

Il microcarcinoma papillare della tiroide. Implicazioni cliniche e strategia terapeutica

G.P. FARINA*, A. BACCOLI**, M. PISANO, C. PANI, S. DI NINNI***, A. MARCELLO**, M. CAGETTI

RIASSUNTO: Il microcarcinoma papillare della tiroide. Implicazioni cliniche e strategia terapeutica.

G.P. FARINA, A. BACCOLI, M. PISANO, C. PANI, S. DI NINNI,
A. MARCELLO, M. CAGETTI

Gli Autori riportano la propria esperienza sulle implicazioni cliniche e le strategie terapeutiche del microcarcinoma papillare della tiroide, valutando 412 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per patologia tiroidea. Essi sottolineano l'attuale problematica della diagnosi "incidentale" postoperatoria, la relativa strategia terapeutica adiuvante, il frequente riscontro di una patologia tiroidea benigna associata, fattori che giustificano, oltre le note motivazioni oncologiche, la scelta della tiroidectomia totale di principio.

SUMMARY: Papillary thyroid microcarcinoma. Clinical implications and management.

G.P. FARINA, A. BACCOLI, M. PISANO, C. PANI, S. DI NINNI,
A. MARCELLO, M. CAGETTI

The Authors examine their experience about clinical implications and therapeutic strategies on Papillary MicroCarcinoma (PMC) of the thyroid gland. Clinical charts of 412 patients, who underwent thyroid surgery, were analyzed. The Authors stress "incidental diagnosis", benign associated lesions and frequency of population presentation; they conclude that the total thyroidectomy is the procedure of choice with oncology validity.

KEY WORDS: Microcarcinoma tiroide - Tiroidectomia totale.
Thyroid microcarcinoma - Total thyroidectomy.

Premessa

Fin dagli anni sessanta era nota una forma particolare di tumore papillifero della tiroide dalla prognosi singolarmente favorevole rispetto ad altre varianti dello stesso tipo istologico. Così Woolner, nell'ambito di 690 pazienti operati per carcinoma papillifero, identificò un gruppo di 140 pazienti che presentavano un carcinoma occulto della tiroide di dimensioni inferiori ai 15 millimetri e che, in seguito al trattamento, ebbero una prognosi ottima, in assenza di recidive locali o a distanza o di mortalità cancro-correlata (42). Precedentemente (1948) erano stati pubblicati due articoli inerenti il fatto che la cosiddetta 'tiroide aberrante laterale' non esistesse come entità clinica primitiva, trattandosi infatti di metastasi linfonodali di un carcinoma tiroideo (5),(43).

Poiché si osservò che, oltre a forme occulte esordienti con metastasi laterocervicali, era frequente il riscontro di piccoli carcinomi nel contesto del parenchima ghiandolare asportato per altra patologia, pur in assenza di manifestazioni linfonodali, si attribuì a questi il termine di 'microcarcinoma' (MC) che la *World Health Organization* (WHO) nel 1974 ha definito come una neoplasia papillare di diametro non superiore al centimetro, riconoscendole una propria entità nosologica e biologico-evolutiva, dalla prognosi estremamente favorevole (18).

La definizione di 'carcinoma occulto' si chiarì nel tempo, ad indicare quelle forme che esordivano clinicamente con metastasi linfonodali laterocervicali in assenza di patologia tiroidea evidente, riservando il termine di 'microcarcinoma incidentale' a quei casi messi in luce dall'esame anatomopatologico.

Per anni quindi si attribuì al solo dato dimensionale (diametro <10-15 mm) la correlazione con la prognosi favorevole, fino a quando, nel 1988, Allo focalizzò l'attenzione sul fatto che questo non era sufficiente per definire la benignità prognostica della lesione; infatti, segnalò il rilievo di 7 pazienti con lesioni tiroidee minime (diametro 0,3 ÷ 8 mm) con ripetizioni

Università degli Studi di Cagliari
Ospedale S. Giovanni di Dio
Istituto di Chirurgia-Clinica Chirurgica
(Direttore: Prof. M.Cagetti)
*Cattedra di Chirurgia Generale I
(Titolare: Prof. G.P.Farina)
** Azienda USL 5 Oristano
*** Clinica Otorinolaringoiatrica
(Direttore: Prof. P.Pusceddu)

© Copyright 2003, CIC Edizioni Internazionali, Roma

TABELLA 1- MICROCARCINOMA TIROIDEO (MCT) RISCONTRATO IN 283 TIROIDECTOMIE TOTALI PER PATOLOGIA BENIGNA.

