F. Calzolari C. Talarico L. Revelli

S.P.I.G.C.
Società Polispecialistica
Italiana dei Giovani Chirurghi

POCKET MANUAL

IL NODULO TIROIDEO

A cura della Sezione
Endocrinochirurgia
www.spigc.it

COPIA PER AUTORI

- NON DISTRIBUIRE -

CONTROLLARE
TRASCRIZIONE
TESTI

Società
Polispecialistica
Italiana
dei Giovani
Chirurghi

Proprietà lettaria riservata.
I diritti di memorizzazione elettronica, riproduzione e di adattamento totale o parziale con qualsiasi mezzo sono riservati per tutti i Paesi.

Copyright
Ponzi
Via Monte PanzO 27, 00060 FOLLA (ROMA)
Italy
Tel/Fax 06 90149935

Aggiornamenti
url: http://www.spigc.it/
url: http://www.tiroide.it/nodulotiroideo
url: http://www.chirurgia.it/
e-mail: calzolari@chirurgia.it

Prima Edizione Giugno 2005

In copertina: "SPIGC by Feden"
di Federico Calzolari
E-mail: federico@nerochina.com

F. Calzolari C. Talarico L. Revelli

Pocket Manual

IL NODULO TIROIDEO

A cura della Sezione Endocrinochirurgia www.spgci.it

COPIA PER GLI AUTORI NON DISTRIBUIRE

“CONTROLLARE TRASCRIZIONE CAPITOLI”

INTRODUZIONE

Il nodulo tiroideo rappresenta una evenienza clinica assai frequente. E' stimato che nel corso della vita il rischio di sviluppare un nodulo palpabile sia circa del 5% dei casi, con punte al 10% in determinate aree geografiche (1).
E' verosimile, pertanto, per un giovane chirurgo e vista l'elevata incidenza, di doversi confrontare con questa patologia, talvolta anche agli inizi della propria esperienza professionale.
La S.P.I.G.C, Società Polispecialistica Italiana dei Giovani Chirurghi, che ho l'onore ed il piacere di presiedere ha inteso, su stimolo in particolare di Filippo Calzolari e di Carlo Talarico che ringrazio per il fervido attivismo, dediti da alcuni anni ad approfondire problematiche di chirurgia tiroidea, "stimolare" gli Autori su questo argomento, provvedendo a mettere insieme il "parere ed il pensiero" dei giovani chirurghi.
Il nostro proposito non è stato quello di sviluppare un testo di riferimento, piuttosto un Manuale in cui provare a focalizzare ed a discutere gli aspetti principali di una patologia multifattoriale, spesso di gestione polispecialistica ed in continua evoluzione grazie all'introduzione, anche in questo campo, di metodiche mini-invasive, i cui risultati su

casistiche ampie sono in via definizione (2).
Non intendiamo presentare un ulteriore trattato di chirurgia tiroidea offrendo linee guida di difficile codificazione e condivisione, piuttosto proporre dei capitoli aggiornati sulla gestione di una patologia frequente, che spesso affligge pazienti giovani e di sesso femminile, con possibili implicazioni funzionali ed estetiche, analizzando i molteplici aspetti cui confrontarci partendo dall'inquadramento clinico-strumentale, passando alla cartella clinica, al consenso informato, al trattamento chirurgico, alle terapie integrate, fino ad arrivare al follow-up.
Il nostro è stato un "assemblaggio" di quanto oggi si discute e si attua dinanzi ad un paziente affetto da un nodulo tiroideo.
L'approccio diagnostico e di conseguenza terapeutico al nodulo tiroideo rappresenta una problematica che da numerosi decenni si pone alla ribalta della letteratura nazionale ed internazionale, nella ricerca di dimostrare le linee terapeutiche più corrette, garantendo da una parte il paziente cui andrà proposto il trattamento più adeguato e dall'altra il chirurgo che si troverà a gestire l'intervento più appropriato, mirando ad una corretta radicalità e riducendo al minimo i rischi ed i possibili esiti post-operatori, comunque possibili, e presenti in tutte le principali casistiche (3).
E', quindi, di primaria importanza un

inquadramento pre-operatorio preciso, rapido e completo del nodulo e del paziente, in quanto sebbene in oltre il 95% ci troviamo di fronte a forme benigne nei restanti casi dovremo gestire, trattandole nella maniera più adeguata, forme maligne (4).
I tumori della tiroide rappresentano delle forme neoplastiche ad elevata possibilità di guarigione con bassi rischi di recidive sia locali che a distanza, sebbene si riscontrino, in percentuali contenute, forme istologiche aggressive con tassi di mortalità ancora oggi non trascurabili (5).
Il quesito principale che ci troveremo ad affrontare nei pazienti affetti da un nodulo tiroideo sarà quello di avere una definizione clinica ed istologica accurata che ci consentirà, di eseguire, se indicato, l'intervento chirurgico. Ciò anche in funzione di numerosi fattori tra cui in particolare oltre la forma istologica, le dimensioni dell'eventuale neoplasia e l'età del paziente (4), tenendo presente che, talvolta e con percentuali variabili, la scoperta di un tumore tiroideo rappresenta una scoperta istologica occasionale (6).
Da anni si contrappongono Scuole di pensiero contrapposte che sostengono l'utilità di eseguire di principio interventi demolitivi rispetto ad altre scuole che propongono interventi di tiroidectomia totale secondo principi ed indicazioni selezionate (7,8).

L'analisi delle casistiche ha dimostrato che se da una parte interventi allargati consentono migliori risultati in termini di recidive e di eventuale radicalità oncologica, evitando quando indicati successivi interventi di totalizzazione (gravati da più alta possibilità di complicanze), altri sostengono che in caso di interventi estesi di principio per patologia benigna la percentuale di complicanze, anche significative e permanenti, e la necessità di terapie sostitutive possono essere tutt'altro che trascurabili, anche se variabili a seconda delle Scuole, non giustificando l'esecuzione "di routine" di interventi di tiroidectomia totale (9,10).

I dati disponibili in letteratura, talvolta contrastanti, hanno contribuito ad incrementare le ipotesi e le interpretazioni diagnostiche e terapeutiche, portando spesso ad adottare soluzioni unilaterali, come spesso si verifica, di fronte a tematiche di grossa portata e di complessa identificazione.

L'obiettivo, che ci auguriamo possa essere stato centrato, è stato quello di proporre un manuale di facile comprensione e consultazione, e che possa essere di ausilio soprattutto ai più giovani che decidano di affrontare questo affascinante capitolo, e che saremmo lieti fosse comunque utile ad ogni medico, collocandosi accanto ad altri proposti da importanti Società Scientifiche Nazionali ed Internazionali, ispirandosi in

particolare ad una analoga pubblicazione proposta oramai 10 anno or sono dalla Società Francofona di Chirurgia, analizzando in dettaglio quanto di nuovo è emerso negli ultimi anni.
Oltre a queste problematiche numerosi sono, quindi, gli aspetti ancora oggi oggetto di discussione, e che saranno trattati dagli Autori che hanno contribuito alla stesura di questo Manuale, partendo dalla diagnostica, per arrivare alla terapia, alla gestione post-operatoria nella speranza di fornire spunti utili nel management di questi pazienti. E sarà motivo di ulteriore soddisfazione presentare questo Manuale in corso del XVIII Congresso Nazionale della SPIGC, previsto a Roma dal 15 al 17 giugno 2005, e che vedrà il "consueto" confronto scientifico tra giovani chirurghi provenienti dalle principali Scuole chirurgiche nazionali ed internazionali.

Giovanni DOCIMO

PREFAZIONE

Mi è veramente cara l'uscita di questo volumetto sulla patologia nodulare della tiroide che ho incoraggiato, visto nascere e letto con particolare interesse. E questo per vari ordini di motivi.
Anzitutto esso testimonia quanto sia attiva la Società dei Giovani Chirurghi, soprattutto in una branca a me particolarmente cara, quale è la chirurgia endocrina.
In secondo luogo perché in poche pagine, di facile lettura e consultazione, i colleghi che hanno collaborato alla redazione di questo volume hanno saputo condensare tutto quanto è necessario ed opportuno conoscere sulla patologia nodulare della tiroide, dalla epidemiologia, alla clinica, alla diagnostica ed infine alla terapia. Un vero e proprio stato dell'arte, senza tralasciare nulla.
Credo che questa opera possa rappresentare davvero uno strumento molto utile per tutti quei colleghi, e non i solo i più giovani, che si confrontano nella loro pratica clinica con la patologia nodulare della tiroide.

Un ringraziamento particolare è quindi dovuto al comitato redazionale, che pur dovendo superare alcune difficoltà, ha creduto, ha voluto credere, in questa opera divulgativa e l'ha portata a termine, con successo. Ed un grazie anche a tutti coloro che hanno collaborato, rubando un po' di tempo alle occupazioni quotidiane, che sappiamo sempre numerose.

In fondo, credo che la soddisfazione per la pubblicazione di questo volume ci ripaghi tutti.

Spero che questa non rimanga una fortunata iniziativa isolata, ma possa essere il primo di una serie di volumi dedicati alla patologia endocrina.

Ancora un grazie ed un bravo a tutti

Celestino Pio LOMBARDI

INDICE

Introduzione **4**

Prefazione **9**

Indice **11**

CAPITOLO 1 **16**
Di che parliamo ?
Luca REVELLI

CAPITOLO 2 **26**
Epidemiologia
Gabriele GALATA'

CAPITOLO 3 **30**
Tecniche e valore diagnostico dell'esame clinico della tiroide
Carlo TALARICO, Francesco DI FABIO

CAPITOLO 4 **34**
Valore diagnostico degli esami biologici
Francesco DI FABIO

CAPITOLO 5 **38**
Moderne metodiche di ricerca genica nella diagnosi e nella scelta del trattamento delle lesioni nodulari della tiroide
Domenico PARMEGGIANI, A DI BENEDETTO

CAPITOLO 6 **48**
Valore diagnostico dell'Ecografia
Carlo TALARICO

CAPITOLO 7 **52**
Valore diagnostico della scintigrafia
"ruolo del medico nucleare nella diagnosi e nel management dei noduli tiroidei"
Domenico PARMEGGIANI, E CUCCURULLO

CAPITOLO 8 **58**
Valore diagnostico della citologia
Marco RAFFAELLI

CAPITOLO 9 **65**
Aspetti anatomo-patologici
Giuseppe CAVALLARO, Andrea POLISTENA

CAPITOLO 10 **73**
Strategie Terapeutiche
Giovanni DOCIMO

CAPITOLO 11 **78**
Alcolizzazione dei noduli tiroidei
Giuseppe Giorgio VERDE

CAPITOLO 12 **85**
La "terapia frenante" del nodulo tiroideo
Efisio PUXEDDU, Lucia PASSERI

CAPITOLO 13 **94**
Le conseguenze degli elementi diagnostici sul

(sulla scelta del ...) gesto chirurgico
Barbara MULLINERIS

CAPITOLO 14 **98**
La lobectomia diagnostica
MOSCHELLA, GIUSTOZZI

CAPITOLO 15 **101**
La tiroidectomia totale
Luca REVELLI

CAPITOLO 16 **112**
Tiroidectomia/Emitiroidectomia Videoassistita per via centrale
Marco RAFFAELLI

CAPITOLO 17 **120**
Emitiroidectomia Endoscopica per via laterale
Giuseppe IPPOLITO, Filippo CALZOLARI

CAPITOLO 18 **124**
Percorso diagnostico e follow-up del nodulo tiroideo
Filippo CALZOLARI, Fausto CATENA, Giuseppe IPPOLITO

CAPITOLO 19 **129**
screening del nodulo tiroideo.doc
Occore individuare i noduli tiroidei ?
Prevenzione e Rischio
Paola TAMAGNINI, Giuseppe CAVALLARO

CAPITOLO 20 **132**
Indicazioni chirurgiche nel nodulo iperfunzionante (malattia di Plummer)
Marco BONIARDI

CAPITOLO 21 **138**
Trattamento delle neoplasie follicolari
Domenico PARMEGGIANI, M DE FALCO

CAPITOLO 22 **144**
Cancro midollare della tiroide (CMT)
Maurizio IACOBONE, Paola TAMAGNINI

CAPITOLO 23 **150**
Classificazione delle neoplasie endocrine Multiple (MEN)
Maurzio IACOBONE, Paola TAMAGNINI

CAPITOLO 24 **154**
Il Consenso Informato
Giuseppe CAVALLARO, Andre POLISTENA, Fabio DE GIORGIO

CAPITOLO 25 **164**
Il nodulo tiroideo in gravidanza
Paola SARTORI

CAPITOLO 26 **169**
I farmaci che interferiscono con il metabolismo tiroideo
Germana LISSIDINI

CAPITOLO 27
DATASET per programma di "TUTOR"
Fabio D'AJELLO, Evelina LAMMA, Sergio STORARI

BIBLIOGRAFIA **173**

CAPITOLO 1

DI CHE PARLIAMO...
due amici e una storia da scrivere...

Luca REVELLI
Cattedra di Endocrinochirurgia
Università Cattolica del S. Cuore Roma
✉ lucarevelli@rm.unicatt.it

Luciano STERPELLONE
Medico, Scrittore
Roma

Ho un amico che fa il barbiere. Siciliano di nascita (e di anima) ha – da tempo immemorabile – la bottega dietro al "Palazzaccio": una zona tranquilla dove il quartiere Prati si bagna nel fiume. "Barba e panno caldo?": è un rituale antico, quasi dimenticato, che ha il sapore di un viaggio, soprattutto nel tempo. Non riesco nemmeno a rispondere che mi ritrovo ribaltato sulla poltrona. Un pennello di tasso e una montagna di schiuma mi massaggiano la faccia e un dito impertinente sulla punta del naso mi immobilizza e mi muove il viso a suo piacere. Le guance si gonfiano di freschezza profumata quando sbircio allo specchio un movimento sapiente, lento, sicuro: il rasoio contro la striscia di cuoio. Gianni sorride... Siamo quasi colleghi.

Nel Medioevo – d'altronde – "Barbieri, medici e speziali" appartenevano spesso alla stessa Corporazione. Si trattava di associazioni spontanee,

nate nel XII secolo, prima come confraternite laiche, sotto la protezione di un vescovo, poi come corporazioni professionali con finalità economiche (acquisto di materie prime, disciplina della produzione e della concorrenza). “Barbieri e Chirurghi”, poi “Barbieri-chirurghi”: un sodalizio originale che durò per secoli. Come altri, d’altronde. Nella lista delle Corporazioni figurano molti abbinamenti interessanti: l’Arte degli Scultori e dei Corallari, l’Arte dei Crivellatori e dei Sensali, quella dei Cocchieri e Staffieri, i Fornai e i Mugnai, Manufabbri e Scalpellini….

A questo punto chiedo aiuto a un altro amico. Anche lui di Prati, ma più a monte (lungo il Tevere) e più vicino al Cavallo della Rai (dove ha lavorato per tanti anni). Potrei dire mille cose di lui. Che è un medico, che è un divulgatore scientifico, che è uno storico della Medicina, che ha scritto più di centodieci (110) libri… Ne dico una sola: è un grande entusiasta, colto e curioso (beh, ne ho dette tre, ma, nel caso suo è indispensabile). Si chiama Luciano Sterpellone. Gli dico due cose sui Giovani Chirurghi, le UEC e il Nodulo Tiroideo e gli spedisco i miei appunti sulla storia della tiroide, con una richiesta: “sciacquarle” e approvarle. …Così faccio una gran bella figura con “i miei piccoli lettori”...

Antico Egitto (III e II millennio a.C.)
Sui papiri si sono trovate tracce e documentazioni praticamente su ogni malattia. Chiunque voglia parlare della storia di una qualsiasi patologia può trovare materiale in questi scritti, come anche nello studio delle mummie, nell’esame di iscrizioni, amuleti e antichi farmaci. … Sul gozzo non è mai stato trovato

niente. La nostra storia deve quindi cominciare da un'altra parte.

Ippocrate di Coo (460 o 459 – tra il 365 e il 361 a.C.)
Anche nella Grecia classica non ci sono tracce significative di gozzo. Nel Corpus hippocraticum non figura il broncocele ("antenato" del gozzo). Ciò significa che la dieta mediterranea, a base di pesce di mare, olio e olive, alimenti ricchi di iodio, avrebbe protetto le antiche popolazioni elleniche.
Aulo Cornelio Celso
I Romani, specie nell'età augustea, erano più inclini alle armi, alle conquiste e alla Cosa pubblica di quanto non lo fossero verso le scienze mediche. E' per questo che Roma repubblicana e imperiale non ebbe mai una propria scuola di medicina. I luminari del I e del II secolo (d.C.) venivano dall'estero, soprattutto dalla Grecia, come Galeno, Sorano, Leonida. Probabilmente Aulo Cornelio Celso non fu medico; fu piuttosto un divulgatore, autore di diversi libri su vari argomenti. Tutti i suoi scritti sono andati perduti, ad eccezione di quelli medici. Tra i vari temi affrontati parla di un'operazione mirata all'asportazione di una tumefazione tra cute e trachea, piena di una sostanza – simile al miele – in cui si potrebbe riconoscere un gozzo (libro VII, cap. XIII).

Claudio Galeno (Pergamo, ca 129 d.C. – ca 201)
Medico di fiducia di Marco Aurelio (che aveva guarito da disturbi digestivi) parla dei nervi laringei che chiama "eversivi" o "vocali" descrivendoli come: "due lunghi nervi che scendono sui lati della trachea, penetrano nella cassa toracica e poi risalgono nei

muscoli della laringe". Descrisse anche alcuni interventi chirurgici sul collo che lui – probabilmente - non eseguì mai.

Albucasis (936-1013) Medico arabo-spagnolo, autore dell' Al Tasrif (o Collezione) di trenta manoscritti di medicina tre dei quali gettano le basi per la chirurgia del medioevo. E' stato il primo chirurgo della storia ad utilizzare immagini e disegni come spiegazione dei suoi testi. Aveva notato la frequenza delle tumefazioni del collo delle donne che abitavano nella Sierra Nevada e nella Sierra Morena. In alcune di queste forme, ritenute operabili, ne descrisse l'intervento cominciando male, però, nel suggerire un'ampia incisione a croce sul collo e concludendo – peggio – di tagliare "il tumore" in numerosi frammenti per facilitarne l'asportazione.

Marco Polo (1254-1324)

Aveva notato che gli abitanti di Jarkant (Turkestan): "hanno per la maggior parte le gambe grosse e un gran 'gosso' nella gola, il che avviene per la proprietà dell'acqua che bevono..". Acuto osservatore, il mercante veneziano rilevò il gozzo endemico e il suo fattore causale.

Guy de Chaulliac (1300 – 1370) Consiglia il "setone": una setola di cavallo con cui si trafiggevano le parti molli della tiroide provocando una suppurazione a volte curativa. Nel gozzo permagno consiglia l'astensione chirurgica ricorrendo a somministrazione di estratti di spugne, ossi di seppia, radici di celidonie, succo di ciclamino, zenzero, palle marine (alghe) e salgemma.

I cretini. Non tutti sanno che… il termine deriva dal francese chrétien. Le valli della Savoia, abitate da cristiani, erano regioni con endemia gozzigena. Da

qui l'identificazione – peraltro un po' dispregiativa – dei "gossuti" con i chrétiens, i cristiani delle valli alpine. Solo nella metà del XIX secolo, Carlo Alberto, preoccupato di questa situazione, istituì una commissione reale di medici, chimici, naturalisti e geologi che rilevò l'origine ambientale della malattia.
Scuola salernitana (XI – XII secolo, anche se ufficialmente fu chiusa solo nel 1811 da Gioacchino Murat). Con le sue regole per un corretto stile di vita influenzerà l'evoluzione ulteriore della Medicina. Il gozzo veniva curato con un miscuglio di radici, palle (alghe) e spugne marine assieme a: proscrizione di cibi freddi, frequenti sfregamenti locali con oli e unguenti e ad astinenza sessuale per almeno un anno.

Piero della Francesca (Borgo Sansepolcro 1420 – 1492). Aveva quasi sicuramente una cisti del dotto tireoglosso. Nella sua "Resurrezione di Cristo" e nella "Pala della Misericordia" (Sansepolcro, Pinacoteca comunale) raffigura se stesso, infatti, con una evidente tumefazione cervicale mediana iuxtatiroidea.

Leonardo da Vinci (1452 – 1519)
E' stato forse il primo a disegnare la tiroide. Ambizioso dissettore negli ospedali di Firenze, Roma (S. Spirito) e Milano, scopre il profilo della ghiandola e lo immortala in una delle sue tavole più famose, oggi custodita nella collezione della Royal Library del Castello di Windsor.

Aureolus Theophrastrus Bombastus von Hohenheim (Eisiedeln, Zurigo, 1493-1541) più conosciuto come Paracelso (nome da lui scelto per sottolineare la sua

parità nei confronti di Celso; i nomi Aureolus e Bombastus sono sue aggiunte personali), conoscitore di alchimia, astrologia e scienze occulte, apprese da vari abati e vescovi incontrati in continui viaggi per le campagne europee. Fu il primo a mettere in relazione il gozzo con il cretinismo ("strumosi sunt raro sapientes"). Peraltro suggeriva un trattamento con brodi di vipera, ramarro e lucertola…

Girolamo Fabrici d'Aquapendente (1533-1619)
Professore "soprastraordinario" di anatomia, a vita, all'Università di Padova, mette in guardia contro il rischio di gravi emorragie durante gli interventi sulla tiroide, cita le recidive nelle exeresi non complete e consiglia l'uso dei caustici e dei corrosivi.

Giulio Casserio (1545 – 1616)
Allievo e successore di Fabrizio di Acquapendente è un attento anatomista. Nota l'assenza di un dotto escretore della tiroide. Ma giunge a conclusioni errate: la ghiandola – a suo avviso – servirebbe all'armonia morfologica del collo e ad umidificare la laringe per ottenere una voce più suadente.

Il toccamento reale. Nel secolo XVII i consiglieri di corte affermano che i re di Francia (e, secondo altri, anche d'Inghilterra) avrebbero avuto la capacità di guarire il gozzo unicamente apponendo le mani sul collo del paziente. In realtà questa pratica era pressoché esclusiva delle tumefazioni del collo dovute alla scrofola, quindi di natura tubercolare.

Giambattista Morgagni (Forlì, 1682 – 1771)
Padre della moderna anatomia patologica, scopre la

“piramide” e la relazione tra disfonia, disfagia e stasi venosa cervicale nei gozzi permagni.

Pierre Joseph Desault (Magny-Vernois, Francia, 1744 – 1795)
Discepolo di un barbiere-chirurgo di Lure, in Alta Saona, fu primario chirurgo all’ Hôtel Dieu di Parigi. Padre dell’anatomia chirurgica francese, pare sia stato il primo ad isolare e legare le arterie tiroidee superiore e inferiore in caso di lobectomia (eseguita nel 1791) per un adenoma già inciso e trattato con caustici. La donna, di 27 anni, sopravvisse all’intervento e guarì.
Fu “editore” del primo periodico internazionale dedicato esclusivamente alla chirurgia: il “Journal de chirurgie”.

Bernard Courtois
Salnitraio di Parigi, nel 1811 scopre casualmente lo iodio mentre cercava di ottenere da alghe marine il sodio per la polvere da sparo.

Giuseppe Flajani (Ancorano, 1741-1808)
Archiatra di Pio VI, per primo descrive l’associazione di gozzo e palpitazioni. Nel 1840 il tedesco Karl von Basedow (1799-1854) pubblica il suo lavoro sull’esoftalmo dopo che l’irlandese Robert James Graves aveva già descritto l’ “exophtalmic goitre”.

Nella seconda metà del XIX secolo due scoperte fondamentali fanno maturare le condizioni per i noti straordinari progressi della chirurgia: l’asepsi (Semmelweis, Pasteur e Lister) e l’anestesia (protossido d’azoto, etere e cloroformio). Culla della chirurgia tiroidea è l’Europa continentale con Kocher

e Billroth. Successivamente l'asse si sposta negli Stati Uniti con Halsted, Mayo, Lahey e Crile.

Theodor Emil Kocher (Berna, 1841-1917)
Pioniere della chirurgia tiroidea, Premio Nobel per la medicina nel 1909 (è stato il primo chirurgo ad avere questo riconoscimento). Il suo nome è legato alla famosa pinza (di Kocher!) utile ad afferrare i tessuti e a controllare l'emostasi. Esiste anche il "segno di Kocher" nell'ipertiroidismo tossico (che è troppo lungo da descrivere...). Il 30 maggio 1872 realizzò a Berna la sua prima tiroidectomia con il riconoscimento delle vene e delle arterie tiroidee, necessario per l'intervento extracapsulare. Pare che Kocher non abbia mai teorizzato né tantomeno realizzato la ricerca e la preparazione del nervo ricorrente. Alla luce del rilevamento della gravissima cachexia strumipriva, l'ipo-atiroidismo a quel tempo non compensabile (la levo-tiroxina non era ancora stata "inventata"!), nel 1883 il chirurgo svizzero matura un profondo ripensamento sulle exeresi extracapsulari. Da allora lasciò sempre una porzione della capsula posteriore del gozzo a difesa del nervo e della cachexia. Nella clinica di Berna, alla morte del suo direttore, erano stati eseguiti circa 7 mila interventi sulla tiroide.

Christian Albert Theodor Billroth (Bergen, Germania 1829-1894)
Amico di Johannes Brahms (1833-1897) e discreto violinista. Invidiabile casistica chirurgica sulla tiroide gravata, però, da un'incidenza proibitiva di lesioni ricorrenziali (32%). Più famoso nel campo della chirurgia gastrica

William Halsted (New York, 1852 – 1922) amico e allievo di Kocher è stato per 33 anni direttore del Dipartimento di chirurgia della John Hopkins Hospital di Baltimora. Noto per l'exeresi radicale della mammella (1984) che porta il suo nome, ha avuto un'invidiabile casistica di chirurgia della tiroide. Alcolista e morfinomane ha avuto una carriera sui generis intervallata da tre ricoveri al Butler Hospital di Rhode Island. A lui si deve l'adozione dei guanti di gomma in chirurgia.

Frank Howard Lahey (1880-1953)
Chirurgo di fama internazionale, insegnò ad Harvard e a Tufts. Suo principio indiscutibile: la preparazione del nervo ricorrente per tutto il decorso cervicale. La percentuale di lesioni ricorrenziali scende dal 3 allo 0,3% su una casistica di 3.400 interventi (1935-37).

Nel 1914, a soli 28 anni, Edward Calvin Kendall (1886-1972) isola la tiroxina da un idrolisato di tireoglobulina: "Pensare – commenta lo scienziato – che ai soli 0,2 grammi che la tiroide ne produce in un anno è legato il fatto che un individuo sia una persona normale o un imbecille!". Per le ricerche sugli ormoni della corteccia surrenale, e la determinazione della struttura del cortisone (il composto E), il biochimico statunitense vinse il Premio Nobel nel 1950

A questo punto è bene non spingersi oltre. La mia esperienza universitaria mi suggerisce di fermarmi qui. Andiamo troppo sul contemporaneo. Immagino già i malumori dei vari Paolo Miccoli, Rocco Bellantone, Giorgio Di Matteo, Francesco Paolo Campana o Maria Rosa Pelizzo o ancora Nicola,

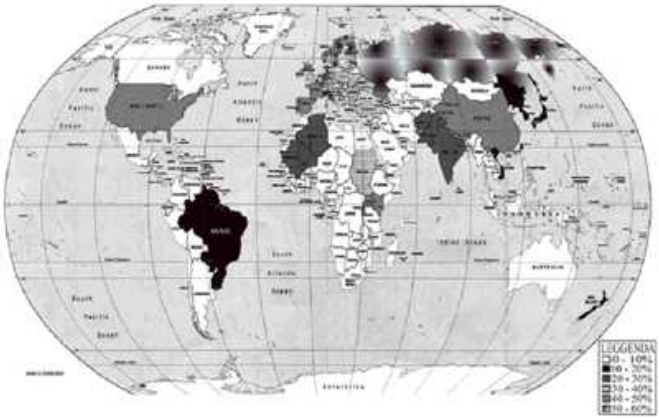
Ludovico, Guglielmo, Giorgio, Nuccio…, per non essere citati accanto a Marco Polo o a Leonardo da Vinci. Tutti hanno inventato qualcosa. Hanno aggiunto del loro. Stanno scrivendo la storia della tiroide.

CAPITOLO 2
EPIDEMIOLOGIA

Gabriele GALATÁ
Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Roma
g.galata@libero.it

Con il termine di "Nodulo Solitario"della tiroide si indica un aumento di volume della ghiandola dovuto alla presenza di una formazione unica, circoscritta e localizzata. Il rischio di sviluppare una patologia tiroidea varia, a seconda della regione geografica, dal 4% al 60% [Figura 2.1]. In particolare, la probabilità di riscontrare un nodulo clinicamente palpabile può variare dal 5% al 10% [1]. I pazienti con nodulo solitario tiroideo possono essere suddivisi in due gruppi a seconda della modalità di diagnosi. Il primo gruppo è rappresentato da pazienti sintomatici o comunque portatori di nodulo clinicamente palpabile. Il secondo gruppo, invece, è costituito da pazienti asintomatici e pertanto il rilievo della tumefazione da parte del medico è del tutto occasionale. L'incidenza è comunque pari al 4-5% nei paesi a normale apporto iodico mentre aumenta fino al 20-25% nei paesi a carenza iodica. Alcuni autori [2] hanno però dimostrato, in uno studio di screening effettuato su 1201 soggetti, che l'elevata incidenza di

Figura 2.1: Diffusione della patologia tiroidea nel mondo



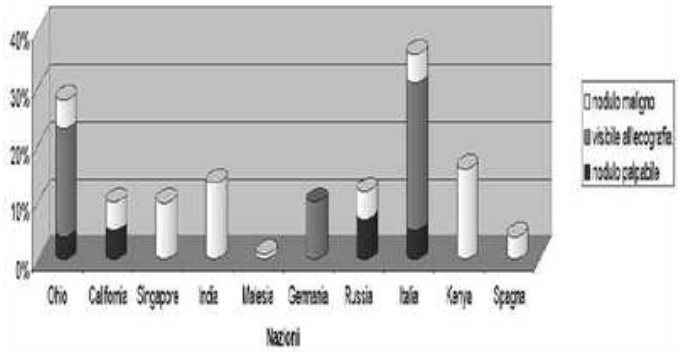
tale patologia nei paesi montani è sovrapponibile a quella registrata nei paesi con un normale apporto iodico. Le donne sono interessate più frequentemente degli uomini con un rapporto rispettivamente di 2:1; sebbene tale patologia sia osservabile maggiormente tra la quarta e la sesta decade di vita, l'incidenza aumenta con l'avanzare degli anni [Tabella 2.1]. La probabilità di riscontrare una neoplasia maligna in soggetti sottoposti a controllo citologico del nodulo mediante agoaspirato risulta pari allo 0,3% mentre il riscontro di carcinoma al tavolo operatorio è pari all'8-20%. Infine, l'incidenza di riscontrare un nodulo solitario tiroideo all'esame autoptico è del 2-5% [Tabella 2.2]. E' stato dimostrato inoltre che nei soggetti sottoposti a terapia radiante del collo tra la seconda e la terza decade di vita, si ha un aumento dell'insorgenza di neoplasie maligne

Tabella 2.1: Incidenza del nodulo solitario per gruppi di età

	Tot	E	N1	11-20*	21-30*	31-40*	41-50*	51-60*	61-70*	71-80*	81-90*
F	560	51	26%	5%	14%	39%	55%	68%	64%	62%	64%
M	474	54	29%	0%	10%	16%	33%	45%	52%	37%	31%

Legenda
F: femmine
M: maschi
E: età media * Età in anni
N1: soggetti con nodulo unico della tiroide

Tabella 2.3: Epidemiologia del nodulo tiroideo



della tiroide con una incidenza che varia dal 35% al 50%. La frequenza di morti annua per carcinoma tiroideo è dello 0,5/100.000. E' perciò fondamentale dal punto di vista diagnostico riconoscere i noduli maligni dai benigni.

