparatiroidismo più blando rispetto alla popolazione generale equiparata sia per età che per sesso e un incremento di mortalità simile ai pazienti PHPT sintomatici e gravi.²⁵

Secondo un altro studio di Yu et al. è stato dimostrato come che i livelli di calcio non siano correlati con questo rischio cardiovascolare, ma sia invece il valore stesso del paratormone ad essere associato ad un aumentato rischio di patologie cardiovascolari fatali e non.²⁶

Nonostante questo, ad oggi non sono presenti indicazioni alla PTx con il solo scopo di ridurre il rischio di eventi cardiovascolari.¹⁰

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Le ghiandole paratiroidi sono quattro e poste ai rispettivi poli della ghiandola tiroide, ma in alcuni pazienti quest'ultime possono trovarsi anche in sede ectopica rendendone difficile la localizzazione.¹⁰

L'imaging paratiroideo non è indispensabile per porre diagnosi di malattia, ma viene utilizzato in fase preoperatoria per localizzare il tessuto ghiandolare da asportare.⁵

Un imaging accurato ed una precisa individuazione della sede di malattia assumono grande importanza soprattutto quando il paziente ha già subito interventi chirurgici nella stessa sede, dal momento che la presenza di tessuto cicatriziale può alterare l'anatomia locale.²⁷

Qualora anche gli adenomi o le paratiroidi ipertrofiche non vengano individuate in sede pre-operatoria, la possibilità di eseguire una PTx nei pazienti con PHPT diagnosticato non deve necessariamente essere abbandonata poiché i chirurghi potrebbero riuscire ad individuare comunque la ghiandola malata durante l'intervento.¹⁰

-Ecografia

Normalmente le paratiroidi non patologiche hanno un diametro < 4mm e non sono individuabili mediante ecografia. Con questa metodica l'adenoma paratiroideo si indentifica come una struttura posta posteriormente alla ghiandola tiroide, ipoecogena, ben definita, di forma rotonda o ovale, circondata da una linea iperecogena e in contrasto con il tessuto tiroideo iso/iperecogeno.

L'esame ha una sensibilità del 76-87% e una specificità del 88%,²⁸ e viene usato principalmente per l'individuazione di malattia presente in sede tipica; si rivela di scarsa utilità per adenomi siti dietro la trachea e l'esofago oppure per ghiandole ectopiche in sede mediastinica.¹⁰

L'ecografia può essere utile come esame di conferma di un reperto individuato tramite scintigrafia, con questa associazione infatti il valore predittivo positivo della localizzazione dell'adenoma paratiroideo si aggira intorno al 97%.²⁷

-scintigrafia con ^{99m}Tc-sestamibi

Il principio alla base di questo esame è un *uptake* preferenziale di sestamibi da parte delle cellule dell'adenoma della paratiroide, poiché queste sono ricche di mitocondri. Altre sedi che posseggono la capacità di captare il tracciante sono: tiroide, ghiandole salivari, timo (in pazienti giovani), fegato, ghiandole mammarie(durante l'allattamento), midollo osseo e tessuto adiposo bruno.

Questo esame ha una sensibilità del 90% e una specificità del 97,2%.²⁷

L'adenoma della ghiandola viene indentificato valutando i tempi di *wash out* dell'isotopo. Esso, infatti, è più veloce per il tessuto tiroideo mentre zone con ritenzione di tracciante ben delimitate individuano il tessuto paratiroideo iperfunzionante.¹⁰ Adenomi di piccole dimensioni sono la causa più frequente di falso negativo, infatti, il volume medio delle lesioni individuate infatti di è circa 3,5cm³, mentre quello delle lesioni non individuate è di circa 1,4cm³.^{29,30}

Falsi positivi possono, invece, presentarsi in presenza di noduli tiroidei o in caso di captazione da parte di tessuti affetti da patologie sia benigne (come, ad esempio, la sarcoidosi) sia maligne (come, ad esempio, le metastasi).¹⁰

Gencoglu et al evidenziano che la scintigrafia a basse dosi è efficace quanto quella ad alte dosi, ma senza gli svantaggi che quest'ultima porta con sé.³¹

-Tomografia computerizzata (TC)

La TC con contrasto è un valido mezzo per l'individuazione di paratiroidi ectopiche situate nel mediastino³², presenta però degli svantaggi quali l'esposizione a radiazioni ionizzanti e l'utilizzo del contrasto iodato.

Può essere usata in combinazione con la SPECT per migliorare la localizzazione di lesioni paratiroidee.³³

-Tomografia a emissione di positroni (PET)

Questo esame utilizza la fluoro-colina (18F-FCH), un tracciante che, mimando i fosfolipidi si integra nelle membrane delle cellule proliferanti. La PET con 18F-FCH ha mostrato un'eccellente sensibilità (95%) e un valore predittivo positivo del 97% anche in pazienti con gozzo nodulare, tiroiditi o precedenti

paratiroidectomie. Questo esame grazie alla ottima risoluzione permette di individuare lesioni ectopiche anche di piccole dimensioni.³⁴

GESTIONE E TRATTAMENTO

Tutti i pazienti affetti da PHPT sintomatico dovrebbero essere sottoposti a intervento chirurgico.¹⁰

Se svolta da chirurghi esperti la PTx ha un tasso di successo del 95% con un bassissimo rischio di complicanze(<1-3%)³⁵. Negli individui affetti da singolo adenoma (85% dei pazienti PHPT) la chirurgia sarà curativa.

Se durante l'intervento si individuasse un carcinoma della paratiroide (<1%) la procedura cambierebbe, prevedendo rimozione della paratiroide, di metà tiroide e dei tessuti muscolare eventualmente invasi.³⁵

La strada della chirurgia può essere intrapresa anche per i pazienti NPHPT portando a un miglioramento del BMD, del riassorbimento osseo e della sopravvivenza libera da fratture.³⁶

Le indicazioni all'intervento sono:

1. età <50 anni
2. calcemia >1mg/dL rispetto al valore massimo di riferimento
3. valori di T-score <-2,5 a livello lombare, del collo del femore, dell'anca o del terzo distale del radio in donne in post-menopausa o uomini con più di 50 anni.
4. Un filtrato glomerulare <60ml/min.¹⁰

La chirurgia per i pazienti anziani è consigliata qualora rispettassero i criteri di cui sopra, ma solamente se stabili e senza controindicazioni all'intervento, valutando sempre che i benefici siano superiori ai rischi.³⁷

Ad oggi è possibile avvalersi di interventi mininvasivi (MIP) attuabili solo dopo aver individuato l'adenoma mediante imaging; il tasso di successo è sovrapponibile a una PTx classica³⁵ ma con complicanze, tempi e costi operatori minori.^{bb94} Al contrario si preferisce un approccio *open* quando la lesione non è

stata individuata, o in caso di forte sospetto di malignità oppure in presenza di iperplasia particolarmente marcata della ghiandola.³⁵

Per aumentare il tasso di successo della PTx il chirurgo può avvalersi del dosaggio del PTH intraoperatorio (IOPTh).^{35,38} L'emivita dell'ormone è di circa 3-5 minuti; la concentrazione viene misurata 5 e 15 minuti dopo la PTx, una riduzione di almeno il 50% o il rientro nel valore di riferimento conferma che il tessuto è stato adeguatamente asportato rendendo non necessarie ulteriori esplorazioni.³⁵

Dati provenienti da coorti di studi hanno dimostrato riduzione del rischio di fratture in tutti i distretti dopo l'intervento^{bb16-17}, lo stesso vale per la calcolosi renale.^{bb11-99}

La PTx riduce i valori di calcemia e di PTH, elemento che potrebbe portare a benefici sul lungo termine per la salute del paziente anche se, ad oggi, i dati non sono sufficienti per definirlo.

È consigliabile che tutti i pazienti che non vengono sottoposti a chirurgia siano seguiti nel tempo con l'obiettivo di individuare precocemente un peggioramento del quadro clinico. La valutazione prevede un monitoraggio annuale dei parametri biochimici con l'aggiunta della BMD ogni 2 anni.¹⁰

L'apporto normale di calcio con la dieta deve essere incoraggiato senza restrizioni¹⁰.

Particolare attenzione deve essere posta ai valori della vitamina D poiché il suo deficit si sviluppa in molti pazienti con PHPT e si associa a danno osseo maggiore.³⁹

Uno studio condotto su 21 pazienti con PHPT che per un anno hanno assunto integrazione di vitamina D ha individuato un abbassamento del 27% dei valori del PTH senza alzare la calcemia e la calciuria,⁴⁰ pertanto l'integrazione è raccomandata fino al raggiungimento di valori di almeno 30 ng/ml.³⁶

Oltre alla supplementazione di vitamina D possono essere utili i bifosfonati: il loro uso è indicato qualora il T-score lombare o radiale fosse inferiore a -2,5 oppure in pazienti che sviluppano fratture e che non possono sottoporsi a PTx.¹⁰

Infine disponiamo del Cinacalcet, farmaco calcio-mimetico che agisce aumentando la sensibilità dei CaSR al calcio extracellulare portando a una

riduzione della calcemia a valori normali in circa il 70-80% dei malati PHPT.⁴¹
Il farmaco da solo non sembra impattare sulla BMD⁴¹, ma se associato ad alendronato può portare ad un miglioramento della densità ossea dello scheletro assiale.¹⁰

Ad oggi questo farmaco non è raccomandato come prima linea di trattamento del PHPT, ma può essere una valida opzione in pazienti con malattia non risolta dopo chirurgia o in mancanza di essa.¹⁰