<i>Tireopatia benigna</i>	<i>Casi</i>	<i>% MCT</i>
GMN eutiroideo (220)	10	3,4
GMN tossico (22)	4	1,4
M. Basedow (5)	1	0,3
T. Hashimoto (36)	3	1,2
Totale (283)	18	6,3

metastatiche cistiche a distanza, ed alto tasso di recidiva locale, linfonodale ed a distanza, (1), (10), (13), (16), (42). Vennero quindi introdotti ulteriori parametri di valutazione, non potendosi prescindere da istologia (invasività locale del tumore primitivo e tipo istologico), multifocalità e metastasi, (1), (4), (6), (17), (29), (31). Lo spettro morfologico anatomico patologico dei carcinomi papillari è estremamente ampio (follicolare, solido, cribriforme, incapsulato, diffuso sclerosante, diffuso follicolare, colonnare, ossifilo ed indifferenziato) alcune varianti sono state recentemente descritte fra le quali si cerca di stabilire differenze per aggressività e risposta alle terapie adiuvanti (6).

Prolungati follow-up hanno dimostrato che la prognosi di questi tumori è ottima anche se comportamento biologico, storia naturale e strategie terapeutiche non sono ancora universalmente codificati ed accettati.

Infatti, nella maggior parte dei casi la malattia ha un decorso lento, ma in altri, comuni a tutte le casistiche, l'evoluzione clinica è più aggressiva per la presenza di metastasi linfonodali sincrone, recidive loco-regionali, metastasi a distanza e, in rari casi, mortalità cancro-correlata (1), (4), (23), (26), (31), (35).

Un aiuto nell'interpretazione biologico-evolutiva di tali forme ci viene da studi epidemiologici ed autoptici che hanno dimostrato alti valori di prevalenza della neoplasia nella popolazione (6), (35), (40).

L'assenza di markers biologici specifici, di routine utilizzo nella pratica clinica, in grado di predirne il comportamento più o meno aggressivo e la frequente scoperta 'incidentale', in occasione di interventi chirurgici per patologia benigna della tiroide, rendono sempre più attuale il dibattito tra chirurgia conservativa o radicale di principio.

Nel presente lavoro, analizzando la casistica relativa all'ultimo decennio, viene riportata una revisione dei MC venuti alla nostra osservazione. Si sottolinea l'attuale problematica della diagnosi incidentale postoperatoria, la relativa strategia terapeutica adiuvante, il frequente riscontro di una patologia tiroidea benigna associata, fattori che a nostro avviso giustifi-

cano, oltre le note motivazioni oncologiche (1),(6), (7), (17), (18), (31), la scelta terapeutica della tiroidectomia totale di principio.

Pazienti e metodi

Nel decennio compreso tra il 1991 ed il 2001 la casistica della nostra Scuola omologata per diagnostica, trattamento e terapia adiuvante comprende 412 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per patologia tiroidea. I pazienti sono stati valutati mediante uno studio della funzionalità tiroidea, degli anticorpi anti-tiroidei, uno studio scintigrafico, ecografico ed agobiottico, uno studio radiologico standard della trachea e delle parti molli e TC nei casi in cui era presente uno struma immerso nel torace. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a laringoscopia indiretta nel pre- e post-operatorio. Abbiamo condotto anche una valutazione qualitativa della voce nel pre- e post-operatorio in collaborazione con la Sezione di Audiofoniatria della Clinica ORL.

La tiroidectomia totale (TT) è stata eseguita in 357 pazienti, in 283 casi (79%) per patologia benigna e in 74 casi (21%) per patologia maligna.

È sempre stata praticata un'incisione a collare, con preparazione del lembo miocutaneo e divaricamento dei muscoli pretiroidei, previa apertura della fascia cervicale superficiale. L'isolamento del polo superiore è stato condotto seguendo gli accorgimenti tecnici volti a evidenziare l'area sterno-tiroideo-laringea di Moosman, nella quale la branca esterna del nervo laringeo superiore (NLS) decorre con i vasi polari superiori. Ciò è stato possibile, nei casi in cui il gozzo aveva un'estensione verso l'alto, mediante una sezione *à la demande* dei fasci più mediali e superiori del muscolo sterno-tiroideo. Con l'aiuto di punti transfissi iustapolari e di una modica trazione, alternativamente mediale e laterale ed in basso, è stato possibile dissociare gli elementi vascolari dai tessuti circostanti, individuando e legando singolarmente i rami di divisione dell'arteria tiroidea superiore in tutta prossimità del parenchima. Liberato il polo superiore, sul repere dell'arteria tiroidea inferiore, si è ricercato sistematicamente il nervo ricorrente, che decorreva dietro il tronco principale o tra i rami di divisione dell'arteria, e lo si è seguito, senza isolarlo, fino al suo ingresso in laringe. L'esame anatomico - patologico è stato condotto mediante sezioni seriate sul pezzo di 3 millimetri.

