



UNIVERSITÀ DI PARMA

DOTTORATO DI RICERCA IN “SCIENZE CHIRURGICHE E MICROBIOLOGIA APPLICATA”

CICLO XXX

“POSSIBILE ASSOCIAZIONE TRA CARCINOMA MAMMARIO E TIROIDEO: ANALISI DEI FATTORI DI RISCHIO”.

Coordinatore:

Chiar.mo Prof. Francesco Ceccarelli

Tutore:

Chiar.mo Prof. Paolo Del Rio

Dottorando: Dott. Lorenzo Viani

ANNI 2014/2017

INDICE:

1.0 Tumore della mammella	pag. 4
1.1 Epidemiologia	pag. 4
1.2 Fattori di rischio	pag. 5
1.3 Prevenzione	pag. 7
1.4 Diagnosi	pag. 7
1.5 Istologia	pag. 8
1.6 Trattamento	pag. 9
1.7 Complicanze post-chirurgiche	pag.10
2.0 Neoplasia tiroidea	pag.16
2.1 Embriologia ed anatomia	pag.16
2.2 Carcinoma differenziato della tiroide: diagnosi e stadiazione	pag.19
2.3 Trattamento chirurgico della neoplasia tiroidea	pag.27
2.4 Criteri di eleggibilità alla tiroidectomia mini-invasiva video-assistita (MIVAT)	pag.28
2.5 Trattamento ablativo con iodio-131	pag.30
2.6 Complicanze della chirurgia tiroidea	pag.32
2.7 Neuromonitoraggio intraoperatorio (NIM)	pag.35
3.0 Materiali e metodi	pag.37
4.0 Risultati	pag.38
5.0 Discussione	pag.45

6.0 Conclusione

pag.47

7.0 Bibliografia

pag.57

1.0 TUMORE DELLA MAMMELLA

1.1 Epidemiologia

La ghiandola mammaria si modifica durante il passare degli anni e nelle diverse fasi del ciclo mestruale; in età fertile prevale la componente ghiandolare, mentre dopo la menopausa aumenta gradualmente il tessuto grasso. Nell'80% dei casi vengono colpite donne ultracinquantenni o in menopausa, anche se bisogna sottolineare che negli ultimi anni è aumentata l'incidenza anche nelle donne con meno di 40 anni, probabilmente in seguito a fattori ambientali, dietetici e/o genetici. Nelle donne giovani, inoltre, è molto più difficile riscontrare la neoplasia, perché i tessuti mammari sono più densi, a causa della presenza maggiore della componente ghiandolare. Il tumore alla mammella è la principale causa di morte per le donne tra 35 e 44 anni.

Il tumore alla mammella è la neoplasia più diffusa nelle donne rappresentando il 29% di tutti i tumori, ed è la prima causa di morte fra i 35 e i 44 anni. L'incidenza di questo tumore è in continuo aumento, ma si assiste anche ad un calo della mortalità grazie alla prevenzione, all'ottimizzazione dell'approccio terapeutico integrato, alla disponibilità e all'uso di farmaci sempre più efficaci e mirati. In Italia si contano circa 35.000 nuovi casi di carcinoma della mammella all'anno, e circa 11.000

decessi all'anno, con un'incidenza crescente dal Sud al Nord; particolarmente allarmanti i dati relativi alle donne under 45 per le quali si calcola un incremento del 28,6 per cento, una popolazione, attualmente esclusa da qualsiasi campagna di screening.

1.2 Fattori di rischio

I fattori di rischio del tumore alla mammella sono classificabili in due categorie: quelli non modificabili e quelli modificabili. I fattori di rischio non modificabili sono: età (la probabilità di ammalarsi di un tumore al seno aumenta con l'aumentare dell'età della donna, sebbene la maggior parte dei tumori (circa il 60%) colpisca le donne di età inferiore ai 55 anni); storia riproduttiva della donna: prolungata esposizione agli estrogeni e progesterone, quale si registra nel menarca precoce (prima degli 11 anni) o nella menopausa tardiva (oltre i 55 anni); nulliparità o prima gravidanza oltre i 35 anni; non allattamento dei figli; familiarità: presenza nella famiglia di componenti (madre, sorella, zia, nonna etc.) con tumore al seno e/o ovaio; predisposizione genetica: negli ultimi anni, sono stati identificati almeno 5 geni responsabili della trasmissione ereditaria del carcinoma mammario: BRCA1, BRCA2, P53, PTEN, ATM. La mutazione di BRCA1 e BRCA2, conferisce un rischio di carcinoma mammario del 60-90%. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO) considera le solo

parentele di primo grado e stima che il fattore di rischio complessivo sia intorno all'8% per donne che non hanno avuto casi familiari di tumore al seno, del 13% per chi ha avuto un caso nei parenti di primo grado e del 21% per chi ha avuto due casi.

I fattori di rischio modificabili, strettamente legati alle abitudini di vita della donna, sono:

- terapia ormonale sostitutiva: i farmaci a base di estrogeni e progesterone, assunti dopo la menopausa per alleviarne i disturbi, possono lievemente aumentare il rischio di sviluppare un tumore alla mammella. Il rischio è proporzionale alla durata del trattamento.

- obesità: il rischio di tumore alla mammella è più alto nelle donne sovrappeso. Nel tessuto adiposo in eccesso infatti vengono prodotte maggiori quantità di insulina e di estrogeni in grado di stimolare la proliferazione cellulare.

- scarsa attività fisica: il regolare esercizio fisico riduce il rischio di sviluppare un tumore alla mammella poiché favorisce l'aumento delle difese immunitarie e stimola la produzione da parte dell'organismo di sostanze anti-ossidanti in grado di neutralizzare i radicali liberi.

- scarso consumo di frutta e verdura: una dieta ad alto apporto calorico, ricca di grassi e di zuccheri raffinati o con frequente consumo di carni rosse aumenta il rischio di sviluppare un tumore alla mammella. Al contrario la

dieta mediterranea e, più in generale, il consumo di frutta fresca e verdura, olio extra vergine di oliva riducono il rischio.

- alcol: il rischio di tumore aumenta proporzionalmente al quantitativo di alcol assunto.

- fumo: il tumore alla mammella sembra aumentare nelle fumatrici.

1.3 Prevenzione

La prevenzione secondaria (o screening del carcinoma mammario) è il punto di partenza della lotta a questa neoplasia. Essa si basa su un'educazione all'autopalpazione della mammella da parte della donna stessa associata all'esecuzione di una mammografia. Questa metodologia di indagine è il metodo attualmente più efficace per la diagnosi precoce. Le Linee Guida del Ministero della Salute suggeriscono di eseguire una mammografia ogni due anni, dai 45 ai 74 anni di età, ma la cadenza può variare a seconda delle considerazioni del medico sulla storia personale di ogni donna. A livello nazionale, abbiamo, anche nel caso degli screening, una diversa adesione percentuale.

1.4 Diagnosi

La diagnosi del tumore al seno avviene principalmente attraverso i medesimi due esami che vengono usati nella prevenzione secondaria

(mammografia ed ecografia mammaria). A questi, però, si aggiungono: l'agoaspirato, un esame durante il quale si preleva un campione di cellule da un nodulo mammario e si ottiene così un esame citologico; l'agobiopsia, una tecnica che preleva un campione di tessuto da un nodulo ritenuto sospetto, potendo ottenere un esame istologico corredato da tutte le caratteristiche biologiche del tessuto maligno

È importante diagnosticare il tumore il più precocemente possibile in quanto una paziente con un tumore inferiore al centimetro ha una probabilità di guarigione oltre il 90%.

1.5 Istologia

Esistono forme non invasive e forme invasive.

Le forme non invasive sono le seguenti:

- Neoplasia duttale intraepiteliale (carcinoma in situ o DIN) o Grado 1A (DIN 1A) = atipica epiteliale piatta (secondo alcuni studi recenti questa forma dovrebbe essere considerata precancerosa e non un vero e proprio tumore). o Grado 1B (DIN 1B) = iperplasia duttale atipica. o Grado 1C (DIN 1C) = neoplasia duttale intraepiteliale ben differenziato (Grado 1). o Grado 2 (DIN 2) = neoplasia duttale intraepiteliale moderatamente differenziato (Grado 2). o Grado 3 (DIN 3) = neoplasia duttale intraepiteliale scarsamente differenziato (Grado 3).

- Neoplasia lobulare intraepiteliale (LIN) o LIN 1 neoplasia lobulare intraepiteliale grado 1. o LIN 2 neoplasia lobulare intraepiteliale grado 2. o LIN 3 neoplasia lobulare intraepiteliale in situ.

Le forme invasive, invece, sono:

- il carcinoma duttale: si chiama così quando supera la parete del dotto.

Rappresenta tra il 70 e l'80% di tutte le forme di cancro della mammella.

- il carcinoma lobulare: si chiama così quando il tumore supera la parete del lobulo. Rappresenta il 10-15% di tutti i cancri della mammella.

- altre forme di carcinoma meno frequenti sono il carcinoma tubulare, papillare, mucinoso, cribriforme.

1.6 Trattamento

La terapia per il cancro al seno comprende diverse opzioni, che sono spesso combinate tra loro sulla base delle caratteristiche del paziente e del tumore: la chirurgia, la radioterapia, la chemioterapia^[1], la terapia ormonale, la terapia biologica.