CAPITOLO 3
ESAME CLINICO DELLA TIROIDE

Carlo TALARICO
Ospedale S. Biagio di Chiaravalle
Catanzaro
✉ ctalarico69@hotmail.com

Francesco DI FABIO
Università degli Studi di Brescia
Brescia
✉ difabio@med.unibs.it

Un corretto esame clinico per la valutazione tiroidea non può prescindere da un iniziale esame fisico generale teso ad evidenziare stati clinici compatibili con eventuali situazioni di iper o ipofunzione tiroidea. Solo dopo questo primo approccio si procederà quindi all'esame diretto della regione cervicale.
La capacità di evidenziare con esame fisico un nodulo tiroideo e di poterne descrivere le caratteristiche cliniche è comunque molto soggettiva. Una standardizzazione della tecnica può tuttavia rendere più omogenei i risultati ottenuti da diversi esaminatori.
L'esame clinico inizia con un attenta osservazione della regione cervicale del paziente che dovrà assumere posizione seduta, frontalmente al medico e con il collo in leggera estensione. Massima attenzione dovrà essere riposta nel notare asimmetrie, escludendo ovviamente quelle relative a patologie o posture obbligate del rachide cervicale, o in particolare tumefazioni visibili.

La successiva palpazione avverrà preferibilmente posizionandosi alle spalle del paziente, con tecnica bimanuale, utilizzando il secondo e terzo dito di ciascuna mano, applicando una leggera compressione. Il campo da esaminare comprende l'intera regione cervicale e sopraclaveare. Particolare attenzione deve essere posta nel rilevare, qualora palpabile, la dimensione e consistenza di eventuali tumefazioni. Si inviterà poi il paziente a deglutire, sia per poter apprezzare meglio i lobi tiroidei, che per valutare il grado di fissità di eventuali noduli.
Qualora riscontrato all'esame clinico un nodulo in sede tiroidea, si dovrà valutarne le seguenti caratteristiche: sede, dimensione, consistenza, margini, fissità alle strutture contigue, mobilità rispetto alla deglutizione, eventuale dolorabilità. L'esame si conclude poi con l'attenta ricerca di eventuali linfoadenopatie cervicali associate.
L'esame clinico della tiroide costituisce il primo irrinunciabile approccio all'iter diagnostico successivo e a questo proposito va ricordato come la maggior parte dei noduli tiroidei non è palpabile, ma non tutti i noduli tiroidei palpabili sono poi in realtà dei noduli.
Da alcuni studi si è visto come l'ecografia sia in grado di rilevare la presenza di noduli tiroidei (un terzo dei quali maggiore di 20 millimetri) in più del 50% di pazienti che erano stati sottoposti ad un esame clinico palpatorio negativo. Ciò tende a sottostimare l'importanza e il valore dell'esame clinico del nodulo tiroideo che, se eseguito correttamente, permette di avere un buon grado di sensibilità.
Oltre a rilevare la presenza di un nodulo tiroideo l'esame clinico può comunque, se integrato con il resoconto anamnestico, fornire un elevato grado di sospetto circa la malignità o meno del nodulo stesso.

Qui di seguito sono indicati i criteri che inducono il sospetto di malignità del nodulo. Quando due o più di essi sono presenti la possibilità che si tratti di un carcinoma tiroideo può raggiungere il 100%.

Tabella 3.1: Elementi di semiologia

ANAMNESI

Familare

Neoplasie cervicale, Neoplasie della tiroide, MEN …

Personale

Irradiazione in età pediatrica, sindrome ipertiroidea, sindrome ipotiroidea …

ESAME OBIETTIVO

Ispezione

Identificazione del nodulo e delle sue caratteristiche: colore, posizione, mobilità con i movimenti della respirazione e deglutizione, …

Palpazione

Caratteristiche del nodulo: consistenza, mobilità sui piani circostanti, fremito, termotatto, ...

Percussione

Non praticata in genere. Suggerita da alcuni Autori per rilevare il grado di deviazione tracheale in voluminosi noduli tiroidei.

Ascultazione

Non praticata in genere. Suggerita da alcuni Autori per valutare patologia carotidea associata.

TABELLA 3.2: Criteri di sospetto clinico

Sospetto elevato

1. Storia familiare positiva per neoplasie endocrine (in particolare carcinoma midollare della tiroide)
2. Rapida crescita del nodulo (soprattutto se in corso di terapia con ormoni tiroidei)
3. Durezza e fissità del nodulo
4. Paralisi delle corde vocali
5. Linfoadenopatie cervicali palpabili
6. Metastasi a distanza

Sospetto moderato

1. Età inferiore ai 20 anni o superiore ai 70 anni
2. Sesso maschile
3. Storia pregressa di radiazioni in sede cervicale
4. Nodulo di dimensioni maggiori a 4 cm o parzialmente cistico
5. Comparsa di uno dei seguenti sintomi: disfagia, disfonia, tosse, raucedine, dispnea

CAPITOLO 4
VALORE DIAGNOSTICO DEGLI ESAMI BIOLOGICI

Francesco DI FABIO
Università degli Studi di Brescia
Brescia
✉ difabio@med.unibs.it

Successivamente alla valutazione clinica del nodulo, gli esami di laboratorio hanno il ruolo di determinare la funzione tiroidea. L'analisi degli esami biologici può orientare verso**: lo stato funzionale (normo, ipo, iper),** un **sospetto** di benignità o malignità della lesione, fornendo indicazioni utili per impostare ulteriori indagini (ecografia con ago-aspirato vs. scintigrafia) .
L'unico test biochimico routinariamente necessario in fase diagnostica è il dosaggio del TSH **che unitamente al FT3, FT4 sono considerati gli esami biologici di primo livello [Schema 4.1].**

TSH soppresso
Nel caso di tireotropina soppressa è opportuno dosare i livelli di tiroxina libera (FT4) per verificare la presenza e il grado di ipertiroidismo. La presenza di un nodulo solitario concomitante alla rilevazione del TSH soppresso orienta verso un nodulo benigno iperfunzionante. Tale lesione va ulteriormente

indagata mediante indagine scintigrafica. Questo quadro è presente in circa il 10% dei pazienti con nodulo solitario.

TSH elevato

La tireotropina elevata orienta verso l'ipotiroidismo. In tal caso, è utile il dosaggio sierico degli anticorpi anti-tireoperossidasi per confermare una tiroidite di Hashimoto. Tuttavia, la diagnosi di tiroidite non preclude la presenza di una neoplasia maligna, pertanto ulteriori indagini (ecografia con ago-aspirato) possono rendersi necessarie. Il linfoma della tiroide, sebbene rappresenti solo il 5% dei cancri della tiroide, è associato a tiroidite di Hashimoto. Un elevato aumento del TSH in un paziente anziano, con un nodulo in rapido aumento volumetrico, deve far

Tabella 4.1: Esami Biologici nella valutazione di un nodulo tiroideo

ESAMI DI PRIMO LIVELLO

- TSH
- FT3
- FT4
- Calcitonina (se anamnesi positiva)

ESAMI DI SECONDO LIVELLO

- Calcitonina
- Test alla Pentagastrina
- Tireoglobulina
- Ca++/P
- PTH

indagata mediante indagine scintigrafica. Questo quadro è presente in circa il 10% dei pazienti con nodulo solitario.

TSH elevato

La tireotropina elevata orienta verso l'ipotiroidismo. In tal caso, è utile il dosaggio sierico degli anticorpi anti-tireoperossidasi per confermare una tiroidite di Hashimoto. Tuttavia, la diagnosi di tiroidite non preclude la presenza di una neoplasia maligna, pertanto ulteriori indagini (ecografia con ago-aspirato) possono rendersi necessarie. Il linfoma della tiroide, sebbene rappresenti solo il 5% dei cancri della tiroide, è associato a tiroidite di Hashimoto. Un elevato aumento del TSH in un paziente anziano, con un nodulo in rapido aumento volumetrico, deve far pensare a questa eventualità.

TSH nei limiti

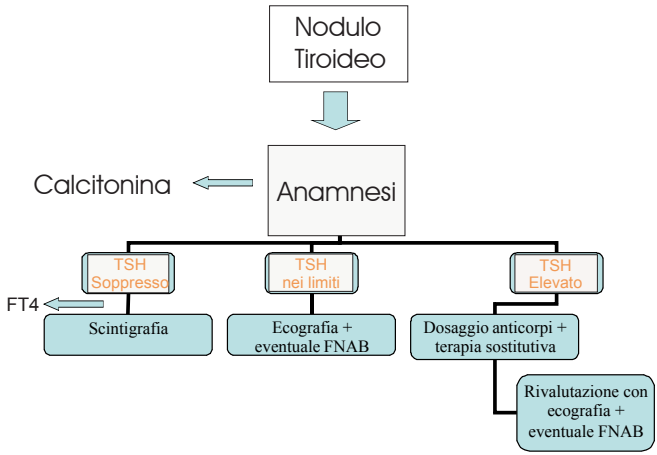
La maggior parte dei pazienti con nodulo singolo benigno (nodulo iperplastico, adenoma follicolare o a cellule di Hürthle, cisti) e la quasi totalità dei pazienti con nodulo maligno (carcinoma papillare, follicolare, a cellule di Hürthle, midollare, anaplastico, metastatico) sono eutiroidei. Ulteriori indagini sono pertanto indispensabili per accertare la natura della lesione. L'esame cardine a tal fine è l'ecografia con ago-aspirato.

Calcitonina* e *Test alla Pentagastrina

Nel caso in cui il paziente abbia familiarità per **neoplasie della tiroide,** carcinoma midollare della tiroide, MEN IIa o IIb è indicato il dosaggio della calcitonina sierica. **Un valore "borderline" deve essere verificato con un test alla pentagastrina.**

Un livello elevato è suggestivo della presenza di carcinoma midollare della tiroide. In questa circostanza, prima dell'intervento chirurgico, saranno necessarie ulteriori indagini per verificare la presenza di iperparatiroidismo primitivo o feocromocitoma. Il dosaggio della calcitonina sierica in pazienti che non hanno un'anamnesi familiare significativa non sarebbe *"cost-effective"*, dal momento che il carcinoma midollare è presente solo in 1/250 pazienti con nodulo tiroideo. **Si segnala inoltre come la calcitonia risulti elevata in altre situazioni**

TABELLA 4.2: Orientamento diagnostico in relazione agli esami biologici



CAPITOLO 5

MODERNE METODICHE DI RICERCA GENICA NELLA DIAGNOSI E NELLA SCELTA DEL TRATTAMENTO DELLE LESIONI NODULARI DELLA TIROIDE

Domenico PARMEGGIANI
Chirurgia Generale
Seconda Università di Napoli
d_parmeggiani@yahoo.it

Antonio DI BENEDETTO
Chirurgia Generale
Seconda Università di Napoli

Da quando la genetica e la biologia molecolare hanno colonizzato il nostro universo culturale non possiamo non avvertire il peso crescente dei vecchi strumenti terapeutici che diventano sempre più grossolani e inadeguati a fronteggiare le esigenze della moderna terapia oncologica.

Fattori genetici predisponesti nell'induzione di carcinomi tiroidei possono essere identificati nell'associazione di tipo specifica, in aree a carenza iodica, con gli aplotipi HLA-DR7 e HLA-DR1 e di tipo permissivo con HLA-DR3 e nelle associazioni con numerose sindromi: carcinoma papillifero nella s.di Gardner (riarrangiamento somatico del gene ret, in particolare ret/ptc1 o ret/ptc3), carcinoma in genere follicolare nella s. di Cowden (mutazione a carico del gene onco-soppressore pten cromosoma 10, 10q23.3), carcinoma in genere papillifero nella s. di Wermer (mutazioni germinali del gene wrn cromosoma 8, 8p11-12). Il carcinoma papillifero

particolarmente frequente in alcuni raggruppamenti familiari ha portato a sospettare la presenza di fattori predisponenti, le cui basi molecolari però non sono ancora del tutto definite non esistendo differenze sostanziali dal punto di vista clinico e anatomo-patologico tra forme sporadiche e familiari; sta di fatto che circa il 5% di tutte le forme di carcinoma tiroideo derivante dalle cellule follicolari è rappresentato da forme familiari di carcinoma tiroideo non midollare e che è possibile stimare vicino al 4% il rischio di un familiare di sviluppare nel corso della vita un carcinoma papillifero. Controversa è l'associazione con il sesso femminile, con la gravidanza e con la tendenza a sviluppare neoplasie multiple a carico di mammella e ovaie.

Clonalità - Se può essere considerato vero che i fattori genetici abbiano una scarsa influenza nell'induzione dei tumori tiroidei, data la rarità di lesioni molecolari sembra ampiamente riconosciuta la monoclonalità dei tumori tiroidei, rispetto alla caratteristica policlonalità del tessuto tiroideo normale, mentre più complessa appare la replicazione cellulare nelle lesioni gozzigene e nei gozzi recidivi, dove noduli monoclonali possono essere presenti con una percentuale variabile tra il 33 e il 73%, sebbene il loro significato rimane controverso a differenza dei noduli autonomi tossici, caratterizzati da una mutazione a carico degli esoni 9-10 del recettore del TSH e degli esoni 7-10 della proteina Gsá, quindi espansioni clonali di una singola cellula in cui l'attivazione della proliferazione e della funzione dipendono da eventi somatici mutazionali acquisiti.

L'Instabilità Genomica correlata sia con lo sviluppo tumorale che con la sua progressione, può verificarsi

a livello dei Microsatelliti, dei Minisatelliti o Intracromosomiche, fino a quadri di vera e propria aneuploidia da inappropriata segregazione Cromosomica; sembrano avere un ruolo importante nella diagnosi di lesioni premaligne, nella diagnosi differenziale tra adenoma e carcinoma follicolare o correlarsi con la prognosi.L'Instabilità genomica può dipendere da difettosi meccanismi di riparazione cellulare (mancanza dell'arresto del ciclo cellulare in G1).

Alterazioni Cromosomiche e del numero di copie del DNA determinano modificazioni in 3 classi di geni: oncogeni, geni oncosoppressori e geni di riparazione del DNA. Anomalie cromosomiche sono presenti nel 30-45% degli *adenomi follicolari* e le più frequenti sono costituite da:

- Trisomie dei cromosomi 4,5,7,9,12,16,18,20,22
- Delezioni totali o parziali del cromosoma 2
- Traslocazioni t(2;3) (q12-q13;p24-p25)
- Traslocazioni t(5;19) (q13;q13)
- Delezioni del braccio lungo del cromosoma 13, 10q e 11q13
- Alterazioni della regione 19q13
- Monosomie 21 e 22.

Una metanalisi degli studi di **Perdita di Eterozigosi (Loss of Heterozygosisity, LOH)** ha dimostrato che i tumori di tipo follicolare sono caratterizzati da una frequenza relativamente elevata di LOH, mentre i carcinomi papilliferi mostrano una bassa frequenza di perdita all'elica. Nei carcinomi follicolari la LOH si osserva con maggiore frequenza a livello di 7q, 11p e 22q, quest'ultima osservata con relativa frequenza anche in altri tipi istologici.

LOH a livello di 3p21-25 (m. di Von Hippel-Lindau), a livello di 17p13.1 (p53) e a livello di 10q22-24 (pten,

Tabella 5.1: Alterazioni cromosomiche per le neoplasie della tiroide

CARCINOMI FOLLICOLARI

- 30% delezioni del braccio corto del cromosoma 3, 3p25-pter
- Delezioni a carico di 2p, 2q, 10q, 11p, 11q, 17p, 22q
- Traslocazione t(7;8) (p5;q24)

CARCINOMI PAPILLIFERI

- Alterazioni numeriche e strutturali dei cromosomi 1, 3, 5, 7, 10, 17, 20
- Nel 30% dei carcinomi papilliferi si riscontra un riarrangiamento genico nel locus 10q11.2 a livello del gene ret.

s.di Cowden).
Tra i regolatori positivi della crescita della cellula follicolare tiroidea vanno ricordate le **mutazioni del recettore del TSH** (TSHR, 4q31) e delle proteine che ne mediano la funzione **G Proteins** (gsp) particolarmente frequenti negli adenomi tossici rispettivamente presenti nell80 e nel 38% dei casi, le **mutazioni dei geni della famiglia ras** (k-ras, n-ras, h-ras) sono invece più frequenti nei tumori follicolari e nei tumori spontanei, **mutazioni del gene braf** codificante per le proteine della famiglia RAF, serin chinasi che partecipano alla trasmissione di potenti segnali mitogenici attraverso la stimolazione della “mitogen-activated protein kinase” (MEK e MAPK), (una particolare mutazione a livello del nucleotide 1796 (T1796A) è dimostrabile nel 69% dei carcinomi papilliferi); l'iperespressione dei recettori tirosin chinasici (epidermal growth factor-EGFR, fibroblast

growth factor-FGFR, insulin-like growth factor-IGF1R, il recettore per l'Insulina-IR e il recettore MET), iperespressione del recettore per EGF, del recettore per l'IGF1, del recettore per l'Insulina e l'amplificazione del gene met.

I riarrangiamenti del proto-oncogene ret localizzato a livello del cromosoma 10 in posizione 10q11.2 ne producono l'attivazione oncogenica mediante ligandi specifici (glial cell line-derived neurotrophic factor-GDNF, neurturin-NTN e persepin), limitandosi come mutazioni germinali alle cellule di derivazione neuroectodermica, cellule parafollicolari C e correlandosi alle forme familiari di carcinoma midollare della tiroide e alle MEN 2A e 2B, mentre caratterizzandosi come mutazioni somatiche nelle forme sporadiche di K midollare; il gene è invece normalmente inespresso a livello dell'epitelio follicolare e la sua attivazione si verifica in seguito a 5 diversi riarrangiamenti specifici, denominati ret/ptc e numerati da 1 a 11; i riarrangiamenti del gene ret sono specifici della tiroide e del tumore papillifero, nei soggetti non esposti a radiazioni sono più frequenti le forme ret/ptc 1 e 2, mentre in quelli esposti è più frequente la forma ret/ptc3. I **riarrangiamenti del gene (neurotrophic tyrosine kinase receptor type1) ntrk1** si osservano fino al 10% dei carcinomi papilliferi, i **riarrangiamenti del gene (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) pparã** con il gene pax-8 codifica per un fattore di trascrizione essenziale per lo sviluppo della ghiandola tiroidea e per la regolazione dell'espressione di geni tiroide-specifici che sembrano correlarsi maggiormente con la oncogenesi follicolare, le **amplificazioni del c-myc**, attraverso la dimerizzazione con la proteina MAX forniscono elementi di correlzione inversa tra

abbondanza di trascritto di c-myc e stato di differenziamento del tumore, indicando la possibilità che tale riscontro possa essere utile ai fini di una valutazione prognostica del tumore. L'**iperespressione di c-fos e c-jun** (immediate early genes) sono state descritte nel 90% degli adenomi e nel 60% dei carcinomi tiroidei, senza evidenza di alcuna correlazione con il comportamento clinico del tumore; **le mutazioni del gene ctnnb1**, codificante la â-catenina (3p21), sono assai frequenti nei carcinomi anaplastici, mutazioni somatiche non sono dimostrabili nei carcinomi ben differenziati, mentre sono state osservate nel 25% dei carcinomi scarsamente differenziati e nel 65% degli anaplastici. Nei tumori tiroidei si ha un significativo **aumento dell'espressione genica hmga** codificante i fattori trascrizionali nucleari delle proteine conosciute come High Mobility Group (HMG); il ruolo di queste proteine nel processo di trasformazione neoplastica (iperespresse solo nei carcinomi e non negli adenomi tiroidei) è dimostrato non solo dai numerosi trials sperimentali indotti sui ratti, dalla ricerca applicata su campioni chirurgici umani e soprattutto dagli esperimenti di Inibizione (costrutti antisenso capaci di impedire la trasformazione tumorale delle cellule tiroidee di ratto in coltura indotta da oncogeni retrovirali), con effetto terapeutico dell'inibizione dell'espressione hmga1, mediante l'induzione di fenomeni apoptosici nelle cellule tumorali differenziate. La **Galectina-3** (iperespressione del gene igals3), della famiglia delle Lectine svolge un ruolo simile a quello delle molecole di adesione, rilevabile sia nel citoplasma che nel nucleo dove appare essere implicata nelle modificazioni biochimiche dell'mRNA; la sua elevata espressione è

in relazione allo stato proliferativi delle cellule e in particolare nelle cellule con un più elevato potenziale metastatico. Uno studio multicentrico recente ha confermato l'utilità della determinazione immunoistochimica dell'espressione della Galectina-3 (aumento fino a 20 volte) su campioni citologici per l'identificazione preoperatoria di tutti i carcinomi tiroidei, ma in particolare in quelli papilliferi, suggerndo invece prudenza nell'utilizzo di questo marker ai fini diagnostici nelle forme ossifile e follicolari. I geni che codificano per i recettori per l'ormone tiroideo T3 sono **thrá, thrâ**, il primo rappresenta la controparte cellulare dell'oncogene virale v-erbA e che rappresenta la mutazione co-responsabile insieme all'oncogene v-erbB dell'insorgenza di eritroleucemie, sarcomi ed epatocarcinomi. Tali mutazioni assai frequenti nei carcinomi tiroidei, rispettivamente 93,7% per thrâ1 e 62,5% per thrá1, sono invece più rare negli adenomi rispettivamente 22,2 e 11,1% e completamente assenti nei gozzi e nel tessuto sano.

Regolatori negativi della crescita della cellula follicolare tiroidea

La cellula risponde agli stimoli inibitori dei geni oncosoppressori in tre diversi modi:

- arrestando la replicazione esponenziale con un blocco del ciclo cellulare nella transizione tra la fase G1 e S
- inducendo in fase postmitotica il differenziamento cellulare
- terminando le cellule senescenti (apoptosi)

L'ipersespressione del TGF-â, nei carcinomi follicolari si associa spesso con la mutazione del codone 61 del gene H-ras e sebbene svolga un ruolo opposto all'EGF, controllando l'apoptosi cellulare la

sua aumentata espressione sembrerebbe spiegarsi come controregolazione della cellula tiroidea desensibilizzata nei confronti dello stesso TGF-â.
La **P53** codificata dal gene oncosoppressore p53 (17p13.1) blocca il ciclo cellulare in fase G1 e G2 e quando in seguito a un danno genotossico non riesce a favorire i meccanismi riparativi, indirizza la cellula verso l'apoptosi. La mancanza di una p53 funzionalmente attiva svolge un ruolo rilevante nell'induzione di anaplasia e di invasività dei carcinomi tiroidei, dove la sua mutazione presente solo nel 14% circa delle forme differenziate risulta presente nell'85% delle forme sdifferenziate, correlandosi con invasività capsulare e locale, dimensioni tumorali e metastatizzazione linfatica e sistemica, oltre che con numerose altre mutazioni geniche (c-fos, ret/ptc1, etc.). Si ipotizza un ruolo terapeutico nel difficile trattamento delle forme anaplastiche.
Le **mutazioni del gene minpp1** (multiple inositol polyphosphate phosphatase 1), pare siano capaci di conferire suscettibilità, a bassa penetranza, allo sviluppo del carcinoma follicolare tiroideo.
Le mutazioni del gene apc (adenomatous polyposis coli), suggerite dall'associazione con le FAP, il K papillifero e in particolare la forma cribriforme-morulare (C-MV) sarebbe una variante fenotipica di quest'ultima.
Le **mutazione del gene rb** (13q14), capace di interagire con numerose oncoproteine fetali(SimianV, AdenoV, E1A, E7, etc.), assenti negli adenomi tiroidei, diventano significativamente presenti come mutazioni somatiche eterozigotiche nel 55% dei K tiroidei, mentre tra gli effettori di rb, E2F appare espresso in tutte le forme tumorali tiroidee.

Delezioni e Silenziamento del gene pten (phosphatase and tensin 10.22-23) sono presenti nel 25% degli adenomi follicolare e la sua perdita di espressione è stata osservata nel 28% degli anaplastici, mentre mutazioni germinali sono presenti nella s. di Cowden. **L'espressione c-kit (4q11-12) bassa** nei tireociti normali, aumenta nelle forme benigne Gozzo, Graves e negli adenomi; i c.d.t. presentano invece una ridotta espressione di c-kit, che sebbene poco specifica potrebbe essere usata come marker di differenziamento cellulare. Analogamente la **perdita di espressione di vhl** (3p25-26), associata alla s. di Von Hippel-Lindau, si correla alle forme maligne scarsamente differenziate della tiroide.

L'applicazione su FNAB delle metodiche di determinazione genica più avanzate consentirebbe di raggiungere un grado di informazione preoperatoria ottimale, perfezionando tanto i criteri diagnostici quanto le prospettive di inquadramento prognostico, permettendo così di programmare la strategia chirurgica più efficacie. Studi recenti hanno messo in evidenza la possibilità di determinazioni biomolecolari su FNAB utilizzando Real-Time Quantitative Reverse Transcription-PCR con le metodiche di Laser Capture Microdissection e con Denaturing Gradient Gel Electrophoresis (DGGE). La scelta del chirurgo dovrebbe oggi modularsi con un numero di informazioni maggiori sulla natura e sulla ultrastruttura del tumore, diventando così il comportamento chirurgico impriscindibile dalla biologia neoplastica.

La moderna citologia per agoaspirato, la selezione di markers diagnostici e prognostici immunoistochimici, le metodiche di eco e radioguida intraoperatorie sono

gli strumenti capaci di rendere per il chirurgo l'ultrastruttura visibile e palpabile.

CAPITOLO 6
VALORE DIAGNOSTICO DELL'ECOGRAFIA

Carlo TALARICO
Ospedale S. Biagio di Chiaravalle
Catanzaro
ctalarico69@hotmail.com

La prima diagnosi di nodulo tiroideo mediante ultrasuoni risale al 1967 ad opera di Fujimoto. Da allora il progresso tecnologico ha permesso di passare da un potere di risoluzione di oltre 1 cm agli attuali 2-3 mm, con un quasi infinita gradazione di grigi in real time. Considerata inoltre la non invasività, la sicurezza, l'economicità e l'assenza di radiazioni dell'ecografia, tale metodica rappresenta oggi la tecnica diagnostica di scelta delle patologie tiroidee. Essa inoltre permette di procede ad agobiopsie mirate nonché a trattamenti terapeutici (alcolizzazione).
L'esame ecografico rappresenta però il duplice limite di essere fortemente operatore-dipendente e di non assicurare ancora una diagnosi certa di natura, ma di porre solamente un sospetto di malignità. Il ricorso ad affinamenti tecnici, quali il color-doppler o i mezzi di contrasto ultrasonografici, non ha ancora permesso di aumentare la sensibilità nella ricerca delle neoplasie maligne.

TABELLA 6: Criteri di sospetto ecografici

Rischio certo (uno solo o entrambi)**:**

- Invasione delle strutture contigue (muscoli, vasi)
- Linfoadenopatie metastatiche
-

Rischio probabile (elevato se presenti due o più di essi):

- Aspetto ipoecogeno
- Margini indefiniti
- Struttura solida
- Forma irregolare
- Presenza di microcalcificazioni
- Eco interno eterogeneo
- Presenza di segnale colore al CD o PD intranodulare (con Vps > a 50 cm/sec)

Rischio basso:

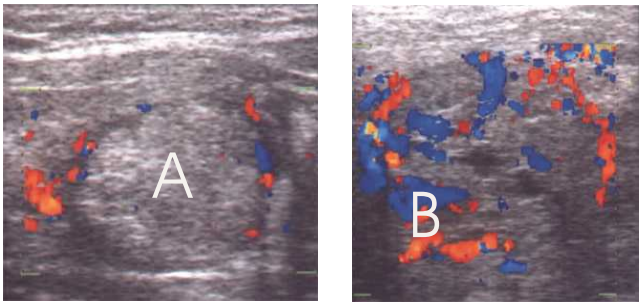
- Presenza dell'Halo sign
- Aspetto anecogeno (cisti)
- Forma regolare
- Assenza di segnale colore o sua distribuzione perinodulare

L'esame ecografico tiroideo viene condotto utilizzando sonde lineari ad elevata frequenza (da 7,5 a 10 MHz) e in corso d'esame devono essere valutati inizialmente le dimensioni della tiroide e la sua struttura, le eventuali linfoadenopatie e la presenza di noduli.

Lo scopo dell'ecografia nella diagnostica dei noduli tiroidei è quello di escludere l'eventuale natura maligna o comunque in via alternativa indicare il passo diagnostico-terapeutico successivo.

Al momento attuale pochi studi dimostrano che l'ecografia può identificare le lesioni maligne (solo in caso di neoplasie non follicolari) e si può affermare che non esiste un parametro ecografico certo di malignità relativo al nodulo tiroideo, fatta eccezione dell'invasione delle strutture adiacenti e delle

Figura 6.1: Reperti ecografici



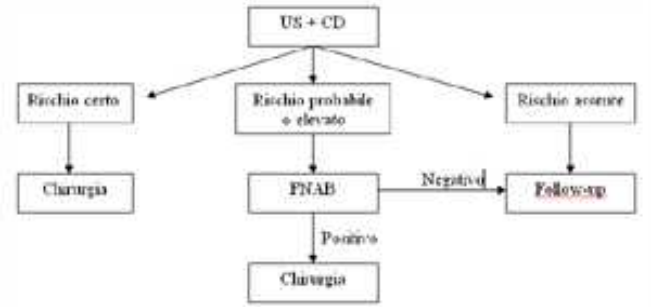
A) Nodulo tiroideo 15 mm ben capsulato...

B) Stesso nodulo Pattern Vascolare TIPO X...