Risultati

Un MCT (Tab.1) è stato individuato in 20 pazienti, 6 maschi (35%) e 14 femmine (65%), di età media 49,7 anni (range 21-81 anni). In quasi tutti (18 su 20) era concomitante una patologia tiroidea benigna e precisamente in 14 (78%) coesisteva un gozzo multinodulare, in 3 (16%) una tiroidite di Hashimoto ed in 1 caso (6%) una malattia di Basedow. Il MC si presentava unico nel 71,4% dei casi, multifocale nel 28,6% e multifocale e bilaterale nel 5%. In 2 casi si trattava di un classico 'cancro occulto' in cui le metastasi linfonodali laterocervicali rappresentavano il primo segno di malattia. In 5 pazienti (25%) la diagnosi è stata preoperatoria 'non incidentale', sulla base dell'agoaspirato (FNAC) di noduli tiroidei (3 casi) o di metastasi linfonodali laterocervicali (2 casi); nei restanti 15 (75%) il MC è

stato un reperto 'incidentale' sul pezzo operatorio. La tiroidectomia totale è stata sempre realizzata di principio, associata in 3 casi (15%) a linfadenectomia per la presenza di metastasi linfonodali clinicamente o intraoperatoriamente evidenti (laterocervicale più comparto centrale in 2 casi, il solo comparto centrale nell'altro caso).

Sei settimane dopo l'intervento i pazienti sono stati sottoposti a scintigrafia corporea (*total body scanning*) al fine di individuare metastasi sincrone captanti e soprattutto valutare la captazione residua a livello del letto tiroideo. In questo caso eventuali residui vengono siderati con I¹³¹. I pazienti sono stati quindi avviati alla terapia sostitutiva-soppressiva con L-tiroxina e seguiti con periodici controlli, ogni sei mesi nei primi due anni e quindi annuali, comprendenti: esame clinico, dosaggio della tireoglobulina, ecografia ed eventuale scintigrafia in caso di sospetta recidiva.

Dopo un follow-up medio di 6 anni, nessuno ha sviluppato recidive locoregionali né metastasi a distanza e nessun decesso cancro-correlato è stato registrato.

Discussione

È frequente, nella pratica chirurgica, il riscontro accidentale di un MC nel contesto di una ghiandola asportata per patologia benigna; tale situazione ha creato ed ancora crea diversità di vedute tra le diverse Scuole Chirurgiche in quanto la diatriba vede fondamentalmente opposti i sostenitori di un approccio terapeutico radicale (considerandolo alla stregua di un carcinoma clinicamente manifesto), contro coloro che, sulla base dei dati epidemiologici e dei follow up clinico-strumentali, lo considerano una lesione dalla prognosi estremamente favorevole e perciò prediligono un approccio terapeutico conservativo.

Il microcarcinoma della tiroide è definito dal 1974 dalla WHO come una neoplasia papillare del diametro massimo di un centimetro (18). Questo termine sostituisce il precedente di 'cancro' occulto utilizzato per definire quei tumori maligni che davano segno di sé per la presenza di metastasi linfonodali laterocervicali in assenza di segni clinico-strumentali di neoplasia tiroidea (5),(16),(39),(42),(43).

Gli studi autoptici mirati hanno dimostrato una prevalenza della lesione compresa tra il 3% ed il 35% con valori intermedi omogeneamente distribuiti. Questa estrema variabilità trova ragione nelle differenti modalità di sezionare la ghiandola. Infatti quanto più sottili e seriate sono le sezioni, maggiore è il dato rilevato dall'anatomopatologo (13), (16), (22), (40). La maggior parte degli studi autoptici non ha rilevato significative differenze di prevalenza tra i due sessi, e nemmeno tra le diverse età. È riportata la mul-

tifocalità, fino a 17 foci in ciascun lobo; non è stata rilevata correlazione tra aumento di volume ghiandola ed aumento di incidenza del MC studiando aree gozzigene, ciò a supporto della tesi che non vi sia relazione tra le due patologie (12), (16), (35).