La chirurgia rappresenta in genere il primo step nel processo terapeutico delle pazienti con cancro al seno. Ci sono due principali tipologie di chirurgia: quella conservativa, ossia la quadrantectomia con l'asportazione del linfonodo sentinella e la mastectomia

Nel caso in cui il linfonodo sentinella presenti macro-micrometastasi o nel caso in cui i linfonodi ascellari siano patologici alla palpazione o all'ecografia è necessaria la linfadenectomia del cavo ossia l'asportazione di tutti i linfonodi ascellari di I° livello, II° livello e III° livello

1.7 Complicanze post-chirurgiche

Le complicanze post-intervento possono essere suddivise in acute e croniche.

Le complicanze acute sono:

- ✓ disestesie all'ascella e all'arto superiore omolaterali. Questo fastidio scompare per lo più gradualmente in alcuni giorni o settimane. Al fine di evitare posture scorrette indotte da tali disestesie, si consiglia di invitare la paziente ad una precoce mobilizzazione, dapprima passiva, dopo pochi giorni attiva, dell'arto corrispondente alla dissezione ascellare. Ciò consente una rapida ripresa funzionale e permette una rapida riattivazione del circolo linfovenoso.
- ✓ Linfangite all'arto superiore omolaterale: un arrossamento all'arto superiore, uniforme o a chiazze, accompagnato da un aumento della temperatura locale al termotatto e da iperpiressia, è indicativo della presenza di una linfangite. La terapia prevede l'utilizzo di antibiotici (amoxicillina) e Fans.

- ✓ Ematoma: all'intervento chirurgico può seguire la comparsa di un ematoma cutaneo in corrispondenza e intorno alla ferita chirurgica; tale ematoma si riassorbe spontaneamente in tempi rapidi e non deve allarmare la paziente.
- ✓ Sieroma: al termine di un intervento chirurgico di quadrantectomia o di mastectomia con linfadenectomia viene in genere posizionato un drenaggio in sede ascellare, al fine di raccogliere le secrezioni (inizialmente ematiche o sieroematologiche, successivamente sierose), che tendono a raccogliersi in tale sede. Dopo la rimozione del drenaggio, che viene lasciato per non più di 2-5 giorni, per evitare infezioni, può rendersi necessario procedere nei giorni successivi alla evacuazione, attraverso agoaspirazione, del siero che si può accumulare nella cavità ascellare (sieroma).
- ✓ Dermatosi purpurica della regione mammaria: la dermatosi purpurica postoperatoria è una rara (incidenza inferiore all'1% dei casi) e poco nota complicanza degli interventi sulla mammella che comportino una linfadenectomia ascellare completa. Essa è caratterizzata clinicamente dalla comparsa di una grossa macchia purpurica, di colore rosso scuro, non pruriginosa, non rilevata, non ipertermica, sulla parete toracica anteriore e in sede ascellare omolaterale. La dermatosi purpurica post-chirurgica si manifesta in modo piuttosto brusco (nell'arco di pochi

giorni) da uno a tre mesi dopo l'intervento chirurgico e, dopo una fase di stabilizzazione, si risolve in maniera completa e spontanea in 2-5 settimane. Essa regredisce secondo le modalità degli stravasi emorragici, con chiazze che mutano di colore nel tempo fino alla scomparsa definitiva. L'eziopatogenesi della dermatosi purpurica mammaria non è ancora ben chiarita. Essa sembrerebbe comunque legata ad una condizione di linfostasi e di ipertensione venulare conseguenti alla linfadenectomia, con formazione di stravasi microemorragici che conferiscono alla affezione cutanea l'aspetto purpurico.

Le complicanze croniche post-chirurgiche, invece, sono:

- **Sindrome della "mammella fantasma":** analogamente ai soggetti affetti dalla sindrome dell'"arto fantasma" dopo amputazione di un arto, le pazienti mastectomizzate talora riferiscono, fin dai primi giorni dopo l'intervento, dolore alla mammella, accompagnato da formicolii, bruciori, tensione mammaria similpremenstruale. Questa sindrome è particolarmente frequente, per motivi non completamente chiariti, nelle donne giovani. I provvedimenti terapeutici devono contemplare terapie farmacologiche (Fans, antidepressivi), fisiche (TENS, magnetoterapia, massaggi) e psicologiche.

- Deficit motorio della spalla e dell'arto superiore omolaterali: all'intervento chirurgico per carcinoma mammario possono residuare deficit motori della spalla e dell'arto superiore omolaterali, per lesioni dei nervi toracici anteriori, del nervo toracico lungo o del nervo toracodorsale, spesso associati ad ipoestesia, a causa dell'interessamento delle fibre sensitive. Di frequente riscontro sono deficit di abduzione e di flessione dell'arto e di flessione dell'avambraccio sul braccio; tipicamente nei casi di scapola alata risulta limitato il movimento di elevazione dell'arto sopra la testa. Deficit motori della spalla (con talora quadri di "frozen shoulder") possono talora conseguire a borsiti sottoacromiali o a periartriti scapolo-omerali dovute all'iperabduzione e alla extrarotazione dell'arto durante l'intervento chirurgico. Un precoce intervento riabilitativo, come successivamente sottolineato, riveste un ruolo fondamentale per una buona ripresa funzionale.
- Scapola alata (deficit del nervo toracico lungo): la scapola alata, riscontrabile inizialmente in circa il 20% delle donne operate (anche con tecnica conservativa), consiste in una extrarotazione della scapola, con avvicinamento dell'angolo inferiore scapolare alla colonna; tale rotazione, dovuta all'azione incontrastata del muscolo romboide (che si inserisce medialmente sui processi spinosi delle prime quattro vertebre toraciche e lateralmente sul margine mediale della scapola, al di sotto

della spina scapolare: ha la funzione di trarre la scapola verso la colonna vertebrale e in alto) diviene particolarmente pronunciata quando l'arto superiore viene proteso in avanti. La scapola alata può essere infatti solo lievemente percepita nelle pazienti in posizione ortostatica con arto abbassato e addotto, mentre si evidenzia gradualmente durante la flessione dell'arto fino a 90°. Il deficit risulta ancora più evidente durante i movimenti contro resistenza (pressione in avanti con la mano, contro una superficie piana). La donna con sofferenza del nervo toracico lungo, e quindi con scapola alata, in ortostatismo riesce con difficoltà ad elevare l'arto sopra la testa, soprattutto a gomito esteso; in posizione supina invece la scapola può fissarsi sul torace grazie al peso del corpo e ciò consente di eseguire con facilità tutti i movimenti. Un corretto trattamento riabilitativo, con attivazione dei muscoli funzionalmente invalidi, è in grado per lo più di risolvere nell'arco di sei mesi il deficit neuromuscolare, a meno di lesioni complete e irreversibili del tronco nervoso.

- Linfedema rappresenta ancora oggi, pur con l'avvento della chirurgia conservativa, una delle complicanze più frequenti e più temute dello svuotamento ascellare. Attualmente l'incidenza del linfedema nelle pazienti sottoposte ai diversi tipi di chirurgia radicale e conservativa e che seguono correttamente le terapie motorie riabilitative è del 10%

circa. Un linfedema non correttamente trattato può andare incontro da un processo di cronicizzazione. Le terapie fisiche e motorie successive all'intervento, se correttamente impostate ed eseguite, sono in grado di ridurre l'entità del linfedema. Utile, nei linfedemi clinicamente rilevanti, è il ricorso al linfodrenaggio manuale, (tecnica di massaggio molto dolce, che comprende manovre di svuotamento delle stazioni linfonodali a valle dell'ascella e di drenaggio della linfa stagnante dai tessuti interstiziali dell'arto verso eventuali circoli collaterali) o al linfodrenaggio meccanico (con applicazione sugli arti edematosi di manicotti che vengono gonfiati a pressioni variabili e che alternano periodi di insufflazione a periodi di svuotamento). Talora può risultare utile anche ricorrere a bendaggi o supporti elastici contenitivi (in genere preconfezionati e acquistabili in negozi di articoli sanitari), da indossare durante l'attività fisica e durante il riposo. Di scarsa utilità nel trattamento del linfedema, si sono rivelate le terapie farmacologiche (vasodilatatori e vasoattivi, proteolitici, antiaggreganti piastrinici, diuretici). In caso di linfangiti vanno prescritti antibiotici a largo spettro (amoxicillina). Si raccomanda, in ogni caso, alle donne di non eseguire mai iniezioni o prelievi ematici nel braccio con linfedema, né di eseguire in tale sede misurazioni della pressione arteriosa³⁷.

2.0 NEOPLASIA TIROIDEA

2.1 Embriologia ed anatomia

L'abbozzo della tiroide compare alla fine della quarta settimana sul pavimento della bocca primitiva come una piccola massa di endoderma che prolifera verso l'interno, formando un punto d'invaginazione che è noto come foramen cecum. Questo punto è situato esattamente al centro della linea di confine che separa il primo dal secondo arco branchiale.

L'abbozzo della tiroide si invagina nel forame cieco e discende attraverso i tessuti del collo, lasciando sul suo passaggio un canalino transitorio, il dotto tireoglossa. Questo dotto si frammenta e poi si oblitera del tutto alla fine della quinta settimana, lasciando come residuo sul pavimento della bocca soltanto il foro a fondo cieco da cui era partito. La tiroide, ora isolata dalla bocca, comincia a sviluppare la sua caratteristica forma a due lobi, e continua a discendere fino alla settima settimana di sviluppo, quando raggiunge la sua posizione definitiva davanti alla trachea, immediatamente al di sotto della cartilagine cricoide.

Le ricerche condotte sull'attività della tiroide embrionale hanno dimostrato che questa ghiandola comincia a produrre ormoni già alla fine del terzo mese.