TUMORE DELLA TIROIDE

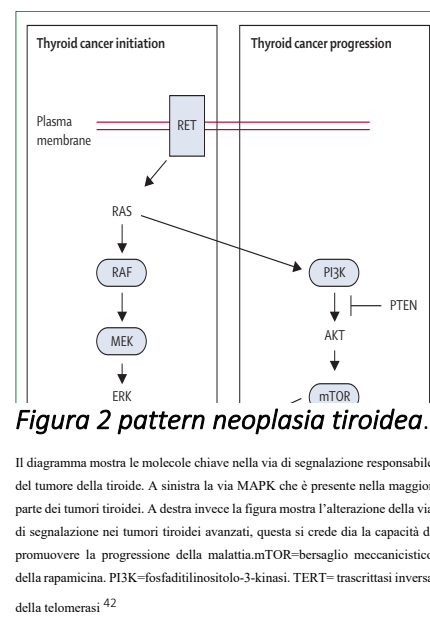
Il tumore della tiroide è la quinta più comune neoplasia tra le donne negli USA e la sua incidenza è in continua crescita in tutto il mondo; questa tendenza è prevalentemente dovuta al largo impiego della diagnostica per immagini.⁴² Nonostante l'aumento dell'incidenza la mortalità è rimasta pressoché invariata negli ultimi 50 anni.⁴²

I tumori differenziati della tiroide (DTC) sono la forma più comune, comprendendo circa il 95% delle diagnosi.⁴² Essi originano dalle cellule epiteliali dei follicoli tiroidei e vengono classificati dalla WHO in quattro tipi istologici: il carcinoma papillare (PTC)(che rappresenta più del 85%dei casi), il carcinoma follicolare (FTC), il tumore a cellule di Hurthle e il tumore scarsamente differenziato.⁴³

GENETICA

La maggior parte dei tumori della tiroide presenta un'alterazione lungo la via di segnalazione della proteina chinasi attivante la mitosi (MAPK) che ha il compito di trasmettere il segnale di accrescimento dalla membrana plasmatica al nucleo e gioca un ruolo fondamentale nella proliferazione cellulare.⁴²

La mutazione del gene BRAF, esclusiva del PTC, è la mutazione più comune; un'altra mutazione che può essere riscontrata è quella dell'oncogene RAS, anch'essa frequente tra i DTC.⁴⁴ L'individuazione di queste mutazioni è importante poiché presenta dei risvolti nel campo clinico. Infatti, secondo alcuni studi, la loro presenza determinerebbe una propensione maggiore alla malignità del tumore.^{45,46}



PRESENTAZIONE CLINICA

La prima manifestazione della patologia è il nodulo tiroideo individuato come massa palpabile nel contesto della ghiandola tiroidea oppure, come avviene nel 90% dei casi, essendo esso di piccole dimensioni viene ad essere rilevato tramite imaging ecografico.^{47,48} Si può presentare con una vasta gamma di manifestazioni che vanno da tumori indolenti con basso rischio di mortalità fino a forme letali come il carcinoma anaplastico.⁴² Solitamente è asintomatico ma qualora la lesione fosse di grandi dimensioni il paziente potrebbe lamentare alcuni sintomi come disfagia, disfonia, tosse stizzosa aggravata dalla posizione supina oppure un generico senso di fastidio in sede cervicale.

I DTC tendono a metastatizzare seguendo la via linfatica diffondendo localmente a livello dei linfonodi cervicali⁴⁵ in aggiunta gli FTC possiedono la capacità di diffondere per via ematica. Solo una minima parte dei pazienti presenta metastasi a distanza principalmente situate a livello osseo e polmonare. Quest'ultime incorrono nel 50% dei casi già alla diagnosi e si trovano prevalentemente in pazienti anziani o molto giovani che presentano masse voluminose con invasione della capsula e dei vasi.

Generalmente solo i noduli >1cm dovrebbero essere sottoposti ad approfondimento diagnostico, poiché hanno una maggior probabilità di presentare al loro interno un tumore clinicamente significativo rispetto a quelli di diametro <1cm. Questi ultimi dovrebbero essere approfonditi solo se in presenza di sintomi, segni di invasione extratiroidea o di adenopatia cervicale.⁴⁵

ECOGRAFIA (US)

L'ecografia del segmento cervicale è un elemento centrale nella gestione del DTC, essendo essa in grado di valutare sia la tiroide che i linfonodi. Secondo le linee guida ATA 2015 l'esame dovrebbe essere svolto in tutti i pazienti che presentano un nodulo tiroideo.

La finalità dell'esame è di valutare le dimensioni del nodulo, la sua localizzazione nel contesto ghiandolare e le sue caratteristiche ecografiche.

Le caratteristiche a più alta specificità (90%) per individuare un possibile tumore della tiroide sono: lesione ipoecogena rispetto al parenchima, presenza di microcalcificazioni al suo interno, presenza di margini irregolari e *taller than wide shape* ⁴⁹.

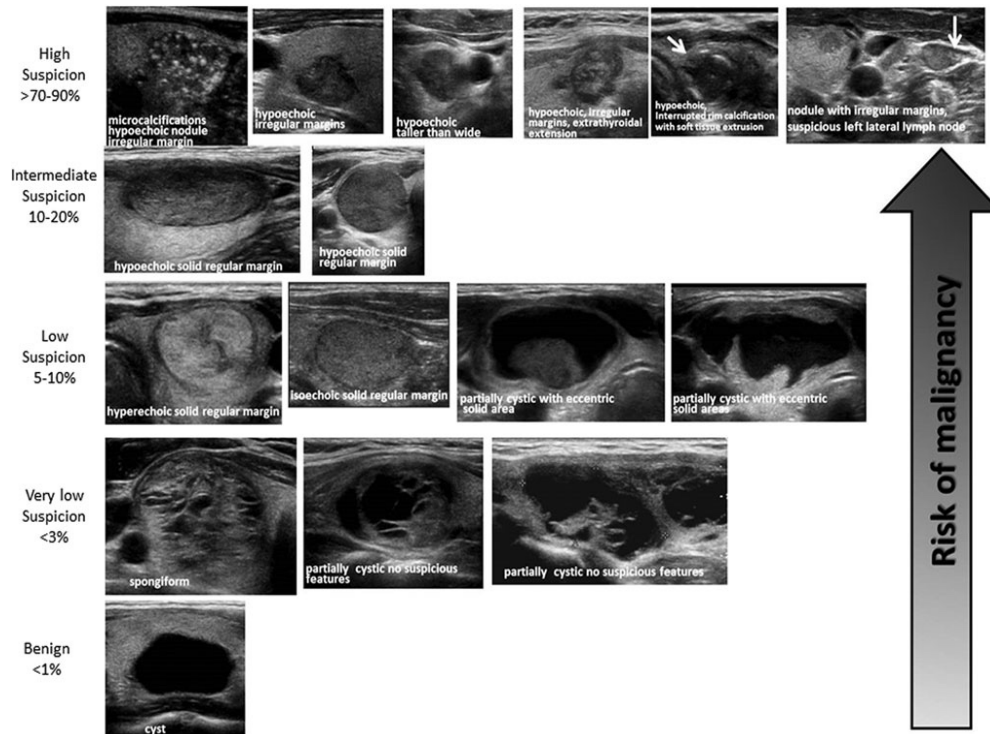


Figura 3⁴⁵ immagini ecografiche di noduli tiroidei a malignità crescente dal basso verso l'alto

Quanto detto fin qui è vero per le lesioni solide, che rappresentano la maggior parte dei casi (82-91%)⁴⁹⁻⁵³. Tuttavia, in alcuni pazienti, il nodulo può presentare un aspetto parzialmente cistico e in questi casi le evidenze che correlano uno specifico pattern ecografico a un possibile rischio di malignità sono meno attendibili; possiamo comunque dire che la posizione eccentrica della parte solida, un angolo di interfaccia acuto tra le due componenti e la presenza di microcalcificazioni sono elementi che conferiscono un alto rischio di malignità.^{54,55} Al contrario un aspetto spongiforme, definito come nodulo composto da una aggregazione di elementi microcistici costituenti almeno il 50% del volume, è un riscontro correlato a una lesione con alta probabilità di benignità ^{49,56-58}.

La finalità di queste valutazioni ecografiche è quella di inserire il nodulo in una categoria di rischio per poi procedere, se necessario con l'esame citologico.⁵⁹

Sospetto di malignità	Caratteristiche ecografiche	Rischio di malignità (%)	<i>Cutoff</i> dimensioni per FNA
Alto	Nodulo solido ipoecogeno con almeno 1 caratteristica tra: margini irregolari, microcalcificazioni, <i>taller than wide shape</i> , evidenza di estensione extra-tiroidea	>70-90	>1cm
Intermedio	Nodulo solido ipoecogeno con margini arrotondati	10-20	>1cm
Basso	Nodulo solido isoecogeno o iperecogeno, oppure nodulo parzialmente solido con area solida eccentrica.	5-10	>1,5cm
Molto basso	Spongiforme o nodulo parzialmente cistico	<3	>2cm
Benigno	Puramente cistico	<1	No FNA

TABELLA 1⁴⁵ INDICAZIONI PER ESECUZIONE FNA SU NODULI TIROIDEI

In presenza di sintomi clinici indicativi di possibile neoplasia tiroidea come dolore al collo, tosse, cambiamenti della voce o anamnesi positiva per irradiazione durante l'infanzia l'esame citologico dovrebbe essere valutato indipendentemente dai criteri ecografici.⁴⁵

L'esame ecografico è utile nella valutazione dei linfonodi cervicali considerando che dal 20% al 50% dei pazienti con DTC presentano interessamento linfonodale.^{53,60-63} L'US identifica linfonodi sospetti nel 20%-31% dei casi⁶⁴. Le caratteristiche sonografiche suggestive di metastasi linfonodale sono: ingrossamento, perdita del centro germinativo, forma arrotondata, iperecogenicità, microcalcificazioni e vascolarizzazione periferica.⁴⁵

I distretti linfonodali dove le metastasi sono più frequentemente presenti sono il III, il IV e il VI.^{65,66}