Non esiste differenza riguardo l'età più colpita (in entrambi i casi oltre i 40 anni), sebbene vengano riportati casi anche in epoca neonatale (24). L'ipotesi che il MC tiroideo col tempo inevitabilmente progredisca verso la forma clinica manifesta è confutata dagli studi autoptici ed epidemiologici, in quanto non si è dimostrato aumento d'incidenza della lesione con l'aumentare dell'età, non si è rilevato aumento d'incidenza del carcinoma manifesto nei Paesi con alta incidenza di MC, e non vi è differenza tra i due sessi. In Giappone, Paese ad alta incidenza di MCT, la percentuale di carcinoma manifesto è sovrapponibile a quella degli Stati Uniti (6).

Il più alto tasso registrato in Finlandia (35,6%), in contrasto con la bassa incidenza del carcinoma clinicamente evidente in Scandinavia, porta gli Autori a concludere che è improprio definire carcinomatose suddette lesioni (16) attribuendo alla maggior parte di essi un decorso benigno.

D'altro canto oggetto attuale di indagine sono quei rari casi con prognosi meno favorevole per la presenza di metastasi linfonodali sincrone (4-63,8%), non di rado di aspetto cistico e unico segno di malattia (1),(14), (20), (39), recidive locoregionali (3,9-8%), metastasi a distanza (polmone, scheletro, cervello) e, se pur raramente, mortalità cancro-correlata (1),(5),(19). Questi casi hanno mostrato sempre un corredo cromosomico aneuploide (1),(8),(16),(17), (24),(40),(43).

Questo variabile comportamento biologico, seppure raro (0,1-0,3% delle casistiche), unitamente alla frequente associazione con tireopatie benigne, si riflette sulle indicazioni terapeutiche e in particolare sull'estensione della resezione chirurgica.

Recentemente vengono segnalate forme familiari caratterizzate da una maggiore aggressività e per le quali si impone un trattamento aggressivo di principio (21).

Grazie all'uso standardizzato diagnostico dell'indagine ultrasonografica (30), (38), dell'esame citologico su agoaspirato (FNAC) (9),(28), (33) e grazie alla più attenta ricerca di queste microlesioni da parte degli anatomo-patologi, la diagnosi di MCT è sempre più frequente.

Nella pratica clinica in tre modi si può arrivare alla diagnosi. In modo 'non incidentale' preoperatoriamente sulla guida di un FNAC positivo eseguito su nodulo tiroideo clinicamente palpabile o ecograficamente dimostrato, su linfonodo laterocervicale o metastasi a distanza la cui origine tiroidea viene dimostrata con la positività immunoistochimica verso la

tireoglobulina, oppure più frequentemente in modo 'incidentale' nel preparato chirurgico di pazienti sottoposti ad intervento per altra patologia.

È riscontro comune trovarsi di fronte ad un paziente con un gozzo multinodulare che giunge all'osservazione del chirurgo con un citologico sospetto per neoplasia, per il quale si è indicata la tiroidectomia totale. Il fatto poi di trovare all'istologico un microcarcinoma non necessariamente significa che il citologico sia stato diagnostico.

D'altronde poiché tale lesione è presente nel 5-35% dei rilievi autoptici, sarà facile supporre di poterla riscontrare anche nel 5-35% delle tiroidi operate per altra patologia. Abbiamo infatti riscontrato, in assenza di metastasi, 18 microcarcinomi su 412 pazienti operati per patologia tiroidea (4,8%); se poi analizziamo il dato sul campione della patologia benigna (18 su 283 pari al 6,3%), rileviamo un dato perfettamente sovrapponibile ai rilievi autoptici, rispecchianti cioè la popolazione generale. Ciò a conferma del dato che il gozzo multinodulare non costituisce fattore di rischio in quanto pur in un campione selezionato per patologia benigna (gozzo multinodulare, adenoma, Basedow) l'incidenza del MC non è significativamente aumentata. Nella nostra serie la diagnosi è stata incidentale nel 75% dei casi e costantemente (90%) in associazione ad altra patologia benigna con una prevalenza, calcolata su 283 pazienti sottoposti a chirurgia per tireopatie benigne pari al 6,3% (Tab.1).