L'esame ecografico tiroideo viene condotto utilizzando sonde lineari ad elevata frequenza (da 7,5 a 10 MHz) e in corso d'esame devono essere valutati inizialmente le dimensioni della tiroide e la sua struttura, le eventuali linfoadenopatie e la presenza di noduli.
Lo scopo dell'ecografia nella diagnostica dei noduli tiroidei è quello di escludere l'eventuale natura maligna o comunque in via alternativa indicare il passo diagnostico-terapeutico successivo.
Al momento attuale pochi studi dimostrano che l'ecografia può identificare le lesioni maligne (solo in caso di neoplasie non follicolari) e si può affermare che non esiste un parametro ecografico certo di malignità relativo al nodulo tiroideo, fatta eccezione dell'invasione delle strutture adiacenti e delle

metastasi linfonodali ecograficamente interpretabili. Tuttavia prendendo in esame singoli parametri ecografici si può quantificare un grado di sospetto di malignità quando due o più di essi coesistono.
A tal fine gli aspetti ecografici che più indirizzano alla diagnosi di malignità per un nodulo freddo sono: i margini non ben definiti, la conformazione irregolare, l'ecostruttura solida, la presenza di microcalcificazioni (classificate come spots iperecogeni inferiori a 2 mm con alone posteriore).
L'ulteriore analisi della vascolarizzazione del nodulo mediante color doppler o power-doppler permette di identificare ulteriori noduli a rischio di malignità, quelli

Schema 6.1: Percorso diagnostico terapeutico



CAPITOLO 7

LA MEDICINA NUCLEARE NEL MANAGEMENT DEL NODULO TIROIDEO

Vincenzo CUCCURULLO
Medicina Nucleare
Seconda Università di Napoli

Pier Francesco RAMBALDI
Medicina Nucleare
Seconda Università di Napoli

Domenico PARMEGGIANI
V Divisione di Chirurgia
Seconda Università di Napoli
d_parmeggiani@yahoo.it

Luigi MANSI
Medicina Nucleare
Seconda Università di Napoli

La Medicina Nucleare si basa sulla concentrazione di radioisotopi nelle cellule e nei tessuti viventi. La concentrazione di un radiocomposto è presente esclusivamente in presenza di cellule "funzionalmente attive" a livello del territorio esaminato, non essendo possibile, ad es., dove c'è fibrosi o necrosi. Le variazioni di concentrazione e quindi la definizione di un evento patologico possono

precedere le variazioni delle caratteristiche morfostrutturali di una lesione.
Nell'imaging tiroideo la concentrazione definisce la presenza di attività funzionale.
La diagnostica per immagini con radionuclidi è la prima modalità di indagine per molte patologie tiroidee, provvede sia alla valutazione dei dati fisiologici e anatomici, che alle informazioni per orientare agevolmente lo studio, il trattamento e il follow-up dei pazienti affetti da patologie tiroidee.
La semeiologia scintigrafica della tiroide comprende vari rilievi sia di natura strettamente morfologica sia di carattere morfo-funzionale. I primi riguardano le dimensioni, la forma, la sede della ghiandola, gli altri si riferiscono alla sua interna struttura e si esprimono attraverso modificazioni della concentrazione relativa dell'isotopo nelle singole aree della tiroide
Il dato patologico globale, fatta salva l'analisi di possibili cause di interferenza farmacologia, individuerà l'ipertiroidismo attraverso un'aumentata captazione (che può essere presente anche in caso di carenza iodica e/o in caso di incremento del TSH) e l'ipotiroidismo (anche nelle tiroiditi pseudo ipertiroidee) con ridotta captazione.
Numerosi sono i radionuclidi che si utilizzano per questo scopo.
Lo 131I è un gamma e beta emittente, per cui viene usato sia nella diagnosi che nella terapia.
A livello diagnostico è utilizzato per eseguire la scintigrafia corporea totale durante il follow-up del carcinoma tiroideo nel paziente tiroidectomizzato; lo iodio non è adatto invece nella routine diagnostica delle patologie tiroidee, perché implica una elevata dose di radiazione al paziente.

precedere le variazioni delle caratteristiche morfostrutturali di una lesione.
Nell'imaging tiroideo la concentrazione definisce la presenza di attività funzionale.
La diagnostica per immagini con radionuclidi è la prima modalità di indagine per molte patologie tiroidee, provvede sia alla valutazione dei dati fisiologici e anatomici, che alle informazioni per orientare agevolmente lo studio, il trattamento e il follow-up dei pazienti affetti da patologie tiroidee.
La semeiologia scintigrafica della tiroide comprende vari rilievi sia di natura strettamente morfologica sia di carattere morfo-funzionale. I primi riguardano le dimensioni, la forma, la sede della ghiandola, gli altri si riferiscono alla sua interna struttura e si esprimono attraverso modificazioni della concentrazione relativa dell'isotopo nelle singole aree della tiroide
Il dato patologico globale, fatta salva l'analisi di possibili cause di interferenza farmacologia, individuerà l'ipertiroidismo attraverso un'aumentata captazione (che può essere presente anche in caso di carenza iodica e/o in caso di incremento del TSH) e l'ipotiroidismo (anche nelle tiroiditi pseudo ipertiroidee) con ridotta captazione.
Numerosi sono i radionuclidi che si utilizzano per questo scopo.
Lo 131I è un gamma e beta emittente, per cui viene usato sia nella diagnosi che nella terapia.
A livello diagnostico è utilizzato per eseguire la scintigrafia corporea totale durante il follow-up del carcinoma tiroideo nel paziente tiroidectomizzato; lo iodio non è adatto invece nella routine diagnostica delle patologie tiroidee, perché implica una elevata dose di radiazione al paziente.

precedere le variazioni delle caratteristiche morfostrutturali di una lesione.
Nell'imaging tiroideo la concentrazione definisce la presenza di attività funzionale.
La diagnostica per immagini con radionuclidi è la prima modalità di indagine per molte patologie tiroidee, provvede sia alla valutazione dei dati fisiologici e anatomici, che alle informazioni per orientare agevolmente lo studio, il trattamento e il follow-up dei pazienti affetti da patologie tiroidee.
La semeiologia scintigrafica della tiroide comprende vari rilievi sia di natura strettamente morfologica sia di carattere morfo-funzionale. I primi riguardano le dimensioni, la forma, la sede della ghiandola, gli altri si riferiscono alla sua interna struttura e si esprimono attraverso modificazioni della concentrazione relativa dell'isotopo nelle singole aree della tiroide
Il dato patologico globale, fatta salva l'analisi di possibili cause di interferenza farmacologia, individuerà l'ipertiroidismo attraverso un'aumentata captazione (che può essere presente anche in caso di carenza iodica e/o in caso di incremento del TSH) e l'ipotiroidismo (anche nelle tiroiditi pseudo ipertiroidee) con ridotta captazione.
Numerosi sono i radionuclidi che si utilizzano per questo scopo.
Lo 131I è un gamma e beta emittente, per cui viene usato sia nella diagnosi che nella terapia.
A livello diagnostico è utilizzato per eseguire la scintigrafia corporea totale durante il follow-up del carcinoma tiroideo nel paziente tiroidectomizzato; lo iodio non è adatto invece nella routine diagnostica delle patologie tiroidee, perché implica una elevata dose di radiazione al paziente.
Per questo motivo e per altri, viene favorito l'uso del

99mTc. Il 99mTc è un analogo dello iodio, dal punto di vista biologico ha lo stesso meccanismo di concentrazione, non viene organificato, ma resta intrappolato nella ghiandola.
Per le sue caratteristiche sia fisiche che pratiche, rispetto allo iodio, si è dimostrato presentare tre differenti comportamenti in presenza di noduli: il nodulo ipercaptante definisce l'adenoma autonomo di Plummer (determinando l'inibizione funzionale del parenchima circostante), il nodulo isocaptante è benigno è può essere slatentizzato come nodulo autonomo grazie al test di soppressione del feedback tiroide-ipofisi con T3. Il nodulo ipocaptante e/o freddo è compatibile sia con patologia benigna che maligna e richiede l'approfondimento diagnostico.
Talora noduli caldi al tecnezio, risultano freddi al radioiodio (3-8% dei casi); tale discordanza , detta "mismatching", è comune a molti noduli benigni, ma può verificarsi, sebbene raramente, in alcuni noduli maligni. Per tale motivo, alcuni autori consigliano l'esecuzione di una scintigrafia con iodio quando ci si trovi di fronte ad un nodulo caldo al tecnezio con pattern ormonale nella norma ed assenza di segni clinici di iperfunzione.
Un nodulo solitario freddo ha maggiore rischio di malignità (10%) rispetto ai casi con più noduli freddi nella stessa ghiandola (multinodularità) , i quali, più spesso, sono di natura degenerativa.
Le possibilità di distinguere preoperatoriamente un nodulo benigno da un nodulo maligno e di selezionare ulteriormente i pazienti per la chirurgia sono state accresciute dalla disponibilità recente di nuovi traccianti scintigrafici, detti "Indicatori positivi"ovvero radioisotopi a concentrazione "preferenziale" nel

tessuto patologico. Questi traccianti hanno un margine di errore, il loro comportamento può evidenziare patologie autoimmuni e metastasi, perdendo in quest'ultimo caso la capacità di valutare la iodiofissazione da parte delle cellule e successivamente stabilire un approccio terapeutico. La Medicina Nucleare offre anche altri validissimi approcci, quale la PET e la Chirurgia Radioguidata, utili specie nella stadiazione, terapia e follow up del ca tiroideo.

CAPITOLO 8

VALORE DIAGNOSTICO DELLA CITOLOGIA

Marco RAFFAELLI
Cattedra di Endocrinochirurgia
Università Cattolica del S. Cuore Roma
✉ marcoraffaelli@rm.unicatt.it

Esther Diana ROSSI
Istituto di Anatomia Patologica
Università Cattolica del S. Cuore Roma
✉ estdia73@hotmail.com

Emanuela TRAINI
Cattedra di Endocrinochirurgia
Università Cattolica del S. Cuore Roma
✉ emanuelatraini@yahoo.it

Guido FADDA
Istituto di Anatomia Patologica
Università Cattolica del S. Cuore Roma
✉ guidofadda@rm.unicatt.it

Celestino Pio LOMBARDI
Cattedra di Endocrinochirurgia
Università Cattolica del S. Cuore Roma
✉ cp.lombardi@rm.unicatt.it

L'introduzione nella pratica clinica della citologia per aspirazione con ago sottile (FNAB = fine needle aspiration biopsy) ha sostanzialmente

modificato nel corso dell'ultimo ventennio l'approccio diagnostico alla patologia nodulare della tiroide. Il FNAB rappresenta attualmente il presidio diagnostico più utilizzato, accurato ed affidabile nella diagnostica preoperatoria della patologia nodulare della tiroide [3].

INDICAZIONI - Tradizionalmente l'indicazione principale per il FNAB è rappresentata dalla presenza di una formazione nodulare singola della tiroide. Nondimeno, è stato recentemente dimostrato che il rischio di malignità per un nodulo dominante o con caratteristiche di sospetto (cliniche, ecografiche) nell'ambito di un gozzo multinodulare è pari a quello del nodulo tiroideo singolo. Di qui la necessità di sottoporre a citoaspirazione la (o le) formazioni nodulari dominanti o ecograficamente e/o clinicamente sospette nel contesto di un gozzo multinodulare. Parimenti è stato recentemente dimostrato che anche in presenza di lesioni prevalentemente cistiche il rischio di malignità è pari a quello delle formazioni nodulari solide e pertanto il FNAB dovrebbe essere eseguito preferenzialmente sotto guida ecografica, in modo da realizzare il prelievo direttamente sulla porzione solida della formazione nodulare [1]. Altra indicazione per il FNAB è la presenza di una evoluzione nodulare di patologie tiroidee autoimmuni, quali la tiroidite di Hashimoto e il morbo di Basedow. Dovrebbe essere eseguito un FNAB anche in presenza di un rapido aumento diffuso di volume e di consistenza della tiroide, nel sospetto di un carcinoma anaplastico o di linfoma.

METODICA - L'agoaspirato di una lesione nodulare tiroidea può essere eseguito mediante guida manuale, se la lesione è palpabile, o sotto guida ecografica se il nodulo non è apprezzabile alla palpazione, o si tratta di una tiroide multinodulare o di

una formazione parzialmente/prevalentemente cistica. Può essere effettuato da qualsiasi operatore (endocrinologo, anatomo-patologo, radiologo, chirurgo) che abbia una sufficiente manualità (almeno 100 aspirati all'anno). Per l'esecuzione di un aspirato tiroideo si utilizzano aghi sottili da 27 o 25G, e la manovra può essere effettuata utilizzando l'ago da solo (non suction technique) o raccordato ad una siringa con la quale si produce una depressione che favorisce l'aspirazione del materiale. Una volta effettuato il prelievo, il materiale può essere processato secondo due modalità differenti: a) suddiviso tra i vetrini (fissati poi in alcool a 95% e colorati sec. Papanicolaou) e la soluzione fissativa ed emolitica Cytolit (per l'allestimento dello strato sottile con la metodica Thin Prep 2000 della Cytyc, Marlborough, U.S.A.); b) utilizzato per una sola delle precedenti. Una volta ottenuto il prelievo in fissativo in fase liquida, questo viene centrifugato e, dopo l'eliminazione del sedimento ematico e del pellet, viene processato per l'allestimento del preparato citologico in strato sottile (fissazione in alcool a 95% e col. sec. Papanicolaou). La parte rimanente viene conservata per essere utilizzata in seguito (immunocitochimica, biologia molecolare) se il patologo lo ritiene utile. Il materiale conservato nella soluzione Preservcyt della Cytyc può essere utilizzato fino a un mese dopo il prelievo se conservato a temperatura ambiente (24°C), fino a 6 mesi se conservato in frigorifero (4°C).

In seguito alla procedura, si possono verificare complicanze emorragiche, seppur rare. Solitamente sono autolimitantesi (piccole ecchimosi), anche se sono possibili ematomi massivi seppur eccezionali. Ciononostante una terapia antiaggregante o

anticoagulante non costituiscono una controindicazione assoluta alla esecuzione di un FNAB.

DIAGNOSI CITOLOGICA - La diagnosi citologica può essere tipicamente divisa in quattro categorie: non diagnostico (prelievo inadeguato), benigno (negativo), sospetto (indeterminato), maligno (positivo) [1,5]. Un prelievo è solitamente considerato adeguato solo se contiene un numero minimo di cellule ben preservate (6-10 gruppi di 10-15 cellule). Le linee guida della Papanicolau Society of Cytopathology (PSC), per converso, hanno recentemente stressato l'importanza della quantità di colloide per stabilire l'adeguatezza del prelievo [5].

L'efficacia diagnostica dell'agoaspirato è basata fondamentalmente sulla caratterizzazione morfologica della lesione nodulare, anche mediante l'applicazione, nei casi che presentano maggiori difficoltà diagnostiche, di metodiche immunocitochimiche, morfometriche o di biologia molecolare. La quasi totalità delle lesioni benigne (gozzi e tiroiditi) e delle lesioni maligne (esclusi il carcinoma follicolare e alcuni casi di varianti follicolari del carcinoma papillare) può essere diagnosticata col FNAB, che è pertanto determinante nell'impostazione terapeutica [3,5].

La categoria di lesioni più difficile da diagnosticare con la citologia tradizionale è quella delle proliferazioni follicolari (PF), un termine improprio in quanto ricadono in questo gruppo, oltre agli adenomi e carcinomi follicolari e alla variante follicolare del carcinoma papillare, anche i noduli adenomatosi in gozzo che non hanno propriamente dei caratteri proliferativi. Per queste lesioni si sono utilizzati vari termini e categorie (indeterminato, neoplasia

follicolare, ecc.) che tuttavia non sempre trovano una buona correlazione con la diagnosi istologica postoperatoria e sono responsabili di conseguenza di una quota di tiroidectomie inappropriate le quali a loro volta riducono l'efficacia diagnostica della metodica agoaspirativa [2-5]. Le PF rappresentano, pertanto, uno dei più discussi capitoli nella patologia tiroidea a causa delle difficoltà di discriminazione tra forme benigne e maligne, che è possibile talora solo in seguito all'esame istologico, e che, fornendo una diagnosi di indeterminatezza, non consente una soddisfacente pianificazione terapeutica.

Per ridurre il numero di casi di lesioni follicolari indeterminate, con le implicazioni terapeutiche sopra accennate, è stata proposta dal nostro gruppo e adottata da alcuni anni presso la nostra istituzione, una nuova classificazione morfologica dei NF, che li suddivide in tre gruppi principali con differenti indicazioni terapeutiche: 1) nodulo follicolare senza atipie (NFSA), una forma benigna corrispondente a un quadro iperplastico in un gozzo, che necessita solo di controllo clinico ed eventuale ripetizione dell'esame entro 6 mesi dal FNAB; 2) nodulo follicolare (propriamente detto) (NF) che è una categoria diagnostica indeterminata e può corrispondere sia ad un adenoma follicolare, sia ad un carcinoma a struttura follicolare (follicolare, papillare) e richiede uno stretto controllo clinico con ripetizione dell'esame o asportazione chirurgica della lesione; 3) nodulo follicolare con polimorfismo nucleare (NFPN), che corrisponde generalmente ad una varietà follicolare di un carcinoma papillare o, più raramente, ad un adenoma iperplastico (o iperfunzionante) e richiede un sollecito trattamento chirurgico. Abbiamo, infatti, dimostrato che

l'incidenza di carcinoma nei pazienti con NFSA è dello 0%, nel gruppo dei NF è di circa il 10% e nel gruppo dei NFPN è di circa il 56% [2]. L'integrazione, sui preparati in strato sottile, con studi di immunocitochimica con un panel di anticorpi per l'evidenziazione di markers di malignità (Galectin-3, HBME-1, RET protooncogne) si è dimostrata in grado di migliorare ulteriormente i risultati della sola diagnosi morfologica [4].

RISULTATI - L'agoaspirato è in grado di suggerire una diagnosi di benignità o malignità in oltre i due terzi dei pazienti con patologia nodulare della tiroide (75-80%) [2-5]. In centri con una buona esperienza con il FNAB, la metodica si è dimostrata in grado di ridurre il numero delle tiroidectomie di circa il 50%, di aumentare di circa il 50% il tasso di carcinomi riscontrati all'esame istologico definitivo e di ridurre la spesa sanitaria per la gestione dei pazienti con patologia nodulare della tiroide di circa il 25% [3].

Sebbene il numero di prelievi inadeguati si riduca con l'esperienza, rimane circa un 10% dei casi in cui il prelievo è inadeguato per una diagnosi citologica. La ripetizione del FNAB e l'utilizzo della guida ecografica si sono dimostrati in grado di ridurre la percentuale di prelievi inadeguati [3]. E' inoltre evidente che per una interpretazione adeguata del prelievo è necessaria un training specifico ed una buona esperienza del citologo ed una stretta collaborazione con il clinico [5].

L'accuratezza diagnostica della metodica dipende, ovviamente, anche dal modo con cui le lesioni sospette (indeterminate, proliferazioni follicolari) vengono considerate. E' evidente che se quest'ultime vengono considerate "positive" aumenta la sensibilità, ma diminuisce la specificità della metodica, e viceversa. Nondimeno nei centri con maggiore esperienza, l'accuratezza diagnostica complessiva

della citologia su agoaspirato si approssima al 95% [3,5]. La classificazione morfologica delle lesioni follicolari, integrata con le informazioni derivanti dalle metodiche immunocitochimiche, ha consentito nella nostra esperienza di ottenere un'accuratezza diagnostica di oltre il 97% [4].

CAPITOLO 9
ASPETTI ANATOMO-PATOLOGICI

Giuseppe CAVALLARO
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Roma
giuseppe.cavallaro@uniroma1.it

Andrea POLISTENA
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Roma
apolis74@yahoo.it

Dal momento che un nodulo singolo della tiroide è clinicamente evidenziabile nel 4% circa della popolazione, e che, tramite indagini ecografiche, si possono individuare noduli tiroidei nel 50% circa della popolazione sopra i 60 anni, diventa importante poter comprendere la natura di questa neoformazione.
In diagnosi differenziale devono essere considerate numerose varianti, alcune delle quali non di specifica pertinenza tiroidea (vedi tab. 1)
Una corretta valutazione clinica del paziente può già indirizzare verso una delle possibilità diagnostiche esposte in tab. 1: quando questo non fosse sufficiente, e nel caso si avesse un sospetto di neoplasia, è indicato procedere con una serie di indagini (ecografia con color-doppler, scintigrafia, eventualmente TC e RMN), che però non sono mai affidabili al 100%.
Per questo sovente si ricorre ad agoaspirato con valutazione citologica ed eventualmente alla rimozione chirurgica.

L'esame citologico con ago sottile ci può fornire notizie importanti su eventuali atipie cellulari, che indicano la presenza o meno di neoplasia maligna (vedi cap. 8). In particolare esistono cinque varietà di morfologia cellulare rilevabili (tab. 2)
Nell'ambito delle neoplasie tiroidee esistono diverse classificazioni, sostanzialmente riconducibili alla classificazione visualizzabile nella tab. 3
L'adenoma tiroideo si può presentare in una serie di varianti, spesso sfumate l'una nell'altra a seconda delle dimensioni dei follicoli o dei tipi cellulari prevalenti.
Tra le neoplasie differenziate il carcinoma papillifero è il più frequente; il principale criterio diagnostico è la presenza di nuclei a "vetro smerigliato" (ground-glass), cioè nuclei ingranditi, ovali o rotondi, con pseudoinclusioni citoplasmiche, e spesso ammassati l'uno sull'altro. La massa neoplastica contiene strutture papillari e corpi psammomatosi (calcificazioni circolari a lamine).
Il microcarcinoma papillifero (< 1 cm) può presentarsi in forma familiare, con un comportamento biologico più aggressivo.
La diagnosi di carcinoma follicolare si basa fondamentalmente sulla dimostrazione di crescita infiltrativa, con evidenza di infiltrazione di venule pericapsulari, microinfiltrazione capsulare o franca invasione dei tessuti peritumorali. Tra le varianti di questo tumore, il carcinoma oncocitario (a cellule di Hürtle) è formato prevalentemente da cellule con trasformazione oncocitaria; rappresenta il 20% dei carcinomi follicolari, e normalmente non capta radioiodio né a livello del tumore primitivo né delle metastasi. La differenziazione dall'analogo adenoma si basa sul riscontro di crescita infiltrativa (anche se

questa valutazione può essere molto complessa).
Il marker immunoistochimico più utilizzato per l'identificazione di queste neoplasie è la Tireoglobulina; inoltre viene spesso utilizzata la Citocheratina 19 per il carcinoma papillifero.
Il TTF-1 (thyroid transcription factor-1) è un marker presente nel 90-95% dei carcinomi papilliferi e follicolari, nel 20% circa dei carcinomi oncocitari, e nel 90% circa dei carcinomi midollari. E' invece assente nei carcinomi anaplastici.
Il carcinoma midollare, che costituisce il 10% di tutti i carcinomi della tiroide, è in genere di tipo sporadico, anche se fino al 30% dei pazienti affetti da tale patologia presentano un quadro clinico compatibile con la sindrome multiendocrina a tipo MEN2-A o B. Mentre l'età media dei pazienti affetti dalla forma sporadica oscilla tra i 30 e i 50 anni, quella dei pazienti affetti da forma familiare è compresa tra 15 e 20 anni (vedi cap. 23). Questo tumore è istologicamente capsulato, con struttura globulare o trabecolare, con cellule poligonali, fusate o rotondeggianti, e frequente riscontro di sostanza amiloide.
La forma sporadica e quella familiare del MTC non si differenziano istomorfologicamente, a parte una iperplasia multifocale delle cellule C, frequente nella forma familiare.
La diagnosi esatta è data dal riscontro immunoistochimico di Calcitonina, o, in caso di negatività per questa, dal riscontro di espressione di CEA. E' possibile identificare l'espressione di numerose altre molecole all'interno del MTC (ACTH, Somatostatina, Neurotensina, Sostanza P, NSE, ed altri marcatori di differenziazione neuroendocrina.).
Il carcinoma indifferenziato è un tumore altamente aggressivo, più frequente nell'età avanzata;

istologicamente si nota una alta attività mitotica, ampie necrosi ed invasione delle strutture perighiandolari. A seconda della predominanza cellulare si possono distinguere diverse varianti.
La diagnosi differenziale di questo tumore da neoplasie mesenchimali (sarcomi), si basa fondamentalmente sul riscontro di differenziazione epiteliale e sull'espressione, mediante analisi immunoistochimica, di Citocheratine a basso peso molecolare
Le altre forme tumorali non sono specifiche della ghiandola tiroidea, e ricalcano in tutto e per tutto le analoghe neoplasie di altri distretti.
Le moderne tecniche di immunoistochimica e biologia molecolare hanno permesso, negli ultimi anni, l'identificazione di una lunga serie di marcatori utilizzabili per la diagnosi e come fattori prognostici nelle diverse neoplasie tiroidee. La maggior parte di questi viene però utilizzata ancora in pochi e attrezzati centri, e spesso in fase sperimentale (vedi tab. 4)
Mutazioni dei proto-oncogeni *h-ras*, k-ras e *n-ras* sono state identificate sia negli adenomi che nei carcinomi follicolari..
Le neoplasie maligne della tiroide sembrano essere associate a mutazioni del proto-oncogene *ret*, (che codifica per una tirosino-kinasi). Mutazioni dell'oncogene *met* sono associate sia alle neoplasie differenziate che al carcinoma anaplastico.

TABELLA 9.1: **Diagnosi differenziale del nodulo tiroideo**

Adenoma
Cisti
Carcinoma
Gozzo multinodulare
Tiroidite di Hashimoto
Tiroidite subacuta
Sequele di pregressi interventi o terapie con I^{131}
Metastasi
Cisti del dotto tireoglosso
Lesioni non tiroidee:
- linfoadenopatie
- igroma cistico
- aneurismi
- cisti o adenoma paratiroideo
- diverticolo esofageo
- laringocele

TABELLA 9.2: **Referti citologici della biopsia con ago sottile (Soc. Tedesca di Endocrinologia)**

- Cellule tiroidee normali

- Alterazioni di natura infiammatoria o degenerativa

- Anomalie cellulari di incerto valore
(anche neoplasie follicolari od oncocitarie)

- Atipie cellulari altamente sospette di malignità

- Chiare atipie maligne

Tabella 9.3: Neoplasie della tiroide

Adenoma

- **Follicolare**
  - **variante colloide**
  - **embrionale**
  - **fetale**
  - **A cellule di Hürtle**
- **Papillare**
- **Teratoma**

Neoplasie Maligne

- **Differenziate**
  - **Carcinoma papillifero**
  - **microcarcinoma papillifero**
  - **Puro**
  - **misto papillare/follicolare**
  - **Carcinoma follicolare**
  - **(varianti: adenoma maligno, carcinoma a cellule di Hürtle, a cellule chiare, insulare)**

- **Carcinoma midollare**

- **Tumori indifferenziati**
  - **a cellule piccole**
  - **a cellule giganti**
  - **carcinosarcoma**

- **Miscellanea**
  - **Linfoma, sarcoma**
  - **Carcinoma epidermoidale squamoso**
  - **Carcinoma mucoepiteliale**
  - **Metastasi**

TABELLA 9.4: **Principali markers per i tumori della tiroide**

Telomerasi
Galectina 1 e 3
HMGI Fibronectina oncofetale
Glut-1
Ceruloplasmina
Tiroperossidasi
Citocheratina 19
Tireoglobulina
CA-19
P27/kip1
Ki-67
Dipeptidil-aminopeptidasi IV
HBME-1
Mutazioni ret/PTC
Mutazioni p53
Mutazioni p21 ras

Tabella 9.5: La attuale classificazione TNM dei carcinomi tiroidei, che tuttora è la più utilizzata

Tumore primitivo

pTx Tumore primitivo non valutabile
pT0 Non evidenza di tumore primitivo
pT1 Diametro tumorale < 1 cm, limitato alla tiroide
pT2 Diametro tra 1 e 4 cm, limitato alla tiroide
pT3 Diametro > 4 cm, limitato alla tiroide, o con minima estensione extratiroidea
pT4a Tumore che oltrepassa la capsula tiroidea, con invasione del tessuto sottocutaneo, laringe, trachea, esofago o nervo ricorrente
pT4b Tumore che invade la fascia prevertebrale o la guaina vascolare o vasi del mediastino

Linfonodi

pNx Linfonodi non valutabili
pN0 Nessuna metastasi in almeno 6 Linfonodi esaminati
pN1a Metastasi linfonodali cervicali omolaterali alla lesione
pN1b Metastasi linfonodali cervicali bilaterali, centrali, o controlaterali o mediastinici

Metastasi a distanza

pMx Metastasi a distanza non valutabili
pM0 Assenza di metastasi a distanza
pM1 Metastasi a distanza

CAPITOLO 10
STRATEGIE TERAPEUTICHE

Giovanni DOCIMO
Chirurgia Generale e Oncologica
Seconda Università di Napoli
giovanni.docimo@unina2.it

La diagnostica pre-operatoria rappresenta uno step fondamentale nell'intento di programmare la più corretta strategia terapeutica, sapendo comunque che, in caso di noduli tiroidei inferiori ad 1 cm non esistono linee-guida uniformi, anche se alcune autorevoli associazioni mediche tra cui l'American Thyroid association (ATA) e l'American Association of Clinical Endocrinologist (AACE) ne abbiano proposto alcune (1). Ultimato il percorso diagnostico, che è stato ampiamente trattato nel capitolo dedicato, si pone il problema di proporre al paziente, in accordo con l'endocrinologo, un eventuale intervento chirurgico, adeguato alla patologia di cui è affetto.
La definizione istologica del nodulo, in cui la citologia eco-guidata e la biologia molecolare devono e possono assumere un ruolo dirimente, indirizzerà verso trattamenti più o meno estesi anche se tuttora, come in passato, persistono diversità di pensiero circa la necessità di eseguire di principio per patologia benigna interventi sub-totali, pressocchè totali, totali;

discorso differente per le forme tumorali maligne. Numerosi sono i fattori che possono orientare nel decidere strategie operatorie più o meno radicali tra cui oltre la forma istologica, il rischio di possibili e temibili complicanze post-operatorie, l'età ed il sesso del paziente, un adeguato e completo confronto con il paziente che dovrà essere informato in maniera completa sui teorici vantaggi e sui possibili svantaggi di una tecnica piuttosto che un'altra, il proprio convincimento anche sulla base della propria esperienza e di quella di Scuola (2).

Negli ultimi anni, in chirurgia tiroidea così come in tutti i campi di applicazione chirurgici, si è assistito ad un progressivo affinamento delle tecniche operatorie, anche grazie ad approfonditi studi anatomici ed all'ausilio di strumentario chirurgico dedicato.

Ma a tale indiscutibile miglioramento tecnico e di conoscenze i tassi e le percentuali di complicanze, variabili in funzione dell'esperienza e delle Scuole, continuano a rappresentare possibili sequele post-operatorie presenti in tutte le casistiche presenti in letteratura (3).

Una corretta conoscenza dell'anatomia chirurgica del collo può contribuire a rendere questa chirurgia più sicura, in particolare nel tentativo di prevenire le complicanze paratiroidee e/o ricorrenziali.

L'ipoparatiroidismo permanente rappresenta tra queste una delle più frequenti dopo interventi di tiroidectomia totale con una incidenza descritta tra il 3 ed il 25%, anche se modifiche tecniche e la possibilità dell'autotrapianto hanno contribuito a migliorare questi dati attestandosi in centri qualificati su percentuali comprese tra l'1 ed il 2% dei casi (4,5,6,7).

Le paratiroidi in età giovanile sembrano essere maggiormente vulnerabili al trauma chirurgico a

causa di una minore vascolarizzazione. E' per questo motivo che pazienti di età inferiore ai 40 anni sono a maggior rischio di ipocalcemia post-operatoria sia temporanea che permanente.
Le lesioni ricorrenziali, d'altro canto, rappresentano una complicanza i cui dati ufficiali sono correlati anche con il tipo di intervento eseguito (8).
L'odierno atteggiamento scientifico tende a porre in discussione con il giusto spirito critico la necessità di attuare sempre provvedimenti chirurgici demolitivi.
Se infatti "non esiste chirurgia tiroidea esente da rischi di complicanze ricorrenziali" è comunque dimostrato che l'operatore ed il tipo di tireopatia rappresentano i parametri fondamentali che possono modificare il rischio di lesione ricorrenziale (9).
Alla luce di queste brevi riflessioni si può concludere che la strategia chirurgica non può prescindere, inoltre, da un dialogo informativo accurato con il paziente che deve comprendere in maniera completa il quadro patologico causa della sua affezione e le possibili scelte chirurgiche e che queste sono proposte sia da convincimenti personali che dai propri risultati e da quelli riportati in letteratura, in continuo aggiornamento. Il consenso informato deve essere completo in tutti gli aspetti focali dando il giusto rilievo alle complicanze ed all'eventuale necessità di terapie sostitutive, talvolta necessarie per tutta la vita, avendo d'altro canto la possibilità teorica di evitare la stessa terapia in caso di emitiroidectomie laddove indicate. E' un atto indispensabile e che il paziente deve comprendere fino in fondo esprimendo un consenso esplicito all'atto operatorio proposto dimostrando di aver compreso appieno quanto a lui prospettato ed in questo senso ha svolto un lavoro significativo la Società Italiana di Endocrino Chirurgia rendendo

disponibili dei consensi informati di riferimento anche per la patologia tiroidea. L'opzione tiroidectomia totale non va quindi posta come unica e sola opzione terapeutica valida soprattutto se proponibili metodiche meno radicali, non considerando queste ultime, se indicate, opzioni di ripiego o "difensive".
Attraverso una corretta informazione al paziente della patologia di cui è portatore dovrà essere possibile programmare e sviluppare percorsi diagnostici, terapeutici e di sorveglianza adeguati prevedendo percorsi personalizzati ed adattabili al singolo paziente.
Con questo intento le Società Scientifiche devono rappresentare un riferimento preciso ed uno stimolo continuo nel proporre linee di studio, protocolli di trattamento e di follow-up modulati in funzione delle opzioni terapeutiche.
Un ultimo cenno meritano le cosiddette metodiche mini-invasive, proposte negli ultimi anni, che anche in chirurgia tiroidea stanno provando ad entrare nel novero delle possibili opzioni terapeutiche sulla base delle minime incisioni chirurgiche e del ridotto o comunque scarso dolore post-operatorio. Le indicazioni a queste metodiche, che saranno trattate in dettaglio nel capitolo dedicato, sono oggi in via di definizione anche alla luce di casistiche talora numericamente già corpose. In pazienti selezionati e su casistiche preliminari i risultati sembrano incoraggianti con complicanze e tempi operatori sostanzialmente simili a quelle riportate in chirurgia tradizionale; in letteratura sono state, inoltre, pubblicate con queste metodiche piccole serie di pazienti affetti da neoplasie tiroidee (10,11). E' probabilmente presto per esprimere un parere definitivo, soprattutto per i tumori maligni, casistiche e

studi numericamente più ampi potranno, probabilmente in un prossimo futuro, portare a risultati più attendibili.
Questo campo di applicazione, anche e soprattutto per i più giovani, potrà rappresentare un nuovo affascinante capitolo della chirurgia tiroidea che da numerosi decenni ben lungi dall'aver scritto pareri definitivi continua ad occupare spazi di discussione qualificati e significativi.