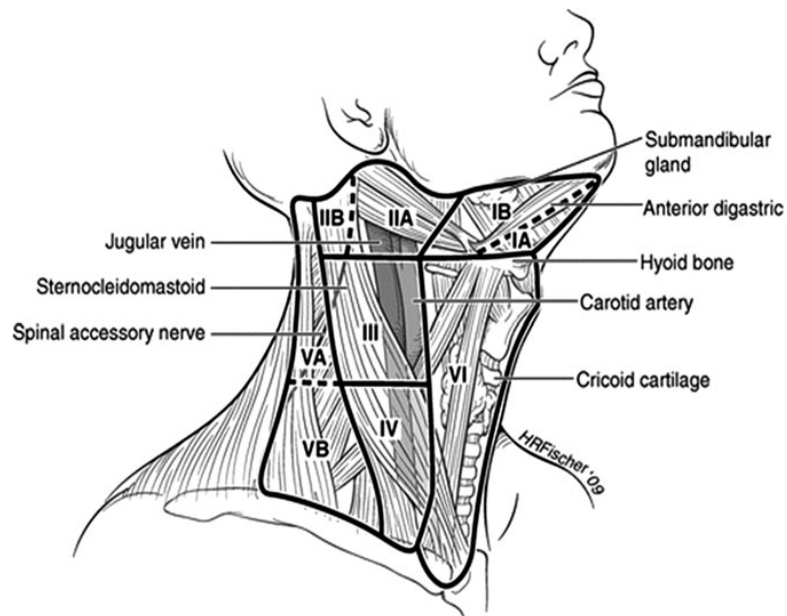


FIGURA 4⁴⁵ DISTRETTI LINFONODALI CERVICALI

ESAME CITOLOGICO

Il prelievo del materiale per l'esame citologico si svolge con la tecnica dell'aspirazione con ago sottile (FNA) sotto guida ecografica. È una procedura economica e sicura per la valutazione dei noduli tiroidei con elevata precisione e basso tasso di complicanze. Lo scopo dell'esame è identificare i noduli con citologia sospetta per neoplasia e procedere all'asportazione chirurgica, evitando l'intervento per le lesioni non sospette. Sebbene la FNA sia associata a un'elevata accuratezza diagnostica, presenta diverse limitazioni dovute al tasso di campioni inadeguati (5-10%) o indeterminati (20-25%).⁶⁷

CODICE	CATEGORIA DIAGNOSTICA	RISCHIO ATTESO DI MALIGNITA' (%)	SUGGERIMENTO CLINICO
TIR1	Non diagnostico	n.c.	Ripetizione FNA US dopo almeno 1 mese
TIR1 C	Non diagnostico, cistico	Basso	Secondo la clinica ripetere FNA
TIR2	Non maligno/benigno	<3	Follow-up
TIR3 A	Lesione indeterminata a basso rischio	<10	Follow-up/ ripetere FNA
TIR3 B	Lesione indeterminata ad alto rischio	15-30	Exeresi chirurgica
TIR 4	Sospetto di malignità	60-80	Exeresi chirurgica
TIR 5	maligno	>95	Exeresi chirurgica

TABELLA 2⁶⁷ CLASSIFICAZIONE ITALIANA DELLA CITOLOGIA TIROIDEA

Nel 2014 la classificazione italiana è stata aggiornata introducendo alcune differenze rispetto alla precedente datata 2007. Gli aggiornamenti riguardano la categoria TIR 1C introdotta in questa versione indicativa di lesioni parzialmente cistiche con colloide scarsa e cellularità inadeguata che sono generalmente di natura benigna.

La categoria TIR 3 che prima poneva indicazione al trattamento chirurgico è stata suddivisa in 2 sottoclassi con l'obiettivo di ridurre i soggetti candidati con patologia benigna a chirurgia.⁶⁷

Infine, anche i linfonodi possono essere sottoposti a esame con FNA con lo scopo di confermare la presenza di malattia. L'accertamento andrebbe eseguito su quelli con diametro >8-10mm e solo nel caso in cui la positività della citologia modifichi le indicazioni chirurgiche del paziente⁴⁵.

GESTIONE E TRATTAMENTO

La terapia dei DTC si pone diversi obiettivi:

- 1- Rimuovere il tumore primario, ed eventuali estensioni di malattia attraverso la capsula e nei tessuti circostanti. La radicalità dell'intervento è un aspetto importante per determinare la sopravvivenza del paziente.
- 2- Minimizzare il rischio di recidiva e diffusione metastatica. Per poter raggiungere questo obiettivo, oltre all'atto chirurgico, si dispone di altri strumenti quali la RAI e la soppressione del TSH.
- 3- Ottenere un'accurata stadiazione e stratificazione del rischio così da poter intraprendere il giusto percorso di gestione della malattia e del suo successivo follow-up.
- 4- Minimizzare le morbidità indotte dalle terapie⁴⁵.

Secondo le linee guida ATA 2015⁴⁵ i pazienti con tumore della tiroide di diametro >4cm o con estensione extra-tiroidea(T4) o con possibili metastasi dovrebbero essere sottoposti a una tiroidectomia totale con rimozione della totalità della massa.

I noduli di diametro compreso fra 1cm e 4 cm senza estensione extra-tiroidea e senza evidenza clinica di metastasi possono essere sottoposti o a tiroidectomia o a lobectomia.

Infine, per coloro i quali presentano un tumore <1cm con nodulo singolo e senza fattori di rischio l'esecuzione della sola lobectomia è generalmente sufficiente.

In riferimento invece alla linfadenectomia: per il comparto centrale VI le indicazioni della stessa linea guida⁴⁵ raccomandano di procedere alla dissezione terapeutica di tal regione nei pazienti con provato coinvolgimento mentre la linfadenectomia dei comparti laterali deve essere intrapresa soltanto in presenza di neoplasia confermata mediante biopsia.⁴⁵

A seguire vengono presi in esame i dati dell'intervento, quelli biologici e dell'esame istologico con l'obiettivo di tracciare il miglior percorso per il paziente. Questa valutazione è basata sul sistema TNM e ha lo scopo di predire la mortalità⁴².

	T	N	M
0	Nessuna evidenza di tumore primario	Assenza di metastasi linfonodali	Assenza di metastasi a distanza
1	a) <1cm, senza estensione extra-tiroidea	a) Metastasi in regione linfonodale VI	Presenza di metastasi
	b) >1cm ma <2cm, senza estensione extra-tiroidea	b) metastasi unilaterale, bilaterali, controlaterali, retrofaringee o mediastiniche superiori	-
2	>2cm ma <4cm, senza estensione extra-tiroidea	-	-
3	>4cm oppure di qualunque misura con minima estensione extra-tiroidea	-	-

4	a) Qualunque dimensione estesa oltre la capsula infiltrando i tessuti molli sottocutanei	-	-
	b) Qualunque dimensione invadente la fascia prevertebrale o i vasi	-	-

TABELLA 3⁴⁵ CLASSIFICAZIONE TNM TUMORI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE

Per la stima del rischio di persistenza di malattia dopo Tx e recidiva uno degli score maggiormente utilizzati è quello proposto dalle linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) del 2015, che classifica i pazienti in alto, medio e basso rischio.⁴²

	basso rischio rischio di recidiva <5%	rischio intermedio rischio di recidiva 5-20%	Alto rischio Rischio recidiva >20%
Tumore papillare della tiroide (PTC)	-Tumore intratiroideo -5 o meno linfonodi metastatici (<0,2cm) -microcarcinoma con BRAF mutato	-minima estensione extra-tiroidea -invasione vascolare -più di 5 linfonodi metastatici (<3cm) -tumore intratiroideo con BRAF mutato (1-4cm)	-estensione extra-tiroidea macroscopica -metastasi a distanza -metastasi linfonodale >3cm
Tumore follicolare della tiroide (FTC)	-tumore intratiroideo -invasione della capsula e assente o minima invasione vascolare		-più di quattro foci di invasione vascolare

TABELLA 4⁴² CLASSIFICAZIONE ATA DI RISCHIO DI RECIDIVA POST-OPERATORIO

La decisione di somministrare la RAI dopo Tx è motivata dal voler rimuovere eventuali residui di tessuto tiroideo al fine di minimizzare il rischio di recidiva ed ottimizzare le possibilità di follow-up. La capacità dei residui di assorbire

iodio e produrre tireoglobulina rende più difficile individuare una recidiva utilizzando la scintigrafia con ^{131}I , ed il dosaggio della tireoglobulina ematica in assenza di RAI potrebbe non consentire un affidabile marcatore di patologia. L'ecografia del collo, insieme ai valori di tireoglobulina, ha un'alta specificità e rispetto alla scintigrafia ha alcuni vantaggi: costi ridotti, assenza di radiazioni ed effetti collaterali.⁶⁸

La RAI può avere anche funzione adiuvante con lo scopo di aumentare e migliorare la sopravvivenza a lungo termine eradicando anche i foci metastatici microscopici sia nel tessuto tiroideo rimasto sia a livello sistemico.⁴² Questo strumento, seppur generalmente molto ben tollerato, non è scevro di effetti collaterali tra i quali il più temuto è l'aumentato rischio di indurre una neoplasia secondaria⁶⁹, per questo motivo ad oggi le linee guida ne raccomandano un uso selettivo basato sul singolo caso e al dosaggio minimo richiesto⁴⁵.