Analoghi risultati sono riportati da altri Autori (4) con una percentuale di reperto incidentale, cioè in corso di chirurgia tiroidea per altra patologia, del 65%. Nel restante 35% la diagnosi preoperatoria è stata effettuata sulla base del rilievo istologico ed immunoistochimico di una metastasi linfonodale laterocervicale o a distanza.

Con un'incidenza variabile (1,8 - 21%), il riscontro di un MCT associato ad una patologia benigna non è affatto un reperto infrequente. Sebbene i dati depongano più per una associazione casuale (6), (16), (22), (35), riteniamo che questa frequente coesistenza renda difficile un corretto inquadramento diagnostico preoperatorio, tanto da risultare ancora "occulti" la maggior parte dei MCT diagnosticati in aree gozzigene.

Il confronto tra le diverse procedure chirurgiche è quanto mai di difficile verifica sia perché i risultati sono dedotti esclusivamente da studi retrospettivi sia perché la bassa morbilità rende inattuabili studi prospettici caratterizzati da lunghissimi follow-up. Da un lato si schierano coloro che ritengono il MCT lesione a bassa malignità, e per questo non giustificano né la TT di principio né le totalizzazioni in caso di reperto incidentale dopo lobectomia se non in casi selezionati (multifocalità nel lobo asportato, invasione capsulare, angioinvasività). La semplice lobectomia in assenza di

metastasi linfonodali con un serrato follow up ecografico ad alta risoluzione rappresenterebbe una ottimale gestione terapeutica (12),(17),(27),(31). Nessuna misura chirurgica o terapeutica deve essere approntata qualora si reperti un microcarcinoma in una ghiandola asportata per altri motivi (6), (19). Infatti la recidiva in questi casi, tipicamente localizzata nel residuo tiroideo o nei linfonodi, è caratterizzata dallo stesso basso rischio del tumore primitivo (17). I microcarcinomi, anche se metastatizzano nei distretti locoregionali, raramente compromettono la salute o la vita del paziente (5).

Di contro vi sono i fautori di un atteggiamento più aggressivo, con la TT di principio a garanzia di migliori risultati prognostici (3), (4), (7), (14), (29), (35). La TT è infatti il solo intervento in grado di garantire radicalità oncologica di fronte alla principale caratteristica biologica di multifocalità e bilateralità di questi tumori, imputate come principale fattore di rischio per la recidiva locoregionale. Nella nostra casistica registriamo multifocalità nel 27,7 % e bilateralità nel 16,6%

Di particolare interesse ed utilità si rivela una griglia di opzioni chirurgiche proposte da Bramley ed Harrison (Fig.1).

Nell'esperienza dell'Istituto francese Gustave-Roussy, su una casistica di 281 pazienti viene riscontrata multifocalità nel 40% dei casi, bilateralità nei multifocali nel 53% e sorprendente bilateralità nei casi unifocali nel 19,8%. Viene riportato inoltre il 3,3% di recidiva locoregionale nei tumori unifocali *versus* 20% per quelli multifocali, ed inoltre l'incidenza delle recidive si riduce sensibilmente nei pazienti sottoposti a TT (5%) rispetto a quelli sottoposti a loboistmectomia (20%) (4).

Hay ed altri, in una analisi multivariata retrospettiva di 535 casi di MCT con un follow-up medio di 17,5 anni, individuano due fondamentali fattori di rischio per recidiva: le metastasi linfonodali sincrone e l'estensione della resezione tiroidea. Concludono indicando la resezione tiroidea bilobare (TST) come il trattamento di scelta in questi pazienti (17).

L'esistenza del MCT e la sua non rara concomitanza con patologie benigne della tiroide ripropongono il quesito se adottare la TT di principio anche nelle forme benigne. Questa soluzione risolverebbe definitivamente la problematica della scoperta incidentale del MCT.

D'altronde, a nostro avviso, interventi subtotali non fanno salva né la radicalità oncologica né il risparmio funzionale essendo stata precedentemente dimostrata la scarsa compliance del lobo residuo (3),(15).