CAPITOLO 11

ALCOOLIZZAZIONE DEI NODULI TIROIDEI

Giuseppe Giorgio VERDE
Ospedale Niguarda Ca' Granda
Milano
✉ g_verde@hotmail.com

L'alcoolizzazione percutanea ecoguidata tiroidea (APE) è una metodica minimamente invasiva utilizzata nel trattamento della patologia nodulare benigna tiroidea. Essa si basa sulla capacità dell'alcool etilico assoluto di indurre una necrosi coagulativa per denaturazione proteica delle strutture cellulari ed una trombosi dei piccoli vasi. E' stata introdotta da Livraghi e coll. (1) nel 1990 nel trattamento degli adenomi autonomi tiroidei utilizzando l'esperienza già accumulata dall'Autore nel trattamento degli epatocarcinomi. Numerosi studi hanno quindi dimostrato l'efficacia della APE nel trattamento delle lesioni nodulari benigne tiroidee, sia lesioni solide iperfunzionanti (adenomi autonomi) o non iperfunzionanti sia lesioni cistiche (1-5). A distanza di 15 anni dalla sua introduzione nella pratica clinica i risultati terapeutici raggiunti anche in studi con prolungato follow up consentono di definire il ruolo di questa procedura nel trattamento della patologia

nodulare tiroidea.

Procedura

Sono necessari una apparecchiatura ecografica con sonda di frequenza adeguata per lo studio dei tessuti superficiali (7.5-10 MHz), un ago spinale (22-25 Gauge), una siringa di plastica e alcool etilico sterile al 95%. Sotto diretto controllo ecografico la punta dell'ago viene posizionata all'interno della lesione da trattare; nel caso di una lesione cistica si procede dapprima all'aspirazione più completa possibile del liquido contenuto al suo interno e quindi, mantenendo l'ago in situ e sostituendo la siringa, si inietta l' alcool etilico in quantità comprese tra 1 e 10 ml. in base alle dimensioni della lesione; nel caso di lesioni solide si procede direttamente all'iniezione di alcool. La procedura può essere eseguita da un solo operatore utilizzando un dispositivo di guida per l'ago connesso alla sonda, oppure da due operatori, uno dedicato alla sonda e l'altro alle manovre dell'ago e all'iniezione di alcool. La APE non richiede ricovero, si esegue in pochi minuti e nel caso di lesioni cistiche non necessita di anestesia; nel caso di lesioni solide, in pazienti particolarmente sensibili, può essere utilizzato un anestetico locale (xilocaina) iniettato tramite lo stesso ago spinale immediatamente prima dell'alcool. Nella maggior parte delle lesioni cistiche sono sufficienti una o due sedute di alcoolizzazione; nel caso di lesioni nodulari solide, sia normo- che iperfunzionanti, sono necessarie più sedute (da 2 a 10, in genere a cadenza settimanale) in relazione alle dimensioni del nodulo e alla struttura e al grado di vascolarizzazione della lesione e quindi alle caratteristiche di diffusione e persistenza dell'alcool al suo interno ed all'esperienza dell'operatore. Per minimizzare l'aumento della pressione intranodulare

e il rischio di conseguente fuoriuscita dell'alcool dalla lesione (causa di dolore locale e di possibile danno ai tessuti extranodulari) occorre iniettare limitate quantità di alcool (in genere non superiori al 20% del volume del nodulo per ogni singola seduta) assicurando sempre il controllo ecografico in tempo reale della intera procedura (2,3). Nel caso di lesioni solide iperfunzionanti è utile poter disporre di una apparecchiatura dotata di color Doppler per meglio definire in base al segnale vascolare le porzioni di tessuto da trattare.

Adenomi autonomi

La APE è efficace nel trattamento degli adenomi autonomi tiroidei sia nelle forme non tossiche, con TSH ridotto ma triiodotironina nei limiti di norma, sia nelle forme tossiche, con TSH inibito, triiodotironina elevata e ipertiroidismo clinicamente evidente (2). Il fattore predittivo più importante della risposta terapeutica è rappresentato dal volume dell'adenoma. Nella maggior parte dei noduli non tossici di dimensioni contenute (volume <5 ml) si ha una risposta terapeutica completa con normalizzazione dei valori ormonali, riduzione del volume dell'adenoma e normalizzazione del quadro scintigrafico, con abolizione dell'area di iperfissazione corrispondente all'adenoma e ricomparsa della captazione dell'indicatore radioattivo nel parenchima extranodulare se precedentemente inibito (Fig. 1); questi risultati si mantengono evidenti in oltre l'80% dei pazienti 5 anni dopo la APE (4). Nel caso di adenomi di maggiori dimensioni ed in quelli tossici la percentuale di risposta terapeutica si riduce sino al 35% a cinque anni; inoltre il numero di sedute necessarie aumenta sino a rendere la procedura mal

tollerata e con un rapporto costo/beneficio svantaggioso nei confronti della soluzione radiometabolica con ^{131}I (4). Negli adenomi tossici e in quelli non tossici di maggiori dimensioni pur trattati con successo sono inoltre possibili recidive di iperfunzione dovute ad una ricrescita delle cellule dell'adenoma non completamente ablate. La APE può dunque rappresentare una valida opzione terapeutica nel caso di adenomi non tossici di ridotte dimensioni, ove siano presenti controindicazioni all'impiego del radioiodio o un rifiuto del paziente al suo utilizzo (2,4); può essere inoltre utilizzata in pazienti selezionati con adenomi di maggiori dimensioni, non tossici e tossici, ove non siano praticabili le altre soluzioni terapeutiche (radioiodio, chirurgia). Nel caso di più aree di autonomia funzionale nel contesto di uno struma plurinodulare la APE non trova in genere indicazione.

Lesioni cistiche

La semplice aspirazione delle lesioni cistiche tiroidee è seguita dalla recidiva della componente liquida della lesione sino nel 60% dei casi. Per tale motivo in passato è stata proposta l'iniezione percutanea di diverse sostanze sclerosanti ma con risultati deludenti sia per la scarsa efficacia sia per gli effetti collaterali (dolore in sede di iniezione). Al contrario la APE risulta particolarmente efficace nel trattamento dei noduli cistici tiroidei determinando una netta riduzione delle dimensioni della lesione (>75% rispetto al volume basale) in circa il 90% dei pazienti trattati, senza recidiva della componente liquida anche a 5 anni di follow up (Fig. 2); l'efficacia è indipendente dalle dimensioni del nodulo (a differenza degli adenomi autonomi), dal volume di

liquido contenuto e dalle caratteristiche dello stesso (sieroso, ematico, colloide) (3,4). Poiché le lesioni nodulari cistiche possono essere di natura maligna (carcinomi papillari) è essenziale il controllo citologico della lesione prima della alcoolizzazione. La APE deve essere considerata la soluzione terapeutica di prima scelta nei noduli cistici tiroidei di natura benigna che per dimensioni, sintomatologia compressiva locale o implicazioni estetiche richiedano un trattamento, riservando la chirurgia a quei rari casi in cui l'alcoolizzazione risulti inefficace. (2-4)

Noduli solidi non iperfunzionanti

Analogamente a quanto osservato negli adenomi autonomi l'APE può determinare una riduzione sino all'80% del volume anche dei noduli solidi non iperfunzionanti (noduli 'freddi') (5). Tuttavia il numero elevato di sedute necessarie (sino a 10), il costo derivante, la possibilità di dolenzia locale in corso di iniezione di alcool e la necessità di dover talora ripetere a distanza l'APE per evitare la ricrescita del nodulo rendono la metodica proponibile solo in pazienti selezionati, con noduli di dimensioni tali da rendere necessaria una soluzione terapeutica e nei quali tuttavia la chirurgia sia controindicata o rifiutata e la terapia TSH-soppressiva con ormone tiroideo sia anche essa controindicata o si sia dimostrata inefficace.

Effetti collaterali

La APE è priva di effetti collaterali di rilievo; una minima percentuale di pazienti riferisce fugace dolore immediatamente dopo l'iniezione di alcool, e solo nel caso di lesioni solide; una disfonia transitoria (a risoluzione spontanea dopo poche settimane) da

lesione del nervo ricorrente è stata riportata all'inizio dell'introduzione della metodica in meno del 2% dei pazienti con noduli solidi trattati da operatori in formazione, con esperienza inferiore ai 15 casi trattati (4). In una minima percentuale di casi compaiono anticorpi antitireoglobulina e /o antiperossidasi tiroidea a seguito del trattamento delle lesioni solide, senza che questo sia seguito da alterazioni funzionali. Nel caso di adenomi autonomi, particolarmente in quelli tossici e di maggiori dimensioni se trattati con volumi elevati di alcool etilico, è possibile osservare un fugace aumento dei valori di ormoni tiroidei senza rilievo clinico (4). In generale è possibile affermare che gli effetti collaterali della APE (e anche l'efficacia terapeutica, come nel caso di tutte le procedure interventistiche) sono strettamente operatore-dipendenti. Chi scrive dal 1991 ad oggi su una casistica di circa 700 pazienti non ha mai dovuto registrare effetti collaterali di rilievo.

Conclusioni

L' APE è una metodica ambulatoriale minimamente invasiva di basso costo, di rapida esecuzione e priva di effetti collaterali di rilievo se praticata da mani esperte. Deve essere considerata il trattamento di prima scelta nelle lesioni cistiche tiroidee di natura benigna che necessitino di una riduzione volumetrica; nel caso degli adenomi autonomi iperfunzionanti non tossici di dimensioni contenute può rappresentare una valida alternativa terapeutica al radioiodio; può inoltre essere utilizzata in pazienti selezionati con adenomi autonomi non tossici di maggiori dimensioni e tossici, o con noduli solidi non iperfunzionanti.

TABELLA 11.1: Adenoma autonomo tossico del lobo destro tiroideo. Sinistra: scintigrafia basale: la fissazione del tracciante è limitata all'adenoma, mentre il tessuto extranodulare tiroideo risulta inibito. Destra: scintigrafia sei mesi dopo APE: l'adenoma trattato non fissa più il tracciante ed è ricomparsa la fissazionedel tracciante nel parenchima extranodulare

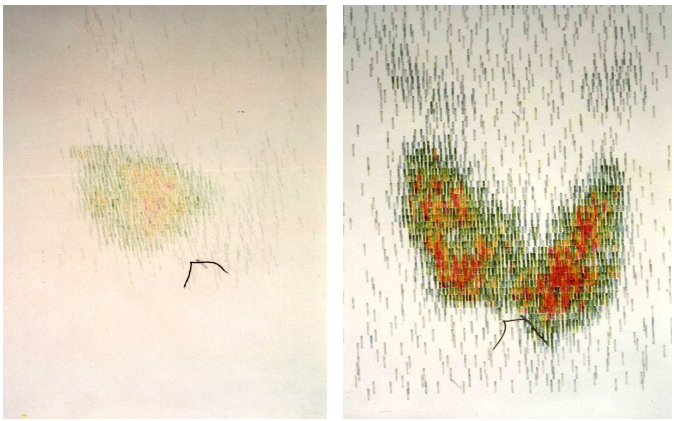
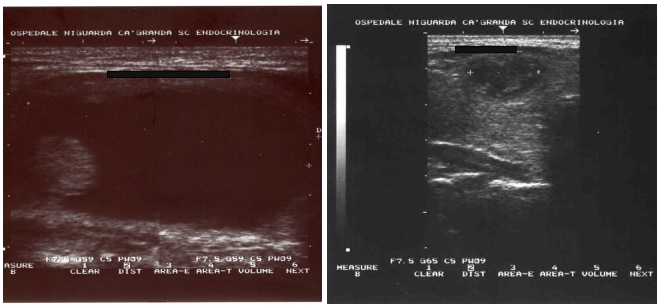


TABELLA 11.2: Voluminosa lesione cistica tiroidea. Sinistra:la lesione come appare prima della APE. Destra:dopo un anno dalla APE la lesione appare nettamente ridotta di dimensioni.



CAPITOLO 12

LA TERAPIA FRENANTE DEL NODULO TIROIDEO

Efisio PUXEDDU
Università degli Studi di Perugia
Perugia
efisio@dimisem.med.unipg.it

Lucia PASSERI
Università degli Studi di Perugia
Perugia

La malattia nodulare tiroidea rappresenta un disordine molto comune con prevalenza variabile nelle diverse aree geografiche del pianeta in funzione in primo luogo dell'apporto iodico a cui una popolazione è esposta. In Italia, dove persistono aree di carenza iodica, ci sono regioni dove la prevalenza del disordine arriva a colpire dal 20 al 50% della popolazione. Nonostante questa diffusione del problema importanti controversie continuano ad esistere circa la sua gestione clinica. La sfida diagnostica primaria è rappresentata dalla individuazione delle rare lesioni maligne (2-5%) nell'ambito di un numero molto elevato di noduli benigni (95-98%). Una volta posta la diagnosi di nodulo benigno va definito il percorso terapeutico più idoneo. Nei casi non di pertinenza chirurgica o di altre terapie cito-riduttive (vedi ^{131}I, alcolizzazione o fotocoagulazione laser) un alternativa è rappresentata dalla terapia medica con ormone tiroideo. A partire dal 1960 quando Astwood e al. (1)

hanno descritto una riduzione nelle dimensioni dei noduli con l'assunzione di una terapia TSH soppressiva in uno studio non controllato, la “terapia frenante” con L-tiroxina della malattia nodulare tiroidea si è profondamente radicata nella pratica clinica. Molti altri lavori sono stati pubblicati su questo tema, alcuni dei quali hanno confermato queste osservazioni, mentre altri le hanno rifiutate. Tuttavia in epoca di medicina basata sull'evidenza e grazie anche ad un aumento delle nostre conoscenze circa gli effetti collaterali legati alla soppressione del TSH e all'ipertiroidismo sub-clinico conseguente, in questi anni l'appropriatezza del suo impiego è divenuta fonte di importanti diatribe tra gli esperti del settore.

In questo capitolo cercheremo di affrontare il problema della malattia nodulare tiroidea nei suoi aspetti ezio-patogenetici, di commentare le 2 principali meta-analisi relative agli studi clinici condotti sulla terapia TSH-soppressiva nella patologia nodulare benigna, di riassumere gli effetti collaterali legati alla TSH-soppressione e infine di presentare delle linee guida per il suo utilizzo che trovano il loro razionale proprio nell'analisi delle diverse problematiche discusse.

Ezio-patogenesi della malattia nodulare tiroidea

Il gozzo non tossico rappresenta per definizione un ingrandimento della tiroide non associato ad iperfunzione, né a patologie neoplastiche o infiammatorie. Nella sua evoluzione, dopo una fase più o meno prolungata in cui la tiroide appare per lo più uniformemente ingrandita (“gozzo semplice”), esso assume di regola le caratteristiche del “gozzo multinodulare”.

La deficienza iodica rappresenta ancora in diverse

aree del pianeta la più importante causa di gozzo, detto in questo contesto anche gozzo endemico. L'assunzione di sostanze gozzigene è una causa rara di gozzo e l'elemento gozzigeno di più comune impiego è lo iodio stesso. Infine un gozzo può essere determinato da un'alterazione della biosintesi degli ormoni tiroidei causato da un difetto genetico di una o più delle tappe enzimatiche in gioco nella formazione di T3 e T4 (disormonogenesi tiroidea o gozzo familiare). Talvolta più di un elemento eziologico contribuisce allo sviluppo della patologia nodulare in un determinato soggetto.

I momenti eziologici sopra ricordati determinano tutti una riduzione più o meno marcata della biosintesi degli ormoni tiroidei e attraverso l'azione dei meccanismi classici di feed-back dell'asse ipotalamo-ipofisi-tiroide determinano un innalzamento della secrezione di TSH endogeno, il principale stimolatore della funzione e, insieme ad altri fattori di crescita, della proliferazione tireocitaria. Le modificazioni dei livelli plasmatici degli ormoni tiroidei e del TSH sono in genere assai modeste e non apprezzabili con le abituali determinazioni di laboratorio. Le cellule tiroidee caratterizzate da un recettore per il TSH e da un sistema di trasduzione del segnale funzionante risponderanno a questo stimolo evidenziando un incremento della funzione e della proliferazione. Proprio su questa considerazione patogenetica si basa il razionale dell'uso della terapia TSH-soppressiva. E' infatti intuibile che interrompere il circuito di ipersecrezione del TSH attraverso la somministrazione di ormone tiroideo esogeno possa indurre una “riduzione” o “frenata” sulla evoluzione della patologia nodulare tiroidea.

Per le intrinseche caratteristiche dei tireociti, dotati di

eterogenea capacità proliferativa, di eterogenea capacità funzionale e della possibilità di presentare diverse alterazioni molecolari in risposta ad una cronica stimolazione (2), la malattia nodulare tiroidea benigna non può essere considerata una entità patologica omogenea, ma un insieme di lesioni eterogenee sotto diversi aspetti, tra cui la classificazione istologica (neoplasia verso iperplasia), le basi molecolari (occorrenza di mutazioni distinte) e le manifestazioni cliniche (malattia uninodulare o multinodulare, noduli piccoli o grandi, noduli funzionanti o non funzionanti).

Meta-analisi degli studi rivolti a dimostrare l'efficacia della terapia TSH soppressiva nel trattamento della malattia nodulare tiroidea

Nel corso del 2002 sono state pubblicate 2 meta-analisi relative agli studi condotti per valutare l'efficacia della farmaco-terapia nei noduli tiroidei. Nel primo pubblicato nel Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (3) sono stati inclusi 6 studi condotti tra il 1987 e il 1999, per un totale di 346 pazienti, nei quali la risposta alla terapia veniva definita come riduzione di volume superiore al 50% di quello iniziale. Usando un modello d'effetto random, l'effetto dimensione complessivo evidenziava un rischio relativo pari a 1,9 (intervallo di confidenza al 95%, 0,95-3,81) a favore dell'effetto trattamento, statisticamente non significativo (Fig. 1). Gli autori concludevano che la terapia TSH-soppressiva con ormone tiroideo per un periodo superiore a 6 mesi è associata ad un trend verso la riduzione superiore al 50% del volume dei noduli tiroidei benigni. Il secondo studio, pubblicato in un volune di Endocrinology and

Metabolism Clinics of North America (4) dedicato alla "evidence-based endocrinology", includeva in modo meno restrittivo studi controllati randomizzati rivolti alla valutazione dell'efficacia della terapia TSH soppressiva con L-tiroxina sui noduli tiroidei solitari benigni. Complessivamente erano stati inclusi 9 studi (totale di 594 pazienti), 5 dei quali erano stati utilizzati anche nella prima meta-analisi descritta. I dati ottenuti non risultarono in effeti molto dissimili da quelli del primo lavoro, poichè l'analisi cumulativa dimostrava che la terapia soppressiva con L-tiroxina determinava un miglioramento non significativo del tasso di risposta al trattamento (definito sempre come una riduzione del volume tiroideo superiore al 50% all'ecografia) con un rischio relativo cumulativo pari a 1,83 (intervallo di confidenza al 50% 0,90-3,73). Sebbene non venisse raggiunta la significatività statistica, nuovamente poteva essere evidenziato un trend favorevole della terapia. Inoltre quest'ultimo studio ha affrontato anche un altro problema, quello dell'effetto della terapia sulla non crescita dei noduli. In 6 dei 9 studi la terapia con L-tiroxina risultava in una riduzione del 34% (intervallo di confidenza al 95%, 14-49%) nel rischio della crescita nodulare (Fig. 2). Il dato risultava statisticamente significativo, sebbene l'eterogeneità tra i trial era significativa (il 50% non aveva controlli trattati con placebo).

Effetti collaterali dell'ipertiroidismo sub-clinico

Nell'ultimo decennio sono stati pubblicati numerosi lavori che dimostrano l'esistenza di effetti avversi dell'ipertiroidismo sub-clinico sullo scheletro e sull'apparato cardiovascolare (i principali sono riassunti nel riferimento bibliografico 5). In particolare, uno studio ha evidenziato che pazienti di età superiore

ai 60 anni con TSH inferiore a 0,1 mU/L mostrano in un periodo di 10 anni un incremento dell'incidenza degli episodi di fibrillazione atriale (28%) rispetto ai soggetti con concentrazioni di TSH nella norma (11%). Queste aritmie ipercinetiche sopraventricolari associate all'ipertiroidismo sub-clinico ed il connesso rischio trombo-embolico sono verosimilmente alla base dei risultati di un altro studio che ha dimostrato che la soppressione del TSH in soggetti di età superiore ai 60 anni è un fattore di rischio indipendente che ne predice una mortalità più elevata a dieci anni.
L'ipertiroidismo subclinico è associato anche ad una compromissione del contenuto minerale osseo. Donne in post-menopausa affette da ipertiroidismo subclinico endogeno, associato alla presenza di un gozzo autonomo, hanno una densità ossea inferiore a quella di pazienti affette da gozzo, ma con TSH normale. Allo stesso modo una meta-analisi relativa a lavori che hanno analizzato la densità minerale ossea in donne in post-menopausa con ipertiroidismo subclinico dovuto alla somministrazione di ormone tiroideo hanno evidenziato una riduzione significativa del contenuto minerale scheletrico.

Linee guida per l'uso della terapia TSH soppressiva nella patologia nodulare benigna (Tab. 1)

La terapia può essere considerata in soggetti di età inferiore ai 40-50 anni affetti da malattia nodulare tiroidea benigna, citologicamente documentata, con noduli di dimensioni che non superino i 2-3 cm, e in assenza di aree ad autonomia funzionale nel contesto del gozzo (documentate o da un valore normale del dosaggio del TSH utilizzando i saggi di terza generazione o meglio ancora dall'assenza all'esame

Tabella 12.1: Linea guida per l'attuazione della terapia TSH soppressiva

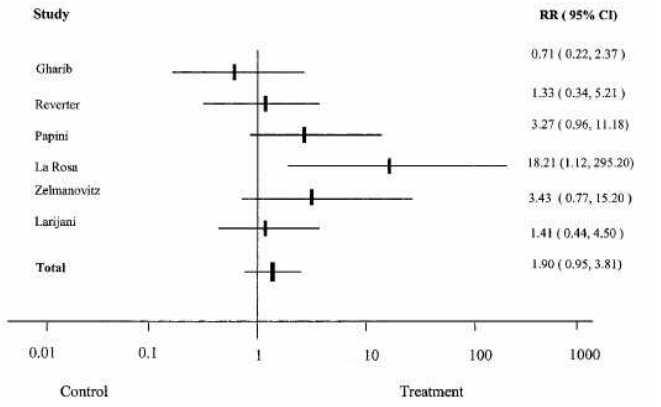
Età d'inizio: < 40-50 anni
Noduli da trattare: quelli citologicamente benigni (noduli iperplastici o adenomatosi o colloidi)
Dimensioni noduli: < 2-3 cm
Assenza di evidenza di autonomia funzionale (TSH 3° gen. nella norma e/o scintigrafia tiroidea)
Interruzione prima dei 60 anni
Donne in post-menopausa solo se in terapia con agenti anti-assorbitivi ossei
Obiettivi terapeutici: TSH 0,1-0,5 U/ml, FT3 e FT4 normali
Dose di L-tiroxina: 1,6-2 g/Kg/die
Controllo FT3, FT4 e TSH a 3 mesi e quindi ogni 6 mesi
Periodo di osservazione di 12-24 mesi:
Riduzione volume noduli continuare terapia
Crescita noduli interrompere terapia
Stabilità valutare atteggiamento proliferativo per 12-24 mesi senza terapia:
Crescita riiniziare trattamento

scintigrafico tiroideo di aree di ipercaptazione zonale). Il trattamento non va protratto in soggetti anche giovani che evidenzino effetti collaterali e sicuramente va interrotto nei soggetti maschi di età al di sopra dei 60 anni e nelle donne in post-menopausa non trattate con farmaci anti-assorbitivi ossei, nelle quali comunque il limite massimo di età per la terapia sono sempre i 60 anni.

L'obiettivo terapeutico è rappresentato dalla soppressione del TSH a valori ai limiti bassi o lievemente al di sotto della norma (0,1-0,5 mU/ml) mantenendo rigorosamente valori di FT3 e FT4 nel range fisiologico. Il raggiungimento di questi valori può essere ottenuto generalmente utilizzando dosaggi di L-tiroxina intorno agli 1,6-2 mg/Kg/die. Al fine di rendere il trattamento più tollerabile al paziente ed evitare sospensioni legate allo sviluppo di effetti collaterali (soprattutto cardiopalmo ed eretismo nervoso) per somministrazione acuta dell'intera dose terapeutica è opportuno iniziare la L-tiroxina a basso

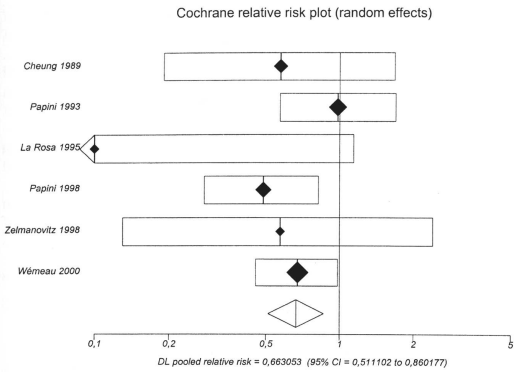
dosaggio ed incrementarne l'assunzione progressivamente anche nell'arco di alcuni mesi. Gli ormoni tiroidei vanno controllati dopo 6-12 settimane dall'inizio dell'assunzione del dosaggio più elevato di L-tiroxina e una volta raggiunto l'obiettivo terapeutico ogni 6 mesi.
Al trattamento sicuramente non rispondono noduli neoplastici (anche l'adenoma follicolare), noduli funzionalmente autonomi, cisti a contenuto liquido con pareti fibrose e noduli infiammatori. I noduli che meglio rispondono sono i noduli iperplastici o adenomatosi e i noduli colloidi in cui accanto ad una componente cellulare di solito non esuberante si evidenzia colloide in quantità più o meno abbondante.
La terapia va protratta per un primo periodo di

Tabella 12.2: Riassunto della prima meta-analisi pubblicata sul Journal of Clinical Endocrinology and Metablism relativa a studi rivolti a dimostrare una efficacia della terapia TSH soppressiva sulla patologia nodulare benigna, espressa come riduzione del volume superiore al 50% di quello iniziale. Sono presentati i dati di rischio relativo (RR) e i limiti di confidenza al 95% (95% CI). (Tratta da: Castro MR et al.. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2002 87: 4154-4159)



osservazione di 12-24 mesi. Laddove si assista ad una riduzione di volume del gozzo e dei noduli essa può essere continuata. Se invece vi è evidenza di crescita o nessun effetto va interrotta. Non andrà ripresa nel caso sia documentata una sua inefficacia. Invece il suo riinizio va considerato in presenza di gozzi stabili durante terapia TSH soppressiva che evidenziano un incremento volumetrico alla sua sospensione. Generalmente per osservare questo tipo di fenomeno sono necessari almeno 12 mesi di sospensione.

Tabella 12.3: Riassunto di una parte dei dati della seconda meta-analisi pubblicata su Endocrinology and Metabolism Clinics of North America relativa a studi rivolti a dimostrare una efficacia della terapia TSH soppressiva nella patologia nodulare benigna: dati relativi alla efficacia sulla non crescita delle lesioni nodulari. Il lato sinistro del grafico indica minore crescita in volume. I box rappresentano i limiti di confidenza al 95% di ciascun rischio relativo (indicato come una linea in ciascun box). Le dimensioni del rombo ripieno indicano la grandezza della popolazione analizzata in ciascuno studio, mentre il rombo bianco con una linea centrale indica il rischio relativo cumulativo. (Tratta da: Richter B et al.. Pharmacotherapy for thyroid nodules. Endocrinol Metab Clin N Am 2002 31:699-722)



CAPITOLO 13

LE CONSEGUENZE DEGLI ELEMENTI DIAGNOSTICI SULLA SCELTA DEL GESTO CHIRURGICO

Barbara Mullineris
Università degli Studi di

✉ mullinerisb@libero.it

Eleonora Raggio
Università degli Studi di

Gli elementi diagnostici a nostra disposizione, oltre all'esame clinico, si possono dividere in esami di I livello ed esami di II livello.

I livello: Ecografia tiroidea
Esami ematochimici

II livello: FNAB
Scintigrafia TC-sestamibi
Rx Torace
TC/RMN

In caso di riscontro ecografico di nodo tiroideo singolo non palpabile inferiore a 1 cm e FNAB (fine needle agobiopsy) negativo, il paziente sarà inizialmente sottoposto a trattamento medico con levotiroxina e follow-up ecografico. Se vi sarà tendenza all'accrescimento (6 mesi-1 anno), si consiglia loboistmectomia totale extracapsulare con esame estemporaneo; in caso di nodo FNAB positivo la maggior parte dei chirurghi esegue tiroidectomia

totale extracapsulare. Alcuni eseguono loboistmectomia totale extracapsulare con evidenti difficoltà nel follow-up della malattia.
Anche con un nodo tiroideo superiore ad 1 cm , FNAB negativo, occorrerà eseguire trattamento medico e un follow-up ecografico; se tenderà all'accrescimento, diventando sintomatico, si eseguirà loboistmectomia totale extracapsulare con l'ausilio del congelatore; se FNAB positivo, il paziente sarà sottoposto a tiroidectomia totale extracapsulare.
Il paziente con nodo tiroideo clinicamente tossico senza patologie associate che aumentino il rischio chirurgico sarà sottoposto a loboistmectomia totale extracapsulare, dopo adeguata terapia medica senza risoluzione della sintomatologia o a radioiodio.
Se la formazione è cistica, si esegue aspirazione con esame citologico; se vi è crescita o sospetto di cancro, si esegue loboistmectomia (con esame estemporaneo e definitivo) o tiroidectomia totale extracapsulare; se la dimensione rimane invariata si esegue follow-up.(Diagramma 1)
Lo struma plurinodulare, eutiroideo, FNAB negativo, asintomatico, necessita di uno stretto follow-up; lo struma plurinodulare FNAB negativo e sintomatico necessita di una tiroidectomia totale extracapsulare. Se lo struma plurinodulare sintomatico presenta un impegno retrosternale (documentato dall'Rx Torace e TC collo-torace) può essere necessario uno split sternale.
Lo struma plurinodulare FNAB positivo richiede una tiroidectomia totale extracapsulare. Lo struma plurinodulare tossico necessita di un trattamento medico e poi, se inefficace, un trattamento chirurgico o con radioiodio. (Diagramma 2)
La linfoadenectomia del comparto centrale viene

eseguita in tutti gli istotipi di carcinoma tiroideo, eccetto che nel follicolare (?) se non presenti linfononodi macroscopicamente patologici . La linfoadenectomia latero-cervicale mono o bilaterale di necessità si esegue in relazione all'istotipo ed allo stadio.