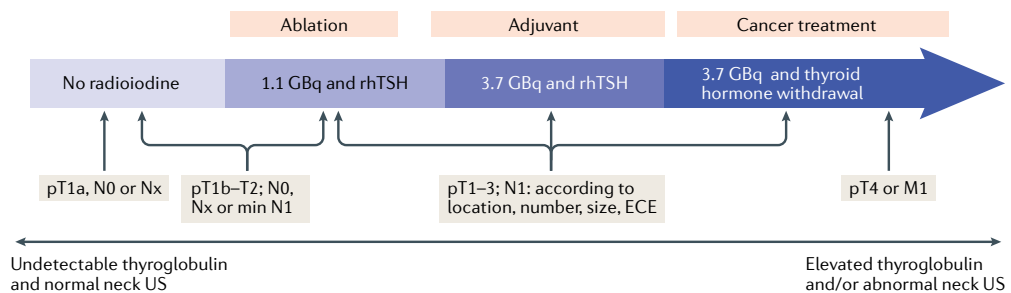


FIGURA 1⁴³ INDICAZIONI E PROTOCOLLI PER LA SOMMINISTRAZIONE DELLA TERAPIA RADIOMETABOLICA ADIUVANTE CON ^{131}I

Infine elemento fondamentale per la cura del paziente post Tx è la soppressione del TSH, visto che l'ormone non stimola solo la proliferazione dei tireociti ma anche delle cellule dei tumori tiroidei.⁷⁰ Questo accorgimento riduce significativamente recidive e mortalità nei pazienti affetti da DTC.⁷¹

Secondo le attuali raccomandazioni internazionali, la soppressione del TSH deve essere comparata alla categoria di rischio di recidiva dei pazienti: in caso sia alto, il valore del TSH deve essere $<0,1$ mU/L;⁷² qualora sia medio tale ormone deve essere compreso tra $0,1$ mU/L e $0,5$ mU/L infine per pazienti senza malattia

clinica e biochimica con basso rischio il TSH può essere mantenuto in valori compresi 0,5-2 mU/L⁴⁵

Dopo un primo periodo di follow-up che segue ai trattamenti primari, anch'esso variabile a seconda del rischio di recidiva o persistenza di malattia, il rischio del paziente deve essere rivalutato in base alla risposta al trattamento e classificato secondo il sistema riportato in tabella 5.

Risposta eccellente	Risposta indeterminata	Risposta biochimica incompleta	Risposta strutturale incompleta
1-4% recidiva	15-20% recidiva	20% recidiva	50-85% recidiva
-imaging negativo -tireoglobulina sierica <0,2 ng/mL	-ritrovamenti aspecifici con imaging -tireoglobulina sierica 0,2-1 ng/mL	-imaging negativo -tireoglobulina sierica >1ng/mL oppure aumento della concentrazione degli anticorpi anti-tireoglobulina	-evidenza di malattia all'imaging morfologico (US,TC,RM) oppure all'imaging funzionale(PET)

TABELLA 5⁴² STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO DI RECIDIVA DURANTE IL FOLLOW-UP

Durante la visita di controllo verranno esaminati i valori di tireoglobulina e praticato un esame ecografico del collo. Sulla base di questi risultati verrà programmato il follow-up degli anni successivi, questi controlli si sono rivelati fondamentali visto che nel 77% dei casi di recidiva questa si sviluppavano nei primi 5 anni dopo la Tx.⁷³

Il rischio durante i successivi controlli sarà costantemente rivalutato sulla base degli esami e del riscontro clinico, permettendo, per esempio, ad alcuni pazienti con alto rischio di essere successivamente collocati in categorie con rischio inferiore e quindi seguire un programma di controlli meno intenso.⁴²

SCOPO DELLO STUDIO

È stato condotto uno studio di coorte per evidenziare la prevalenza dell'iperparatiroidismo primario nei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide afferiti presso il nostro Centro, ricercando la presenza di correlazioni tra parametri clinico-biochimici e sviluppo di malattia.

Scopo di questo studio è stato anche quello di determinare l'impatto dell'iperparatiroidismo sulla prognosi del paziente stesso e se la presenza di iperparatiroidismo abbia avuto un ruolo sulla mortalità nei pazienti con DTC.

MATERIALI E METODI

Sono stati considerati i pazienti afferiti presso l'Ambulatorio di Oncologia Tiroidea dell'Ospedale Policlinico San Martino dal 2000 ad oggi con diagnosi di carcinoma tiroideo (n=793).

Da questi sono stati esclusi pazienti con carcinoma midollare scarsamente differenziato ed anaplastico della tiroide (n=138) ed i pazienti con cartelle cliniche incomplete o dati mancanti (n=205).

Sono stati quindi selezionati coloro che avevano ricevuto una diagnosi finale di carcinoma differenziato della tiroide, PTC o FTC (n=450). Tra questi, infine, è stato individuato il sottogruppo di pazienti affetti sia da DTC che da PHPT (n=30).

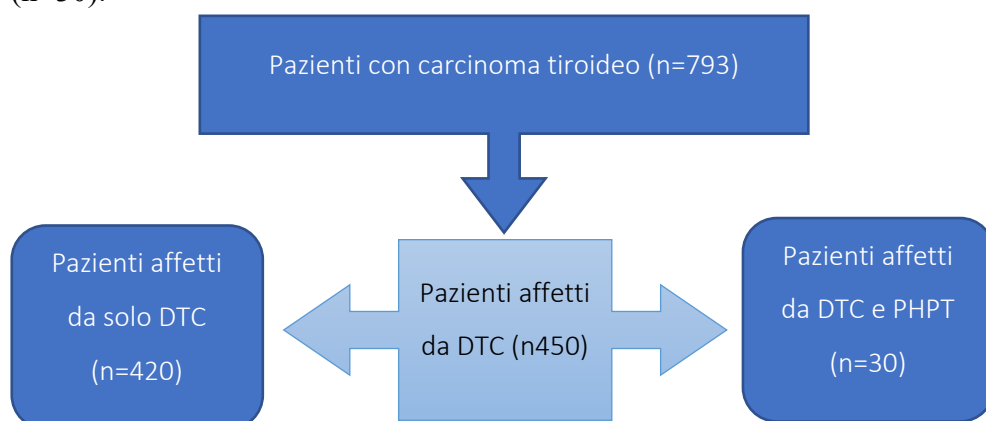


FIG.5 ARRUIOLAMENTO DEI PAZIENTI CON DTC CON O SENZA DIAGNOSI DI PHPT

I dati raccolti retrospettivamente dalle cartelle cliniche includono: età del paziente alla diagnosi di DTC, sesso, istotipo di carcinoma tiroideo,

classificazione TNM e stadio (8^a edizione AJCC/TNM), presenza/assenza di mutazione BRAF V600E (ricerca abitualmente svolta presso il Policlinico San Martino a partire dal 2014) e l'anamnesi patologica, nello specifico se il paziente avesse avuto neoplasie pregresse, eventi cardiovascolari o presenza di gozzo multinodulare (GMN). Sono stati riportati parametri biochimici relativi al metabolismo del calcio, quali funzione renale, PTH, calcemia, 25-OH vitamina D. È stata valutata la funzione tiroidea con TSH, fT4, tireoglobulina (Tg) e dosaggio di L-T4/kg. È stata inoltre riportata l'eventuale comparsa di recidiva di DTC e se, al momento della raccolta dati, il paziente fosse deceduto, segnalando il tempo intercorso dalla diagnosi di DTC. I dati sono stati raccolti al momento della diagnosi del carcinoma tiroideo e dopo 1, 5 e 10 anni. Per la diagnosi di PHPT ci siamo basati su dati clinici, biochimici o istologici, escludendo i casi di iperparatiroidismo secondario e terziario: è stato considerato un PTH oltre il limite alto di normalità o inappropriatamente normale rispetto ai valori di calcemia, con adeguati livelli di 25-OH vitamina D e normale funzione renale. Sono stati inclusi inoltre pazienti che presentavano all'esame istologico un adenoma o iperplasia diffusa delle paratiroidi, anche in assenza di una presentazione clinica tipica o di dati biochimici alterati.

Le variabili continue sono espresse come media±deviazione standard se parametriche o mediana(range) se non parametriche. Le variabili categoriche sono presentate come numero e frequenza in percentuali. I confronti tra le medie e le proporzioni sono stati eseguiti con il test Mann-Whitney per le variabili non parametriche e con il T di Student per quelle parametriche. Il confronto delle variabili categoriche è stato eseguito con l'analisi chi-quadro. Per la valutazione della sopravvivenza sono stati utilizzati l'analisi di sopravvivenza di Kaplan-Meier e la regressione dei rischi proporzionali di Cox. Un valore P inferiore a 0,05 è stato considerato statisticamente significativo. Tutte le analisi statistiche sono state eseguite utilizzando MedCalc Portable Launcher software, version 2.2.0.0.

RISULTATI

Sono stati selezionati 450 pazienti con DTC, 123 uomini (27.3%) e 327 donne (72.7%), con un'età mediana alla diagnosi di 53 anni (16-86 anni).

Tra questi, all'esame istologico 43 presentavano un FTC (9.6%), 36 un PTC variante follicolare (fvPTC) (8%), 365 un PTC (81.1%) e 6 pazienti presentavano sia un FTC che un PTC (1.3%).

Tra i 450 pazienti con DTC sono stati identificati 30 pazienti ai quali è stato diagnosticato anche un PHPT (6.7%): 7 uomini (17.9%) e 23 donne (82.1%).

In 19 (4,2%) pazienti il PHPT è stato diagnosticato in concomitanza al DTC:

- In 13 pazienti era già stata fortemente sospettata la presenza di PHPT (elevazione di PTH o ipercalcemia o imaging dubbio per adenoma/iperplasia paratiroidea). Sono stati riscontrati 6 adenomi e 7 iperplasie;
- 6 pazienti non presentavano dati pre-operatori che facessero supporre la presenza di PHPT ma è stato un reperto incidentale durante l'intervento chirurgico di Tx (rimozione di una ghiandola paratiroide iperplastica con un'istologia successiva di adenoma/iperplasia o ritrovamento sul pezzo operatorio e nel grasso peri-tiroideo di un adenoma paratiroideo). Sono stati identificati 5 adenomi e 1 iperplasia.

I restanti 11 pazienti (2,4%) hanno sviluppato PHPT successivamente alla diagnosi di DTC; l'PHPT è stato diagnosticato mediamente dopo 4.2 ± 2.9 anni. In questi soggetti non vi è conferma istologica in quanto non sono stati sottoposti ad un secondo re-intervento chirurgico, ma la diagnosi è stata effettuata basandosi su dati biochimici e/o strumentali.