Tenendo sempre ben presente il più importante principio della chirurgia tiroidea secondo il quale il trattamento non dovrebbe essere più dannoso della malattia stessa, confortati dai risultati riteniamo come altri(3),(15), che in mani esperte la TT possa considerarsi una pratica sicura con minima morbilità, e quindi

Metastasi linfonodali del collo (carcinoma papillare confermato con FNAC, in assenza di lesione primitiva)	Tiroidectomia totale o quasi totale+node picking e TSH-soppressione	Se esciso completamente, regolari follow up
Metastasi linfonodali del collo (carcinoma papillare confermato con FNAC, lesione primitiva MCT riconosciuta p.o.)	Lobectomia ipsilaterale+lobectomia subtotale controlaterale+ node picking e TSH-soppressione	Se esciso completamente, regolari follow up
MCT conosciuto prima dell'intervento senza metastasi in paziente con meno di 40 anni	Lobectomia ipsilaterale+istmectomia, palpazione del lobo controlaterale ed escissione subtotale se anormale+TSH-soppressione	Se esciso completamente, regolari follow up
MCT conosciuto prima dell'intervento senza metastasi in paziente con più di 40 anni	Lobectomia ipsilaterale+escissione subtotale del lobo controlaterale+TSH-soppressione	Se esciso completamente, regolari follow up
MCT accidentale in tiroide asportata per altra patologia	Nessuna altra procedura chirurgica	Se il paziente è a basso rischio per età ed il tumore è esciso completamente e senza metastasi: regolari follow up Se il paziente è ad alto rischio per età, l'escissione è incompleta, ci sono metastasi linfonodali, aneuploidia del DNA; TSH-soppressione+eventuale I ¹³¹ o riesplorazione chirurgica

Fig. 1- Opzioni chirurgiche (secondo Bramley ed Harrison - vedi referenza 6).

facilmente riproponibile anche per il trattamento sistematico della patologia benigna (Tab. 2).

Conclusioni

Pur con i limiti di una casistica ristretta e di un follow up di breve durata, concordiamo con altri autori sulla tiroidectomia totale come unico ed iniziale intervento oncologicamente valido nella terapia del MC.

Si può quindi ipotizzare che il microcarcinoma si formi con discreta frequenza nella popolazione generale, ma che quasi sempre rimanga clinicamente inappa-

rente e solo raramente emerge in forma clinicamente manifesta (40).

Rimane ancora da studiare come un microcarcinoma possa rimanere latente per anni e poi evolvere in un carcinoma clinicamente manifesto e quale sia la sottile linea di confine tra i due stati, se cioè l'MCT rappresenti il primo stadio della malattia tumorale con ampia latenza e poi possa, in seguito a stimoli ignoti, progredire verso la forma manifesta. Se poi la lesione è latente, come mai nel 6-15 % dà localizzazioni metastatiche e nello 0,5% dei casi a distanza?

Pensiamo ancora che il frequente riscontro di una patologia benigna ad interessamento bilobare associata giustifichi ulteriormente un trattamento radicale,

TABELLA 2- COMPLICANZE IN 357 TIROIDECTOMIE TOTALI (1991-2001)*.

Patologia	Lesione ricorrentiale	Ipoparatiroidismo definitivo	Emorragia
Benigna	1	2	7
Maligna	3	8	1
Totale (%)	1,12	2,8	2,2

considerato pratica sicura in mani esperte, evitando così quella non infrequente e spiacevole circostanza per il chirurgo di dover proporre al paziente un nuovo intervento a breve distanza di tempo a seguito di una scoperta incidentale e non rara di un microcarcinoma. A conclusione Fraunhofer osserva che la parola car-

cinoma non dovrebbe essere mai menzionata nei pazienti giovani che hanno ricevuto una completa escissione del MCT, in quanto la prognosi benevola di queste neoplasie non giustifica il potenziale danno psicologico, sociale ed economico che una tale diagnosi comporta (6).