Diagramma 13.1: percorso diagnostico terapeutico

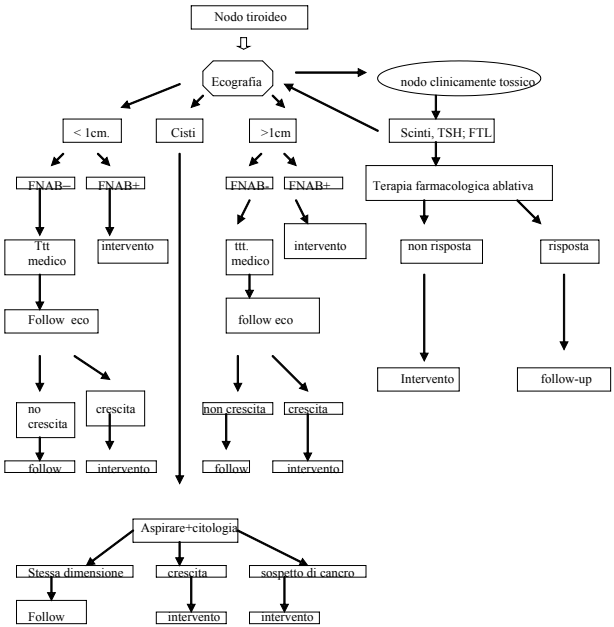
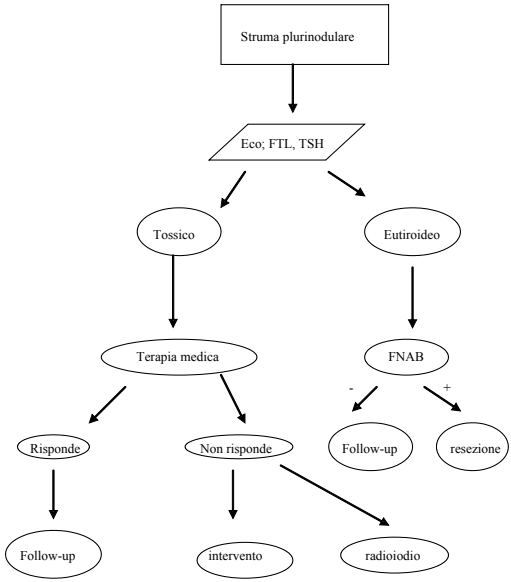


Diagramma 13.2: Struma plurinodulare tossico



CAPITOLO 14

LA LOBECTOMIA DIAGNOSTICA

Erica GIUSTOZZI
Cattedra di Endocrinochirurgia
Università Cattolica del S. Cuore Roma
ericagiustozzi@libero.it

Francesca MOSCHELLA
Cattedra di Endocrinochirurgia
Università Cattolica del S. Cuore Roma
francesca.moschella@tiscali.it

La lobectomia diagnostica è un intervento chirurgico che prevede l'asportazione completa di un lobo tiroideo e dell'istmo preservando l'integrità anatomica e chirurgica del lobo controlaterale. Rientra a pieno titolo nell'iter diagnostico-terapeutico del trattamento della patologia uninodulare-unilobare della tiroide.[1]

In questi ultimi anni la tiroidectomia totale è diventato l'intervento di elezione non solo nella patologia maligna della tiroide ma anche in quella multinodulare, lasciando quindi alla lobectomia un ruolo terapeutico nella sola patologia benigna uninodulare iperfunzionante (adenoma di Plummer) e diagnostico-terapeutico nelle cosiddette "proliferazioni follicolari" non altrimenti definite citologicamente.

Proliferazione follicolare o neoplasia follicolare è un termine comunemente applicato ad un eterogeneo gruppo di lesioni tiroidee caratterizzate da una

proliferazione di cellule epiteliali con pattern di crescita follicolare.[2]

L'affinamento delle tecniche diagnostiche pre-operatorie, in particolar modo l'ecografia con power Doppler e la biopsia per aspirazione con ago sottile (FNAB), hanno notovelmente agevolato lo screening dei noduli tiroidei e, di conseguenza, la scelta dell'atto chirurgico.

Le caratteristiche ecografiche quali l'ipoecogenità, l'assenza dell'alone perinodulare, il pattern di vascolarizzazione II/III (vascolarizzazione perilesionale, peri-intralesionale, secondo la classificazione di Lagalla) non possono da sole definirne la malignità; il FNAB ha un'accuratezza e una sensibilità superiore al 95% ma non riesce da solo a discriminare la benignità o la malignità delle proliferazioni follicolari.[2] Difatti, l'infiltrazione capsulare e l'angioinvasività, presenti nei carcinomi follicolari, non sono parametri citologici ma istologici.

Unitamente alla FNAB si può utilizzare la “frozen section” che ha però, come limite, il numero delle sezioni effettuate. La tecnica stessa, inoltre, può alterare, anche in maniera definitiva, alcune importanti caratteristiche citologiche (chiarificazioni nucleari), modificando il quadro istologico definitivo.[2]

Alcuni fattori prognostici quali il sesso maschile, l'età (>45 anni), la dimensione del nodulo (>3 cm) possono orientare il chirurgo nella scelta dell'estensione dell'intervento (lobectomia vs tiroidectomia totale) ma non sono comunque dirimenti.[3]

La lobectomia diagnostica ha quindi un ruolo fondamentale per una corretta definizione istologica di un nodulo follicolare solitario nel contesto di una ghiandola che presenti, nel parenchima circostante,

caratteristiche ecografiche di omogeneità.
Idealmente la chirurgia tiroidea, per la peculiarità anatomica dell'organo e per le complicanze ad essa associate (lesione dei nervi ricorrenti e ipoparatiroidismo temporaneo o permanente) andrebbe eseguita in un solo tempo operatorio.
L'intervento di lobectomia, correttamente eseguito, prevede che il lobo esente da patologia non venga mobilizzato o esposto; l'incisione cutanea è di piccole dimensioni (2-3 cm circa) e viene eseguita lungo una plica del collo, con un risultato estetico molto soddisfacente.
Nel caso il referto istologico definitivo confermi la natura benigna della lesione, l'intervento di lobectomia diagnostica risulta di per sé terapeutico.
Nell'eventualità ci si trovi in presenza di istologia positiva per lesione maligna potrebbe, dopo una valutazione accurata dei fattori prognostici, essere necessario eseguire una totalizzazione chirurgica. In questa circostanza l'intervento si esegue su un tessuto non interessato da esiti cicatriziali e con piani di clivaggio indenni.
La lobectomia diagnostica ha un'indicazione elettiva per la lesione follicolare solitaria e può essere considerata uno step fondamentale dell'iter diagnostico-terapeutico: consente al chirurgo un approccio chirurgico mini-invasivo e, correttamente eseguita, non è correlata ad un aumento del rischio di complicanze peri-operatorie anche in caso di successivo completamento chirurgico con totalizzazione tiroidea.

CAPITOLO 15

LA TIROIDECTOMIA TOTALE

Luca REVELLI
Cattedra di Endocrinochirurgia
Università Cattolica del S. Cuore Roma
lucarevelli@rm.unicatt.it

Annamaria D'AMORE
Cattedra di Endocrinochirurgia
Università Cattolica del S. Cuore Roma
annadamore@aliceposta.it

Celestino Pio LOMBARDI
Cattedra di Endocrinochirurgia
Università Cattolica del S. Cuore Roma
cp.lombardi@rm.unicatt.it

"The extirpation of the thyroid gland… typifies, perhaps better than any operations, the supreme triumph of surgeon's art"
"A feat which today can be accomplished by any competent operator without danger of mishap and which was conceived more than one thousand years ago" William S. Halsted, 1920

Dopo più di 80 anni ci piace ancora sostenere questa affermazione.
"*Dai tempi di Halsted sono molti i contributi che hanno reso ancora più sicura ed efficace la chirurgia della tiroide. Oggi, in mani esperte* sottolinea Edwin L.

Kaplan *la tiroidectomia ha una mortalità praticamente sovrapponibile al rischio generico della sola anestesia generale. Per ottenere questi risultati il chirurgo però - deve avere una profonda conoscenza della fisiopatologia della ghiandola, una perfetta cognizione dell'anatomia chirurgica del collo e deve usare una tecnica non frettolosa, attenta e meticolosa.*"

Charles Proye (chirurgo endocrino di Liegi, scomparso recentemente) diceva che: *"Se un mio aiuto opera una tiroide in mezz'ora lo avverto che c'è qualcosa che non va. E da domani operiamo insieme!"*

La tiroidectomia totale (TT) viene, oggi, quasi sempre eseguita in **anestesia generale**. In pochi centri ultraspecialistici e in casi particolarmente selezionati può essere eseguita anche in **anestesia loco-regionale**, con blocco del plesso cervicale superficiale (1).
Solo nei gozzi permagni e/o in quelli cervico-mediastinici che possano richiedere una sternotomia o comunque un accesso combinato, è bene avere a disposizione una o due unità di sangue.

Posizione. E' necessaria la massima estensione del collo. Per questo si "spezza" il paziente sul tavolo operatorio sistemando un rialzo (telini o appositi supporti) sotto alle sue spalle. Gli arti superiori vengono fissati lungo il corpo per non intralciare i movimenti dei chirurghi.
La posizione dell'operatore può essere diversa secondo varie abitudini: in genere si preferisce lavorare dalla stessa parte del lobo da isolare,

cambiando quindi posizione a metà dell'intervento di TT. L'aiuto è sempre di fronte all'operatore.

Preparazione dl campo. Disinfettare la cute dal labbro inferiore ai capezzoli, possibilmente con sostanze prive di iodio per non alterare i risultati di eventuali scintigrafie post-operatie o di terapie radiometaboliche. Asciugare il campo, tamponando, senza strofinare. Sistemare i teli (uno sulla testa e sui tubi per l'anestesia, uno lungo il corpo e due laterali) in modo di lasciare scoperto il collo dal mento all'incisura sternale.

Incisione. Trasversale, lievemente arcuata, a convessità inferiore, simmetrica rispetto alla linea mediana: è conosciuta come cervicotomia secondo Kocher anche se, molto probabilmente, il primo ad usare questa incsione è stato il chirurgo italiano Edoardo Egidio Bassini (Pavia, 1844-1924). Classicamente è descritta ad un centimetro sopra al giugulo, tra i muscoli sternocleidomastoidei, in modo che la cicatrice venga a trovarsi “dove un girocollo cade naturalmente”.
In tempi più moderni l'incisione viene eseguita più cranialmente (2 3 cm sopra al giugulo) in modo da poter controllare più facilmente i poli superiori della tiroide. Abitudine di alcuni chirurghi è quella di “disegnare” con un pennarello demografico (prima della preparazione del campo) una piega del collo sulla quale poi procedere col bisturi in modo da ottenere una cicatrice “più naturale” possibile.
L'incisione dovrebbe essere eseguita con un unico movimento, continuo, bilanciato, dalla destra del paziente alla sinistra.
Preparazione dei lembi cervicotomici. Con il bisturi

a lama fredda si incide la cute e si seziona il platisma giungendo fino all'aponeurosi cervicale superficiale. Tra queste strutture deve essere individuato un piano di scollamento (con forbici, bisturi o meglio per via smussa con un tampone di garza) che deve essere preparato fino a raggiungere il margine superiore della cartilagine tiroidea.
Successivamente si prepara il lembo cervicotomico inferiore, liberando anche su questo versante le aderenze tra il platisma e l'aponeurosi cervicale fino a raggiungere l'inserzione distale dei muscoli stenocleidomastoidei al giugulo.

Accesso alle logge. L'incisione viene eseguita lungo la zona meno vascolarizzata della regione: la **linea alba del collo**, il rafe mediano costituito dalla fascia cervicale superficiale e dalla fascia cervicale media che si uniscono, davanti alla trachea, dopo aver rivestito i muscoli nastriformi. La linea è spesso facilmente riconoscibile perché biancastra e delimitata dalle vene giugulari superficiali anteriori. Questa sezione, eseguita con le forbici (che permettono una sua migliore visualizzazione) o con bisturi ad ultrasuoni (alcuni preferiscono l'elettrobisturi) va portata in alto fino all'osso ioide, ed in basso fino ad aprire lo spazio di Gruber.
La sezione dell'aponeurosi comporta la contemporanea sezione della **fascia o guaina peritiroidea**, struttura fibrolamellare di rivestimento della tiroide, e permette di penetrare nello **spazio peritiroideo**, occupato da connettivo lasso, che separa la fascia suddetta dalla **capsula propria della tiroide** e rappresenta il giusto piano di clivaggio, preliminare necessario ad ogni lobectomia.
Lussazione mediale del lobo. Non esiste

un'indicazione sul primo lobo da preparare. Alcuni preferiscono cominciare ad isolare quello con il nodulo più voluminoso o più “a rischio”, altri preferiscono iniziare con il lobo di sinistra, dove sono più frequenti le anomalie del nervo ricorrente.
E' molto importante individuare il piano giusto tra i muscoli nastriformi (sternoioideo e sternotiroideo) e la capsula propria della tiroide: la dissezione sul piano sbagliato può provocare sanguinamenti anche importanti. Lo scollamento sul piano giusto risulta facile (digitoclasia) quando il connettivo lasso dello spazio peritiroideo non è stato interessato da fatti flogistici (tiroiditi), neoplastici (invasione extracapsulare) od emorragici.
Preparata la superficie antero-laterale del lobo, l'aiuto lo traziona medialmente e l'operatore ne libera le facce laterale e posteriore. In questo modo si espone lateralmente la vena giugulare profonda, connessa al parenchima tiroideo dalla vena tiroidea media. Medialmente e profondamente alla vena si può rilevare in "trasparenza" la carotide comune.
La legatura e la sezione della vena tiroidea media (che a volte può essere più di una) può essere molto utile alla mobilizzazione del lobo.

Polo superiore. Si procede all'apertura dello spazio tra il polo superiore della tiroide ed il muscolo cricotiroideo.
In caso di polo superiore particolarmente "alto" (il parenchima è coperto dal piano muscolare) è necessario sezionare parzialmente il muscolo sternotiroideo in prossimità della sua inserzione craniale.
Per garantire l'integrità della branca esterna del **nervo**

laringeo superiore, che decorre in prossimità del tronco dell'**arteria tiroidea superiore** e, in alcuni casi, fra i suoi rami di divisione, è opportuno legare prima il ramo anteriore dell'arteria (generalmente più voluminoso) e poi (trazionando l'apice del polo in avanti ed in basso) i rami posteriori arteriosi e venosi.
Sezionato il polo superiore (legature singole o doppie o con bisturi ad ultrasuoni) non è prudente estendere verso il basso la preparazione del lobo in quanto ci si avvicina all'ingresso del ricorrente nella laringe.

Isolamento del nervo ricorrente. A questo punto, qualsiasi ulteriore manovra deve essere preceduta dall'individuazione e dalla preparazione del nervo laringeo inferiore (ricorrente).
Un accurato isolamento assicura l'integrità anatomica della struttura. Minimi meccanismi di trazione o microtraumi del nervo (dissezioni indaginose) possono al massimo portare ad una disfonia transitoria.
Attorno al nervo si trova normalmente un tessuto lasso che rende questo clivaggio relativamente agevole. Quando invece si cerca di lavorare più lontano dal nervo si rischia di lasciare parenchima tiroideo e di lesionare il nervo inglobandolo in una legatura.
Il ricorrente non deve essere scheletrizzato per tutta la sua circonferenza: è solo la sua faccia esterna che deve essere esposta per tutto il decorso cervicale, fino all'ingresso nella laringe, al di sotto del muscolo cricotiroideo.
Generalmente il ricorrente può essere individuato, anche con la palpazione, come un rilievo cordoniforme, distalmente al tronco dell'arteria

tiroidea inferiore. Tale reperto non è però sufficiente in quanto il successivo decorso (fino al suo ingresso in laringe) è del tutto imprevedibile. La preparazione deve proseguire verso l'alto con una manovra di tunnellizzazione con il passafili a ridosso del ricorrente.
Per garantire un'adeguata vascolarizzazione delle paratiroidi è necessario rispettare l'integrità dell'arteria tiroidea inferiore. Ciò può essere relativamente facile quando il nervo passa davanti all'arteria (frequente a destra); è più complesso quando prosegue dietro l'arteria o fra i suoi primi rami di divisione. In questi casi è necessario scavalcare l'arteria e ripreparare il ricorrente a valle di questa, sulla guida di un passafili.
Oltre l'incrocio con l'arteria tiroidea inferiore, la preparazione del ricorrente continua sezionando progressivamente verso l'alto la lamina superficiale della fascia peritiroidea e, tra fini legature, le diramazioni arteriose superficiali in tutta prossimità del loro ingresso nel parenchima: è fondamentale, in questa fase, rispettare l'integrità anatomica e la vascolarizzazione delle paratiroidi superiori, che sono per lo più adese al parenchima tiroideo.

Polo inferiore. Scoperto il nervo in tutto il suo decorso cervicale, si passa alla liberazione del lobo tiroideo iniziando dal polo inferiore e sezionando tra legature, in tutta prossimità della capsula tiroidea, le vene polari inferiori e gli ultimi rami di divisione dell'arteria tiroidea inferiore.
Durante questa manovra l'aiuto traziona medialmente e verso l'alto il lobo tiroideo che viene così sgusciato dal tessuto lasso circostante e dalla fascia peritiroidea: nella lamina superficiale di questa sono

contenute le paratiroidi inferiori. Dopo le prime legature si scopre la faccia antero-laterale della trachea, che viene progressivamente visualizzata sezionando il legamento di Gruber, costituito in pratica dalla continuità pretracheale tra le lamine profonde, di destra e di sinistra, della fascia peritiroidea, che connette il parenchima tiroideo alla trachea. Giunti in prossimità della laringe, la parte rimanente di lamina profonda peritiroidea tesa tra il margine mediale del ricorrente e la capsula propria della tiroide è di appena due o tre millimetri: è necessario prepararla con molta attenzione perchè contiene di regola l'ultima e sottile diramazione dell'arteria tiroidea inferiore che passa dietro il ricorrente, il cui sanguinamento espone a manovre emostatiche pericolose per l'integrità del nervo. Sezionata quindi questa piccola parte residua di fascia, il lobo viene definitivamente liberato da ogni connessione con l'asse laringo-tracheale.

Emostasi. I sanguinamenti sulla faccia anterolaterale della trachea e sul margine di sezione della guaina peritiroidea, possono essere controllati con l'elettrocoagulatore bipolare cercando di evitare di coagulare vicino al nervo ricorrente,
Alcuni chirurghi hanno l'abitudine di posizionare materiali emostatici (tipo spongostan, tabotamp, surgicel) o colle nelle logge tiroidee per ottimizzare e prolungare il controllo dei sanguinamenti. Altri preferiscono evitare materiali che possano

Lobo piramidale. Completata la liberazione del lobo, si prosegue con la dissezione pre-tracheale verso il lobo controlaterale per preparare l'istmo. In questa fase si pone attenzione ad isolare verso l'alto nella sua

interezza il lobo piramidale fino all'osso ioide, dove viene sezionato e legato il dotto tireoglosso.
La preparazione del lobo piramidale prevede la legatura e sezione del ramo anastomotico tra le due arterie cricotiroidee.
L'asportazione completa della piramide è necessaria nella tiroidectomia totale per cancro ma anche per patologia benigna, per evitare recidive nodulari in questa sede.

Lobo controlaterale. Le manovre sono esattamente le stesse del lato già isolato. La differenza principale consiste nel decorso del nervo ricorrente che a sinistra ricorre sull'arco aortico, è più aderente al solco tracheo-esofageo, mentre a destra, dove ricorre sulla succlavia, se ne distacca nella parte più distale.
A sinistra non si verifica in pratica l'anomalia anatomica del "ricorrente che non ricorre"; da questo lato, il ricorrente passa più spesso dietro l'arteria tiroidea inferiore ed è comunque costantemente presente il piccolo ramo arterioso che gli passa posteriormente in prossimità del suo ingresso in laringe.

Sutura "a strati". Si suturano quindi con alcuni punti staccati i bordi dell'incisione aponeurotica mediana, lasciando tra di essi uno spazio sufficiente che metta in comunicazione la loggia tiroidea con lo spazio sottocutaneo: questo accorgimento, in caso di emorragia, "scarica" la pressione che esercita la raccolta emorragica sulla trachea, portando il sangue nel sottocutaneo; rallenta così l'ingravescenza della dispnea e facilita all'anestesista la reintubazione, che sarebbe altrimenti difficoltosa o impossibile in

presenza di un ematoma iperteso comprimente l'asse laringo-tracheale.
L'emorragia postoperatoria, presente intorno all' 1-2 per cento dei casi, si manifesta quasi sempre immediatamente dopo l'intervento, comunque entro le prime ventiquattro ore. Determina un repentino rigonfiamento del collo, dispnea ingravescente fino all'exitus se non si riapre tempestivamente la ferita per una revisione del campo operatorio, nel quale spesso non si evidenzia una causa congrua con la drammaticità del quadro clinico.

Sutura della cute e drenaggi. Si possono utilizzare agraphes metalliche o si può eseguire una una sutura intradermica. Le agraphes, che consentono ottimi risultati estetici (specie se rimosse precocemente e sostituite con steril strips), devono essere di piccole dimensioni e devono essere posizionate con particolare attenzione non sovrapponendo i margini della ferita. La sutura intradermica, anche se meno emostatica, dà eccellenti risultati.
Nelle TT è sempre prudente posizionare almeno un drenaggio in aspirazione: due (uno per loggia) è anche meglio. Il drenaggio, soprattutto se rimosso precocemente non influisce sul risultato estetico dell'intervento.
Il significato non è soltanto “ansiolitico” nei confronti del chirurgo (soprattutto nelle prime ore il drenaggio può essere spia di un sanguinamento) ma serve soprattutto ad eliminare quei piccoli sanguinamenti residui e quelle sierosità che necessariamente si formano soprattutto nelle dissezioni ampie e che potrebbero infettarsi o comunque compromettere il risultato estetico.
In caso di agraphes metalliche i drenaggi vengono

posizionati centralmente, dalla ferita. Nelle suture intradermiche possono fuoriuscire da controapertura laterale.

CAPITOLO 16

TIROIDECTOMIA VIDEO-ASSISTITA

Marco RAFFAELLI
Cattedra di Endocrinochirurgia
Università Cattolica del S. Cuore Roma
✉ marcoraffaelli@rm.unicatt.it

Carmela DE CREA
Cattedra di Endocrinochirurgia
Università Cattolica del S. Cuore Roma
✉ carmendecrea@lycos.com

Pietro PRINCI
Cattedra di Endocrinochirurgia
Università Cattolica del S. Cuore Roma
✉ pietroprinci@yahoo.it

Celestino Pio LOMBARDI
Cattedra di Endocrinochirurgia
Università Cattolica del S. Cuore Roma
✉ cp.lombardi@rm.unicatt.it

Nel corso degli ultimi anni, sulla scorta dell'esperienza maturata nel trattamento della patologia paratiroidea, sono state sviluppate numerose tecniche mini-invasive per la tiroidectomia. L'introduzione di tali metodiche per la chirurgia tiroidea è stata motivata in primo luogo proprio dalla volontà di ridurre al minimo il danno “estetico” di questo tipo di intervento, principio estremamente

rilevante se si considera il fatto che la maggior parte dei pazienti portatori di patologia tiroidea è costituita da donne relativamente giovani per le quali il risultato estetico è estremamente importante, soprattutto in una regione così "visibile" come il collo.
Sono state proposte tecniche che prevedono l'uso dell'endoscopio e tecniche senza l'uso dell'endoscopio. Le seconde tendono a ridurre l'incisione cutanea, senza peraltro avere i vantaggi che la magnificazione offerta dall'endoscopio consente in termini di visualizzazione e dissezione delle strutture. Le tecniche che prevedono l'uso dell'endoscopio sarebbero quindi da preferire proprio per questo motivo. Da un punto di vista puramente didattico le differenti tecniche che utilizzano l'endoscopio possono essere suddivise in tecniche endoscopiche e tecniche video-assistite. Le tecniche endoscopiche si caratterizzano per il fatto che le dissezione viene realizzata completamente per via endoscopica. Questo comporta la necessità di insufflazione continua di CO2 o di sistemi meccanici esterni per mantenere lo spazio per la dissezione ed il posizionamento di trocars attraverso i quali l'ottica e gli strumenti endoscopici vengono inseriti. Oltre all'approccio cervicale, descritto dapprima da M. Gagner, sono state proposte, soprattutto da parte di autori giapponesi, altre tecniche, le quali prevedono un accesso toracico alto o addirittura mammario o ascellare, al fine di eliminare qualsiasi cicatrice a livello cervicale. Al di lá delle possibili complicanze specifiche delle tecniche endoscopiche legate alla insufflazione continua di CO2 (enfisema sottocutaneo, ipercarbia, acidosi metabolica), queste tecniche hanno un loro limite importante nella difficoltà che la dissezione puramente endoscopica comporta,

soprattutto se realizzata da accessi completamente differenti da quelli utilizzati nella chirurgia convenzionale (accessi ascellare, mammario, toracico). Ci sarebbe inoltre da chiedersi se l'ampia dissezione della parete toracica anteriore richiesta da queste ultime tecniche sia inquadrabile nell'ambito di una tecnica mini-invasiva. In effetti la volontà di evitare a tutti i costi cicatrici a livello cervicale da sola non giustifica l'ampia dissezione che queste tecniche richiedono, almeno a nostra parere e nella nostra realtà. Forse sono proprio questi limiti insiti nelle metodiche che hanno limitato la loro diffusione agli autori che le hanno proposte e che hanno determinato che le serie finora pubblicate siano costituite da un esiguo numero di pazienti.

Di contro la tiroidectomia video-assistita (VAT = video-assisted thyroidectomy), descritta per la prima volta nel 1999 [1], consiste in una tecnica totalmente gasless, che ripete tutti gli steps della chirurgia convenzionale ed in cui la telecamera è solamente un ausilio tecnico che consente di effettuare lo stesso intervento con una cicatrice più piccola.

INDICAZIONI - Un'accurata selezione dei pazienti gioca un ruolo fondamentale nel garantire il successo della VAT [2,5]. Il limite principale per questo tipo di intervento è rappresentato dalle dimensioni della formazione nodulare e dal volume della ghiandola. La presenza di esiti cicatriziali di pregressi interventi o irradiazione cervicale, nonché la presenza di fenomeni infiammatori, che rendono difficoltosa la dissezione anche in chirurgia convenzionale, costituiscono, ovviamente, un ostacolo per la chirurgia video-assistita della tiroide.

Di conseguenza i criteri di eligibilitá per la VAT sono i seguenti: 1) noduli di diametro massimo 35 mm; 2)

volume tiroideo stimato entro i limiti della norma o modicamente aumentato (20 ml); 3) assenza di pregressa chirurgia o irradiazione cervicale; 4) assenza di tiroidite.

Con l'aumentare dell'esperienza, queste indicazioni si sono progressivamente ampliate. Ed in effetti è possibile realizzare, dopo un adeguato training, VAT anche in caso di pregressa chirurgia cervicale controlaterale o in presenza di tiroidite, in presenza di una ghiandola con un volume stimato fino ai 30 ml. Formazioni nodulari tiroidee di piccole dimensioni con citologia dubbia o sospetta e noduli tossici, o pretossici, di piccole dimensioni sono tra le indicazioni migliori. Anche se i dati disponibili debbono essere convalidati da serie piú ampie e con un follow up piú lungo, riteniamo che pazienti con PTC a basso rischio di piccole dimensioni (T1), in assenza di un coinvolgimento linfonodale evidente prima dell'intervento, possano essere selezionati per la VAT. Da un punto di vista puramente teorico i pazienti con mutazione del gene RET per le forme familiari di carcinoma midollare della tiroide (FMTC, MEN IIA e MEN IIB), in assenza di evidenza di carcinoma midollare (calcitonina basale e stimolata nei limiti della norma), sono candidati ideali per un approccio video-assistito. In effetti, si tratta pazienti giovani con tiroidi di normali dimensioni, in assenza di patologia nodulare, che necessitano di un intervento di tiroidectomia totale. Tale tipo di indicazione, proposta anche da altri [5], deve essere comunque validata da un punto di vista oncologico da studi più ampi e follow up più lunghi.

TECNICA CHIRURGICA - La tecnica della VAT è stata descritta più dettagliatamente su altri testi [2]. Il paziente, in anestesia generale o in anestesia loco-

regionale (blocco cervicale superficiale), è posizionato in decubito supino, con il collo leggermente esteso, ma non iperesteso. Una piccola incisone orizzontale di 15-20 mm di diametro è realizzata centralmente a livello cervicale, tra cricoide ed incisura sternale. Dopo aver aperto il platisma, i muscoli pretiroidei vengono separati lungo la linea mediana, che viene aperta quanto piú possibile, in modo da consentire la successiva dissezione. Il lobo tiroideo dal lato coinvolto viene quindi separato con tecnica smussa dai muscoli pretiroidei. Due o tre piccoli retrattori convenzionali (tipo Farabeuf) vengono utilizzati per mantenere lo spazio operatorio, divaricando lateralmente i muscoli pretiroidei e medialmente il lobo tiroideo. A questo punto l'endoscopio (5-mm, 30º) e gli strumenti endoscopici vengono introdotti nella loggia tiroidea, attraverso l'incisione cutanea, senza l'utilizzo di alcun trocar. Per la dissezione vengono utilizzati strumenti dedicati di pochi mm di diametro, derivati da strumenti comunemente utilizzati in chirurgia ORL e chirurgia plastica (dissettore, forbici, spatola, spatola-aspiratore), e strumenti convenzionali. Per l'emostasi, dopo l'utilizzo all'inizio dell'esperienza di clips piccole, un notevole progresso è stato rappresentato dall'introduzione dal dissettore da 5-mm di diametro di 14 cm di lunghezza dell'ULTRACISION ® (Ethicon ENDO-SURGERY, Inc., Cincinnati, OH 45242-2839, USA). In alcuni casi, comunque, soprattutto in prossimità del nervo ricorrente è possibile, e talora opportuno, ricorrere a legature convenzionali. La magnificazione garantita dall'endoscopio consente una relativamente facile identificazione e dissezione delle strutture cervicali. Dopo aver sezionato la vena tiroidea media, se

presente, il lobo tiroideo viene retratto verso il basso, in modo da esporre i vasi del polo superiore, che vengono dissecati e sezionati. Durante questa fase dell'intervento è solitamente possibile identificare e quindi preservare la branca esterna del nervo laringeo superiore. A questo punto la trazione sul lobo tiroideo è diretta medialmente per procedere alla ricerca, identificazione e preparazione del nervo ricorrente e delle ghiandole paratiroidi. Il nervo ricorrente viene solitamente identificato nel punto di incrocio con l'arteria tiroidea inferiore e quindi preparato sotto visione endoscopica fino all'ingresso in laringe, liberandolo dal lobo tiroideo. Un altro punto di repere importante è rappresentato, come in chirurgia convenzionale, dal tubercolo di Zuckerkandl. Le ghiandole paratiroidi sono visualizzate in maniera relativamente facile, grazie alla magnificazione dell'endoscopio nelle loro sedi abituali e quindi preparate e liberate dal lobo tiroideo. Successivamente, dopo la rimozione dei divaricatori, il lobo tiroideo è estratto attraverso la piccola incisione cutanea, avendo cura di evitare eventuali lacerazioni che l'eccessiva trazione potrebbe determinare. Una eccessiva trazione potrebbe, inoltre, determinare anche uno stiramento del nervo ricorrente non ancora completamente liberato dal lobo tiroideo, e quindi deve essere evitata. Dopo avere estratto il lobo, la dissezione finale è proseguita sotto visione diretta, come in chirurgia convenzionale. Infatti, il legamento di Berry viene sezionato sotto visione diretta ed il lobo tiroideo completamente liberato dalla trachea. A questo punto l'intervento viene proseguito nel lato opposto in caso tiroidectomia totale, o viene sezionato l'istmo in caso di emitiroidectomia. Dopo avere controllato l'emostasi, la linea alba cervicale ed

il platisma vengono chiusi con punti staccati. Non viene solitamente posizionato alcun drenaggio in loggia tiroidea. Non è solitamente necessario lasciare in loggia tiroidea del materiale emostatico (Tabotamp, Ethicon INC., Sommerville, NJ, USA), anche se in alcuni casi selezionati può essere utile. La ferita cutanea viene solitamente chiusa con una sutura intradermica o con colla per cute (DermabondTM, Ethicon INC., Piscataway, NJ, USA).
Riassumendo, da un punto di vista didattico la VAT può essere suddivisa in tre fasi fondamentali. Una prima fase, eseguita con tecnica e strumenti convenzionali, nella quale viene preparato lo spazio operatorio. Nel corso della seconda fase, endoscopica, si procede alla dissezione del lobo tiroideo, con identificazione e preparazione dei nervi laringei e delle paratiroidi. La terza ed ultima fase è quella nella quale, dopo l'estrazione del lobo, l'intervento viene completato con tecnica convenzionale.