La tiroide alla nascita pesa circa un grammo e raggiunge il peso definitivo (15-20 g) verso i 15 - 20 anni. È un organo impari mediano, adagiato sui primi anelli tracheali e sulla laringe, con una tipica forma a farfalla (due lobi laterali collegati dall'istmo). Da quest'ultimo può originare il lobo piramidale che si spinge in alto davanti alla laringe e rappresenta il residuo del dotto tireoglosso.

La tiroide è riccamente vascolarizzata dalle arterie tiroidee superiori (rami della carotide esterna) ed inferiori (rami della succlavia). La vena tiroide superiore drena il sangue refluo nella giugulare interna, la vena tiroidea inferiore nella succlavia. Il drenaggio linfatico è molto ricco: una prima zona di drenaggio è rappresentata dai linfonodi situati lungo la linea mediana al di sopra dell'istmo e dai linfonodi mediastinici superiori; una zona di drenaggio successiva è costituita dai linfonodi laterali del collo situati lungo le vene giugulari interne. La tiroide è circondata da una fascia connettivale, la fascia pretracheale che si dissocia facilmente dalla ghiandola e ha la funzione di fissarla alle strutture circostanti, ma soprattutto a quelle posteriori (cartilagine tiroidea, cartilagine cricoidea e primi anelli tracheali), permettendole di muoversi longitudinalmente con gli atti della deglutizione. La tiroide contrae posteriormente intimi rapporti con il nervo laringeo ricorrente, situato nel solco tracheo-esofageo. Il nervo

laringeo ricorrente sinistro, dovendo formare un'ansa intorno all'arco aortico, si trova più profondamente rispetto a quello destro.

Il nervo laringeo ricorrente è responsabile dell'innervazione dei muscoli intrinseci della laringe, per cui la sua lesione determina paralisi della corda vocale omolaterale. Se la lesione ricorrente è bilaterale, si ha marcata disfonia, ostruzione laringea da mancata abduzione delle corde vocali e chiusura della rima glottica. Il nervo laringeo ricorrente incrocia l'arteria tiroidea inferiore e continua il suo decorso verso l'alto fino ad entrare nel laringe passando dietro il muscolo crico-tiroideo: prima di entrare nel laringe solitamente si divide in due branche (ventrale e dorsale). Durante l'intervento di tiroidectomia i punti più a rischio di lesione sono: l'incrocio con l'arteria tiroidea inferiore, vicino al legamento di Berry ed al polo inferiore della tiroide. Il tubercolo di Zuckerkandl è un punto importante per la ricerca del nervo: costituisce una propaggine laterale e posteriore della ghiandola tiroidea, che crea un tunnel in cui passa il nervo, subito prima di entrare nel laringe. Il nervo laringeo superiore decorre in corrispondenza del polo tiroideo superiore, più o meno in prossimità dell'arteria tiroidea superiore.

2.2 Carcinoma differenziato della tiroide: diagnosi e stadiazione

La patologia nodulare tiroidea è molto frequente: noduli rilevabili all'ispezione o alla palpazione del collo si ritrovano nel 5-10 % della popolazione generale, ma l'uso sempre più diffuso dell'ecografia ha permesso di evidenziare in oltre il 30 % della popolazione, noduli non palpabili la cui esistenza non era sospettabile all'esame clinico. La prevalenza della patologia nodulare tiroidea aumenta con l'aumentare dell'età ed è maggiore nelle zone iodocarenti rispetto alle zone in cui l'apporto iodico è adeguato. Fortunatamente nella maggior parte dei casi i noduli tiroidei sono benigni: i tumori maligni della tiroide costituiscono non più del 5 % di tutti i noduli.

Inoltre, dall'esame di serie autoptiche non selezionate, risulta che carcinomi differenziati di piccole dimensioni (< 10 mm) che non hanno dato segni di sé in vita (carcinoma occulto) sono presenti in circa il 20 % della popolazione.

Ci sono elementi anamnestici e obiettivi che possono far sospettare la natura maligna di un nodulo tiroideo. Essi includono:

- Pregressa irradiazione nella regione del collo,
- Età giovanile (< 20 anni) o avanzata (> 60 anni),
- Storia familiare di carcinoma midollare o papillare della tiroide,
- Sesso maschile,

- Rapida crescita,
- Consistenza dura e superficie irregolare,
- Adesione ai tessuti superficiali e profondi (scarsa mobilità con la deglutizione),
- Presenza di linfadenomegalia laterocervicale sede di possibili metastasi,
- Presenza di disfagia o di disfonia, che potrebbero essere espressione, rispettivamente, di un'infiltrazione dell'esofago e del nervo laringeo ricorrente.

L'ecografia tiroidea fornisce informazioni molto utili dal punto di vista diagnostico. Elementi ecografici di sospetto sono:

- ipoecogenicità del nodulo,
- assenza di alone ipoecogeno perinodulare espressione della presenza di una capsula,
- presenza di microcalcificazioni intranodulari,
- margini irregolari o mal definiti del nodulo,
- vascolarizzazione intranodulare e capsulare,
- more tall than wide.

Una volta riscontrato un nodulo tiroideo, e dopo averne evidenziate le caratteristiche ecografiche, le linee guida internazionali pongono l'accento sull'uso dell'agoaspirato tiroideo per una diagnosi citologica (FNAB). In

particolare, viene consigliato lo studio citologico di lesioni di dimensioni pari o superiori al centimetro, indipendentemente dalle caratteristiche ecografiche, o anche in lesioni <1 cm, qualora ecograficamente sospette o in presenza di fattori di rischio anamnestici personali o familiari.

L'agoaspirato è una tecnica poco invasiva, che consiste nel prelevare alcuni cluster di tireociti direttamente all'interno del nodulo, mediante aspirazione diretta o per capillarità, guidati dalla palpazione del nodulo o dall'ecografia (sotto guida ecografica). Tale metodica resta il gold standard nella diagnosi di natura delle formazioni nodulari, alla luce di una accuratezza diagnostica molto elevata (pari al 95%, con una sensibilità dell'83% ed una specificità del 92%).

Secondo il sistema di classificazione Bethesda attualmente in uso, i risultati della citologia possono essere classificati in 6 categorie:

- **Thyr 1** lesioni non diagnostiche, cioè quelle nelle quali l'agoaspirato non ha ottenuto una cellularità sufficiente per fare una diagnosi corretta: la strategia è quella di ripetere l'agoaspirato a breve distanza di tempo fino a ottenere una quantità sufficiente di cellule per classificare correttamente il nodulo.
- **Thyr 2** individua le lesioni benigne, in particolare i noduli iperplastici e le infiammazioni della tiroide; nella maggioranza

dei casi questi pazienti necessitano di una terapia medica o devono solo essere seguiti nel tempo.

- **Thyr 3** è una *categoria citologica indeterminata*, per la quale i criteri citologici non sono sufficienti, da soli, a stabilire se la lesione è benigna o maligna. Nella maggioranza delle casistiche meno del 20% di questi casi risultano maligni all'istologia ma tuttavia, in assenza di validi criteri per discriminare i casi, queste lesioni devono essere asportate chirurgicamente.
- **Thyr 4** indica “sospetto per carcinoma follicolare”, in quanto la probabilità di malignità nelle diverse casistiche è sempre superiore al 30% dei casi; la terapia è chirurgica.
- **Thyr 5** raggruppa tutte le lesioni con sospetto di malignità; la terapia in questi casi è necessariamente chirurgica.
- **Thyr 6** lesione maligna; terapia chirurgica.

I tumori differenziati della tiroide sono neoplasie che per definizione non si “allontanano” dal tessuto follicolare tiroideo di origine.

Attualmente grazie ad una migliore codificazione del trattamento chirurgico (nella maggior parte dei casi una tiroidectomia totale) associato ad un'eventuale terapia radiometabolica postoperatoria si è giunti ad una sopravvivenza a lungo termine superiore al 90%.

Il cancro tiroideo è più diffuso tra le donne rispetto ai maschi, con un rapporto di 3,2:1 e la sua incidenza aumenta con l'età. Il cancro della tiroide è la più frequente neoplasia endocrina ed ha un impatto socio-sanitario significativo, ove si consideri che la sua prevalenza è analoga o superiore a quella del mieloma, del morbo di Hodgkin e dei carcinomi dell'esofago o della laringe. Nonostante il costante incremento della prevalenza nelle ultime decadi, la mortalità per carcinoma tiroideo è in graduale diminuzione. Il tumore della tiroide risulta frequente soprattutto nelle età giovanili, infatti oltre il 50% del totale dei casi viene diagnosticato prima dei 55 anni d'età.

L'approccio alla patologia tiroidea ad indicazione chirurgica è un approccio multidisciplinare che vede in prima linea il ruolo dello specialista endocrinologo e del chirurgo specialista in chirurgia tiroidea.

La degenerazione delle cellule epiteliali principali o follicolari dà luogo a differenti tipi di tumore: papillare, follicolare, insulare, anaplastico.

Attualmente seguendo una classificazione proposta da Rosai nel 2000 si è soliti considerare come un'unica entità i tumori che più rimangono "vicini" al tessuto d'origine cioè la forma papillare e follicolare denominati appunto differenziati (DTC-differentiated thyroid cancer).

Il carcinoma papillare della tiroide è un adenocarcinoma maligno, ad andamento indolente. È la neoplasia tiroidea più frequente (85% casi).

La sua diagnosi citologica preoperatoria può essere fatta grazie al riconoscimento da parte del patologo di alcune caratteristiche particolari quali la presenza di nuclei chiari e irregolari con pseudo-inclusi e solchi (grooves). A questi a volte si possono aggiungere la presenza di papille a stroma fibrovascolare e psammomi.