L'età alla diagnosi di carcinoma tiroideo è diversa nei due gruppi: i pazienti con solo DTC erano mediamente più giovani (età media 50.6 anni) rispetto ai pazienti con DTC e PHPT (età media 60.7 anni) ($p < 0.01$).

Per quanto riguarda l'anamnesi patologica remota è stato osservato che nel gruppo DTC+PHPT vi erano più soggetti con una neoplasia pregressa al momento della diagnosi ($p = 0.02$) rispetto a quello composto da pazienti affetti solamente da DTC, in particolar modo nei pazienti in cui l'iperparatiroidismo è stato diagnosticato in concomitanza del DTC. Non è stata, però, rilevata alcuna

differenza nell'istotipo di tumore riscontrato (tumori della mammella, ematopoietici, ginecologici, gastrointestinali).

Caratteristiche, numero (%)	DTC + pHPT (n= 30)	DTC (n= 420)	p-valore
<i>Sesso, femmine</i>	23 (76.3)	304 (72.4)	0.77
<i>Età alla diagnosi di DTC (anni)</i>	60.7 [43; 83]	50.6 [16; 86]	< 0.01 ^a
<i>Istologia DTC</i>			0.34
- <i>PTC</i>	27 (90)	338 (80.5)	
- <i>FTC</i>	3 (10)	40 (9.5)	
- <i>Variante follicolare PTC</i>	0	36 (8.6)	
- <i>PTC + FTC</i>	0	6 (1.4)	
<i>Mutazione BRAF V600E</i>			0.89
- <i>Presente</i>	2 (6.7)	31 (7.4)	
- <i>Assente</i>	2 (6.7)	20 (4.8)	
- <i>Non valutata</i>	26 (86.7)	367 (87.4)	
<i>Stadio TNM (AJCC/TNM 8thed)</i>			0.78
- <i>I</i>	26 (86.7)	331 (78.8)	
- <i>II</i>	3 (10)	73 (17.4)	
- <i>III</i>	1 (3.3)	8 (1.9)	
- <i>IV a</i>	0	0	
- <i>IV b</i>	0	6 (1.4)	
<i>Anamnesi patologica remota</i>			
- <i>Neoplasia</i>	5 (16.7)	20 (4.8)	0.02 ^a
- <i>Eventi cardiovascolari</i>	13 (43.3)	28 (6.7)	0.01 ^a
- <i>Gozzo multinodulare</i>	16 (53.3)	111 (26.4)	0.01 ^a
<i>PTH (ng/L)</i>	91.9 [16; 1100]	27.7 [4; 90]	< 0.01 ^a
- <i>pHPT concomitante</i>	96 [16; 1100]		< 0.01 ^a
- <i>pHPT successivo</i>	57.7 [26.2; 91]		0.05
<i>Calcemia (mg/dL)</i>	9.6 [8.2; 11.1]	9.4 [7.6; 10.9]	0.32
- <i>pHPT concomitante</i>	9.3 [8.2-11.1]		0.77
- <i>pHPT successivo</i>	9.6 [8.9-9.9]		0.15
<i>25(OH)D (ng/mL)</i>	21.5 [11.5; 37]	24.5 [4; 75]	0.82
<i>Creatinina (mg/dL)</i>	0.8 [0.5; 1.5]	0.8 [0.6; 1.2]	0.57
<i>Calciuria 24h (mg/die)</i>	245 [135; 320]	136 [97; 274]	0.09
<i>Fosforo (mg/dl)</i>	3.4 [2.3; 5.1]	3.4 [1.8; 4.9]	0.77

TAB.6 CARATTERISTICHE BASALI AL MOMENTO DELLA DIAGNOSI DI DTC ^a statisticamente significativo

Altro dato emerso dalla nostra casistica è che i pazienti affetti da PHPT presentavano in maggior misura GMN ed eventi cardiovascolari (p= 0.01) rispetto ai pazienti con solo DTC.

Al momento della diagnosi di DTC, PTH era più elevato nei pazienti in cui la doppia diagnosi è stata posta contemporaneamente, rispetto a coloro con solo

DTC, mentre chi avrebbe sviluppato un PHPT negli anni a venire non presentava valori di PTH significativamente diversi (pur essendo già più elevati).

Non sono state rilevate differenze statisticamente significative tra i due gruppi, al momento della diagnosi di DTC, in termini di sesso, istotipo di carcinoma tiroideo, positività della mutazione di BRAF V600E, stadiazione, calcemia, fosforemia, livelli di creatinina, 25(OH)-vitamina D e calciuria delle 24h [Tab. 6].

Gli stessi dati raccolti al momento della diagnosi di DTC sono stati riportati a distanza di 1, 5 e 10 anni dalla Tx [Tab. 7, 8 e 9].

Caratteristiche, numero (%)	DTC + pHPT (n= 30)	DTC (n= 420)	p-valore
<i>Eventi medici di rilievo</i>			
- Neoplasia	0	1 (0.2)	0.93
- Eventi cardiovascolari	1 (3.3)	1 (0.2)	0.53
PTH (ng/L)	41 [14; 117]	28 [4; 78.9]	0.02 ^a
- pHPT concomitante	33 [14; 74]		0.41
- pHPT successivo	61.5 [20.3; 117]		0.01 ^a
Calcemia (mg/dL)	9.6 [8.4; 11.8]	9.3 [7.6; 10.8]	0.29
- pHPT concomitante	9.0 [8.4-11.8]		0.78
- pHPT successivo	9.6 [8.7-10.7]		0.17
25(OH)D (ng/mL)	25.5 [11.6; 53]	25 [4; 59.6]	0.67
Creatinina (mg/dL)	0.7 [0.6; 1.2]	0.9 [0.5; 1.1]	0.57
Calciuria 24h (mg/die)	185 [115; 220]	174.7 [87; 253]	0.12
Fosforo (mg/dl)	3.2 [3.1; 4.1]	3.4 [1.7; 4.9]	0.87
TSH (mIU/L)	0.22 [0.2-7.8]	0.27 [0.1-63]	0.70
fT4 (ng/L)	15,7 [1.1; 19.5]	16 [0.3; 23]	0.87
Tireoglobulina (µg/L)	0.3 [0; 23]	0.3 [0; 42339]	0.59

TAB. 7 CARATTERISTICHE A 1 ANNI DALLA TX ^a statisticamente significativo

Caratteristiche, numero (%)	DTC + pHPT (n= 30)	DTC (n= 420)	p-valore
<i>Eventi medici di rilievo</i>			
- Neoplasia	0	6 (1.4)	0.56
- Eventi cardiovascolari	0	2 (0.6)	0.64
PTH (ng/L)	98 [7.1; 212]	29 [9;95]	0.01 ^a
- pHPT concomitante	38 [7.1;98]		0.40
- pHPT successivo	150 [43; 212]		0.01 ^a
Calcemia (mg/dL)	9.7 [8.4; 11.4]	9.3 [7.9; 10.5]	0.01 ^a
- pHPT concomitante	9.4 [8.4-10.9]		0.48
- pHPT successivo	9.8 [9.2; 11.4]		0.01 ^a
25(OH)D (ng/mL)	29.4 [7.5; 84.4]]	31.5[9.8; 58]]	0.40
Creatinina (mg/dL)	0.7 [0.6; 1.1]	0.8[0.5; 1.2]	0.45
Calciuria 24h (mg/die)	311 [245; 350]	207 [101; 289]	0.65
Fosforo (mg/dl)	2.9 [2.8; 3.5]	3.1 [1.7; 4.9]	0.67
TSH (mIU/L)	0.2 [0.1-15]	0.2 [0.1-2]	0.86
ft4 (ng/L)	15 [11.5; 26.4]	16 [0.5; 27.4]	0.95
Tireoglobulina (µg/L)	0.3 [0; 508]	0.2[0; 3415]	0.50
L-T4/kg (µg/kg)	1.7 [1.2-2.8]	1.5 [1.1;2.3]	0.68

TAB. 8 CARATTERISTICHE A 5 ANNI DALLA TX ^a statisticamente significativo

Caratteristiche, numero (%)	DTC + pHPT (n= 30)	DTC (n= 420)	p-valore
<i>Eventi medici di rilievo</i>			
- Neoplasia	0	6 (1.4)	0.56
- Eventi cardiovascolari	0	2 (0.6)	0.64
PTH (ng/L)	39.5 [13; 364]	28 [6.6; 97]	0.05
- pHPT concomitante	27 [13; 38]		0.40
- pHPT successivo	111[41; 364]		0.01 ^a
Calcemia (mg/dL)	9.7 [8.5; 11.3]	9.4 [7.8; 10.4]	0.16
- pHPT concomitante	9.0 [8.5-9.8]		0.48
- pHPT successivo	10.2 [9.5; 11.3]		0.01 ^a
25(OH)D (ng/mL)	30.1 [10; 49.3]	31.5[9.8; 58]]	0.30
Creatinina (mg/dL)	0.6 [0.6; 1.0]	0.8[0.5; 1.2]	0.55
Calciuria 24h (mg/die)	Dati insufficienti	Dati insufficienti	--
Fosforo (mg/dl)	3.4 [2.8; 4-7]	3.3 [2; 4.8]	0.77
TSH (mIU/L)	0.45 [13; 20.5]	0.26 [0.1-38]	0.96
ft4 (ng/L)	15.4 [11.5; 26.4]	15.8 [0.9; 16.5]	0.95
Tireoglobulina (µg/L)	0.32[0;10.2]	0.2 [0; 498]	0.95
L-T4/kg (µg/kg)	1.6 [1.1-1.9]	1.7 [1.2;2.4]	0.09

TAB. 9 CARATTERISTICHE A 10 ANNI DALLA TX ^a statisticamente significativo

Durante il follow-up, sono stati diagnosticati 11 nuovi casi di PHPT, in 3 pazienti è stato diagnosticato già entro 1 anno dalla TX, in 2 a distanza di 10 anni e tutti i restanti casi sono stati diagnosticati entro i 5 anni dal DTC. Il PTH è risultato significativamente più elevato rispetto ai pazienti con solo DTC in tutte e tre le fasce di tempo, mentre l'ipercalcemia è risultata significativamente più alta a 5 e 10 anni, mentre ad 1 anno non era differente dai livelli di calcio nei pazienti con DTC.