Questa tecnica è quella che ha incontrato il maggior numero di consensi. In alcuni lavori di recente pubblicazione è stato dimostrato che la VAT, nonostante le indicazioni ancora limitate, presenta vantaggi significativi rispetto alla chirurgia convenzionale, soprattutto in termini di diminuzione del discomfort postoperatorio e di risultato estetico [2,3].
I dati di studi multicentrici effettuati su ampie serie di pazienti hanno inoltre dimostrato che la tiroidectomia video-assistita rappresenta una metodica sicura e facilmente riproducibile con tassi di complicanze sovrapponibili se non minori rispetto alla chirurgia

convenzionale [4].
Nondimeno, in uno studio prospettico randomizzato recentemente pubblicato abbiamo dimostrato che, nonostante i dubbi e le perplessità teoriche espresse circa una manipolazione più “aggressiva” della tiroide in corso di VAT, se correttamente eseguita e con le giuste indicazioni, la tecnica non espone ad un rischio più alto di rottura della caspula tiroidea e di disseminazione di cellule tiroidee [3]. Inoltre, l'entità della manipolazione della ghiandola in corso di VAT e di chirurgia convenzionale, valutata attraverso i dosaggi perioperatori della tiroglobulina, non è risultata differire in maniera significativa.
Problematica ancora parzialmente aperta è quella concernente il trattamento della patologia maligna della tiroide. In effetti, al pari di altri autori, dopo un adeguato periodo di sviluppo, valutazione, validazione e standardizzazione della metodica, abbiamo proposto la VAT anche per il trattamento del carcinoma papillifero (PTC = Papillary Thyroid Carcinoma) “low risk”, di piccole dimensioni [2]. Anche se il follow up è ancora troppo breve per esprimere giudizi definitivi, i risultati della VAT in termini di completezza della “ablazione” chirurgica, valutata attraverso il dosaggio della tireoglobulina in ipotiroidismo (dopo sospensione della levotiroxina) ed il test di iodocaptazione (RAIU), sono sovrapponibili a quelli della chirurgia convenzionale. Possiamo quindi concludere che pur con indicazioni ancora limitate (circa il 15-20% dei pazienti con patologia tiroidea di pertinenza chirurgica), la VAT rappresenta una opzione validata e valida, talora preferibile alla chirurgia convenzionale.

CAPITOLO 17

EMITIROIDECTOMIA ENDOSCOPICA PER VIA LATERALE (ETLA)

Giuseppe IPPOLITO
Università degli Studi di Catania
Catania
✉ giuseppe_ippolito@yahoo.it

Filippo CALZOLARI
Azienda Ospedaliera " S. Maria"
Terni
✉ calzolari@chirurgia.it

La chirurgia endoscopica nella patologia tiroidea, descritta per la prima volta nel 1997 da C.S.G. Hüscher [1], trova il suo razionale nel concetto espresso da Heines [2] sugli spazi «potenziali», ossia degli spazi anatomici dove é possibile creare una «camera lavorativa» scegliendo opportuni piani di clivaggio. L'emitiroidectomia endoscopica per via laterale si pone affianco di altre tecniche endoscopiche e potrebbe rappresentare una valida alternativa alle procedure tradizionali in pazienti selezionati.

Tali criteri sono: 1) assenza di precedente chirurgia cervicale ; 2) assenza di lesioni nel lobo controlaterale; 3) nodulo tiroideo unico e del diametro massimo di 3 cm; 4) esame citologico in favore di una lesione follicolare senza atipie.

Il campo operatorio é preparato come in una procedura convenzionale per patologia tiroidea

(disenfezione, preparazione del campo operatorio).
L' intervento é eseguito in anestesia generale, paziente in posizione supina senza una eccessiva iperestensione del collo. L'equipe chirurgica é composta dall' operatore e un assistente, entrambi posizionati dal lato della lesione tiroidea, e dallo strumentista sul lato opposto. Il monitor é situato davanti l'operatore. Lo strumentario prevede 2 trocar da 2 mm per l' introduzione degli strumenti endoscopici da 2 mm (pinze, forbici, dissettore, spatola, cannula, elettrobisturi), un trocar da 10 mm per un'ottica di 10 mm/0° tipo STORZ, l'insufflatore di monossido di carbonio e l' Harmonic Scalpel o Ultracision manipolo da 45mm ETHICON-USA.
Un' incisione trasversale di 12 mm é praticata sul bordo anteriore del muscolo sternocleidomastoideo (SCM), all'altezza della cartilagine cricoidea. L'apertura dello spazio tra il margine anteriore dello SCM e quello laterale dei muscoli pretiroidei da accesso ad uno spazio «potenziale» che ha come limite nella dissezione il piano pre-vertebrale posteriormente, il muscolo omoioideo superiormente e la clavicola inferiormente. Vengono successivamente praticate 2 incisioni di 3 mm sulla linea del bordo anteriore del muscolo SCM 3-4 cm al di sotto e al di sopra della prima incisione e, sotto visione diretta, introdotti i trocar da 2 mm. Una borsa di tabacco fisserà il trocar da 10 mm utilizzato per l'introduzione dell'ottica e per l'insufflazione con CO_2 a bassa pressione (8-10 mmHg) che manterrà lo spazio operatorio durante la procedura. La dissezione del nervo ricorrente e delle paratiroidi e l' emostasi dei piccoli vasi viene eseguita con strumentazione endoscopica da 2 mm.
Al termine della fase endoscopica della procedura, il

lobo tiroideo é trattenuto solo dalle branche vascolari dei poli superiore ed inferiore e dall'istmo che, rimossi i trocar, vengono esteriorizzate dall'incisione principale e con l' ausilio dell Harmonic Scalpel viene realizzata l'emostasi maggiore e la sezione dell'istmo. Terminata la procedura viene controllata l'emostasi e suturati i piani quindi i margini cutanei vengono avvicinati con colla biologica o con sutura intradermica. Il tempo operatorio medio in mani esperte é di 70-80 minuti. Il paziente viene dimesso dopo 24 ore dall'intervento. In termini di risultati estetici e dolore post-operatorio, dati recentementi pubblicati depongono a favore delle procedure mini-invasive.

Non sono state registrate complicanze dovute all'utilizzo di monossido di carbonio in quanto l'insufflazione é mantenuta a pressioni basse. Le complicazioni specifiche della chirurgia tiroidea nelle procedure convenzionali o mini-invasive appaiono sovrapponibili. I costi sono ancora oggetto di dibattito, mancando ancora studi randomizzati a tal proposito. La learning-curve di questa tecnica, come delle altre tecniche mini-invasive, relega tali procedure nei Centri altamente specializzati per la cura delle patologie tiroidee di interesse chirurgico.

Tabella 17.1: Le tecniche endoscopiche per via cervicale

	VIDEOASSISTITE	ENDOSCOPICHE PURE
TIROIDE	MIVAT Minimal Invasive Video Assisted Thyroidectomy **MICCOLI, BELLANTONE**	ETLA Endoscopic Thyroidectomy In Lateral Approach **HÜSCHER, HENRY**
PARATI - ROIDE	MIVAP Minimal Invasive Video Assisted Parathyroidectomy **MICCOLI**	EPLA Endoscopic Parathyroidectomy In Lateral Approach **HENRY**

Tabella 17.2: Risultati estetici a 30 giorni

CAPITOLO 18

PERCORSO DIAGNOSTICO E FOLLOW-UP DEL NODULO TIROIDEO

Filippo CALZOLARI
Azienda Ospedaliera " S. Maria"
Terni
calzolari@chirurgia.it

Fausto CATENA
Università degli Studi di Bologna
Bologna
faustocatena@virgilio.it

Giuseppe IPPOLITO
Università degli Studi di Catania
Catania
giuseppe_ippolito@yahoo.it

I noduli tiroidei non costituiscono una urgenza diagnostica. La maggioranza dei noduli sono benigni e rappresentano la prima manifestazione di un gozzo multinodulare che si instaura negli anni o nei decenni.

Le osservazioni epidemiologiche mettono in evidenza l'importanza del problema. Una prevalenza di noduli palpabili variabile dal 4 al 7% nella popolazione adulta. Questa sale al 14,5% (16,8 nelle donne e 11% negli uomini) se si utilizzano tecniche ecografiche. Queste percentuali inoltre variano in funzione delle fasce di età prese in considerazioni complicando il quadro illustrato nel capitolo 2 dedicato

all'epidemiologia.
Le distribuzione approssimativa delle diagnosi vede una prevalenza dei noduli colloidi, cisti e tiroiditi in circa l'80% dei casi, delle neoplasie follicolari benigne dal 10 al 15% e dei cancri della tiroide nel 5 % dei casi.
Rimane importante la possibilità di riconoscere precocemente i cancri della tiroide per poter proporre al paziente un intervento chirurgico adeguato.
La storia clinica l'esame obiettivo rimangono fasi preliminari e fondamenti nella valutazione di un nodulo tiroideo e suggerire la presenza di un cancro tiroideo. Quando la citologia o la biologia non sia in grado di fornire argomenti sufficienti a favore di una benignità l'intervento chirurgico non può essere rinviato.
Le cause dei noduli tiroidei non sono note. Si sa che il ciclo di rinnovamento delle cellule tiroide è particolarmente lento (5-10 replicazioni durante la vita) e che il parenchima tiroideo ha una predisposizione naturale alla formazione di nodularità parenchimali. Oggi vengono incriminati i fattori di crescita epiteliali (EGF, TGFß, VEGF ...) oppure la dipendenza dal TSH. Si conoscono i fattori predisponenti:
1) Predisposizione familiare (senza aver riconosciuto ancora nessun gene responsabile di questa predisposizione);
2)Sesso femminile (senza aver riconoscito o associato una alterazione cromosomica od ormonale);
3) La gravidanza;
4) L'invecchiamento;
5) La carenza di iodio (che rende le cellule tiroidee più sensibili all'azione del TSH e mofica l'attività dei composti iodati intra-tissutali intervenendo quindi

sulla crescita tissutale);
Tecnica e ruolo ed al valore diagnostico/predittivo dell'ecografia, dell'agobiopsia e della scintigrafia nel follow-up sono descritti nei rispettivi capitoli.
Importanti contributi si avranno nel prossimi anni del processo decisionale dall'analisi dei citoaspirati con tecniche immunoistochimiche per l'analisi di markers della differenziazione (tireoglobulina, calcitonina, citocheratina 19, TPO, Galectine 3, CD 26 o DPPIV) o le tecniche di biologia molecolare per l'analisi delle mutazioni (RET/PTC, Pax 8/PPAR?) [si rimanda il lettore in particolare al capitolo 5].
L'utilizzo nel follow-up di Tireoglobulina e di Caltitonina è discusso in altre parti del manuale. In questo contesto è utile mettere in evidenza come la Tireoglobulina sia un marker della presenza di tessuto tiroideo e rimanga utile essenzialmente nel caso di monitoraggio delle neoplasie differenziate della tiroide. Mentre la Calcitonina dovrebbe essere richiesta nel caso di una familiarità per carcinoma midollare della tiroide o in familiarità per MEN [si rimanda ai capitoli 22 e 23].
Spinoso rimane anche il ruolo della “lobectomia diagnostica” [capitolo 14] per la corretta definizione di un adenoma follicolare che rimane “sospetto” alle indagini preoperatorie. Neanche un autorevole “Consensus Conference” potrebbe rispondere ai dubbi diagnostici e metodologici fino ad ora sollevati. Rimangono solo noti i fattori prognostici illustrati nelle tabelle 3.2 del capitolo 3 (Sospetto Clinico) e 6.1 (Sospetto Ecografico) del capitolo 6.
Di seguito proponiamo uno schema diagnostico-terapeutico “cost-effective” di un nodulo tiroideo isolato clinicamente evidenziabile come illustrato nel New England Journal of Medicine nell’Ottobre del

Tabella 18.1:percorso diagnostico "cost-effective" di un nodulo tiroideo clinicamente evidenziabile modificato da: Laszlo Hegedüs, The Thyroid Nodule, N Eng J Med 2004;351:1764-71

2004 [1].
Il “Giovane Chirurgo” potrebbe osservare come questo volume abbia evidenziato ed illustrato le numerose opzioni terapeutiche oggi disponibili, le problematiche connesse a trattamenti non chirurgici come pure quelle collegate ad una chirurgia parziale o totale della ghiandola tiroidea.
Potrebbe essere considerato insufficiente, il termine generico di “CHIRURGIA” presente nello schema appena esposto, ma rispecchia la realtà che si trova ad affrontare l’endocrinochirurgo moderno nello scegliere un trattamento adeguato.
Osserviamo, infine, come questi schemi dovranno includere nei prossimi anni indagini genetiche e molecolari (...probabilmente a scapito della spesa).
Concludiamo con l’augurio che le le nostre maggiori Società di Endocrinochirurgia forniscano delle Linee Guida su questo argomento individuando dei percorsi “cost-effective” compatibili con le risorse messe a disposizione dal nostro SSN.

CAPITOLO 19

SCREENING DEL NODULO TIROIDEO

Paola TAMAGNINI
Università degli Studi di Padova
Padova
paola.tamagnini@unipd.it

Giuseppe CAVALLARO
Università degli Studi di Roma " La Sapienza"
Roma
giuseppe.cavallaro@uniroma1.it

In generale, lo screening di una data patologia ha ragion d'essere quando:

- questa patologia costituisce un problema comune per l'elevata incidenza in una popolazione
- per mezzo di una diagnosi precoce (malattia in fase "preclinica", asintomatica), si possono ottenere risultati terapeutici significativamente migliori rispetto a quelli che si otterrebbero diagnosticando tale malattia nella fase "clinica", cioè quando ha già dato dei sintomi e segni specifici
- è possibile utilizzare una metodica diagnostica a basso costo, poco invasiva e facilmente ripetibile.

Normalmente la prima presentazione clinica del carcinoma della tiroide è il nodulo tiroideo,che però, essendo clinicamente evidenziabile nel 4% circa della popolazione (e tramite indagini ecografiche, nel 50%

circa della popolazione sopra i 60 anni), non sempre rappresenta la manifestazione clinica di un carcinoma, la cui incidenza annuale è di 4 casi ogni 100.000 persone.
La sopravvivenza globale per carcinoma differenziato della tiroide, in soggetti trattati chirurgicamente, si aggira intorno al 90%, abbassandosi in maniera drastica per il carcinoma midollare e il carcinoma anaplastico.
Esistono categorie a rischio aumentato di sviluppare neoplasie della tiroide, e cioè i soggetti sottoposti ad irradiazione del collo (soprattutto in età infantile), soggetti con anamnesi familiare di carcinoma della tiroide, e soggetti affetti da neoplasie endocrine multiple (per il carcinoma midollare).
Le metodiche di screening di cui siamo in possesso sono la palpazione del collo e l'ecografia, oltre al dosaggio della Calcitonina plasmatic nel carcinoma midollare (vedi cap. 23). In realtà la palpazione è molto discutibile come metodica di screening, in quanto è praticamente impossibile rilevare noduli tiroidei subcentimetrici, e comunque non permette di orientare circa la natura di un eventuale nodulo.
L'ecografia è pertanto l'unica metodica potenzialmente utilizzabile in questo caso, proprio perché ha un basso costo, non è dannosa per il paziente, è facilmente ripetibile, e in mani esperte fornisce molte indicazioni sulla natura della lesione eventualmente individuata.
I benefici di una diagnosi precoce del carcinoma della tiroide nella popolazione generale non sono ben definiti. In effetti la sopravvivenza a 5 anni dovrebbe risentire positivamente di una diagnosi in fase iniziale, anche se al momento non esistono studi controllati in merito. Comunque i tassi di sopravvivenza sono in

genere molto elevati, in particolare per i carcinomi differenziati.
Inoltre è probabile che non tutti i tumori identificati da un eventuale screening siano destinati a manifestarsi dal punto di vista clinico nel corso della vita del paziente.
Diverso è il discorso del carcinoma midollare (CMT), in cui esistono protocolli di screening per soggetti a rischio (familiarità, MEN), basati prevalentemente su uno studio ecografico e sul dosaggio della calcitonina plasmatica (vedi cap. 23).
Tra le Società americane che si sono interessate del problema, la American Cancer Society raccomanda l'esecuzione di palpazione del collo ogni 3 anni nelle persone di età compresa tra 20 e 40 anni, e ogni anno dopo i 40 anni; l'American Academy of Family Physicians raccomanda invece la palpazione periodica in tutti gli adulti con storia di irradiazione del collo. Invece altre Società, come la Canadian Task Force on the Periodic Health Examination ritiene che non vi sono elementi sufficienti per consigliare lo screening periodico delle neoplasie tiroidee.

In conclusione, al momento attuale, lo screening per il carcinoma della tiroide, eseguibile per mezzo di esami ecografici, sarebbe indicato solamente per soggetti sottoposti ad irradiazione del collo, in cui esiste un reale aumento di rischio per questa patologia. Tuttavia finora nessuno studio ha mai dimostrato un reale vantaggio, in termini di sopravvivenza, nei soggetti affetti da carcinoma tiroideo individuato in fase “preclinica”.

CAPITOLO 20

INDICAZIONI CHIRURGICHE NEL NODULO IPERFUNZIONANTE - MALATTIA DI PLUMMER

Marco BONIARDI
Ospedale S. Biagio di Chiaravalle
Monza
m.boniardi@libero.it

Durante i 35 anni di collaborazione con i fratelli Charles e William Mayo, chirurghi fondatori della Mayo Clinic di Rochester (Minnesota), Henry Plummer (1874-1936) (fig. 1)dedicò gran parte della attività di ricerca alle affezioni della tiroide.
A lui, endocrinologo ante litteram, si deve l'osservazione che la somministrazione di iodio prima dell'intervento chirurgico per ipertiroidismo bloccava la liberazione dell'ormone tiroideo ed evitava l'insorgenza della crisi tireotossica, che in quegli anni rappresentava una causa frequente di morte nell'immediato post-operatorio (1923). Fu una scoperta che aprì una nuova era per la chirurgia della tiroide, riducendo sensibilmente la mortalità e le complicanze della tiroidectomia.
Tuttavia il nome di Plummer è tuttora legato al riconoscimento che egli fece dieci anni prima(1913), nell'ambito dell'ipertiroidismo, di forme sostenute da noduli “tossici”isolati, ben distinte dalla classica forma di gozzo tossico diffuso con esoftalmo descritta da Graves.

Col termine di malattia o morbo di Plummer viene ancora oggi definito il quadro di ipertiroidismo sostenuto dalla presenza nel contesto di una tiroide normale di una singola nodularità in grado di produrre livelli di ormoni tiroidei superiori alla norma, in completa autonomia dal meccanismo di controllo a "feed-back" negativo esercitato dalla ipofisi.
Questa affezione trova come sinonimi anche i termini di "nodulo tossico autonomo" o di "adenoma tossico".
Il morbo di Plummer costituisce circa il 10% delle forme di ipertiroidismo.

PATOGENESI
E' stato recentemente dimostrato che alla presenza di un adenoma tossico può essere associata una mutazione del gene per i recettore del TSH, che si esprime con una attivazione continua del cAMP, responsabile a sua volta sia della iperincrezione dell'ormone tiroideo, sia della crescita del tessuto ghiandolare.
Sembra tuttavia che altri fattori, quali l'insulin-like growth factor (IGF-1), l'epidermal growth factor (EGF) ed il transforming growth factor (TGF-beta) siano implicati nella patogenesi della iperfunzione e della crescita tissutale. L'osservazione di una maggior incidenza del morbo di Plummer in aree geografiche di carenza iodica fa inoltre ritenere che anche il deficit di iodio nella dieta possa favorirne l'insorgenza.

QUADRO CLINICO
L'adenoma tossico autonomo è un 'affezione che può svilupparsi a qualsiasi età.
La malattia può decorrere inizialmente in modo del tutto asintomatico (ipertiroidismo subclinico):
in questi casi l'eccesso di ormoni tiroidei prodotti viene

compensato da una soppressione fino alla scomparsa del TSH, mantenendo così i valori ormonali ai limiti superiori della norma.
Valori di fT3 (triiodotiroinina libera) e di fT4 (tiroxina libera) normali si osservano più frequentemente nei pazienti giovani rispetto a quelli anziani..
Lo sviluppo di un quadro di ipertiroidismo conclamato (comparsa di tachicardia, insonnia, dimagramento, ansia, labilità emotiva, intolleranza al caldo, iperidrosi, irregolarità mestruale) nel nodulo tossico autonomo può richiedere molti anni, ed, in genere, si manifesta solo nelle lesioni di diametro superiore ai 2 cm.

DIAGNOSI
La diagnosi di morbo di Plummer si fonda prima di tutto sulla dimostrazione di una soppressione del TSH, con o senza un aumento della fT4 e della fT3.
La conferma della diagnosi si ottiene con la scintigrafia tiroidea che dimostra una concentrazione elettiva del radioiodio in corrispondenza del nodulo, con completa assenza di captazione nel tessuto tiroideo adiacente. (fig 2).
L'esame citologico con ago sottile (FNAB) non è strettamente necessario, in quanto queste lesioni sono raramente maligne.

TERAPIA
Nei soggetti giovani le lesioni di piccole dimensioni, responsabili di un ipertiroidismo subclinico, possono essere seguite nel tempo con controlli clinici ed ormonali annuali; nei pazienti anziani, al contrario, l'adenoma tossico, anche se asintomatico, necessita sempre di un trattamento ablativo, per gli effetti negativi dell'eccesso di ormoni tiroidei sul

metabolismo dell'osso e soprattutto per la possibile insorgenza di una fibrillazione atriale.

Il morbo di Plummer con nodulo di diametro superiore a 3 cm deve essere sempre trattato in modo radicale, indipendentemente dall'età del paziente o dal grado di tireotossicosi.
La terapia medica con tireostatici non può essere infatti sospesa, dal momento che nel morbo di Plummer, a differenza della malattia di Graves, la tireotossicosi non va incontro a remissione spontanea, né può essere protratta a lungo per gli effetti collaterali dei farmaci.
Risulta tuttavia necessaria per controllare inizialmente l'ipertiroidismo e condurre il paziente al trattamento definitivo in condizioni di eutiroidismo.

Le possibilità di trattamento ablativo sono rappresentate dalla chirurgia, dalla terapia radiometabolica (capitolo 7), e, in casi selezionati, dalla alcolizzazione del nodulo per via per cutanea (capitolo 11).

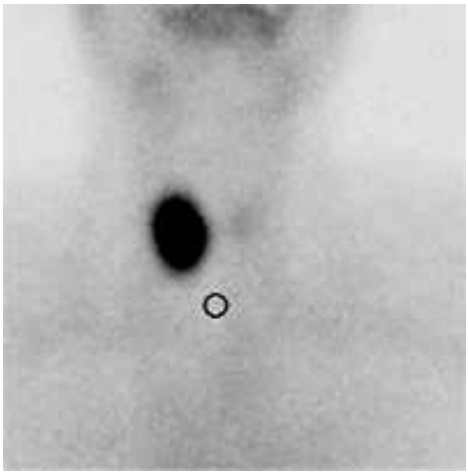
L'indicazione alla soluzione chirurgica viene indiscutibilmente posta nelle donne in stato gravidico o con programma di gravidanza a breve termine: Questo orientamento viene in genere esteso a tutte le giovani donne in età fertile, per limitare il più possibile la loro esposizione alle radiazioni.

Anche nelle lesioni di grosse dimensioni (diametro > 4 cm), indipendentemente dall'età o dal sesso del paziente, la chirurgia costituisce il trattamento elettivo.
Se il nodulo è voluminoso, infatti, oltre ai sintomi

relativi alla eccessiva liberazione di ormoni tiroidei si associano i disturbi meccanici (dispnea e sensazione di costrizione cervicale) dovuti alla azione di compressione esercitata dal nodulo sulla trachea.
L'intervento chirurgico è classicamente rappresentato dalla lobo-istmectomia extracapsulare. Il vantaggio maggiore offerto dalla chirurgia è quello di ottenere un risultato immediato e permanente, sia sulla iperfunzione che sulla sintomatologia compressiva.
La percentuale di complicanze è piuttosto contenuta (1 2%) ed è sostanzialmente legata alla disfonia post-operatoria conseguente ad una lesione del nervo ricorrente.
Anche l'ipotiroidismo, in assenza di una condizione di

FIGURA 20.1: Henry Plummer

FIGURA 20.2: Scintigrafia tiroidea in paziente affetta da morbo di Plummer. Accumulo del tracciante in corrispondenza del nodulo autonomo nel lobo destro



base di tiroidite cronica nell'emitiroide residua, è una evenienza piuttosto rara.
Lo svantaggio maggiore della opzione chirurgica è rappresentato dalla cicatrice: è questo il motivo principale della “resistenza” che spesso si osserva, soprattutto nelle giovani donne, ad accettare questo tipo di trattamento.
Oggi, tuttavia, la tecnica operatoria è molto più attenta all'aspetto cosmetico.
L'utilizzo di minicervicotomie, l'impiego di suture intradermiche, il ricorso, quando le dimensioni del nodulo lo consentano, alle tecniche videoassistite (capitoli 16 17) consentono oggi di ottenere, con tempi di degenza estremamente ridotti, dei risultati estetici del tutto apprezzabili.

CAPITOLO 21

NEOPLASIE FOLLICOLARI DELLA TIROIDE: PROBLEMI DI DIAGNOSI E TERAPIA

Mario DE FALCO
Seconda Università di Napoli
Napoli

Domenico PARMEGGIANI
Seconda Università di Napoli
Napoli
✉ d_parmeggiani@yahoo.it

La definizione della natura della patologia tiroidea, se benigna (85-90% dei casi) o maligna (10-15% dei casi), e dello stato funzionale della ghiandola si avvale degli ormai tradizionali standards bioumorali-ecografici e scintigrafici, nonché della citologia per agoaspirazione, secondo schemi e criteri ormai consolidati in protocolli diagnostico-terapeutici ampiamente accettati.

Successivamente all'inquadramento clinico ed anamnestico, sono indiscussi il ruolo e l'utilità sia dell'ecografia, integrata dagli studi Color-Doppler e Power-Doppler, che del FNAB, nel selezionare, tra i pazienti affetti da patologia nodulare, quelli da sottoporre ad intervento chirurgico, allo scopo di ridurre il numero di interventi inutili.

Restano invece un ***dilemma chirurgico*** l'inquadramento diagnostico ed il programma terapeutico dei noduli tiroidei definiti alla citologia come ***"proliferazione follicolare"*** *o* ***"neoplasia follicolare"***: aspirati con ago sottile caratterizzati da

ricca cellularità e contenenti numerose formazioni microfollicolari, in assenza di un diffuso fondo colloideo. Tale reperto incide nelle diverse casistiche secondo una percentuale che oscilla tra il 10-20% degli agoaspirati praticati per patologia nodulare della tiroide e può derivare da: aree di iperplasia in struma, adenomi microfollicolari, carcinomi follicolari ben differenziati[1-3].

Il maggiore limite diagnostico della citologia per agospirato tiroideo è, infatti, la sostanziale incapacità di distinguere tra lesioni benigne e maligne ben differenziate di tipo follicolare (adenomi follicolari tipici e atipici, carcinomi follicolari minimamente invasivi), appunto quei casi genericamente identificati con il termine di "lesione follicolare" ; in tali casi la mancanza di criteri citologici idonei alla diagnosi differenziale rende necessaria la rimozione chirurgica della lesione e l'analisi istologica del pezzo operatorio, che, sola, può accertare la presenza di aspetti di malignità (10-20% dei casi esaminati), rappresentati, per una neoplasia follicolare capsulata, dall'infiltrazione o superamento capsulare e dall'angioinvasività[4,5].

L'esame istologico intraoperatorio (FS) non è utile a dirimere i dubbi, dal momento che, in numerose esperienze, consente di diagnosticare correttamente la malignità della lesione in meno della metà dei casi individuati successivamente dall'esame istologico definitivo (alto numero di falsi negativi), mentre in quasi tutte le stesse esperienze non vi sono casi di falsi positivi. La sensibilità e la specificità della FS, come del resto in ogni circostanza, dipendono da un determinato numero di fattori che includono anche l'esperienza del patologo, il numero di sezioni esaminate, il tempo a disposizione [6,7], con un rapporto

inversamente proporzionale tra questi fattori ed il numero di falsi negativi [8].

Interessanti prospettive fornisce la scintigrafia con indicatori positivi (^{99m}TcSestaMIBI) sia in fase di diagnostica differenziale preoperatoria, sia in fase intraoperatoria, come guida alla tattica chirurgica. In una ns.recente esperienza [9], in fase preoperatoria, si è confermata l'utilità di tale tecnica di valutazione semiquantitativa e qualitativa nel differenziare certamente il gozzo colloideo-cistico dalle neoplasie tiroidee, migliorando quindi le informazioni già ricavate dalle tecniche ecografiche, e permettendo un approccio chirurgico più conservativo, laddove possibile (nodulo unico, con lobo controlaterale indenne). L'utilizzo di una dose tracciante di Sestamibi immediatamente preoperatoria e di una sonda per chirurgia radioguidata intraoperatoria, con i valori forniti dalle percentuali di captazione, hanno accentuato, nella nostra esperienza, l'entità del sospetto di carcinoma nelle nodularità risultate poi maligne, all'esame istologico, contribuendo quindi ad una migliore definizione della strategia chirurgica, mentre nell'ambito della patologia neoplastica benigna (adenomi microfollicolari), la metodica ha confermato i noti limiti, con necessità quindi dell'esame istologico definitivo per una diagnosi certa.

Se la necessità della rimozione chirurgica del nodulo sospetto raccoglie il consenso della totalità degli Autori, non tutti concordano, invece, sull'estensione della tiroidectomia, che, peraltro,come già detto, secondo la maggior parte degli Autori, non può essere decisa in base all'esame istologico estemporaneo.

Si creano quindi le condizioni per una scelta difficile, dettata da una serie di valutazioni, che portano alcuni

chirurghi a sostenere la tiroidectomia totale di principio per ogni forma di proliferazione follicolare, indipendentemente dalle condizioni del lobo controlaterale, mentre altri limitano l'intervento all'asportazione del lobo interessato dalla nodularità sospetta, secondo recenti esperienze anche con approcci chirurgici mini-invasivi[10], sempre, ovviamente, che il lobo controlaterale sia normale ecograficamente ed all'esplorazione intraoperatoria, demandando la radicalizzazione ad un secondo momento chirurgico in caso di malignità all'esame istologico definitivo.

Ambedue le scelte sono ovviamente criticabili; in considerazione della bassa probabilità che tale "proliferazione follicolare" sia espressione di una cancro istologicamente documentato (non superiore al 15-20%), appare eccessivo, secondo alcuni Autori il ricorso dalla tiroidectomia totale in caso di nodularità singole. D'altra parte, l'intervento in due tempi, auspicabile a breve distanza, sebbene in molte esperienze non comporti un aggravio di morbilità, è vissuto in modo stressante dal paziente e comporta un aumento dei costi per il prolungarsi della degenza.[11-14]

Ovviamente è meno importante il problema in caso di "neoplasia follicolare" inserita in gozzo multinodulare, dal momento che l'opzione chirurgica attuale per la patologia multinodulare rimane comunque la tiroidectomia totale, considerata "gold standard" per il trattamento della patologia benigna multinodulare, normofunzionante o tossica, oltre che per le neoplasie.

I sostenitori di una strategia in "due tempi" tra i motivi della loro scelta includono anche l'aumentato rischio di complicanze (lesione ricorrenziale, ipoparatiroidismo permanente), superiore rispetto all'intervento

monolaterale. Tuttavia sono numerosi i contribuiti in letteratura circa l'incidenza di complicanze dopo tiroidectomia totale in pratica sovrapponibile, in mani esperte, alla chirurgia monolaterale; inoltre, in campo neoplastico, è indubbia la superiorità terapeutica della tiroidectomia totale, alla luce delle caratteristiche di alcuni tipi di cancro (multifocalità e bilateralità, soprattutto per il carcinoma papillifero), della possibilità di praticare un corretto follow-up in assenza di tessuto tiroideo captante (possibilità di praticare scintigrafia total-body, ruolo della Tireoglobulina come marker tissutale), delle possibilità terapeutiche offerte dalla radioiodoterapia ablativa con minori dosi di ^{131}I e di adeguato trattamento in caso di metastasi, infine dei non trascurabili rischi, in molte casistiche, associati al reintervento[15-17]. Tutto ciò si tradurrebbe in una migliore prognosi a lungo termine.

La Tiroidectomia totale dovrebbe quindi considerarsi come il trattamento chirurgico di scelta e sarebbe, pertanto, auspicabile la “centralizzazione” del trattamento di tali neoplasie in centri chirurgici in grado di contenere i tassi di complicanze permanenti inferiori all'1-2%.