Bibliografia

- ALLO M.D., CHRISTIANSEN W., KOIVUNEN D.: *Not all "occult" papillary carcinomas are "minimal"*. Surgery, 104: 971-976, 1988.
- ARDITO G., REVELLI L., LUCCI C., GIACINTO O., PRAQUIN B.: *Il microcarcinoma papillifero della tiroide: esperienza clinica e fattori prognostici*. Ital. Chir. LXXII, 3:261-265, 2001.
- BACCOLI A., PANI C., PISANO M., NARDELLO O., MOCCI M., FARINA G.P.: *La lobectomia tiroidea: attuali indicazioni. Nostra esperienza clinica*. Il Policlinico-sezione Chirurgica. 106: 1-7, 1999.
- BAUDIN E., TRAVAGLI J.P., ROPERS J., MANCUSI F., BRUNO BOSSIO G., CAILLOU B., CAILLEUX A.F., LUMBROSO J.D., PARMENTIER C., SCHLUMBERGER M.: *Microcarcinoma of the thyroid gland*. Cancer, 83: 553-558, 1998.
- BLACK B.M.: *Papillary adenocarcinoma of the thyroid gland so-called lateral aberrant thyroid tumors*. West J. Surg., 56:134-44, 1948.
- BRAMLEY M.D., HARRISON B.J.: *Papillary microcarcinoma of the thyroid gland*. Br. J. Surg., 83: 1674-1683, 1996.
- CAMPANA F.P., MARCHESI M., BIFFONI M., et al: *La tiroidectomia totale per patologia benigna*. Atti Congresso SIC Roma 25-29 Ottobre 1992, vol I, 67-78
- CARCANGIU M.L., ZAMPI G., PUPI A., CASTAGNOLI A., ROSAI J.: *Papillary carcinoma of the thyroid. A clinico-pathologic study of 241 cases treated of the University of Florence*. Italy Cancer, 55:805-28, 1985
- CHEN H., NICOL T.L., ROSHENTAL D.L., UDELSMAN R.: *The role of fine-needle aspiration in the evaluation of thyroid nodules*. Problems in General Surgery, 14:1-13 1997
- CLARK O.H.: *Total thyroidectomy. The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer* Ann. Surg., 197: 542-8, 1983.
- DAVID J.M., RUAUX C.H., BACHAUD J.M. et al: *Multifocalità et lymphophilie des micro-carcinomes papillaires thyroïdiens*. Paris Ann Oto-Laryngol 109:183-7, 1992.
- DE GROOT L.J., KAPLAN E.L., CORMICK M.C., STRAUS F.H.: *Natural history, treatment and course of papillary carcinoma*. J. Clin. Endocrinol. Metab., 71: 414-424, 1990.
- DELIDES G.S., ELEMENOGLU J., LEKKAS J., KITTAS C.H., EVTHIMIOU C.: *Occult Thyroid carcinoma in a Greek population*. Neoplasma, 34: 119-25, 1987.
- DI MATTEO G., DE ANTONI E.: *Radicalità per cancro della tiroide: la tiroidectomia totale ed i fattori prognostici*. Atti SIC, Milano 1993.
- FARINA G.P., A. BACCOLI, C. PANI, M. CAGETTI: *La valutazione funzionale del lobo residuo nei pazienti sottoposti a lobectomia tiroidea. Nostra esperienza su 44 casi*. Atti del Convegno di Endocrinochirurgia, 14-16 Settembre 2000, S. Margherita di Pula (Cagliari) pp 295-300.
- HARACH H.R., FRANSSILA K.O., WASENIUS V.: *Occult papillary carcinoma of the thyroid: a "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study*. Cancer, 56: 531-8, 1985
- HAY IAN D., GRANT C.S., HERDEN JAV, GOELLNER J.R., EBERSOLD J.R., BERGSTRALH E.J.: *Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in 50 year period*. Surgery, 112:1139-47, 1992.
- HEDINGER C., WILLIAMS E.D., SOBIN L.H.: *Histological typing of thyroid tumors: WHO International Histological Classification of Tumors*. 2nd New York Springer Verlag 1988, 9-10
- IIDA F., SUGENOYA A., MURAMATSU A.: *Clinical and pathologic properties of small differentiated carcinomas of the thyroid gland*. World J. Surg., 15:511-515, 1991.
- LEVY I., BARKI Y., TOVI F.: *Cystic metastasis of the neck from occult thyroid adenocarcinoma*. Am. J. Surg., 163: 298-300, 1992.
- LUPOLI G., VITALE G., CARAGLIA M., FITTIPALDI