Attualmente la diagnosi citologica preoperatoria di carcinoma papillare della tiroide viene confermata all'esame istologico definitivo nella quasi totalità dei casi, probabilmente per una migliore definizione dei criteri diagnostici. Il carcinoma papillare della tiroide ha 2 picchi di incidenza uno alla 3° decade e uno alla 6° decade, colpisce maggiormente il sesso femminile e presenta uno spiccato linfotrofismo. Metastatizza raramente a distanza con predilezione per polmoni, ossa, fegato. Spesso già alla diagnosi si presenta multifocale, bilaterale (30-70%) e con metastasi linfonodali cervicali. Alcuni istotipi sono dotati di aggressività biologica maggiore quali la variante sclerosante diffusa, a cellule colonnari ed alte.

Il carcinoma follicolare della tiroide è più o meno capsulato (capsulato, minimamente invasivo, invasivo) ed è quasi sempre unifocale. Raramente presenta metastasi linfonodali ma diffonde soprattutto per via ematica (polmoni, ossa). Le cellule del tumore follicolare non presentano aspetti caratteristici come quelle del carcinoma papillare e assomigliano a quelle

presenti nei noduli follicolari benigni (adenomi follicolari). La diagnosi differenziale, pertanto, non può essere effettuata con l'agoaspirato (thyr 3 o thyr4 proliferazione follicolare) ma solo con l'istologia che consente di evidenziare l'invasione della capsula. Oltre alla forma classica del carcinoma follicolare esistono alcune varianti (a cellule chiare, a cellule ossifile di Hurtle, insulare).

La classificazione TNM si basa su tre componenti: T (dimensioni ed estensione del tumore primitivo); N (interessamento dei linfonodi loco-regionali); M (presenza o assenza di metastasi a distanza).

Tumore primitivo (T)

TX tumore primitivo non valutabile

T0 tumore primitivo non evidenziabile

T1 tumore inferiore ai 2 cm, limitato alla tiroide

T2 tumore fra 2 e 4 centimetri, limitato alla tiroide

T3 tumore maggiore di 4 centimetri limitato alla tiroide o di qualsiasi dimensione ma con minima invasione extratiroidea (muscoli pretiroidei)

T4a tumore extratiroideo infiltrante laringe, trachea, esofago o nervo ricorrente

T4b tumore extratiroideo infiltrante la fascia prevertebrale o la carotide o i vasi mediastinici

Linfonodi regionali (N)

NX linfonodi non valutabili

N0 non metastasi linfonodali

N1a metastasi ai linfonodi dell'area VI

N1b metastasi ai linfonodi latero cervicali (uni o bilaterali) o mediastinici superiori

Metastasi a distanza (M)

MX metastasi non valutabili

M0 non metastasi

M1 metastasi a distanza

La prognosi a lungo termine del carcinoma papillare della tiroide è complessivamente favorevole, la sopravvivenza a 10 anni è intorno al 80-90% dei pazienti. Dati di sopravvivenza a 30 anni dalla diagnosi indicano che l'assoluta maggioranza dei soggetti con carcinoma papillare o follicolare sono viventi, in conseguenza di diagnosi precoci e di programmi terapeutici multidisciplinari.

2.3 Trattamento chirurgico della neoplasia tiroidea^[2-8]

Nell'epoca della robotica e delle NOTES (Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) anche nella chirurgia endocrina si sono fatte notare proposte di chirurgia mini-invasiva soprattutto con l'esigenza di minimizzare a livello estetico la cicatrice in regione cervicale, oltre alla componente algica a tale livello.

Questa esigenza è stata sicuramente influenzata dalla considerazione che la patologia tiroidea colpisce con netta prevalenza il sesso femminile (8:1) e spesso l'età giovanile.

Si è inizialmente intesa come mini-invasiva una qualsiasi tecnica chirurgica che, per accedere alla loggia tiroidea, si avvallesse di un accesso cutaneo di estensione minore rispetto a quello utilizzato nella tecnica tradizionale secondo Kocher, nella quale si pratica una cervicotomia mediana di 6-8 cm di lunghezza, 2 cm al di sopra dell'incisura giugulare dello sterno. Solo in seguito si è giunti ad una definizione universalmente accettata dalla comunità scientifica degli endocrino-chirurghi della tiroide, nella quale si è fissato un limite di 2 cm all'incisione chirurgica. Nella tiroidectomia mininvasiva, la mini-cervicotomia viene praticata tra i margini mediali dei muscoli sternocleidomastoidei, ad un'altezza variabile dalla fossetta giugulare dello sterno, a seconda della scuola chirurgica.

2.4 Criteri di eleggibilità alla tiroidectomia mini-invasiva-video-assistita (MIVAT)^[9-22]

Miccoli ed al. del Dipartimento di Chirurgia dell'Università di Pisa, nel 1998 idearono per primi la *Tiroidectomia Open Mininvasiva Video-Assistita (MIVAT)*. Tale tecnica è stata condivisa da subito a partire dalla scuola Romana (Bellantone, Lombardi, Raffaelli, Ruggieri) e Belga (Mourad). Gli approcci mininvasivi “aperti” senza pneumocollo, senza sollevamento cutaneo cervicale e con l'ausilio della visione endoscopica sono forse quelli che più hanno avuto successo nell'ambito delle tecniche mininvasive della tiroide. In generale queste metodiche si basano sul raggiungimento della loggia tiroidea tramite una piccola incisione e l'utilizzo dell'endoscopio per facilitare il chirurgo nell'esecuzione delle procedure operatorie. Si pratica un'incisione cervicale mediana della lunghezza variabile da 1,5 a 3 cm condotta circa 2-3 cm superiormente al giugulo. Il paziente in anestesia generale viene posizionato supino con il collo esteso, ma non eccessivamente. L'equipe chirurgica è composta dal primo operatore e da due assistenti, uno dei quali è addetto all'endoscopio. La linea alba cervicale viene aperta il più possibile, portandosi superiormente. Il primo lobo tiroideo viene delicatamente separato dai muscoli pre-tiroidei.

Lo spazio operatorio necessario allo svolgimento della procedura chirurgica, viene creato attraverso il posizionamento di due piccoli divaricatori utilizzati per ritrarre e sollevare medialmente la tiroide e per ritrarre lateralmente i muscoli pre-tiroidei.

A questo punto viene inserito l'endoscopio da 5 mm con un angolo di visuale di 30°.

La dissezione della tiroide dalle strutture peritracheali viene completata sotto visione endoscopica utilizzando piccoli strumenti appositi.

I criteri di "eleggibilità" alla chirurgia tiroidea Mini-invasiva video-assistita (MIVAT) rappresentano l'unico vero e proprio limite della metodica.

Non tutti i pazienti candidati ad un intervento di tiroidectomia sono suscettibili di essere operati secondo questa tecnica chirurgica.

È vero anche che i criteri di inclusione hanno subito un progressivo allargamento negli anni al punto che oggi una percentuale sempre maggiore di interventi è condotta secondo questa tecnica.

Le indicazioni e le controindicazioni alla tecnica MIVAT sono le seguenti:

Indicazioni

- Nodulo di diametro < 3 cm,
- Volume tiroideo < 25 ml,
- Lesioni follicolari benigne o a basso grado,
- Carcinoma papillare a basso rischio.

Controindicazioni

- Assolute

- Precedenti interventi chirurgici nel collo,
- Gozzi voluminosi,
- Tumore localmente avanzato.

- Relative

- Precedenti trattamenti radianti al collo,
- Ipertiroidismo,
- Tiroiditi,
- Collo corto in pazienti obesi,
- Metastasi linfonodali.

2.5 Trattamento ablativo con iodio-131^[23-25]

La terapia chirurgica diventa sempre e comunque complementare alla terapia sostitutiva con levo-tiroxina sodica che prevede la somministrazione di ormone tiroideo “per os” in dose tale da mantenere il TSH soppresso (inibendo qualsiasi stimolo ipofisario su eventuali cellule residue) e complementare alla radioterapia metabolica, che consiste nella somministrazione della forma radioattiva dello iodio (iodio-131). Viene sfruttata la capacità dei tumori differenziati della tiroide di captare lo iodio (poiché mantengono la loro funzione di produzione ormonale), con

eliminazione dei residui tiroidei ed eventuali microfocolai neoplastici presenti al loro interno. Viene inoltre facilitato il successivo follow-up, aumentando l'accuratezza diagnostica del dosaggio della tireoglobulina e della scintigrafia total body.

Nel follow-up delle neoplasie differenziate tiroidee fondamentale è la Tireoglobulina. Questa proteina è altamente tessuto-specifica. Ciò significa che solo cellule tiroidee siano esse normali o neoplastiche con differenziazione mantenuta sono in grado di produrla. E' intuitivo pertanto che livelli dosabili di tale proteina sono indicativi della presenza di cellule tiroidee in grado di secernerla. Altrettanto intuitiva è la necessità di lasciare la minor quantità di tessuto all'atto chirurgico per rendere attendibile questo dosaggio.

Le principali linee guida ESMO (2012), BTA (2014), ATA (2016), NCCN (versione 2.2015) sono concordi nel ritenere che la terapia adiuvante con radioiodio non è giustificata nei pazienti a basso rischio: T1 anche se multifocali, istologia papillare non aggressiva (variante classica o follicolare). Le indicazioni al trattamento sono: tumore con diametro maggiore di un centimetro o anche nei casi con diametro inferiore ad 1 cm, ma con istologia aggressiva; nei tumori > 4cm; nelle forme con estensione extratiroidea (T3); in presenza di localizzazioni linfonodali (N+).