Tuttavia, attualmente, è dibattuta, soprattutto nei paesi anglosassoni, la possibilità di interventi resettivi più limitati (loboistmectomia), meno gravati da sequele postoperatorie in caso di tumori follicolari in fase T1 (neoplasie ben differenziate, senza invasione capsulare, di dimensioni uguali od inferiori al centimetro). Tale opzione andrebbe considerata in quei pazienti, già trattati chirurgicamente per patologia benigna ed in cui l'esame istologico definitivo evidenzia un cancro follicolare della tiroide, a seguito di opportuna valutazione di criteri

prognostici favorevoli (dimensioni inferiori al centimetro, sesso femminile, età < ai 45 anni, assenza di invasione capsulare); solo in questi casi una loboistmectomia correttamente eseguita può essere considerata sufficiente, unitamente ad un'adeguata terapia soppressiva, rinviando, invece, alla totalizzazione, tutti gli altri casi.

In conclusione, resta di incerta definizione il programma diagnostico-terapeutico dei noduli definiti al FNAB come “neoplasie follicolari”, soprattutto per quanto concerne i riflessi terapeutici circa l'estensione della tiroidectomia.

E' quindi auspicabile che si possa giungere attraverso altri studi, soprattutto di biologia e genetica molecolare, alla possibilità di individuare nuovi parametri strumentali , biochimici e genetici, capaci di identificare nel preoperatorio quei pazienti, a maggior rischio di cancro in cui sia realmente indicato l'intervento chirurgico, evitando quindi l'overtreatment presente nelle diverse casistiche in relazione a tale patologia. In tali pazienti la diagnosi certa resterà nel frattempo affidata all'esame istologico definitivo del pezzo operatorio.

CAPITOLO 22

IL CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE (CMT)

Maurizio IACOBONE
Università degli Studi di Padova
Padova
maurizio.iacobone@unipd.it

Paola TAMAGNINI
Università degli Studi di Padova
Padova
paola.tamagnini@unipd.it

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) costituisce circa il 5-10% di tutte le neoplasie maligne della tiroide. Origina dalle cellule parafollicolari o cellule C, deputate alla sintesi della *calcitonina*.
Se ne riconosce una **forma sporadica** (70%) e una **forma familiare** (30%) a trasmissione autosomica dominante, in cui il CMT può presentarsi isolato (FCMT)o associato ad altre neoplasie endocrine (MEN 2A eB)).
Le forme familiari. insorgono generalmente più precocemente (I°-III° decade di vita); le forme sporadiche insorgono in età più avanzata.
Il dosaggio della calcitoninemia rappresenta il marker più sensibile e specifico per la diagnosi e per il follow-up.

ANATOMIA PATOLOGICA

Le forme ereditarie sono più frequentemente multicentriche, bilaterali; ed associate a iperplasia delle cellule “C” che ha significato di lesione

preneoplastica. Le forme sporadiche sono unifocali e non si associano a iperplasia. Il CMT è un tumore precocemente linfofilo. La diffusione linfatica regionale colpisce i linfonodi del comparto centrale del collo e laterocervicali. In stadi avanzati di malattia le metastasi si localizzano con maggiore frequenza a livello epatico, polmonare e osseo.

SINTOMATOLOGIA E DIAGNOSI

Il CMT clinicamente sintomatico si manifesta come un nodulo tiroideo isolato, di consistenza dura, con eventuali linfoadenopatie laterocervicali. Nelle forme più avanzate possono essere presenti segni di invasione locoregionale (disfonia, disfagia, stridore inspiratorio). Flush o diarrea sono secondari ad elevati valori di calcitonina e metastasi sistemiche.

La diagnosi di CMT si avvale, oltre che delle comuni tecniche di indagine per il nodulo tiroideo (ecografia e agoaspirato), che sono altamente diagnostiche solo nelle forme clinicamente evidenziabili, soprattutto del dosaggio basale della calcitonina, che permette invece di individuare in fase precocissima anche microcarcinomi. Il dosaggio della calcitonina rappresenta quindi è la metodica di screening più efficace. In casi dubbi può essere utile il ricorso al dosaggio della calcitonina dopo test di stimolo con pentagastrina.

Nelle forme familiari la mutazione del gene RET permette di diagnosticare i soggetti a rischio ancora in fase preclinica. E' possibile prevedere la tipologia della presentazione clinica a secondo del tipo di mutazione.

TERAPIA

Il trattamento chirurgico deve essere preceduto da

indagini finalizzate alla ricerca di metastasi e al riconoscimento di concomitanti elementi di una sindrome MEN (soprattutto feocromocitoma).
E indicata l'esecuzione di
- ecografia cervicale ed eventuale FNAC,
- nel sospetto di malattia metastatica TC o RMN total body; eventualmente laparoscopia diagnostica per la ricerca delle metastasi epatiche e scintigrafia ossea.
-dosaggi di catecolamine e metanefrine urinarie o plasmatiche eventualmente integrate con scintigrafia surrenalica MIBG.
Di fronte a metastasi a distanza la chirurgia della lesione primitiva diventa palliativa; essa è utile soltanto in presenza di sintomi locali da infiltrazione esofagotracheale.
In caso di CMT familiare associato a feocromocitoma, l'esecuzione della surrenectomia deve obbligatoriamente precedere l'intervento a livello cervicale, eventualmente anche durante la stessa seduta operatoria.
Il trattamento chirurgico di minima del CMT prevede la tiroidectomia totale con linfectomia del comparto centrale del collo. La linfectomia laterocervicale mono o bilaterale può essere eseguita nella stessa seduta nel caso in cui vi sia evidenza preoperatoria o intraoperatoria di localizzazioni linfonodali metastatiche e in caso di CMT di volume superiore a un centimetro. Essa può essere praticata anche in un secondo momento dopo trattamento di minima nel caso in cui lo stesso non abbia comportato la normalizzazione della calcitonina basale e dopo stimolo pentagastrinico (guarigione biochimica). La linfectomia laterocervicale deve essere bilaterale nelle forme familiari; può anche essere monolaterale nelle forme sporadiche.

La chirurgia resta il presidio terapeutico fondamentale in quanto il CMT non risponde alla terapia radioiodometabolica ed i protocolli radio-chemioterapici attualmente disponibili sono di efficacia limitata.

FOLLOW-UP E RISULTATI

Il follow-up postoperatorio prevede il periodico dosaggio della calcitoninemia, che se patologica pone l'indicazione alla ristadiazione (TAC total body, studio scintigrafico con 111-In penteotride (octreotide) o MIBI, e laparoscopia diagnostica).

La mancata negativizzazione postoperatoria della calcitonina dopo stimolo pentagastrinico indica persistenza di malattia. Infatti la calcitoninemia è il fattore prognostico di sopravvivenza a lungo termine più importante (sopravvivenza a 10 anni: 90% in caso di indomabilità della Calcitoninemia basale e dopo pentagastrina. L'ipercalcitoninemia postoperatoria indicala persistenza o recidiva di malattia; in tal caso ulteriori reinterventi sono raramente indicati a causa dell'elevata morbilità e degli scarsi benefici ottenibili sia sul piano clinico che di riduzione biochimica della calcitonina.

Tabella 22.1 Il carcinoma midollare della tiroide - schema riassuntivo

	CMT SPORADICO	**CMT in MEN2A**
Incidenza	70%	20%
Rapporto F:M	>1	=1
Età di insorgenza	>45 anni	20-30 anni
Caratteri anatomopatologici	Lesione unifocale Assenza di Iperplasia cellule C	Lesioni multifocali e bilaterali Presenza di Iperplasia cellule C
Patologia associata	-	Feocromocitoma Iperparatiroidismo I
Alterazione genetica	Mutazioni somatiche del RET	Mutazioni germinali del RET (esoni 10, 11)
Trattamento Chirurgico	Tiroidectomia Totale + Linfectomia Centrale + Linfectomia laterocervicale mono o bilaterale	Tiroidectomia Totale + Linfectomia Centrale + Linfectomia laterocervicale bilaterale
Trattamento Profilattico	NO	Tiroidectomia Totale (<6-10 anni)

CMT in MEN2B	CMT FAMILIARE ISOLATO
5%	5%
=1	=1
1-10 anni	variabile
Lesioni multifocali e bilaterali Presenza di Iperplasia cellule C	Lesioni multifocali e bilaterali Presenza di Iperplasia cellule C
Feocromocitoma	-
Mutazioni germinali del RET (esoni 16)	Mutazioni germinali del RET (esoni 10, 11, 13,14)
Tiroidectomia Totale + Linfectomia Centrale + Linfectomia laterocervicale bilaterale	Tiroidectomia Totale + Linfectomia Centrale + Linfectomia laterocervicale bilaterale
Tiroidectomia Totale (<1 anno)	Tiroidectomia Totale (età variabile in rapporto alla mutazione)

CAPITOLO 23

LE NEOPLASIE ENDOCRINE MULTIPLE (MEN)

Maurizio IACOBONE
Università degli Studi di Padova
Padova
maurizio.iacobone@unipd.it

Paola TAMAGNINI
Università degli Studi di Padova
Padova
paola.tamagnini@unipd.it

Le sindromi MEN sono situazioni caratterizzate dallo sviluppo di lesioni iperplastiche, adenomatose o adenocarcinomatose in due o più ghiandole endocrine contemporaneamente o in tempi successivi.
Sono trasmesse come quadro ereditario autosomico dominante, ad elevata ed espressività variabile. Possono essere classificate in 3 sindromi principali in base alla associazione delle varie neoplasie, sebbene siano possibili anche forme miste:

MEN tipo 1 o sindrome di Wermer
MEN tipo 2a o sindrome di Sipple o MEN tipo II
MEN tipo 2b

MEN 1

I componenti maggiori di questa sindrome sono:
IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO
ADENOMI IPOFISARI
NEOPLASIE DEL PANCREAS ENDOCRINO

Il gene mutato nella MEN 1 è situato nel braccio lungo del cromosoma 11 e codifica per una proteina nota come menina.
L'iperparatiroidismo primitivo costituisce la più frequente manifestazione clinica e colpisce oltre il 90% dei pazienti. Generalmente è dovuto ad iperplasia paratiroidea multighiandolare.
Clinicamente si possono rilevare tutti i sintomi tipici dell'IPT: urolitiasi, alterazioni ossee, dispepsia, astenia, disturbi mentali.
Le neoplasie del pancreas endocrino costituiscono la seconda manifestazione clinica per frequenza (60-80% dei pazienti). Tra esse le più frequenti sono: i gastrinomi, gli insulinomi e i VIPomi.
Le manifestazioni cliniche sono rappresentate da una grave malattia ulcerosa secondaria ad un gastrinoma o da una sindrome ipoglicemica da insulinoma.
Gli adenomi ipofisari (20-50%) si manifestano clinicamente attraverso sintomi da compressione intracranica (cefalea e disturbi visivi) o più frequntemten con sintomi da ipersecrezione ormonale (acromegalia, M. di Cushing, iperprolattinemia).
Possono inoltre essere associate altre neoplasie (Carcinoma del corticosurrene, Carcinoidi timici, Carcinomi differenziati della tiroide)

MEN 2a
E' caratterizzata dall'associazione di:
CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE
IPERPARATIROIDISMO PRIMITIVO
FEOCROMOCITOMA

Questa sindrome è legata ad una mutazione

puntiforme del RET-proto-oncogene, localizzato nella regione centromerica del braccio lungo del cromosoma 10 e 1
Il carcinoma midollare della tiroide è la componente costante ed è anche la prima ad insorgere.
Il feocromocitoma colpisce circa il 20-60 % dei pazienti; può essere bilaterale e multifocale. L'iperproduzione di catecolamine causa sintomi tipici della malattia: ipertensione, palpitazioni, sudorazione, cefalea, etc.
L'iperparatiroidismo primitivo (10-30%) può essere dovuto sia ad iperplasia multighiandolare che adenoma singolo.

MEN 2b
E' caratterizzata dall'associazione di:
CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE
FEOCROMOCITOMA
HABITUS MARFANOIDE
NEURINOMI MUCOSI MULTIPLI

La mutazione responsabile è localizzata sull'esone 16 del RET-proto-oncogene.
Il carcinoma midollare della tiroide è la più frequente delle manifestazioni (100% dei pazienti); ha insorgenza precocissima (talvolta entro il primo anno di età).
L'habitus marfanoide è descritto nell'80 94% dei pazienti che presentano: alta statura con estremità di lunghezza eccessiva rispetto al tronco e scarso sviluppo muscolare, pectus escavatum, cifo-scoliosi, aumento della lassità legamentaria articolari.
I neuromi mucosi multipli colpiscono soprattutto il canale alimentare.

DIAGNOSI

La diagnosi di MEN può essere sospettata per la associazione di almeno due neoplasie caratteristiche oppure in presenza di una famiglia nella quale si siano manifestate, in soggetti diversi, singole componenti tipiche della sindrome. La diagnosi può essere confermata dal test genetico, che permette di effettuare una terapia profilattica. Lo screening biochimico identificano le manifestazioni di ciascun tumore secernente.

Tabella 23.1: tabella riassuntiva

	MEN 1	MEN 2a	MEN 2b
COMPONENTI MAGGIORI	1. Iperparatiroidismo primitivo (100%) 2. Adenomi ipofisari (20-50%) 3. Neoplasie del pancreas endocrino (60 – 80%)	1. Carcinoma midollare della tiroide (100%) 2. Feocromocitoma (20 – 80%) 3. Iperparatiroidismo primitivo (10-30%)	1. Carcinoma midollare della tiroide (100%) 2. Feocromocitoma (20-60%) 3. Habitus marfanoide (80-90%) 4. Neuromi mucosi multipli
ETA' DI INSORGENZA	20 – 40 anni	20 – 40 anni	1 – 10 anni
CLINICA	1. Urolitiasi, alterazioni ossee, astenia, dispepsia 2. Cefalea, disturbi visivi, amenorrea, galattorrea, M. di Cushing 3. Mal. ulcerosa, ipoglicemia	1. Nodulo tiroideo 2. Ipertensione, palpitazioni, sudorazione, cefalea 3. Urolitiasi, alterazioni ossee, astenia, , dispepsia	1. Nodulo tiroideo 2. Ipertensione, palpitazioni, sudorazione, cefalea 3. Alta statura, cifoscoliosi 4. Lingua a lampone
DIAGNOSI	**Diagnosi genetica**: menina (cromosoma 11) **Diagnosi biochimica**: Ca, P, PTH, Calciuria 24h, Glicemia, Insulinemia, PRL, GH, ACTH, TSH, Gastrinemia basale e dopo stimolo, C – peptide **Diagnosi strumentale**: Ecografia collo (paratiroidi), Scintigrafia MIBI (paratiroidi) TC, RMN (ipofisi, addome) Octreoscan (pancreas) Ecoendoscopia pancreatica	**Diagnosi genetica**: RET, cromosoma 10 esone 10, 11 **Diagnosi biochimica**: PTH, Ca, Calcitonina basale e dopo stimolo, Catecolamine e Metanefrine urinarie delle 24h **Diagnosi strumentale**: Agoaspirato tiroideo Ecotomografia del collo e dell'addome, TC e RMN collo e addome, Scintigrafia MIBG (surrene)	**Diagnosi genetica**: RET, cromosoma 10 esone 16 codone 918 **Diagnosi biochimica e strumentale**: vedi MEN 2a
TERAPIA	**Terapia medica**: bromocriptina, inibitori di pompa protonica **Terapia profilattica chirurgica**: NO	**Terapia medica** (preparazione dell'intervento): alfa bloccanti, beta bloccanti, Ca antagonisti **Terapia profilattica chirurgica**: Tiroidectomia totale (< 6 – 10 aa)	**Terapia medica** (preparazione dell'intervento): vedi MEN 2a **Terapia profilattica chirurgica**: Tiroidectomia totale (< 1 anno)

CAPITOLO 24

IL CONSENSO INFORMATO IN ENDOCRINO-CHIRURGIA

Fabio DE GIORGIO
Università degli Studi di ...
P...
✉ fdegiorgio@tiscali.it

Andrea POLISTENA
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Roma
✉ apolis74@yahoo.it

Giuseppe CAVALLARO
Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Roma
✉ giuseppe.cavallaro@uniroma1.it

Il consenso informato costituisce un elemento fondamentale della attuale pratica clinica ed è documento ufficiale a dimostrazione dell'avvenuto accordo consensuale tra Medico e Paziente prima di qualunque atto diagnostico e terapeutico.
L'atmosfera generale che interessa ormai da molti anni il mondo medico, sempre più disturbato da vicende di natura medico legale che solo raramente nel grande numero di cause di responsabilità professionale avviate, trovano fondamento in una colpevolezza degli operatori sanitari, ha visto rivalutato il ruolo del consenso informato scritto che viene ormai visto, quando correttamente raccolto,

come un saldo appiglio cui ancorarsi in tutte quelle situazioni nelle quali l'esito di un percorso diagnostico terapeutico per ragioni varie, specie se non dipendenti da una responsabilità penale del medico, finisca per configurare un contenzioso medico-legale.
Accanto ad un utilizzo asettico e apparentemente cinico ed opportunistico del consenso, come formula con la quale il medico sembra scaricarsi agli occhi del paziente della responsabilità di qualunque complicanza anche mortale possa scaturire dal suo operato, questo in realtà costituisce un momento fondamentale nel quale rafforzare e sancire il rapporto di fiducia iniziato con il ricovero presso quella struttura nelle mani di quegli specifici operatori sanitari.
I tempi sono profondamente mutati da quando il "povero paziente" giungeva in ospedale armato di infinita fiducia nei confronti del professore o del dottore le cui decisioni erano comunque giuste anche perchè incomprensibili sarebbe risultato qualunque difficile termine medico usato per definire malattie, trattamenti e complicanze. Anche per coloro i quali, per diversa estrazione socio-culturale, potevano essere in grado di comprendere a pieno le problematiche mediche che li interessavano, comunque la scelta del medico, non era in quanto tale contestabile.
Oggi una diversa concezione della propria autonomia decisionale e ovviamente una maggiore cultura medica di base in tutti i livelli socio-culturali permette a chiunque di essere edotto del proprio stato clinico e di essere chiamato a condividere con il medico qualunque decisione, che al di fuori di uno stato di necessità, interessi la propria salute. Per il medico il consenso informato costituisce, oltre che un utile strumento per rendere irreprensibile la procedura di

assistenza clinica al Paziente, un momento di condivisione dello stato morboso con il Paziente e quindi un momento di grande rispetto per il suo stato e per tutta quella sfera personale di paure, preoccupazioni pratiche e anche solo semplici curiosità che inevitabilmente si presentano prima di affrontare un qualunque atto medico, tanto più prima di procedure rischiose anche per la vita.
Il consenso a qualunque procedura medica diagnostica o terapeutica deve essere personale, volontario informato, attuale. La personalità del consenso prevede che sia solo il Paziente se maggiorenne ad avere piena facoltà di decidere in merito alle proposte di atti medici. La pratica ormai desueta di ricevere il consenso dai familiari del paziente, è priva di alcun fondamento giuridico e potrebbe teoricamente porre in notevoli difficoltà, qualora subentrino problematiche personali del Paziente che potrebbero peraltro configurarsi nel grave reato della violazione della privacy e del segreto professionale. La minore età, l'interdizione sancita per disposizione di un magistrato o lo stato di necessità, che in seguito analizzeremo, sono specifiche eccezioni riconosciute alla personalità del consenso. Non è accettabile alcuna forma di coercizione nella raccolta del consenso, questo deve essere frutto di una libera valutazione da parte del Paziente che liberamente accetta quanto proposto dal medico in scienza e coscienza. Per una libera accettazione è necessario che il consenso segua una adeguata informazione, che ne rappresenta il cardine fondamentale. Chiara, dettagliata e semplificata rispetto al livello culturale del Paziente deve essere la spiegazione dello stato morboso di cui questo è portatore, di quelli che sono i propositi dell'atto medico

per il quale viene richiesto il consenso, i dettagli tecnici generali della procedura e le principali complicanze che potrebbero teoricamente presentarsi a seguito della procedura stessa. Buon senso e misura vanno dimostrate dal Medico al momento dell'informazione, specie per quanto concerne la descrizione delle complicanze. Queste sono spesso tali da preoccupare anche seriamente il Paziente, va allora spiegato che esse sono solo teoricamente possibili (con indicazione statistica generale delle varie condizioni) e che la accettazione della procedura diagnostico-terapeutica va serenamente accompagnata dalla accettazione delle suddette possibili complicazioni, specificando che il Paziente rimane tuttavia in un ambiente protetto nel quale, qualunque evento si verifichi rispetto ad un normale decorso, esso verrà riconosciuto e trattato nel miglior modo e il più rapidamente possibile per contenere entro limiti accettabili di rischio, la scelta di affrontare procedure anche complesse e non scevre da pericoli.

Il consenso deve inoltre essere anche attuale, nel senso che esso va fornito in corrispondenza della procedura mai molto in anticipo, parimenti il consenso può essere abrogato in qualunque momento fino all'inizio della procedura stessa, confermando il suo valore di piena e completa autonomia e volontarietà.

Come detto soggetti minorenni o interdetti per ragioni varie non hanno facoltà di esprimere il consenso in prima persona, per essi quindi rispettivamente i genitori e i tutori riconosciuti hanno piena autorità di esprimere il consenso.

Situazione a parte è quella che si configura come “stato di necessità”. Questa è una condizione di incapacità temporanea del Paziente normalmente

competente di esprimere il proprio consenso ad un atto medico, generalmente urgente con spesso imminente rischio di vita, perché per esempio sussiste uno stato di alterata coscienza. In tale situazione il Medico è chiamato in prima persona a scegliere per il Paziente portando a termine senza specifica sua autorizzazione, tutte quelle procedure che vengono in scienza e coscienza ritenute utili, se non indispensabili a preservare il Paziente da un rischio inerente il suo stato di salute. Questo corrisponde ad un consenso presunto che il Paziente avrebbe comunque dato qualora a rischio per la vita in virtù di un comune e normale spirito di autoconservazione.

Ricordiamo infine che, in ambito penale, negli ultimi anni ci sono state diverse sentenze della Corte di Cassazione, spesso difformi tra di loro, in tema di consenso al trattamento medico-chirurgico.

Nelle sentenze n. 1572/01 e n. 731/01 si afferma che in mancanza di consenso, indipendentemente dall'esito fausto od infausto dell'intervento chirurgico, verrebbe lesa la sfera della libertà fisica e morale del paziente, potendosi pertanto configurare i reati di cui agli artt. 605 (sequestro di persona), 610 (violenza privata), 613 (stato di incapacità procurato mediante violenza) e 582 (lesioni personali dolose) del Codice Penale.

Con la sentenza n. 585/01 si è inteso dare una minore rilevanza al ruolo del consenso, in quanto la Suprema Corte ha sostenuto che trattasi di un elemento le cui finalità sono diverse rispetto a quella di legittimare interventi lesivi dell'integrità del paziente.

La sentenza n. 528/02 ha ulteriormente rinforzato il concetto del limite costituzionale all'attività medica, affermando che l'azione del medico-chirurgo, “ove correttamente svolta, è esente da connotazioni di

antigiuridicità anche quando abbia un esito infausto"; e ancora, il medico non può "essere chiamato a rispondere dei danni cagionati alla vita o all'integrità fisica e/o psichica dal malato da lui operato a regola d'arte": per questi motivi "…anche senza fare ricorso a specifiche cause di liceità codificate, [bisogna] escludere comunque ogni responsabilità penale dell'imputato, cui sia stato addebitato il fallimento della sua opera".

Il principale limite posto all'intervento medico o chirurgico è oggi identificato nel dissenso espresso dal paziente; infatti per utilizzare le parole della Cassazione (585/2001) "… Al di fuori di … situazioni di pericolo l'esplicito dissenso del paziente rende l'atto, asseritamente terapeutico, un'indebita violazione non solo della libertà di autodeterminazione del paziente ma anche della sua integrità con conseguente applicazione delle ordinarie regole penali".

Questa chiara delimitazione viene ulteriormente affermata nella Sentenza n. 528/02 ove si ribadisce che "Sono da condividersi, sul punto, le considerazioni svolte da questa stessa corte nella sentenza n.731 del 27-3-2001, secondo cui il medico non può "manomettere" l'integrità fisica del paziente, quale si presenta attualmente, quando questi abbia espresso il suo dissenso …"L'endocrino-chirurgia, come tutte le discipline chirurgiche riconosce nel consenso informato un fondamentale elemento teso a garantire la trasparenza formale e sostanziale di un trattamento gravato di per sé da maggiori possibili complicanze di un atto medico, non chirurgico ordinario.

Il consenso come detto dovrà prevedere un riferimento chiaro alla condizione morbosa di partenza e agli obiettivi proposti dal trattamento

pianificato, insieme ad una chiara spiegazione generale dell'intervento programmato con note di tecnica chirurgica. Le complicanze andranno indicate come generali locali (emorragia intra e postoperatoria, infezione della ferita chirurgica, ematoma, sieroma, cheloide o cicatrice ipertrofica) e sistemiche (shock emorragico, sepsi, complicanze cardio-respiratorie), come anche specificamente legate all'organo operato e alla tecnica chirurgica utilizzata. In merito alla chirurgia tiroidea queste ultime si configurano specificamente come lesione del nervo ricorrente, che determina possibile grave insufficienza respiratoria post-operatoria con paralisi in adduzione delle corde vocali e con residui deficit della fonazione. Tale evento può configurarsi come severa emergenza al momento dell'estubazione del Paziente che se non prontamente riconvertita può richiedere in casi selezionati un intervento di tracheostomia temporanea, del cui rischio il Paziente va chiaramente informato. Parimenti la contiguità tra la ghiandola tiroide e le ghiandole paratiroidi, può comportare o la loro asportazione accidentale, come anche la loro devascolarizzazione o disfunzione transitoria con conseguente instaurarsi di grave ipocalcemia, con possibili quadri clinici di tetania.

Inoltre va informato il Paziente che l'intervento di tiroidectomia prevede l'asportazione in toto della ghiandola e quindi l'instaurarsi di un ipotiroidismo grave non reversibile che necessita di terapia sostitutiva perenne, che deve essere accettata a priori dal Paziente.

Dalla esperienza raccolta da un gruppo di chirurghi dedicati all'endocrino-chirurgia ed in particolare alla cura dell'ampio spettro di patologie tiroidee mediante intervento di tiroidectomia, è nata il progetto di

definire una linea comune nella pratica del consenso informato specifico per intervento chirurgico.
L'esperienza comune infatti, supportata dalla revisione di importanti casistiche personali, ha permesso di evidenziare quelli che a nostro giudizio risultano i punti di maggior interesse per le possibili complicanze dopo tiroidectomia. La conoscenza della specifica tipologia di paziente e delle molteplici modalità con cui disturbi anche lievi sono riconducibili a lesioni iatrogene intraoperatorie, ha permesso di tracciare un chiaro e dettagliato panorama di tutti i disturbi che possono presentarsi dopo chirurgia tiroidea.
Il seguente modulo di consenso informato per intervento di tiroidectomia, proposto dal Club delle Unità di Endocrino-Chirurgia, si prefigge pertanto di essere un modello sperimentale di consenso organo-patologia specifico da eventualmente adottare, dopo adeguata verifica, soprattutto nelle unità chirurgiche dedicate alla endocrinologia ove massima specializzazione viene richiesta anche nelle procedure mediche di supporto all'atto chirurgico incluso il consenso informato.

Tabella 24.1: Esempio di Modulo di Informazione e Consenso Informato

Io sottoscritto/a…….…… dichiaro di essere stato/a informato/a, sia durante la prima visita che al momento del ricovero, in modo chiaro e a me comprensibile dal Dr ……..che per la patologia riscontratami di

Di quanto propostomi mi sono stati chiaramente spiegati gli obiettivi, i benefici (anche in rapporto a terapie alternative), gli eventuali rischi e/o menomazioni prevedibili.
Mi è stato spiegato che, se intraoperatoriamente verrà confermato il reperto ecografico e/o scintigrafico, l'intervento previsto consisterà nell'asportazione totale o sub totale (se possibile e/o necessario) della tiroide.

Sono stato/a informato/a che questo intervento può comportare:

La lesione provvisoria o definitiva dei nervi laringei che innervano le corde vocali, con conseguenti alterazioni anche gravi della voce e possibili difficoltà respiratorie che potrebbero comportare anche la necessità di una tracheostomia. Le alterazioni fonatorie possono manifestarsi con voce rauca, soffiata, diplofonica, di falsetto o anche con alterazioni del timbro, del tono, dell'estensione, dell'intensità e dell'affaticabilità vocale con difficoltà anche ad intonare il canto. A queste alterazioni della voce possono associarsi, ma quasi sempre con carattere transitorio, anche alterazioni deglutitorie con difficoltà ad inghiottire i liquidi.

La lesione provvisoria o definitiva delle ghiandole paratiroidi con conseguente alterazione del quantitativo di calcio e fosforo nel sangue e, quindi, la necessità di assumere terapia a base di calcio e vitamina D anche per tutta la vita.

Emorragie operatorie che potrebbero comportare anche la necessità di un reintervento a scopo emostatico.

Il chirurgo mi ha, altresì, sufficientemente informato sull'incidenza che hanno queste complicanze (anche nella sua casistica personale), spiegandomi come la chirurgia, ed in particolare quella della tiroide, benché eseguita con tecnica rigorosa, non può considerarsi esente da rischi in quanto sia i nervi laringei sia le ghiandole paratiroidi possono andare incontro a sofferenza temporanea e definitiva anche per una serie di cause che prescindono dal corretto trattamento chirurgico (esposizione dei nervi, eventi cicatriziali, sofferenze da freddo o da calore, sofferenza vascolare e altre cause non conosciute).

sofferenza vascolare e altre cause non conosciute).

Sono stata informato/a, inoltre, che dovrò assumere per tutta la vita una terapia a base di ormoni tiroidei, soprattutto se mi verrà asportata completamente la tiroide e che mi rimarrà una cicatrice chirurgica del collo.
Sono comunque consapevole che, presentandosi la necessità di salvarmi da un pericolo imminente e non altrimenti evitabile di un danno grave alla mia persona, o se si constatassero difficoltà ad eseguire l'intervento chirurgico con la tecnica propostami, verranno poste in atto tutte le pratiche che i sanitari curanti riterranno idonee a scongiurare o limitare tale pericolo e, comunque, a portare a termine l'intervento chirurgico nella migliore sicurezza, ove necessario anche modificando il programma terapeutico prospettatomi.

Ciò premesso, dichiaro di essere stato/a invitato/a a leggere con molta attenzione quanto riportato in questo scritto composto di due pagine, che corrisponde, peraltro, a quanto ampiamente spiegatomi a voce.

Dichiaro, altresì, di avere ben compreso il significato di quanto mi è stato esposto e di non avere ulteriori chiarimenti da chiedere oltre a quelli che mi sono stati già forniti e, quindi, consapevolmente acconsento / non acconsento al trattamento chirurgico propostomi.

Firma leggibile del/della paziente . . . . . .
Firma leggibile del medico . . . . . .

P.S. : Autorizzo / non autorizzo inoltre i sanitari curanti, ove durante l'intervento chirurgico evidenziassero altre patologie non precedentemente diagnosticate, a provvedere, secondo scienza e coscienza, alla cura di tali patologie, anche modificando il programma terapeutico prospettatomi e preventivamente concordato

Firma leggibile del/della paziente . . . . . .
Firma leggibile del medico . . . . . .

CAPITOLO 25

TIROIDE E GRAVIDANZA

Paola SARTORI
Università degli Studi di ...
...
sptrn@yahoo.com

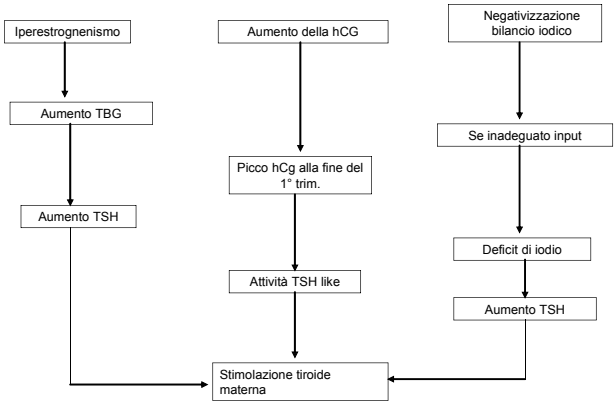
I meccanismi di regolazione della tiroide in corso di gravidanza non sono ancora del tutto noti e malgrado i progressi compiuti nella comprensione della fisiologia tiroidea, permangono ancora diversi punti oscuri.