Non sono emerse altre differenze significative nei due gruppi, in particolare insorgenza di nuove malattie o eventi medici di rilievo [Tab 7, 8 e 9].

Un aspetto importante di questo lavoro è stato quello di valutare se nei pazienti con PHPT vi fosse un tasso più alto di recidiva/progressione di DTC e di mortalità, legata al cancro tiroideo o ad altre cause, rispetto ai pazienti con solo DTC.

Nel gruppo con solo DTC si sono verificate 14 morti (3.3%), tutte correlate alla progressione/recidiva del DTC, eccetto in un paziente. Nel gruppo DTC ± PHPT si sono verificati 7 decessi (23.3%), di cui due per recidiva di DTC, i restanti per pause CV, amiloidosi, complicanze dell'iperparatiroidismo ed altre condizioni cliniche. Nella nostra casistica è emerso che la mortalità era significativamente più alta nel gruppo di pazienti affetti da entrambe le patologie che da solo DTC ($p < 0.01$) [Tab.10], in particolare quella non legata ad una progressione/recidiva di DTC ($p < 0,01$).

Caratteristiche, numero (%)	DTC + pHPT (n= 30)	DTC (n= 420)	p-valore
Recidiva/progressione DTC	2 (6.7)	30 (7.1)	0.83
Mortalità complessiva	7 (23.3)	14 (3.3)	< 0.01 ^a
- Mortalità legata a DTC	2 (6.7)	13 (3.1)	0.60
- Mortalità non legata a DTC	5 (16.6)	1 (0.2)	< 0.01 ^a
Tempo tra DTC e morte (anni)	9.6 ± 8.4	5.6 ± 4.8	

TAB. 10 OUTCOME TERAPEUTICI DEL GRUPPO DTC + PHPT E DTC

^a statisticamente significativo

Il gruppo DTC ± PHPT mostrava una sopravvivenza complessiva più scarse rispetto al gruppo con solo DTC ($p < 0.01$) [Fig.7].

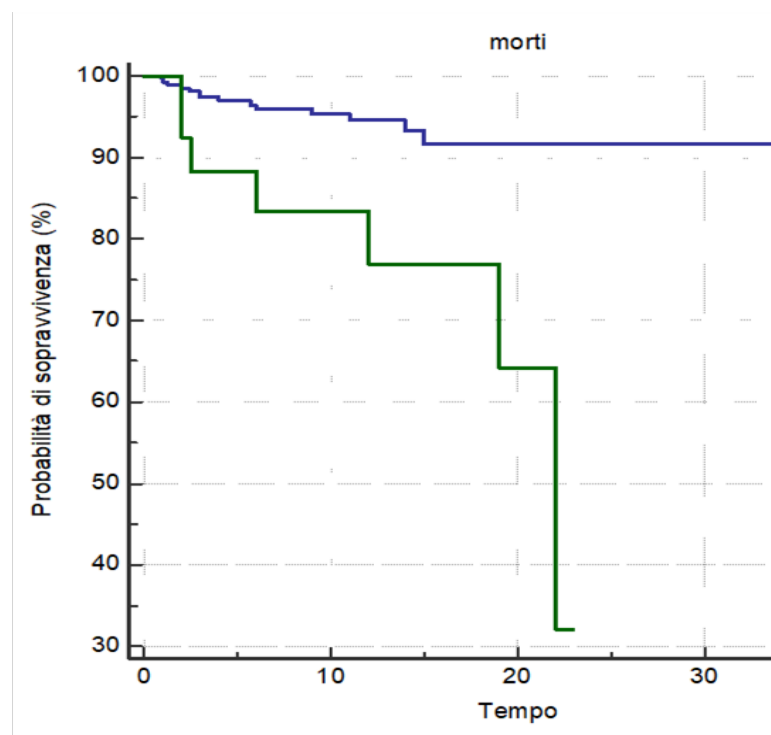


FIG. 7 SOPRAVVIVENZA COMPLESSIVA PAZIENTI CON (linea verde) O SENZA (linea blu) PHPT

La sopravvivenza da DTC risultava correlata, in particolare, al valore di PTH pre-operatorio ($p < 0.01$); dal sesso ed dall'età ($p < 0.01$); dalla presenza in anamnesi di una precedente neoplasia maligna ($p = 0.04$), a eventi cardiovascolari ($p < 0.01$) ed infine dalla recidiva di DTC ($p < 0.01$).

Il PHPT sembrerebbe influenzare direttamente la sopravvivenza dei pazienti con DTC: anche quando andiamo ad analizzarlo insieme agli altri fattori mantiene la significatività all'analisi multivariata ($p = 0.01$), insieme alla recidiva di DTC ($p = 0.01$).

Non abbiamo riscontrato invece un'associazione statisticamente significativa tra presenza di PHPT e recidiva di DTC ($p = 0.83$).

DISCUSSIONE

L'associazione tra neoplasia tiroidea e PHPT è stata individuata per la prima volta nel 1956, quando Ogburn et al. hanno descritto 4 casi di coesistenza di PTC e PHPT⁷⁴. Dalle analisi riportate in letteratura è noto come la prevalenza di DTC nei pazienti con PHPT sia più elevata rispetto alla popolazione generale e si attesti intono al 3% circa^{75,76}. Riguardo invece la prevalenza e l'incidenza di PHPT in pazienti con DTC, sono presenti un numero inferiore di lavori scientifici, nei quali sia stata indagata la concomitanza di PHPT in grandi casistiche di soggetti con malattie della tiroide sottoposti a Tx per diverse cause (gozzo multinodulare, neoplasia, noduli a citologia indeterminata, tireotossicosi)^{77,78}.

In questo studio sono stati descritti 30 casi di pazienti con DTC e PHPT di cui: 19 pazienti con diagnosi concomitante di DTC e 11 pazienti in cui l'PHPT è insorto successivamente al carcinoma tiroideo.

La prevalenza di PHPT concomitante a DTC è risultata essere del 4.2% (n= 19): risultato significativo in quanto in letteratura vengono riportati valori tra il 2% e il 6%, riferiti ad iperparatiroidismo primitivo in pazienti sottoposti a Tx indipendentemente dalla causa.

Abbiamo rilevato che di questi 19 pazienti, 13 avevano un iperparatiroidismo fortemente sospetto già prima dell'intervento chirurgico di Tx sulla base dei livelli di PTH e calcio. Del Rio et al. hanno dimostrato come, oltre a dosare la calcemia pre-operatoria nei pazienti in cui vi sia un'indicazione alla Tx, la misurazione pre-operatoria del PTH possa essere uno strumento di screening economicamente vantaggioso per identificare l'PHPT concomitante, soprattutto per il fatto che l'ecografia pre-operatoria e la scintigrafia con Sestamibi risultano meno sensibili nei pazienti con malattia tiroidea⁷⁹.

Il meccanismo alla base della relazione tra DTC e PHPT rimane poco chiaro. Alcuni ricercatori hanno proposto che le due malattie abbiano un'associazione genetica o condividano fattori ambientali comuni. È stato ipotizzato che il PTH sia coinvolto in alcuni meccanismi di mantenimento e progressione di malattia neoplastica visto che alcune tipologie di cellule tumorali esprimono i suoi recettori⁸⁰. Alti livelli di PTH sembrano inoltre interferire con il corretto

funzionamento del sistema immunitario esponendo i pazienti ad un maggior rischio neoplastico⁸¹. È stata, inoltre, avanzata l'ipotesi che il PTH possa aumentare la sintesi epatica di insulin-like growth factor 1 (IGF-1), molecola probabilmente coinvolta nell'attività replicativa delle cellule tiroidee⁸². Queste associazioni tra iperplasia tiroidea e livelli aumentati di PTH potrebbero spiegare la correlazione individuata dai dati raccolti nel nostro studio tra GMN e PHPT. In questo lavoro è stato anche valutato il tempo trascorso tra l'insorgenza di nuovi casi di PHPT dopo la diagnosi di DTC e la Tx: sono stati registrati 11 casi di PHPT successivi alla diagnosi di DTC dopo un tempo medio di circa 4.2 anni, con un'incidenza pari al 2.4%. Nessuno di questi pazienti è stato sottoposto a un secondo re-intervento, in quanto si trattava di pazienti di età > 50 anni e con PHPT asintomatico o *mild*, per cui la diagnosi di PHPT è stata posta sulla base di dati biochimici e di imaging. Per quanto siamo a conoscenza, in letteratura non sono presenti lavori che abbiano valutato l'incidenza di PHPT dopo la Tx per neoplasia, pertanto, non abbiamo a disposizione dati con cui confrontare i nostri risultati.

Infine, il gruppo DTC+PHPT ha dimostrato avere una sopravvivenza complessiva ridotta rispetto al gruppo affetto solamente da DTC. Sebbene il tasso di recidiva/progressione di DTC sia maggiore nel gruppo DTC+PHPT rispetto ai pazienti con solo DTC (6.7% vs 4.5%), non è stata dimostrata una correlazione tra presenza di PHPT e comparsa di recidiva/progressione DTC. Dai nostri dati si evince però, che la mortalità non correlata al cancro della tiroide sembra essere più elevata nei pazienti con PHPT+DTC, causa in questa categoria di pazienti di una sopravvivenza inferiore rispetto a coloro con solo carcinoma tiroideo.

Una possibile spiegazione deducibile dai dati raccolti è che nel gruppo DTC+PHPT i pazienti fossero mediamente più anziani e con una maggior prevalenza di pregresse neoplasie maligne e malattie cardiovascolari. In letteratura sono presenti studi che corroborano quanto da noi individuato, descrivendo una aumentata mortalità nei pazienti con PHPT per malattie cardiovascolari, tumori e malattia renale, con un rischio che probabilmente persiste per diversi anni anche dopo l'intervento di PTx.⁸³ Per esempio Brown et

al. hanno dimostrato come le forme gravi di PHPT siano associate ad un aumentato rischio di ipertensione, ipertrofia cardiaca, calcificazione delle valvole e delle arterie coronarie, tutti fattori che conducono ad un maggior rischio di morte prematura⁸⁴.