La decisione di effettuare o meno il trattamento con radioiodio va sempre condivisa con il paziente, in particolare nei pazienti con rischio intermedio.

2.6 Complicanze della chirurgia tiroidea

Le complicanze della chirurgia tiroidea standard sono le stesse che possono occorrere nella chirurgia Mini-Invasiva Video-Assistita.

◆ Ipocalcemia

L'ipocalcemia è una delle possibili complicanze post-operatorie. L'ipotesi più accettata vede la manipolazione intraoperatoria delle paratiroidi come causa di insufficienza funzionale temporanea. Altre cause possono essere la rimozione accidentale di una o più paratiroidi e la loro devascularizzazione causata dalla lesione diretta del peduncolo vascolare. Nel caso di asportazione accidentale di una ghiandola paratiroide, questa può essere trapiantata in un'apposita tasca nel muscolo sternocleidomastoideo. Diverso è il meccanismo fisiopatologico dell'insufficienza paratiroidea transitoria nel paziente ipertiroideo.

La dimostrazione che la tireotossicosi si accompagna ad una depressione più o meno profonda del metabolismo del calcio con relativa osteodistrofia, ha portato all'ipotesi che dopo l'intervento possa intervenire un aumento del riassorbimento del calcio da parte dello scheletro distrofico, con conseguente ipocalcemia, sindrome definita hungry bone.

Nel post-operatorio noi somministriamo a tutti i pazienti una dose supplementare di calcio e vitamina D per almeno 1 settimana, allo scopo di prevenire l'ipoparatiroidismo transitorio che può incorrere nel post-chirurgico. La necessità di assumere calcio e vitamina D per tutta la vita si verifica nelle migliori casistiche intorno al 5 per mille dei pazienti operati.

◆ **Lesioni del nervo laringeo ricorrente**

Altra possibile complicanza è rappresentata dalla lesione *di un nervo ricorrente* che consiste nella paralisi della corda vocale omolaterale con conseguente alterazioni della voce (4 % circa dei casi, di cui la metà temporanee, regredendo entro un tempo massimo di un anno; 1 – 2 % saranno però definitivi). Le alterazioni fonatorie possono manifestarsi con voce rauca, soffiata, diplofonica, di falsetto o anche alterazioni del timbro, del tono, dell'estensione, dell'intensità e dell'affaticabilità vocale con difficoltà anche ad intonare il canto. A queste possono associarsi anche difficoltà, quasi sempre transitorie, alla deglutizione. Le *lesioni bilaterali dei nervi ricorrenti* vengono generalmente diagnosticate dopo l'estubazione. A differenza della paralisi unilaterale, la paralisi bilaterale delle corde vocali può rappresentare un grave pericolo per la vita del paziente per via dell'ostruzione delle vie aeree. Se il paziente sviluppa stridore laringeo durante le procedure di estubazione o nella stanza di degenza nel post-operatorio, una laringoscopia dovrà essere eseguita

immediatamente per confermare la diagnosi quindi, se confermata, il paziente dovrà essere reintubato. Dopo qualche giorno verrà eseguita una estubazione controllata, preferibilmente in sala operatoria: se la laringoscopia dimostrerà una pervietà adeguata delle vie aeree, non saranno necessari altri trattamenti, altrimenti verrà eseguita una tracheostomia.

Tipicamente, in seguito le corde vocali cadranno in posizione paramediana e, nonostante la tracheostomia, il paziente potrà spesso ritornare ad avere una voce normale o quasi. La tracheostomia dovrà comunque, il più delle volte, essere mantenuta per assicurare una sufficiente ventilazione. Occasionalmente, la disfonia e la dispnea da paralisi bilaterale delle corde vocali insorgono dopo alcuni giorni dall'intervento: questi casi depongono per una lesione da parte di un *edema* o di un *ematoma* creatosi lungo il decorso *delle strutture nervose*. In questo caso una terapia corticosteroidica potrebbe bastare per affrettare la guarigione.

◆ **Emorragia.**

Considerando che il letto tiroideo è abbondantemente vascolarizzato, una emostasi meticolosa è raccomandata in qualsiasi atto chirurgico riguardante la tiroide o le paratiroidi. L'incidenza dell'emorragia varia dallo 0,1% all' 1% dei soggetti operati; i pazienti affetti da malattia di Basedow presentano un rischio aumentato a causa dell'aumentata vascolarizzazione della ghiandola. I segni ed i sintomi più comuni di un ematoma a livello

della ferita chirurgica includono la dispnea, il dolore, la sensazione di pressione cervicale, la disfagia ed il drenaggio. Se l'ematoma che si viene a sviluppare è molto consistente, la ferita dovrà essere ri-esplorata chirurgicamente in sala operatoria; ogni vaso sanguinante dovrà essere legato o cauterizzato. Se il sintomo più importante è la dispnea, e se questa minaccia di mettere a repentaglio la vita del paziente, il chirurgo dovrà evacuare l'ematoma prima dell'arrivo in sala operatoria. Il posizionamento di drenaggi a suzione aiuta comunque a minimizzare l'eventualità di compromissione delle vie aeree per compressione.

2.7 Neuromonitoraggio intraoperatorio (NIM)^[26-29]

La lesione del nervo laringeo ricorrente rimane una delle complicanze più temibili in chirurgia tiroidea, con notevole impatto sulla qualità di vita del paziente.

Le diverse casistiche disponibili nella letteratura attuale, riportano percentuali medie che si attestano al 5 - 8% per le paralisi transitorie e all'1 - 3% per quelle definitive.

Alcuni Autori, tuttavia, ipotizzano un'incidenza delle lesioni neurologiche maggiore di quella riportata in letteratura, in particolar modo nei centri a "basso volume" di chirurgia tiroidea.

Inoltre vi sono pochi dati in merito all'incidenza di paralisi bilaterali ed è comunque acquisita una più alta incidenza di complicanze in caso di reinterventi, nelle tiroidectomie associate a linfadenectomie, nei gozzi estremamente voluminosi e/o retrosternali e nelle flogosi diffuse della ghiandola.

Per molti anni l'identificazione intraoperatoria (visualizzazione) del nervo laringeo ricorrente è stata riconosciuta come pratica standard nella chirurgia tiroidea, consentendo di ridurre il rischio di lesioni iatrogene, ma non di azzerarlo. Per tale motivo negli ultimi anni il neuromonitoraggio intraoperatorio (NIM) è stato proposto e applicato in molti centri di chirurgia tiroidea come ulteriore ausilio affiancando la pratica standard di identificazione visiva. I benefici ottenuti dall'uso del NIM consistono nell'identificazione del nervo ricorrente, nell'assistenza alla dissezione chirurgica, nella valutazione prognostica funzionale post-operatoria, nell'essere un supporto educativo per il tirocinante e non da meno prova di intatta funzione nervosa al termine della procedura per eventuali contenziosi medico-legali.

3.0 Materiali e metodi

Sono state ricercate retrospettivamente le pazienti sottoposte ad intervento chirurgico per carcinoma della mammella e della tiroide nel 2010 presso la Clinica Chirurgica Generale e dei Trapianti d'Organo di Parma (Direttore Prof. Mario Sianesi). Tutti gli interventi sono stati eseguiti da chirurghi esperti in chirurgia tiroidea e mammaria.

Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'incidenza della neoplasia mammaria nelle pazienti con pregressa neoplasia tiroidea e viceversa l'incidenza della neoplasia tiroidea nelle pazienti con pregressa neoplasia mammaria entro 5 anni dalla comparsa del primo tumore (neoplasia mammaria o neoplasia tiroidea operate nel 2010).

Le pazienti operate nel 2010 per neoplasia tiroidea sono state 64 mentre le pazienti operate per neoplasia mammaria sono state 75; in totale questo studio ha considerato 139 pazienti.

FASI DELLO STUDIO

- Creazione di “study design”
- Creazione database
- Richiesta attivazione comitato etico (fig.1A e 1B)
- Follow-up a 5 anni ed esecuzione esami strumentali
- Analisi dati raccolti e conclusione

Il follow-up è stato effettuato telefonicamente a 5 anni dall'intervento chirurgico.

Le paziente operate per neoplasia mammaria sono state sottoposte ad ecografia tiroidea nel 2016 mentre le pazienti operate per neoplasia tiroidea sono state valutate sotto il profilo mammario mediante screening mammografico.

I dati raccolti sono stati analizzati successivamente con analisi statistica "Chi square test" e "The two-sample t-test".

4.0 Risultati

Le 64 pazienti operate di tiroidectomia totale con diagnosi di carcinoma differenziato della tiroide (papillare o follicolare) all'esame istologico definitivo avevano la seguente diagnosi citologica preoperatoria (classificazione sec. Bethesda):

- Thy 2 =16 pazienti
- Thy 3 =8 pazienti
- Thy 4 =5 pazienti
- Thy 5 =4 pazienti
- Thy 6 =31 pazienti

La diagnosi istologica di tiroidite è stata evidenziata in 20 (31,25%) casi di cui 10 (50%) nel gruppo dei Thy 6.

L'età media delle pazienti operate è stata 49,7 anni (grafico 1).

Esame istologico definitivo (Grafico 2):

- Multifocale papillare 8 casi
- Multifocale follicolare 1 caso
- Papillare infiltrante capsula 16 casi
- Follicolare infiltrante capsula 2 casi
- Papillare 25 casi
- Follicolare 8 casi
- Misto (follicolare papillare) 4 casi

La dimensione del nodulo neoplastico medio è stato di 11, 54 mm.