In corso di gravidanza si verifica un aumento delle dimensioni della ghiandola che può raggiungere il 30%anche se solo il 19% delle donne a termine presenta un vero e proprio gozzo.

Il periodo gravidico si caratterizza per una prolungata stimolazione del metabolismo tiroideo che avviene attraverso tre meccanismi:

1. Durante la gravidanza si verifica un notevole incremento della tireoglobulina (TBG) sia per un'aumentata produzione a livello epatico che in seguito a una diminuita degradazione legata alle alte concentrazioni di estrogeni.Questo porta ad un conseguente incremento dei tassi circolanti di T3 eT4, mentre le frazioni libere alla fine della gravidanza

Tabella 27.1: Regolazione della funzione tiroidea in corso di gravidanza



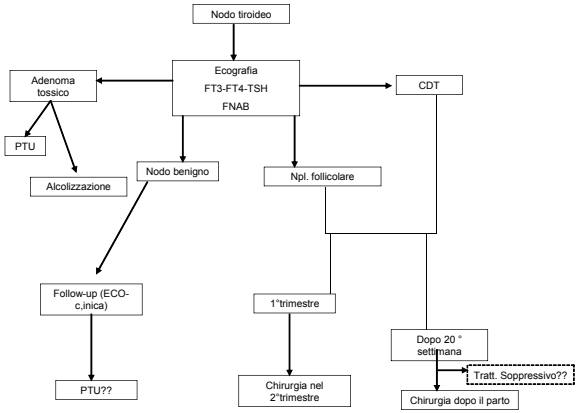
sono diminuite

2. La gonadotropina corionica presenta delle analogie strutturali con il TSH al punto che è stato ipotizzato un effetto TSH like da parte dell' HCG, che almeno nel primo trimestre agirebbe come tireostimolante.

3. L'aumento del flusso ematico renale e del filtrato glomerulare sono responsabili di una maggiore clearance dello iodio che associata alla sua dispersione a livello del complesso fetoplacentare porta all'incremento del fabbisogno iodico. In assenza di adeguata supplementazione si verifica pertanto uno stato carenziale che provoca l'aumento dei livelli di TSH circolante.La patologia nodulare tiroidea si manifesta nel 10% delle gestanti, ma mentre nelle

pazienti non gravide i noduli tiroidei tendono a crescere lentamente e l'aumento dimensionale può essere documentato solo dopo svariati anni mediante ecografia, durante la gestazione si verifica un aumento più rapido sia del numero che delle dimensioni dei noduli probabilmente sostenuto dagli elevati livelli di TSH conseguenti alla iodopenia dovuta alla negativizzazione del bilancio iodico.
L'iter diagnostico del nodulo tiroideo scoperto in corso di gravidanza non differisce sostanzialmente da quello impiegato al di fuori del periodo gestazionale.
Sia l'ecografia che la biopsia con ago sottile (FNAB) sono metodiche sicure per la madre e prive di rischi anche per il feto; è invece assolutamente da proscrivere la scintigrafia con radioiodio perché il tracciante radioattivo passa la barriera placentare e può danneggiare gravemente il feto.
Il dosaggio degli ormoni tiroidei è attendibile solo per quanto riguarda le frazioni libere.
In caso di adenoma tossico è importante sottolineare che per il trattamento soppressivo deve essere utilizzato esclusivamente il Propiltiouracile, dato che il Metimazolo ha effetti anche sul feto la cui tiroide viene inibita con conseguente cretinismo congenito.
Il trattamento va deciso alla luce della FNAB; infatti mentre per i noduli certamente benigni, specie se eutiroidei,è possibile posticipare qualunque tipo di decisione terapeutica a dopo il parto limitandosi al follow-up clinico ed ecografico per il resto della gravidanza, non è così per la patologia follicolare e i carcinomi differenziati.
Il loro trattamento differisce a seconda dell'età gestazionale al momento della diagnosi. Per le neoplasie diagnosticate nel primo trimestre di gravidanza c'è un consenso piuttosto unanime sul

Tabella 27.2: Algoritmo diagnostico-terapeutico del nodo tiroideo in gravidanza (PTU: propiltiouracile; CTD:carcinoma tiroideo differenziato;FNAB:agobiopsia con ago sottile)



porre l'indicazione all'intervento chirurgico durante il secondo trimestre, e , qualora la donna decida di attendere il parto, di intraprendere il trattamento soppressore con L-Tyroxina al dosaggio minimo sufficiente a mantenere il TSH ai valori inferiori della norma.

In caso di metastasi loco-regionali invece la chirurgia non va rimandata a dopo il parto.

Qualora la neoplasia sia diagnosticata nella seconda metà della gravidanza nel decidere il trattamento più opportuno bisogna considerare anche il rischio di parto prematuro connesso con l'intervento chirurgico, pertanto la letteratura è concorde nell'attendere l'espletamento del parto prima dell'intervento.

Diversi studi hanno evidenziato che non vi è una significativa differenza in termini di sopravvivenza, a

parità di stadio di malattia, tra le pazienti con neoplasia tiroidea differenziata insorta o diagnosticata in corso di gravidanza e quelle in cui la diagnosi è avvenuta al di fuori del periodo gravidico.
Il carcinoma midollare (CMT) già raro nella popolazione generale in gravidanza lo è ancora di più, ma data la sua aggressività il trattamento non differisce per tempistica e modalità da quello del CMT insorto al di fuori della gestazione.
Non sono riportati in letteratura casi di cancro anaplastico in corso di gravidanza.

CAPITOLO 26

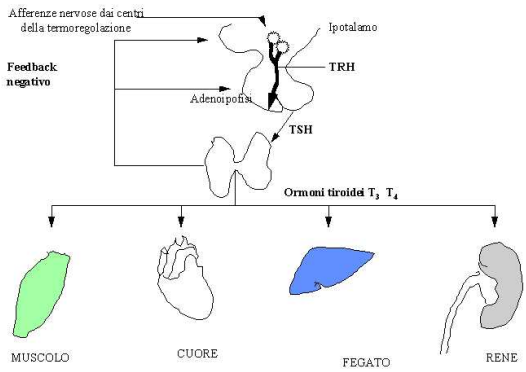
FARMACI CHE INTERFERISCONO CON LA FUNZIONE TIROIDEA E CON LA FARMACOCINETICA DELLA LEVO-TIROXINA

Germana LISSIDINI
Università degli Studi di ...
...
germanalissidini@hotmail.com

Gli ormoni secreti dalla tiroide, la tetraiodo-L-tironina o L-tiroxina(T4) e la triodo-L-tironina(T3), sono due aminoacidi iodati derivati dalla fenilalanina. La loro sintesi ha inizio con la reazione di iodinazione attraverso la quale lo iodio di origine alimentare, prelevato dal circolo ed ossidato all' interno delle cellule follicolari, si lega ai residui tirosilici della tireoglobulina(Tg), una molecola glicoproteica che fa da supporto a tutto il processo metabolico. La T4 e la T3 sono secrete in seguito all' idrolisi della Tg e veicolate agli organi bersaglio. La T4 presente in circolo deriva esclusivamente dalla tiroide, mentre la maggior parte della T3 circolante è di origine extra-tiroidea, in quanto deriva dalla desiodazione della T4 nei tessuti periferici. La T4 costituisce l' 80-90% degli ormoni circolanti, mentre la T3 rappresenta il 10-20%, di cui solo il 2-5% è secreto come tale dalla tiroide. Nel plasma, T3 e T4 circolano in gran parte legate a proteine vettrici di cui la più importante, per grado di affinità con le molecole ormonali, è la Thyroxine

Binding Globulin (TBG). Solo la frazione libera degli ormoni tiroidei(FT4 pari allo 0.04% della T4 ed FT3 pari allo 0.4% della T3) è biologicamente attiva in quanto può penetrare nella cellula bersaglio, previa interazione con il recettore nucleare specifico. Dopo aver esplicato il loro effetto biologico, vengono metabolizzati ad opera di progressive desiodazioni che si verificano principalmente a livello del fegato, dei muscoli scheletrici, del cervello e del rene. La sintesi e secrezione degli ormoni tiroidei sono regolate dall' asse ipotalamo-ipofiso-tiroideo che attraverso il feedback negativo esercita il controllo principale. La riduzione degli ormoni tiroidei in circolo determina un aumento della tireoliberina ipotalamica(TRH) e della tireotropina ipofisaria(TSH), mentre il loro aumento ne determina una riduzione.

TABELLA 29.1:



Sono molti i farmaci che possono interferire con il normale funzionamento della ghiandola tiroidea, così come interagire con la levo-tiroxina in circolo, modificandone la sua farmacocinetica. L' ampiezza e l' importanza clinica di questi effetti sono probabilmente variabili tra i singoli pazienti.
Nella successiva tabella 1 vengono elencate le principali interazioni farmacologiche con la levo-tiroxina.

TABELLA 2: Interazioni farmacologiche con la Levo-Tiroxina

FARMACO	MECCANISMO DAZIONE	ADATTAMENTO DELLA POSOLOGIA	MONITORAGGIO BIOLOGICO
FENITOINA CARBAMAZEPINA RIFAMPICINA	ÿ metabolismo di T3 e T4 con il rischio di ipotiroidismo clinico	Adattare secondo la necessitÿ la posologia della levo-tiroxina durante il trattamento con l induttore e dopo la sua sospensione	Controllo della concentrazione sierica di T3 eT4
SUCRALFATO	ÿ assorbimento di levo-tiroxina	Assumere i due farmaci a distanza di due ore	
IDROSSIDO DALLUMINIO	ÿ assorbimento di levo-tiroxina	Assumere i due farmaci a distanza di due ore	
COLESTIRAMINA	ÿ attivitÿ degli ormoni tiroidei per riduzione del loro assorbimento intestinale	Assumere i due farmaci a distanza di due ore	
SOLFATO di FERRO	ÿ assorbimento di levo-tiroxina	Assumere i due farmaci a distanza di due ore	Dosaggio di TSH un mese dopo linizio del trattamento
AMIODARONE	ÿ conversione di T4 in T3	ÿ dosaggio di levo-tiroxina secondo la necessitÿ	Dosaggio di TSH un mese dopo linizio del trattamento
CORTICOSTEROIDI	-Il Desametasone ed i glucocorticoidi a forte dosaggio bloccano la conversione di T4 in T3 -ÿ la concentrazione sierica della TB G	-ÿ dosaggio di levo-tiroxina *oppure* -ÿ dosaggio di levo-tiroxina a seconda dei casi	Controllo della concentrazione sierica di TSH, T3 eT4

Nella successiva tabella 2 vengono elencati i principali farmaci, con i rispettivi meccanismi d'azione, in grado di modificare il normale bilancio tiroideo.

TABELLA 3: Farmaci in grado di modificare il bilancio tiroideo

	TSH	T3/T4	TBG	↓ legame degli ormoni alla TBG	Alterazione del metabolismo di T3-T4	Tiroidite clinica e biologica (Ipo- o Iper-tiroidismo)
Acido mefenamico				●		
Aminoglutemide		↓				
Amiodarone		↑↓			↓	●
Androgeni			↓			
Asparaginasi			↓			
Beta-bloccanti					↓	
Carbamazepina					↑	
Diazepam		↓				
Dopamina	↓					
Estrogeni			↑			
Fluoro-uracile			↑			
Furosemide				●		
Glucocorticoidi	↓		↓		↓	
Interferone-alfa						●
Interleuchina-2						●
Levodopa	↓					
Litio		↓				
Metadone			↑			
Metoclopramide	↑					
Octreotide	↓					
Fenobarbital					↑	
Fenitoina					↑	
Rifampicina					↑	
Salicilati						
Tamoxifene			↑	●		

Legenda: ● = responsabile dell'azione farmacologia

BIBLIOGRAFIA

INTRODUZIONE

1) M. Andreoli, A. Orecchio, A. Giacchini, S. Sciacchitano: La citologia agoaspirativa nell'algoritmo diagnostico e terapeutico del nodulo tiroideo. NAM 1999; 3: 23-8

2) P. Miccoli, M.N. Minuto, L. Barellini, D. Galleni: Minimally invasive video-assisted thyroidectomy-techniques and results over 4 years of experience (1999-2002). Ann. Ital. Chir. 2004. Jan-Feb; 75 (1): 47-51

3) GH. Tan, H. Gahrib: Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. Ann. Intern. 1997; 126: 226-31

4) L. Docimo, N. Varvazzo, A. Di Muria, G. Docimo et Al.: Il cancro della tiroide. Arte tipografica, 1996

5) G.P. Farina, A. Baccoli, M. Pisano, C. Pani et Al.: Il microcarcinoma papillare della tiroide. Implicazioni cliniche e strategia terapeutica. G. Chir. 2003; 24: 11-17

6) A. Catania, L. Falvo, S. Sorrenti: I microcarcinomi della tiroide: aspetti epidemiologici. Atti Soc. It. Chir. 2003; Vol. 2: 165-173

7) F. Tartaglia, M. Sgueglia, A. Muhaya, R. Cresti et Al.: Complications in total thyroidectomy: our experience and a number of consideration. Chir. Ital. 2003; 4; 499-510

8) A. Milone, A. Carditello, F. Stilo, D. Paparo: Il rischio ipoparatiroideo post-tiroidectomia totale. Chir. It. 2004; Vol. 56, N. 5: 617-620

9) MR. Pelizzo, P. Bernante, A. Toniato, R. Piotto et Al.: Ipoparatiroidismo dopo tiroidectomia. Verifica di una serie consecutiva e recente. Min. Chir. 1998; 53: 239-244

10) M. Siamesi, P. Del Rio, G. Ferreri, M. F. Arcuri, et Al.: Ipocalcemia post-tiroidectomia: modificazioni cliniche e di laboratorio. Chir. It. 2004; Vol. 56, N. 2: 169-174

CAPITOLO 1

NP

CAPITOLO 2

1) Mazzaferri E.L.: Management of solitari thyroid nodule. N. Engl. J. Med. 1993; 328: 553-559)

2) Pignata S., Guaglianone B., Cariello F. P.: Il nodulo tiroideo. Giornale Italiano di Ecografia. 2000; 1

CAPITOLO 3

1) Hagedüs L. The Thyroid Nodule. N Eng J Med 2004; 351: 176471.

2) Ashcraft MW, Van Herle AJ. Management of thyroid nodules: history and physical examination, blood tests, x-ray tests, and ultrasonography. Head Neck Surg 1981; 3: 216-230.

CAPITOLO 4

1) Hegedüs L. The Thyroid nodule. N Engl J Med 2004; 351(17):1764-71.

2) Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. JAMA 2004; 292(21):2632-42.

3) AACE Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Endocr Pract 1996; 2(1):78-84.

CAPITOLO 5

1) Onaran Y., Tezelman S., Gurel N., Terzioghe T.,Oguz H., Taakol R., Kapran Y. The value of Dna content in predicting the prognosis of thyroid carcinoma in an endemic iodine deficiency region Acta Chir. Belg. 1999 Feb. 99 (1) : 30-5

2) Ishiwata T., Lino Y., Takei H., Oyama T., Morishita Y. Tumor angiogenesis as an indipendent prognostic indicator in human papillary thyroid carcinoma. Oncol. Rep. 1998 Nov.-Dec.; 5 (6) : 1343-8

3) Tallini G., Garcia-Rostan G., Herrero A., Zelterman D., Viale G., Bosari S., Carcangin M., Down regulation of p27KIP1 and Ki67/Mib1 labeling index support the classification of thyroid carcinoma into prognostically relevant categories. Am. J. Surg. Pathol. 1999 Jun 23 (6) ; 678-85

4) Lupoli G., Vitale G., Caraglia M., Fittipaldi M.R., Abbruzzese A., Tagliaferri P., Bianco A.R Familial papllary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity. Lancet 1999 Feb.20; 353 (9153) : 637-9

5) Fonseca E., Soares P., Rossi S., Sobrinho-Simoes M. Prognostic factors in thyroid carcinomas Verth. Dtsch. Ges. Pathol. 1997; 81 : 82-96

6) Chiappetta G., Toti P., Cetta F., Giugliano A., Pentimalli F., Amendola I., et all. The RET\PTC oncogene is frequently activated in oncocytic thyroid tumors (Hurthle cell adenomas and carcinomas), but not in oncocytic hyperplastic lesions. J Clin Endoc Metab 2002 Jan; 87 (1): 364-9

7) Santoro M., Papotti M., Chiappetta G., Garcia-Rostan G., Volante M., Fusco A., et all. RET activation and clinical pathologic differentiated thyroid tumors. J Clin End Metab 2002 Jan; 87 (1):

370-9
8) Barone MV., Sepe L., Melillo RM., Mineo A., Santelli G., Monaco C., et all. RET\PTC 1 oncogene signaling in PC Cl3 thyroid cells requires the small GTP-binding protein Rho. Oncogene 2001 Oct 25;20(48): 6973-82
9) Basolo F., Giannini R., Togniolo A., Casalone R., Pacini F., Miccoli P., et all. Establishment of a non tumorigenic papillary thyroid cell line carrying the RET\PTC1 rearrangemente. Int J Cancer 2002 Feb 10; 97 (5): 608- 14
10) Portella G., Borselli C., Santoro M., Gerbasio D., Dumont JE., Fusco A., et all. Human papilloma virus 16 E7 oncogene does not cooperate with RET\PTC 3 oncogene in the neoplastic trasformation of thyroid cells in transgenic mice. Oncol Res 2000; 12 (8): 347-54
11) Basola F., Giannini R., Monaco C., Melillo RM., Carlomagno F., Pancrazi M., Salvatore G., et all. Potent mitogenity of the RET\PTC 3 oncogene correlates with ITS prevalence in tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Pathol 2002 Jan; 160 (1): 247-54.
12) Basolo F., Molinaro E., Agate L., Pinchera A., Pollina L., Chiappetta G., et all. RET protein expression has no prognostic impact on the long-term outcome of papillary thyroid carcinoma. Eur J Endocrinol 2001 Nov; 145 (5):599-604
13) Andreoli M. et all. La Tiroide Fisiopatologia, diagnostica molecolare, clinica e terapi; Ed. Il pensiero scientifico editore - Aprile 2004
14) Gasbarri A., Martegani MP:; Del Prete F., Lucante T., Natali PG., Bartolazzi A. Galactin 3 and CD44v6 isoforms in the preoperative evaluation of thyroid nodules. J Clin Oncol 1999 Nov; 17(11): 3494-502
15) Bartolazzi A., Gasbarri A., Capotti M., Bussolati G., Lucante T., Khan A. Application of a n immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. Lancet 2001 May 26; 357 (9269): 1644-50.
16) Takano T., Miyauchi A., Yokozawa T., Matsuzuka F., Maeda I., Kuma K., et all. Preoperative diagnosis of thyroid papillary and anaplastic carcinomas by Real-Time quantitative reverse transcription- polymerase chain reaction of oncofetal fibronectin messenger RNA. Cancer Research 1999 Set 15; 59, 4542-45.

CAPITOLO 6

1) Hagedüs L, Karstrup S. Ultrasonography in the evaluation of cold thyroid nodules. Eur J Endocrinol 1998; 138: 30-31.
2) Koike E, Noguchi S, Yamashita H, Murakami T, Ohshima A, Kawamoto H, Yamashita H. Ultrasonographic Characteristics of Thyroid Nodules. Prediction of Malignancy. Arch Surg 2001; 136: 334-337.
3) Rago T, Vitti P, Chiovato L, Mazzeo S, De Liperi A, Miccoli P, Viacava P, Bogazzi F, Martino E, Pinchera A. Role of conventional ultrasonography and color flow-doppler sonography in predicting malignancy in 'cold' thyroid nodules. Eur J Endocrinol 1998; 138: 41-46.

CAPITOLO 7

1) Mansi L, Moncayo R, Cuccurullo V, Dottorini ME, Rambaldi PF. Nuclear medicine in diagnosis, staging and follow-up of thyroid cancer. Q J Nucl Med Mol Imaging. 2004 Jun;48(2):82-95. Review.
2) Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2002;29
3) Kendall-Taylor P; Guidelines Working Group. Guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol. 2003 Apr;58(4):400-2
4) Demirel K, Kapucu O, Yucel C, Ozdemir H, Ayvaz G, Taneri F. A comparison of radionuclide thyroid angiography, (99m)Tc-MIBI scintigraphy and power Doppler ultrasonography in the differential diagnosis of solitary cold thyroid nodules. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2003 May;:642-50.
5) Lind P. Multi-tracer imaging of thyroid nodules: is there a role in the preoperative assessment of nodular goiter? Eur J Nucl Med. 1999 Aug;26(8):795-7.

CAPITOLO 8

1) Bellantone R, Lombardi CP et al. Management of cystic or predominantly cystic thyroid nodules: the role of ultrasound guided fine-needle aspiration biopsy. Thyroid 2004; 14: 43-47
2) Fadda G. , Balsamo G. et al.: Follicular thyroid lesions and risk of malignancy: a new diagnostic classification on fine-needle aspiration cytology. J. Exp. Clin. Cancer Res. 1998; 17: 103-107
3) Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. Ann Int Med 1993; 118: 282-289
4) Rossi ED, Raffaelli M, et al. Immunocytochemical evaluation of thyroid neoplasms on thin-layer smears from fine-needle aspiration biopsies. Cancer Cytopathol 2005; 105:87-95
5) Suen KC. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. Can Med Ass J 2002; 167: 491-495

CAPITOLO 9
1) Weiss RE, Lado-Abeal J. “Thyroid nodules. Diagnosis and therapy”. Curr Opin Oncol 2002; 14 (1): 46-52
2) McCaffrey TV. “Evaluation of the thyroid nodule“. Cancer Control 2000; 7 (3): 223-228
3) Tatic S. “Histopathological and immunohistochemical features of thyroid carcinoma”. Arch Oncol 2003; 11(3): 173-174
4) Rosai J. “Immunohistochemical markers of thyroid tumors: significance and diagnosis applications”. Tumori 2003; 89 (5): 517-519
5) Raphael SJ. “The meanings of markers: ancillary techniques in diagnosis of thyroid neoplasia”. Endocr Pathol 2002; 13 (4): 301-311

CAPITOLO 10
1) M. Nacchiero, E. Giove, R. Marzaioli: Diagnostica clinico-strumentale del microcarcinoma tiroideo. Atti Società Italiana di Chirurgia 2003; Vol. 2: 174-182.
2) L. Docimo, N. Varvazzo, A. Di Muria, G. Docimo et Al.: Il cancro della tiroide. Arte tipografica, 1996
3) L. Rosato, N. Avenia, M. De Palma, G. Gulino, et Al.: Complications of total thyroidectomy: incidence, prevention and treatment. Chir. Ital. 2002; 54: 635-642.
4) B. Abboud, Z. Sargi, M. Akkam, F. Sleilaty: Risk factors post thyroidectomy hypocalcemia. J. Am. Coll. Surg. 2002; 195: 456-61
5) A. Milone, A. Carditello, F. Stilo, D. Paparo: Il rischio ipoparatiroideo post tiroidectomia totale. Chir. Ital. 2004; Vol. 56 N. 5: 617-620
6) M.R. Pelizzo, A. Toniato, R. Grigoletto, A. Piotto et Al.: Ipocalcemia post-tiroidectomia e legatura al tronco dell'arteria tiroidea inferiore. Min. Cir 1995; 50: 215-218.
7) M. Sianesi, P. Del Rio, G. Ferreri, M.F. Arcuri et Al.: Ipocalcemia post-tiroidectomia: modificazioni cliniche e di laboratorio. Chir. Ital. 2004; Vol. 56 N. 2: 169-174
8) Z. Acun, F. Cinar, A.Cihan, S.C. Ulukent et Al.: Importance of identificancy the corse of laryngeal nerve in total and near-total thyroid lobectomies. Am Surg. 2005 Mar;71 (3):225-7.
9) M.A. Cannizzaro, M. Veroux, A. Cavallaro, A. Palumbo et Al.: Il tubercolo di Zuckerkandl: è un ausilio nella chirurgia della tiroide? Chir. Ital. 2004; Vol. 5: 611-615
10) P. Miccoli, R. Bellantone, M. Mourad, M. Walz et Al.: Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: multinstitutional experience. World J. Surg. 2002 Aug; 26 (8): 972-5.
11) Y. Ikeda, H. Takami, Y. Sasaki, J. Takayama et Al.: Are there significant benefits of minimally invasive endoscopic thyroidectomy? World J. Surg. 2004 Nov; 28 (11): 1075-78

CAPITOLO 11
1) Livraghi T, Paracchi A, Ferrari C et al. Treatment of autonomous thyroid nodules with percutaneous ethanol injection. Preliminary results. Radiology 1990; 175:827-9.
2) Papini E, Pacella CM, Verde G Percutaneous ethanol injection (PEI):what is its role in the treatment of benign thyroid nodules? Thyroid 1995; 5:147-50.
3) Verde G, Papini E, Pacella C M et al. Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. Clin Endocrinol 1994; 41:719-24.
4) Guglielmi R, Pacella CM, Bianchini A et al. Percutaneous ethanol injection treatment in benign thyroid lesions: role and efficacy. Thyroid 2004; 14: 125-31.
5) Hegedus L, Bonnema S J, Bennedbaek F N Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocrine Reviews 2003; 24:102-32

CAPITOLO 12
1) Astwood EB, Cassidy CE, Aurbach GD. Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid. JAMA 1960 174:459-64.
2) Derwahl M, Studer H. Multinodular goitre: 'much more to it than simply iodine deficiency'. Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2000 14:577-600.
3) Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC. Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2002 87: 4154-4159.
4) Richter B, Neises G, Clar C. Pharmacotherapy for thyroid nodules. A systematic review and meta-analysis. Endocrinol Metab Clin N Am 2002 31:699-722.
5) Ross DS. Serum thyroid-stimulating hormone measurement for assessment of thyroid function and disease. Endocrinol Metab Clin N Am 2001 30:245-264.

CAPITOLO 13
NP

CAPITOLO 14

1) Ardito G., Revelli L., et al., Diagnostic lobectomy for unilateral follicular nodules of the thyroid gland. Surgery Today 2004; 34(6): 557-9.
2) Udelsman R., Westra WH., et al., Randomized prospective evaluation of frozen-section anlysis for follicular neoplasm of the thyroid. Ann Surg. 2001 May; 233(5): 716-22.
3) Schlinkert RT., van Heerden JA., et al., Mayo Clin Proc., 1997 Oct; 72(10): 913-6.
4) Ardito G., Revelli L., et al., Solitary follicular thyroid nodule: a less invasive surgical approach (the "Diagnostic Lobectomy").Thyroidol. Clin Exp. 2003; 17-19.

CAPITOLO 15

1) Lombardi C.P., Raffaelli M., Modesti C., Boscherini M., Bellantone R.: Video-assisted thyroidectomy under local anestesia. Am. J. Surg. 187 (2004); 515-518

CAPITOLO 16

1) Bellantone R, Lombardi CP et al. Minimally invasive, totally gasless video-assisted thyroid lobectomy. Am J Surg 1999 ; 177 : 342-343
2) Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M. Tiroidectomia Video-Assistita. In Encyclopédie Médico-Chirurgicale 2004, Paris, Elsevier, I 46-460-A: 1-14
3) Lombardi CP, Raffaelli M, et al. Safety of video-assisted thyroidectomy versus conventional surgery. Head Neck 2004 (in press)
4) Miccoli P, Bellantone R, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: multiinstitutional experience. World J Surg 2002; 26 : 972-975
5) Miccoli P, Materazzi G. Minimally invasive, video-assisted thyroidectomy (MIVAT). Surg Clin North Am 2004 ; 84 : 735-741

CAPITOLO 17

1) Hüscher CS, Chiodini S, Napolitano C, Recher A. Endoscopic right thyroid lobectomy. Surg Endosc. 1997 Aug;11(8):877
2) Haines DE. 1991. On the question of a subdural space. Anat Rec 230:3-21

CAPITOLO 18

1) Laszlo Hegedüs, The Thyroid Nodule, N Eng J Med 2004;351:1764-71

CAPITOLO 19

1) Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. Arch Int Med 1994; 154 (16): 1838-1840
2) Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. J Clin Ultrasound 1992; 20: 37-42
3) American Cancer Society. Guidelines for the cancer-related checkup: an update. Atlanta: American cancer Society, 1993
4) American Academy of Family Physicians. Age gharts for periodic health examination. Kansas City, MO: American Academy of Family Physicians, 1994
5) Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. Canadian guide to clinical preventive health care. Ottawa: Canada Communication Group, 1994: 611-618

CAPITOLO 20

NP

CAPITOLO 21

1) Bastagli A, De Pasquale L, Shubert L. Approccio chirurgico alla proliferazione della tiroide. Atti Soc. It. Chirurgia; Volume III, 2000; 13-16
2) Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Tumors of the thyroid gland. In: Atlas of Tumor Pathology, 3rd series, fascicule 5. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology,1992.
3) Thompson DR, Weimke J, Pool E, Frommelt RA. A clinicopathologic study of minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid gland with a review of the english litterature. Cancer 2001; 91:505-520.
4) Bastagli A, Galimberti A, De Pasquale L, Vitri P. L'estensione della tiroidectomia per neoplasiafollicolare della tiroide. Chirurgia 1997; 10: 469-471.
5) Hamming JF, Menno RV, Bernerd MG, Van de Velde JH. Role of fine needle aspiration biopsy and frozen section examination in determining the extent of thyroidectomy. World J Surg 1998; 22: 575-80.
6) De May RM Frozen section of thyroid? Just say no. Am J. Clin. Pathglog. 1998; 110: 423-24.
7) Keller MP, Crabbe MM, Norwood SH. Accuracy and significance of fine needle aspiration and frozen section in determining the extent of thyroid resection. Surgery 1987; 1: 632-35.

8) Monzani F, Caraccio M, Iacconi P, Faviana P, Miccoli P. Prevalence of cancer in follicular thyroid nodules: is there still a role for intraoperative frozen section analysis? Thyroid 2003; 13: 389-84
9) De Falco M., Piatto A., Parmeggiani D., Pisaniello D., Oliva G., Lanna A., Accardo M., Cuccurullo V., Mansi L., Parmeggiani U. Indicatori positivi nella diagnostica differenziale delle neoplasie follicolari della tiroide. In "La Chirurgia che cambia: tra esigenze emergenti e innovazioni tecnologiche", pag.55-72, Luciano Editore, 2004.
10) Miccoli P, Elisei R, Materazzi G, Capezzone M, Berti P, Pinchera A. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for papillary carcinoma: a prospective study of its completeness. Surgery 2002; 132: 1070-74.
11) Schietroma M, Simi M, Giri S, Di Domenico S, Carlei F. Carcinoma papillifero della tiroide: Tiroidectomia totale, quasi totale o loboistemectomia? Quando e che tipo di linfectomia? Chirurgia 1994; 7: 370-75.
12) Van Nguyen K, Dilawari RA. Predective of values AMES scoring system in selection of extent of surgery in well differentiated carcinoma of thyroid. Am Surg 1995; 61: 151-55.
13) Liu Q,Djuricin G, Prinz RA. Total thyrodectomy for benign thyroid disease.Surgery 1997;123: 2-7.
14) Brooks JR, Starnes HF, Brooks DC. Surgical therapy of thyroid carcinoma. A review of 1249 solitary thyroid nodules. Surgery 1988; 104: 904-06.
15) Campana FP, Marchesi M, Tartaglia F. Tecnica della tiroidectomia totale. Ann Ital Chir 1996; 67: 627-35.
16) Parmeggiani U, De Falco M, Parmeggiani D, Gentile A. Strategia chirurgica dei tumori differenziati della tiroide. Osp Ital Chir 1999; 5: 457-62.
17) Parmeggiani U, Parmeggiani D, Giudicianni C, De Falco M. Carcinoma differenziato della tiroide. Prognosi e terapia. Minerva Chir 2001; 56: 583-91.

CAPITOLO 22
NP

CAPITOLO 23
NP

CAPITOLO 24
1) Fiori A., Medicina legale della responsabilità medica, Giuffrè, Milano, 1999.
2) Bilancetti M., La responsabilità penale e civile del medico, Cedam, Padova, 1998
3) Iadecola G., Il medico e la legge penale, Cedam, Padova, 1993

CAPITOLO 25
NP

CAPITOLO 26
NP