- M.R., ABBRUZZESE A., TAGLIAFERRI P., BIANCO A.R.: *Familial papillary thyroid microcarcinoma: a new clinical entity*. Lancet, 353: 637-9, 1999.
22. MARTINEZ TELLO F.J., MARTINEZ-CABRIJA R., FERNANDEZ MARTIN J., LASSO ORIA C., BALLESTIN CARAVILLA C.: *Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods*. Cancer, 71:4022-9, 1993.
23. MAZZAFERRI E.L.: *An overview of management of papillary and follicular thyroid carcinoma*. Thyroid, 19: 421-7, 1999.
24. MILLS S.E., ALLEN M.S.: *Congenital occult papillary carcinoma of the thyroid gland*. Hum Pathol., 17: 1179-81, 1986.
25. NASIR A., CHAUDHRY A.Z., GILLEPSIE J., KAISER H.E.: *Papillary microcarcinoma of the thyroid: a clinico-pathologic and prognostic review*. In Vivo, 14(2): 367-76, 2000.
26. NOGUCHI S., YAMASHITA H., MURAKAMI N., et al: *Small carcinomas of the thyroid-a long term follow-up of 867 patients*. Arch. Surg., 131:187-91, 1996.
27. PELIZZO M.R., PIOTTO A., RUBELLO D., CASARA D., FASSINA A., BUSNARDO B.: *High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease*. Tumori, 76: 255-257, 1990.
28. PEREZ L.A., GUPTA P.K., MANDEL S.J., LIVOLSI V.A., BALOCH Z.W.: *Thyroid papillary microcarcinoma. It is really a pitfall of fine needle aspiration cytology?* Acta. Cytol, 45(3): 341, 2001.
29. QUIANG LIU, GOLDIE DJURICIN PRINZ R.: *Total Thyroidectomy for benign thyroid disease*. Surgery 123: 2-11, 1998.
30. RAGOT, VITTIP, CHIOVATO L., MAZZEO S., DE LIPER A., MICCOLI P., VIACAVA G., BOGAZZI F., MARTINO E., PINCHERA A.: *Role of conventional ultrasonography and color flow Doppler sonography in predicting malignancy in "cold" thyroid nodules*. European Journal of Endocrinology, 138:41-46, 1998.
31. ROIER J.F., JANSER J.C.: *Cervical lymphadenopathy revealing differentiated thyroid cancer. Review of the literature and therapeutic approach* Ann. Chir., 52(9): 922-6, 1998.
32. ROSAI J., ZAMPI G., CARCANGIU M.L.: *Papillary carcinoma of the thyroid, a discussion of its several morfologic expression with particular emphasis on the follicular variant*. Am J Surg. Pathol, 7: 809-17, 1983.
33. ROSEN I.B., ABBAS A., WALFISH P.G. et al: *Ultrasound guided fine needle aspiration biopsy in the management of thyroid disease*. Am. J. Surg., 166: 346-349, 1993.
34. RUSSO F., BARONE ADESI L., ARTURI A., STOLFI V.M., SPINA C., SAVIO A., DE MAJO A., UCCIOLI L., GENTILESCHI P.: *Studio clinico patologico del microcarcinoma della tiroide*. Minerva Chir., 52:891-900, 1997.
35. SALVADORI B., DEL BO R., PILOTTI S., GRASSI M., CUSUMAO F.: *"Occult" papillary carcinoma of the thyroid: a questionable entity*. Eur. J. Cancer., 29: 1817-1820, 1993.
36. SUGINO K., OSAKI O., MIMURA T., IWASAKY H., ITO K.J., ITO K.: *Papillary microcarcinoma of the thyroid*. J Endocrinol. Invest. 21 (7) 445-448, 1998.
37. SUGITANI I., YANAGISAWA A., SHIMIZU A., KATO M., FUJIMOTO Y.: *Clinicopathologic and Immunohistochemical studies of papillary thyroid microcarcinoma presenting with cervical lymphadenopathy*. Word J. Surg., 22: 731-737, 1998.
38. SUMMARIA V., MIRK P., COSTANTINI A.M., MARESCA G., ARDITO G., BELLANTONE R., MARANO P.: *Ruolo dell'ecocolordoppler nella diagnosi dei carcinomi tiroidei*. Annl. Ital. Chir., LXXII, 3, 277-283, 2001.
39. STRATE S.M., LEE E.L., CHILDERS J.H.: *Occult papillary carcinoma of the thyroid with distant metastases*. Cancer, 54: 1093-100, 1984;
40. YAMAMOTO Y., MAEDA T., IZUMI K., OTSUKA H.: *Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases*. Cancer, 65: 1173-9, 1990.
41. YAMASCHITA H., NAKAYAMA I., NOGUCHI S. et al: *Thyroid carcinoma in benign thyroid disease*. Acta Pathol Jpn 35 (4) 781-8 (abstract), 1985.
42. WOOLNER L.B., LEMMON M.L., BEHARS O.H., BLACK BM, KEATING R.: *Occult papillary carcinoma of the thyroid gland: a study of 140 cases observed in a 30-year period*. J. Clin. Endocrinol. 20: 89-105, 1960.
43. WOZENCRAFT P., FOOTE F.W., FRAZELL E.L.: *Occult carcinomas of the thyroid: their bearing on concept of lateral aberrant thyroid* Cancer, 1: 574-83, 1948.