Due pazienti hanno sviluppato nei 5 anni precedenti alla diagnosi di neoplasia tiroidea una neoplasia mammaria mentre una paziente ha sviluppato una neoplasia mammaria 5 anni dopo la diagnosi di neoplasia tiroidea (tabella 1)

Le 75 pazienti operate per neoplasia mammaria avevano un'età media di 59,5 anni (grafico1).

In queste pazienti l'alterazione della funzionalità tiroidea era presente al momento dell'intervento chirurgico in 14 pazienti (18,6%) (8 con ipotiroidismo e 6 con ipertiroidismo).

Una paziente è stata sottoposta a tiroidectomia totale nel 2012 per carcinoma papillare. (tabella 1)

Le pazienti operate erano in 48 casi in menopausa al momento dell'intervento mentre in 22 casi erano in età fertile; in 55 casi avevano avuto gravidanze e in 10 casi erano nullipare

Intervento chirurgico:

- ✓ Quadrantectomia + linfonodo sentinella = 60 casi (13 con linfonodo positivo)
- ✓ Quadrantectomia + cavo ascellare = 6 casi
- ✓ Mastectomia + linfonodo sentinella = 4 casi (1 con linfonodo positivo)
- ✓ Mastectomia + cavo ascellare = 5 casi

Dei 14 casi con linfonodo sentinella positivo, il 50% presentava un indice di proliferazione Ki 67 \geq 15%.

Esame istologico definitivo (Grafico 3):

- ✓ Duttale infiltrante = 39 casi (52%)
- ✓ Intraduttale = 17 casi (22,7%)
- ✓ Lobulare infiltrante = 17 casi (22,7%)

✓ Lobulare in situ= 2 casi (2,6%)

Stato recettoriale (Grafico 4):

✓ ER+, PGR+, HERB 2- = 43 casi (57,3%)

✓ ER+, PGR+, HERB 2+ = 13 casi (17,3%)

✓ ER-, PGR-, HERB 2+ = 10 casi (13,4%)

✓ ER-, PGR-, HERB 2- = 6 casi (8%)

✓ Non noto = 3 casi (4 %)

✓ Ki 67 < 15 % 34 casi (45,3%)

✓ Ki 67 ≥ 15 % 28 casi (37,3%)

✓ Non noto 13 casi (17,4%)

Abbiamo poi valutato la terapia post operatoria delle paziente:

✓ Ormonoterapia + RT = 43 casi

✓ Ormonoterapia = 10 casi

✓ Chemioterapia + Ormonoterapia + RT = 12 casi

✓ Chemioterapia = 3 casi

✓ Non noto = 7 casi

A 5 anni tutte le pazienti operate per neoplasia tiroidea erano vive (100%)

(fig.2); a 5 anni le pazienti vive operate per neoplasia mammaria erano 64

(85,3%)(fig.3)

Analizzando le caratteristiche delle 11 pazienti decedute si nota che l'età media di queste pazienti era di 70,36 anni (contro i 59,5 anni), lo svuotamento del cavo ascellare era stato eseguito in 7 casi su 11 (63,7%), nel 100% dei casi all'esame istologico definitivo si trattava di carcinoma infiltrante (duttale o lobulare), i recettori ormonali erano negativi in 4 casi (36,6%) e l'indice di proliferazione Ki 67 era ≥ 15 in 8 casi (72,7%)

Le 64 pazienti sopravvissute sono state affidate ad un professionista endocrinologo del nostro ospedale che ha sottoposto le pazienti ad una ecografia tiroidea nel 2016 utilizzando una sonda ecografica ad alta risoluzione con eco-color-doppler; è stata valutata la struttura del parenchima tiroideo, il volume e le caratteristiche dei noduli; nei casi sospetti è stato eseguito esame citologico. La patologia tiroidea (gozzo multinodulare o tiroidite) è stato riscontrato in ben 32/64 casi (50%). In 8 casi è stato eseguito un agoaspirato nei noduli sospetti (7casi Thy 2 e 1 caso Thy 3)

In 31 casi le pazienti avevano eseguito un'ecografia tiroidea anche nel 2010; pertanto è stato possibile valutare in queste pazienti le variazioni morfologiche del parenchima tiroideo a distanza di 5 anni e soprattutto dopo la terapia post operatoria per la neoplasia mammaria.

Confronto ecografia tiroidea 2010 e 2016: 31 casi

- Presenza di noduli (18 casi) 58% età media 60,05 anni
- Assenza di noduli (6casi) 19,4% età media 54,8 anni
- Insorgenza noduli (7 casi) 22,6% età media 61,8 anni

Confrontando l'età media dei tre gruppi si nota come nel gruppo di pazienti che non ha sviluppato una patologia nodulare l'età media sia inferiore rispetto agli altri gruppi anche se in modo non significativo ($p>0,05$).

Analizzando le caratteristiche istologiche delle 7 pazienti che hanno sviluppato una patologia tiroidea si nota:

- Recettori ormonali positivi 6/7 casi (85,7%)
- Terapia post operatoria: ormonoterapia + radioterapia 6/7 casi (85,7%)

In 6 pazienti su 7 i recettori ormonali sono risultati positivi e in 6 casi su 7 le pazienti hanno effettuato ormonoterapia e radioterapia post operatoria.

A 5 anni dall'intervento chirurgico per neoplasia mammaria 25 pazienti su 31 (80,6%) presentavano una patologia tiroidea (gozzo, tiroidite) ($p<0,05$).

Tale dato è statisticamente significativo se confrontato con i dati presenti in letteratura^[30]

Secondo i dati ricavati da “I Tumori in Italia – rapporto 2006 epidemiologia e prevenzione” e “I Tumori in Emilia Romagna – 2007 (Ferretti e Finarelli)” la probabilità di sviluppare un tumore alla mammella

in una paziente con un tumore alla tiroide e viceversa la probabilità di sviluppare un tumore alla tiroide in una paziente con tumore alla mammella è ridotta.

L'associazione carcinoma mammario e carcinoma tiroideo è stata rilevata nella nostra casistica in 4 casi su 139 pazienti (2,9%) ($p < 0,05$), una percentuale risultata maggiore rispetto ad altri studi. [29-42]

Nel 75% dei casi (3 su 4) in carcinoma tiroideo è insorto entro 5 anni dalla diagnosi di carcinoma mammario. In un solo caso prima è insorta la neoplasia tiroidea e successivamente la neoplasia mammaria

L'età media delle 3 pazienti al momento della diagnosi del carcinoma mammario era di 50,3 anni (59,5 anni età media delle pazienti con neoplasia mammaria); inoltre le 3 pazienti (100%) avevano recettori ormonali positivi ed erano state trattate con Radioterapia ed Ormonoterapia post operatorio. Nei 3 casi (100%) la neoplasia tiroidea sviluppata è stata un carcinoma papillare infiltrante tessuti pretiroidei.

5.0 Discussione

Nel nostro studio abbiamo riscontrato che nella maggior parte dei casi di associazione tra carcinoma mammario e carcinoma tiroideo, il cancro alla tiroide compare successivamente alla diagnosi di carcinoma mammario.

Le cause possono essere diverse tra cui:

- Aumentata sorveglianza oncologica: le pazienti affette da neoplasia mammaria vengono controllate nel follow up mediante esami clinico strumentali e pertanto è più facile diagnosticare tumori alla tiroide che probabilmente si sarebbero manifestati dopo diversi anni
- Radioterapia: attualmente per la cura del cancro alla mammella si tende ad eseguire nella maggior parte dei casi l'intervento chirurgico di quadrantectomia ed asportazione del linfonodo sentinella seguito dalla radioterapia ed eventualmente dalla terapia ormonale. La radioterapia potrebbe essere una concausa dell'aumentata insorgenza dei tumori alla tiroide in queste pazienti
- Recettori ormonali nelle cellule tiroidee: le cellule neoplastiche tiroidee presentano una percentuale maggiore di recettori ormonali rispetto alle cellule tiroidee sane.

- Stimolazione della secrezione di TSH da parte degli estrogeni: gli estrogeni stimolano la secrezione del TSH che è un fattore di crescita tiroideo e facilita inoltre la carcinogenesi mammaria

Le pazienti che hanno sviluppato una neoplasia tiroidea entro 5 anni dalla diagnosi di neoplasia mammaria presentavano un'età media di 50,3 anni (contro i 59,5 anni di tutte le pazienti operate nel 2010 per carcinoma mammario). Tutte le pazienti avevano recettori ormonali positivi, tutte erano state sottoposte a radioterapia ed ormonoterapia e tutte e tre le pazienti hanno sviluppato un carcinoma papillare infiltrante i tessuti pretiroidei.

Un'ulteriore considerazione: l'età media delle pazienti con neoplasia tiroidea era di 49,7 anni mentre l'età media delle pazienti con neoplasia mammaria era di 59,5 anni: il nostro studio ha considerato un follow-up di 5 anni e pertanto sarà necessario un follow-up maggiore per andare ad identificare nuovi casi di carcinoma mammario successivi alla diagnosi di carcinoma tiroideo e viceversa ulteriori casi di neoplasia tiroidea successivi alla diagnosi di carcinoma mammario.

6.0 Conclusione

Questo studio, anche se limitato da un ridotto numero di pazienti (139) e da un follow-up di soli 5 anni, ha confermato che esiste una associazione significativa tra carcinoma mammario e carcinoma tiroideo (2,9%); inoltre confrontando le ecografie tiroidee a distanza di 5 anni dopo l'insorgenza del tumore alla mammella, possiamo affermare che vi potrebbe essere un rischio elevato di sviluppare una patologia tiroidea non neoplastica (gozzo, tiroidite) in seguito a neoplasia mammaria, soprattutto se i recettori ormonali sono positivi e se le pazienti vengono trattate con radioterapia ed ormonoterapia.