Purtroppo, nel nostro caso, non sapendo da quanto tempo fosse presente il PHPT prima della diagnosi di DTC non possiamo definire con certezza quanto la disfunzione ormonale nel tempo abbia inciso sullo sviluppo di tali complicanze. Questo lavoro, data la sua natura retrospettiva, porta con sé alcune limitazioni, per esempio non ha permesso di chiarire le relazioni causali ed i meccanismi sottostanti al collegamento tra patologia tiroidea e quella paratiroidea. In secondo luogo uno studio con una popolazione più ampia avrebbe potuto portare a conclusioni più significative sulla prevalenza di PHPT nei pazienti con DTC, oltre che permettere di ricavare una possibile spiegazione sul motivo per cui aumentati livelli di PTH riducano la sopravvivenza nei pazienti con DTC+PHPT.

Tuttavia, a nostra conoscenza, questo è uno dei pochi studi progettato per valutare la prognosi dei pazienti con DTC e PHPT concomitanti. Questo, insieme con il lungo periodo di follow-up dei pazienti, rappresentano i punti di forza della nostra analisi

CONCLUSIONI

In conclusione, questo studio dimostra la coesistenza di DTC e PHPT, con una prevalenza di PHPT nei pazienti con carcinoma tiroideo maggiore rispetto a quella della popolazione generale stimata attorno all' 1%⁸⁵; da ciò ne consegue che la gestione dei pazienti affetti da DTC dovrebbe includere la misurazione del calcio sierico, della 25(OH)-vitamina D e del PTH per valutarne possibili alterazioni prima della Tx e così facendo identificare un eventuale PHPT occulto, che potrebbe perciò essere potenzialmente trattato in maniera efficace nella stessa seduta operatoria.

Il PHPT sembra non alterare l'evoluzione clinica del DTC e non determina un maggior tasso di recidiva o progressione; pertanto, non appare necessario apportare delle modifiche allo specifico iter diagnostico-terapeutico di tali neoplasie qualora venga identificato anche un PHPT.

Sulla base dei nostri dati, si potrebbe suggerire, nei pazienti operati per DTC un'attenta sorveglianza per almeno cinque anni con monitoraggio dei valori di PTH e del metabolismo fosfo-calcio, vista la possibile evidenza dell'insorgenza di nuovi casi di PHPT dopo anni dalla diagnosi di carcinoma tiroideo.

Bisogna infine ricordare come nei pazienti affetti da entrambe le patologie la sopravvivenza globale sembri inferiore. L'PHPT porrebbe un rischio di morte più elevato che persiste per diversi anni anche dopo l'intervento di PTx. Per questo motivo, è necessario un corretto management diagnostico-terapeutico con lo scopo di individuare precocemente l'insorgenza di nuove neoplasie o complicanze cardiovascolari.

BIBLIOGRAFIA

1. Bilezikian JP. Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(11):3993-4004. doi:10.1210/jc.2018-01225
2. Kowalski GJ, Buła G, Żądło D, Gawrychowska A, Gawrychowski J. Primary hyperparathyroidism. *Endokrynol Pol.* 2020;71(3):260-270. doi:10.5603/EP.a2020.0028
3. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(2):317-323. doi:10.1530/EJE-08-0620
4. Boehm BO, Rosinger S, Belyi D, Dietrich JW. The parathyroid as a target for radiation damage. *N Engl J Med.* 2011;365(7):676-678. doi:10.1056/NEJMc1104982
5. Pallan S, Rahman MO, Khan AA. Diagnosis and management of primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2012;344(mar19 1):e1013-e1013. doi:10.1136/bmj.e1013
6. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;99(10):3561-3569. doi:10.1210/jc.2014-1413
7. Rejnmark L, Amstrup AK, Mollerup CL, Heickendorff L, Mosekilde L. Further insights into the pathogenesis of primary hyperparathyroidism: a nested case-control study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):87-96. doi:10.1210/jc.2012-2499
8. Bollerslev J, Rejnmark L, Zahn A, et al. European expert consensus on practical management of specific aspects of parathyroid disorders in adults and in pregnancy: recommendations of the ESE Educational Program of Parathyroid Disorders (PARAT 2021). *European Journal of Endocrinology.* 2022;186(2):R33-R63. doi:10.1530/EJE-21-1044

9. Cipriani C, Carnevale V, Biamonte F, et al. Hospital care for primary hyperparathyroidism in Italy: a 6-year register-based study. *Eur J Endocrinol.* 2014;171(4):481-487. doi:10.1530/EJE-14-0493
10. Khan AA, Hanley DA, Rizzoli R, et al. Primary hyperparathyroidism: review and recommendations on evaluation, diagnosis, and management. A Canadian and international consensus. *Osteoporosis International.* 2017;28(1):1-19. doi:10.1007/s00198-016-3716-2
11. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(9):3462-3470. doi:10.1210/jc.2007-1215
12. Miller PD, Bilezikian JP. Bone densitometry in asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2002;17 Suppl 2:N98-102.
13. Khosla S, Melton LJ, Wermers RA, Crowson CS, O'Fallon WM, Riggs BL. Primary Hyperparathyroidism and the Risk of Fracture: A Population-Based Study. *Journal of Bone and Mineral Research.* 1999;14(10):1700-1707. doi:10.1359/jbmr.1999.14.10.1700
14. Vignali E, Viccica G, Diacinti D, et al. Morphometric Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2009;94(7):2306-2312. doi:10.1210/jc.2008-2006
15. Vestergaard P, Mollerup CL, Frøkjær VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ.* 2000;321(7261):598-602. doi:10.1136/bmj.321.7261.598
16. Silverberg SJ, Clarke BL, Peacock M, et al. Current Issues in the Presentation of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2014;99(10):3580-3594. doi:10.1210/jc.2014-1415
17. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and Renal Calcifications in Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2011;96(8):2377-2385. doi:10.1210/jc.2011-0569

18. Odvina C v., Sakhaee K, Heller HJ, et al. Biochemical characterization of primary hyperparathyroidism with and without kidney stones. *Urological Research*. 2007;35(3):123-128. doi:10.1007/s00240-007-0096-2
19. Söreide JA, van Heerden JA, Grant CS, Lo CY, Ilstrup DM. Characteristics of patients surgically treated for primary hyperparathyroidism with and without renal stones. *Surgery*. 1996;120(6):1033-1038. doi:10.1016/S0039-6060(96)80051-1
20. Muthukrishnan J, Kumar KVSH, Jha R, Jha S, Modi KD. Distal Renal Tubular Acidosis Due to Primary Hyperparathyroidism. *Endocrine Practice*. 2008;14(9):1133-1136. doi:10.4158/EP.14.9.1133
21. Valdemarsson S, Lindergård B, Tibblin S, Bergenfelz A. Increased biochemical markers of bone formation and resorption in primary hyperparathyroidism with special reference to patients with mild disease. *J Intern Med*. 1998;243(2):115-122. doi:10.1046/j.1365-2796.1998.00241.x
22. Tassone F, Guarnieri A, Castellano E, Baffoni C, Attanasio R, Borretta G. Parathyroidectomy Halts the Deterioration of Renal Function in Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(8):3069-3073. doi:10.1210/jc.2015-2132
23. Lundgren E, Lind L, Palmér M, Jakobsson S, Ljunghall S, Rastad J. Increased cardiovascular mortality and normalized serum calcium in patients with mild hypercalcemia followed up for 25 years. *Surgery*. 2001;130(6):978-985. doi:10.1067/msy.2001.118377
24. Iwata S, Walker MD, di Tullio MR, et al. Aortic Valve Calcification in Mild Primary Hyperparathyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(1):132-137. doi:10.1210/jc.2011-2107
25. Yu N, Donnan PT, Flynn RW v, et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73(1):30-34. doi:10.1111/j.1365-2265.2009.03766.x
26. Yu N, Leese GP, Donnan PT. What predicts adverse outcomes in untreated primary hyperparathyroidism? The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clinical Endocrinology*. 2013;79(1):27-34. doi:10.1111/cen.12206

27. Kunstman JW, Kirsch JD, Mahajan A, Udelsman R. Parathyroid Localization and Implications for Clinical Management. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(3):902-912. doi:10.1210/jc.2012-3168
28. Cheung K, Wang TS, Farrokhyar F, Roman SA, Sosa JA. A Meta-analysis of Preoperative Localization Techniques for Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Annals of Surgical Oncology*. 2012;19(2):577-583. doi:10.1245/s10434-011-1870-5
29. Wong KK, Fig LM, Gross MD, Dwamena BA. Parathyroid adenoma localization with ^{99m}Tc-sestamibi SPECT/CT. *Nuclear Medicine Communications*. 2015;36(4):363-375. doi:10.1097/MNM.0000000000000262
30. Lenschow C, Gassmann P, Wenning C, Senninger N, Colombo-Benkmann M. Preoperative ¹¹C-Methionine PET/CT Enables Focussed Parathyroidectomy in MIBI-SPECT Negative Parathyroid Adenoma. *World Journal of Surgery*. 2015;39(7):1750-1757. doi:10.1007/s00268-015-2992-x
31. Gencoglu EA, Aras M, Moray G, Aktas A. The effectiveness of low-dose versus high-dose ^{99m}Tc MIBI protocols for radioguided surgery in patients with primary hyperparathyroidism. *Nuclear Medicine Communications*. 2014;35(4):398-404. doi:10.1097/MNM.0000000000000056
32. Noureldine SI, Aygun N, Walden MJ, Hassoon A, Gujar SK, Tufano RP. Multiphase computed tomography for localization of parathyroid disease in patients with primary hyperparathyroidism: How many phases do we really need? *Surgery*. 2014;156(6):1300-1307. doi:10.1016/j.surg.2014.08.002
33. Hassler S, Ben-Sellem D, Hubele F, Constantinesco A, Goetz C. Dual-Isotope ^{99m}Tc-MIBI/¹²³I Parathyroid Scintigraphy in Primary Hyperparathyroidism. *Clinical Nuclear Medicine*. 2014;39(1):32-36. doi:10.1097/RLU.0000000000000272
34. Mazurek A, Dziuk M, Witkowska-Patena E, et al. The utility of ¹⁸F-fluorocholine PET/CT in the imaging of parathyroid adenomas. *Endokrynol Pol*. 2022;73(1):43-48. doi:10.5603/EP.a2021.0107
35. Udelsman R, Åkerström G, Biagini C, et al. The Surgical Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Proceedings of the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(10):3595-3606. doi:10.1210/jc.2014-2000