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA

.....
.....
.....
..... SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
..... EMILIA-ROMAGNA
..... Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

.....
.....
.....
..... SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
..... EMILIA-ROMAGNA
..... Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma

Comitato Etico per Parma

AZOSPR

USCITA - 28/09/2016 - 0033334 - 6.2.2



Prof. Paolo Del Rio
Clinica Chirurgia e dei Trapianti d'organo
SEDE

DIRETTORE SANITARIO
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma
SEDE

OGGETTO: REVISIONE A SEGUITO DI PARERE UNICO SOSPENSIVO - seduta 11/16 del 12 Luglio 2016 -
PROT. N. 32198 DEL 20/09/2016

Possibile associazione tra carcinoma mammario e tiroideo: analisi dei fattori di rischio. Investigatore Principale: Prof.
Paolo Del Rio Clinica Chirurgia e dei Trapianti d'organo. RICHIESTO PARERE UNICO

- Trasmissione verbale seduta 14/16 del 20 Settembre 2016

(Figura 1A)



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PARMA



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma



SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

Azienda Unità Sanitaria Locale di Parma

Comitato Etico per Parma

Documentazione esaminata dal Comitato:

- Lettera di trasmissione – Risposta al parere unico sospensivo
- Protocollo, Versione 2 del 05/08/2016
- Sinossi, Versione 2 del 05/08/2016
- Foglio Informativo e dichiarazione di consenso alla sperimentazione nel caso di pazienti adulti e capaci, Versione 2 del 05/08/2016

Il Comitato Etico per Parma valutato lo studio stesso in tutte le sue connotazioni esprime all'unanimità il proprio

PARERE UNICO FAVOREVOLE

PARERE UNICO NON FAVOREVOLE PER LE MOTIVAZIONI INDICATE

PARERE UNICO FAVOREVOLE A CONDIZIONE CHE VENGANO SODDISFATTE LE RICHIESTE INDICATE

PARERE UNICO SOSPENSIVO IN ATTESA DEI CHIARIMENTI RICHIESTI

Con l'occasione, si porgono distinti saluti.

Il Presidente
Prof. Sergio Bernasconi

(Figura 1B)

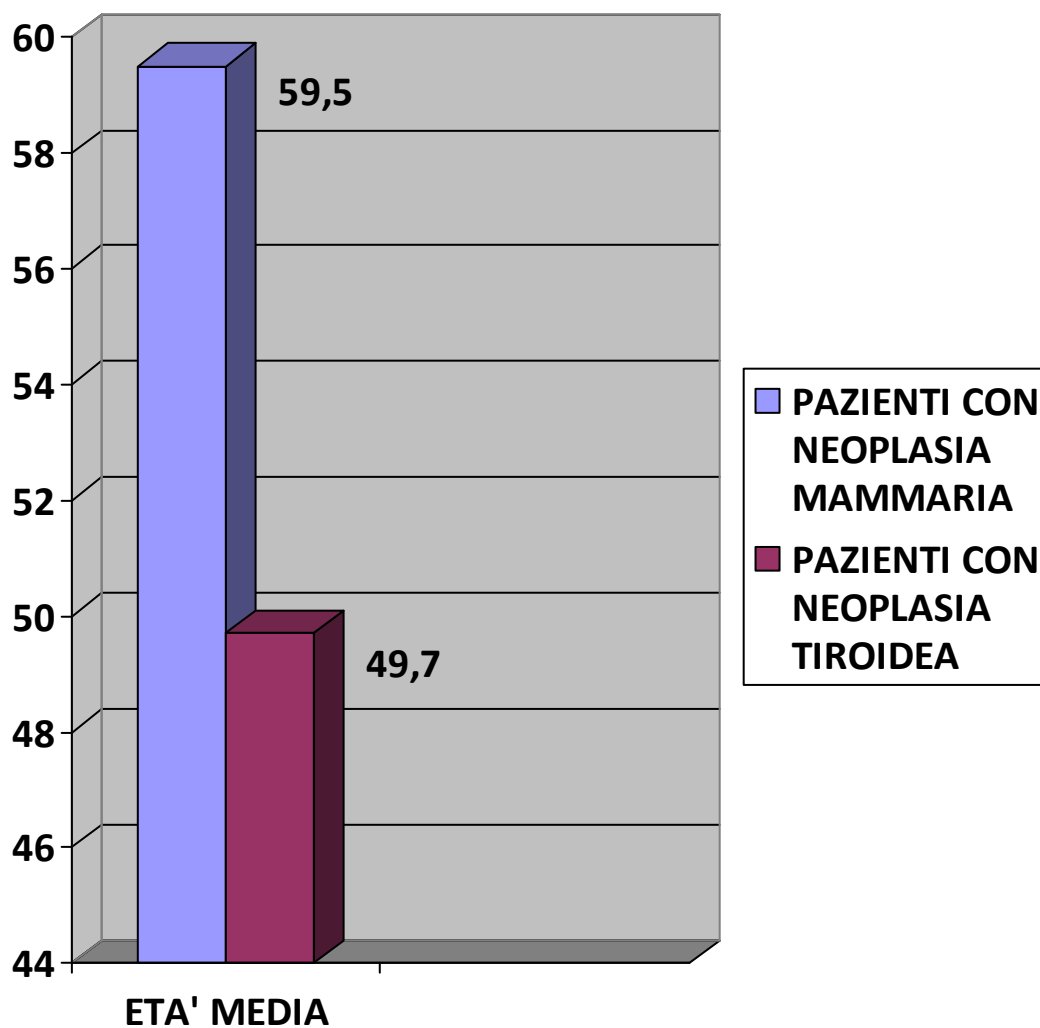


Grafico 1 – Età media gruppo pazienti con neoplasia mammaria e tiroidea

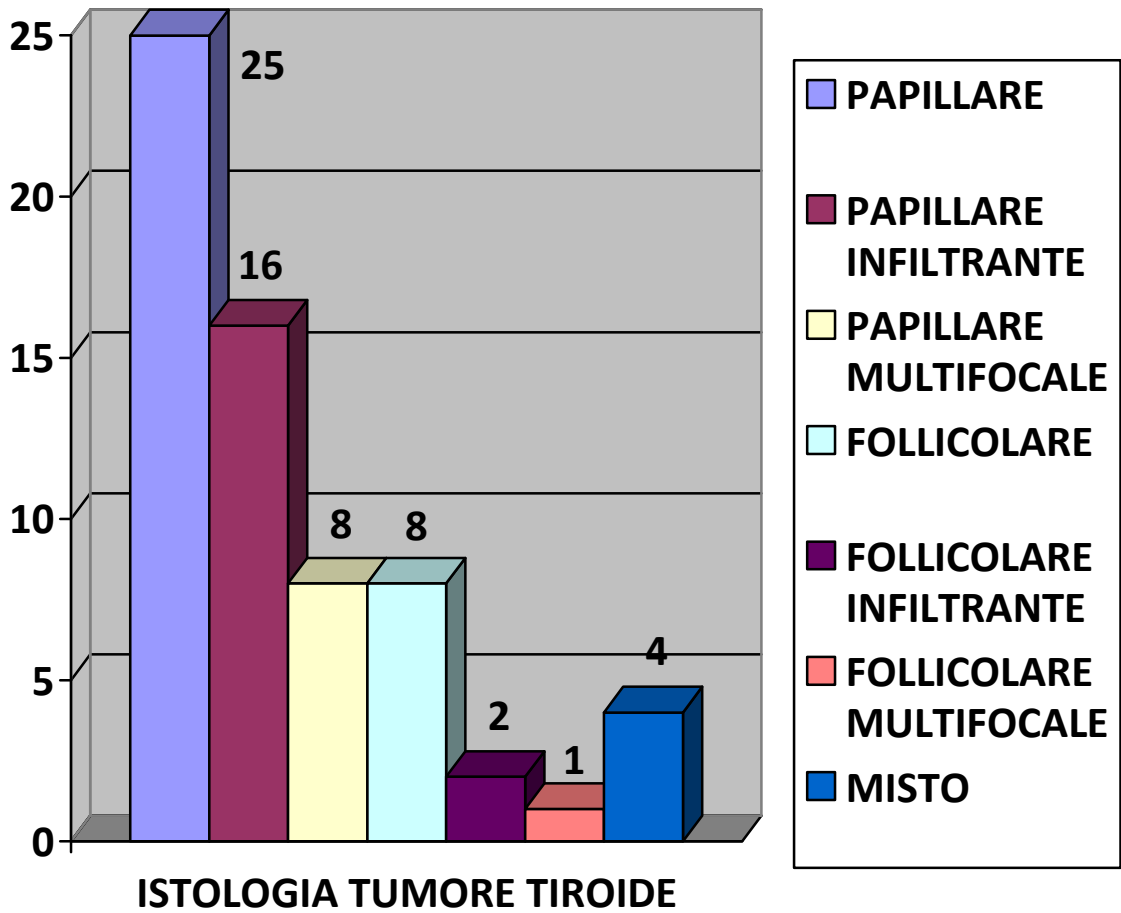


Grafico 2 – Istologia tumore della tiroide

ANNO 2005→2010	ANNO 2010	ANNO 2010→2016
C) -----	A) 75 pazienti operate per neoplasia mammaria	E) 1 paziente ha sviluppato neoplasia tiroidea
D) 2 pazienti hanno sviluppato neoplasia mammaria	B) 64 pazienti operate per neoplasia tiroidea	F) 1 paziente ha sviluppato neoplasia mammaria

Tab. 1 - Associazione carcinoma mammario e carcinoma tiroideo.