36. Bilezikian JP, Brandi ML, Eastell R, et al. Guidelines for the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism: Summary Statement from the Fourth International Workshop. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(10):3561-3569. doi:10.1210/jc.2014-1413
37. Denizot A, Grino M, Oliver C. Surgical Management of Primary Hyperparathyroidism in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(9):1759-1763. doi:10.1111/jgs.12968
38. Rajaei MH, Oltmann SC, Adkisson CD, et al. Is intraoperative parathyroid hormone monitoring necessary with ipsilateral parathyroid gland visualization during anticipated unilateral exploration for primary hyperparathyroidism: A two-institution analysis of more than 2,000 patients. *Surgery*. 2014;156(4):760-768. doi:10.1016/j.surg.2014.06.060
39. Stein EM, Dempster DW, Udesky J, et al. Vitamin D deficiency influences histomorphometric features of bone in primary hyperparathyroidism. *Bone*. 2011;48(3):557-561. doi:10.1016/j.bone.2010.10.004
40. Grey A, Lucas J, Horne A, Gamble G, Davidson JS, Reid IR. Vitamin D Repletion in Patients with Primary Hyperparathyroidism and Coexistent Vitamin D Insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(4):2122-2126. doi:10.1210/jc.2004-1772
41. Peacock M, Bolognese MA, Borofsky M, et al. Cinacalcet Treatment of Primary Hyperparathyroidism: Biochemical and Bone Densitometric Outcomes in a Five-Year Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(12):4860-4867. doi:10.1210/jc.2009-1472
42. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *The Lancet*. 2016;388(10061):2783-2795. doi:10.1016/S0140-6736(16)30172-6
43. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nature Reviews Endocrinology*. 2021;17(3):176-188. doi:10.1038/s41574-020-00448-z
44. Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;7(10):569-580. doi:10.1038/nrendo.2011.142
45. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 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;26(1):1-133. doi:10.1089/thy.2015.0020

46. Chen Y, Sadow PM, Suh H, et al. BRAF(V600E) Is Correlated with Recurrence of Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Systematic Review, Multi-Institutional Primary Data Analysis, and Meta-Analysis. *Thyroid*. 2016;26(2):248-255. doi:10.1089/thy.2015.0391
47. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(5):1941-1946. doi:10.1210/jcem.87.5.8504
48. Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. *JAMA*. 2015;313(9):926-935. doi:10.1001/jama.2015.0956
49. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892-899. doi:10.1148/radiol.11110206
50. Salmaslioglu A, Erbil Y, Dural C, et al. Predictive value of sonographic features in preoperative evaluation of malignant thyroid nodules in a multinodular goiter. *World J Surg*. 2008;32(9):1948-1954. doi:10.1007/s00268-008-9600-2
51. Gul K, Ersoy R, Dirikoc A, et al. Ultrasonographic evaluation of thyroid nodules: comparison of ultrasonographic, cytological, and histopathological findings. *Endocrine*. 2009;36(3):464-472. doi:10.1007/s12020-009-9262-3
52. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(9):3411-3417. doi:10.1210/jc.2006-0690
53. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, et al. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;60(1):21-28. doi:10.1046/j.1365-2265.2003.01912.x
54. Henrichsen TL, Reading CC, Charboneau JW, Donovan DJ, Sebo TJ, Hay ID. Cystic change in thyroid carcinoma: Prevalence and estimated volume in 360 carcinomas. *J Clin Ultrasound*. 2010;38(7):361-366. doi:10.1002/jcu.20714
55. Kim DW, Lee EJ, In HS, Kim SJ. Sonographic differentiation of partially cystic thyroid nodules: a prospective study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010;31(10):1961-1966. doi:10.3174/ajnr.A2204

56. Brito JP, Gionfriddo MR, al Nofal A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(4):1253-1263. doi:10.1210/jc.2013-2928
57. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology.* 2008;247(3):762-770. doi:10.1148/radiol.2473070944
58. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(1):207-213. doi:10.2214/AJR.08.1820
59. Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. *JAMA Intern Med.* 2013;173(19):1788-1796. doi:10.1001/jamainternmed.2013.9245
60. Chow SM, Law SCK, Chan JKC, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer.* 2003;98(1):31-40. doi:10.1002/cncr.11442
61. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am.* 1996;5(1):43-63.
62. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg.* 18(4):559-567; discussion 567-8. doi:10.1007/BF00353765
63. Ito Y, Uruno T, Nakano K, et al. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2003;13(4):381-387. doi:10.1089/105072503321669875
64. Brozek JL, Akl EA, Jaeschke R, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines: Part 2 of 3. The GRADE approach to grading quality of evidence about diagnostic tests and strategies. *Allergy.* 2009;64(8):1109-1116. doi:10.1111/j.1398-9995.2009.02083.x
65. Leboulleux S, Girard E, Rose M, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(9):3590-3594. doi:10.1210/jc.2007-0444

66. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med.* 2006;25(12):1531-1537; quiz 1538-1540. doi:10.7863/jum.2006.25.12.1531
67. 2021_LG_AIOM_Tiroide.
68. Durante C, Filetti S. Management of papillary thyroid cancer patients in absence of postoperative radioiodine remnant ablation: tailoring follow-up by neck sonography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(10):3059-3061. doi:10.1210/jc.2011-1379
69. van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(12):1381-1391. doi:10.1089/thy.2009.1611
70. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2005;1(1):32-40. doi:10.1038/ncpendmet0020
71. Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1447-1463. doi:10.1210/jcem.86.4.7407
72. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid.* 2006;16(12):1229-1242. doi:10.1089/thy.2006.16.1229
73. Durante C, Montesano T, Torlontano M, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):636-642. doi:10.1210/jc.2012-3401
74. OGBURN PL, BLACK BM. Primary hyperparathyroidism and papillary adenocarcinoma of the thyroid; report of four cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1956;31(10):295-298.
75. Yazici P, Mihmanli M, Bozdag E, Aygun N, Uludag M. Incidental Finding of Papillary Thyroid Carcinoma in the Patients with Primary Hyperparathyroidism. *Eurasian J Med.* 2015;47(3):194-198. doi:10.5152/eurasianjmed.2015.119
76. Burmeister LA, Sandberg M, Carty SE, Watson CG. Thyroid carcinoma found at parathyroidectomy: association with primary, secondary, and tertiary

hyperparathyroidism. *Cancer*. 1997;79(8):1611-1616. doi:10.1002/(sici)1097-0142(19970415)79:8<1611::aid-cnrc26>3.0.co;2-#

77. Wagner B, Begic-Karup S, Raber W, Schneider B, Waldhäusl W, Vierhapper H. Prevalence of primary hyperparathyroidism in 13387 patients with thyroid diseases, newly diagnosed by screening of serum calcium. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 1999;107(7):457-461. doi:10.1055/s-0029-1212138
78. Murray SE, Sippel RS, Chen H. Incidence of concomitant hyperparathyroidism in patients with thyroid disease requiring surgery. *J Surg Res*. 2012;178(1):264-267. doi:10.1016/j.jss.2012.03.008
79. del Rio P, Arcuri MF, Bezer L, Cataldo S, Robuschi G, Sianesi M. Association between primary hyperparathyroidism and thyroid disease. Role of preoperative PTH. *Ann Ital Chir*. 80(6):435-438.
80. McCarty MF. Parathyroid hormone may be a cancer promoter - an explanation for the decrease in cancer risk associated with ultraviolet light, calcium, and vitamin D. *Med Hypotheses*. 2000;54(3):475-482. doi:10.1054/mehy.1999.0880
81. Geara AS, Castellanos MR, Bassil C, et al. Effects of parathyroid hormone on immune function. *Clin Dev Immunol*. 2010;2010. doi:10.1155/2010/418695
82. Vargas-Ortega G, Balcázar-Hernández L, González-Virla B, et al. Symptomatic Primary Hyperparathyroidism as a Risk Factor for Differentiated Thyroid Cancer. *J Thyroid Res*. 2018;2018:9461079. doi:10.1155/2018/9461079
83. Goswami S, Ghosh S. Hyperparathyroidism: cancer and mortality. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(Suppl 2):S217-20. doi:10.4103/2230-8210.104042
84. Brown SJ, Ruppe MD, Tabatabai LS. The Parathyroid Gland and Heart Disease. *Methodist Debaquey Cardiovasc J*. 13(2):49-54. doi:10.14797/mdcj-13-2-49
85. Jameson J. Larry, Fauci Anthony S., Kasper Dennis L. *Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th Edition.*; 2021.

Ringraziamenti

In primo luogo vorrei ringraziare i miei genitori, Vittoria e Romano, per avermi aiutato a realizzare il sogno di diventare medico.

Un ringraziamento speciale va a tutti i dottori del reparto di endocrinologia del San Martino; in particolare la Prof.ssa Albertelli e il Dott. Stefano Gay che mi hanno guidato nella realizzazione di questo elaborato. Infine, vorrei ringraziare Francesca Poggi, Edoardo Baldioli e Matteo Cecconi le persone a me più care con cui ho condiviso innumerevoli soddisfazioni e momenti di gioia.