A) Gruppo pazienti operate per neoplasia mammaria nel 2010.

B) Gruppo pazienti operate per neoplasia tiroidea nel 2010.

C) Nessuna paziente con neoplasia mammaria operata nel 2010 ha sviluppato una neoplasia tiroidea nel periodo 2005-2010.

D) Due paziente con neoplasia tiroidea operate nel 2010 hanno sviluppato una neoplasia mammaria nel periodo 2005-2010.

E) Una paziente con neoplasia mammaria operata nel 2010 ha sviluppato una neoplasia tiroidea nel periodo 2010-2016.

F) Una paziente con neoplasia tiroidea operata nel 2010 ha sviluppato una neoplasia mammaria nel periodo 2010-2016.

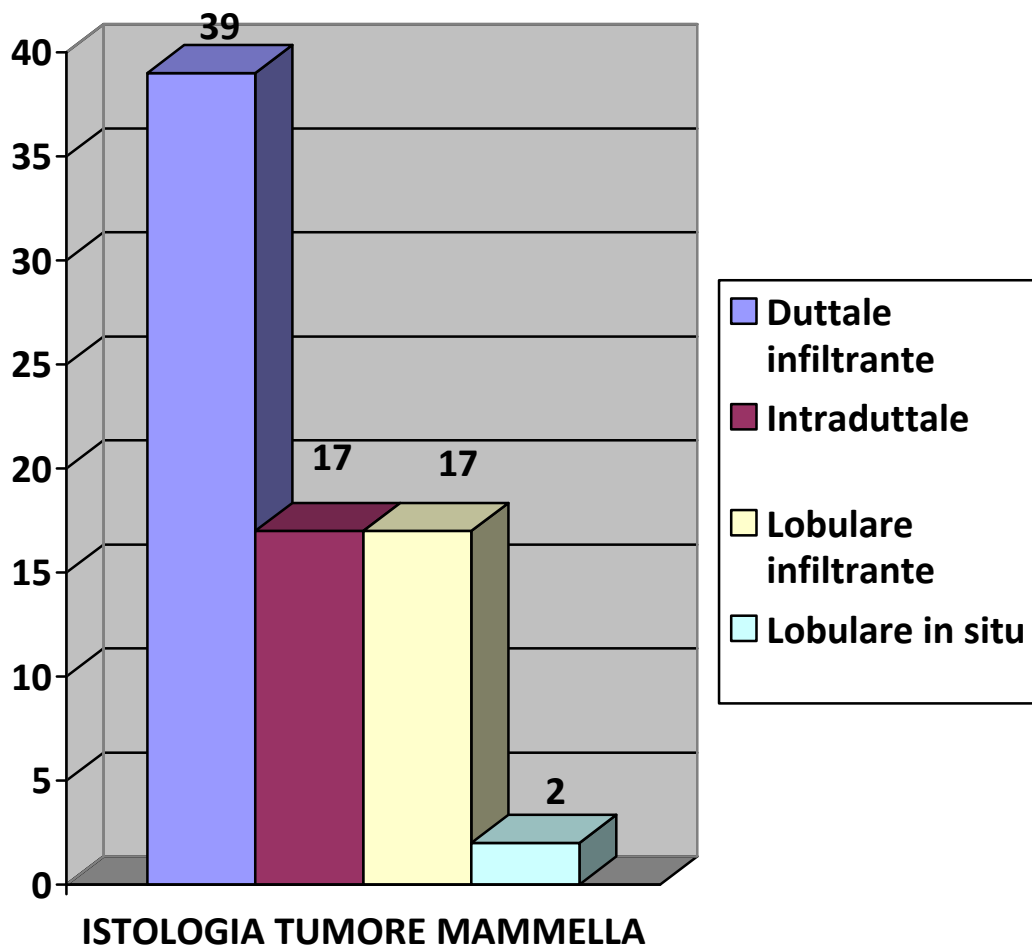


Grafico 3 – Istologia tumore della mammella

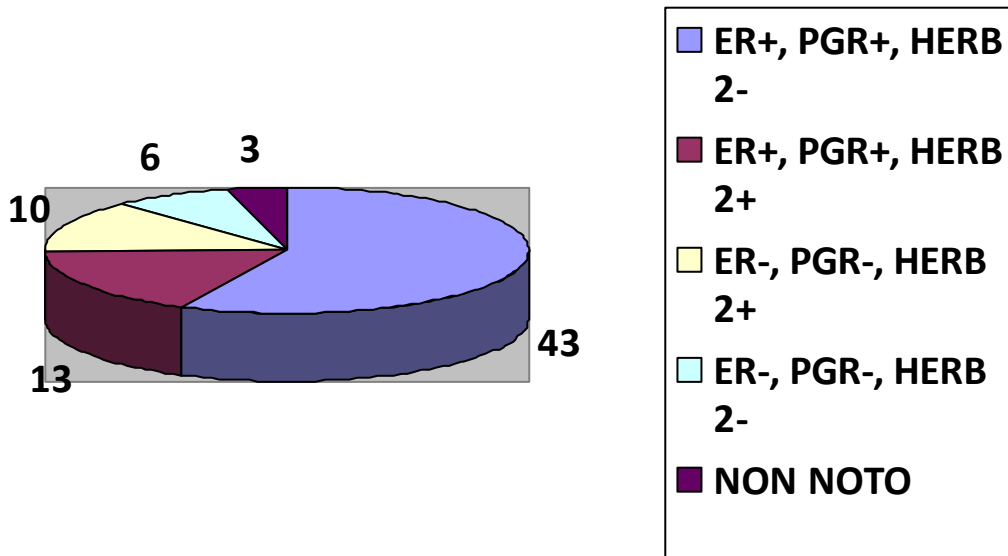


Grafico 4 – Recettori ormonali tumore della mammella

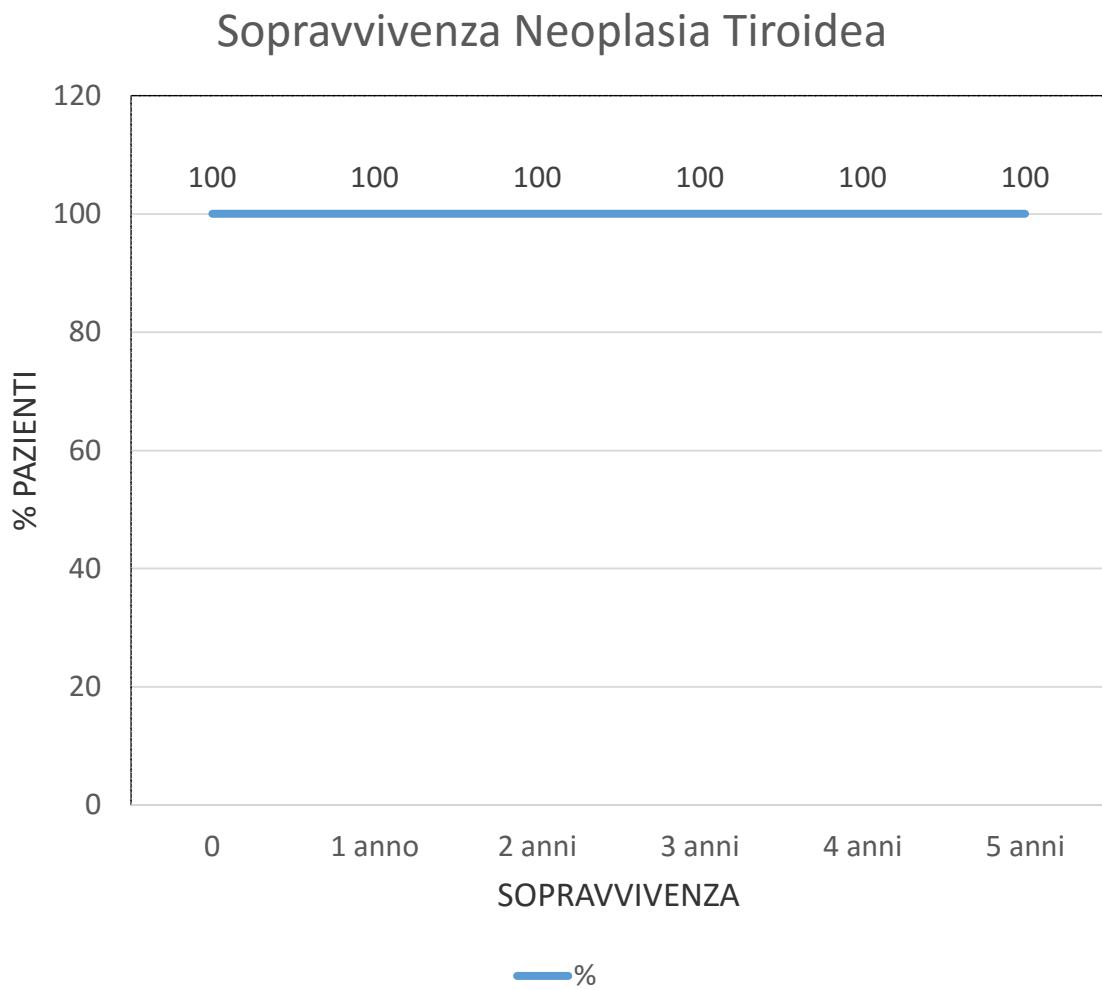


Figura 2 - Sopravvivenza pazienti con neoplasia tiroidea.

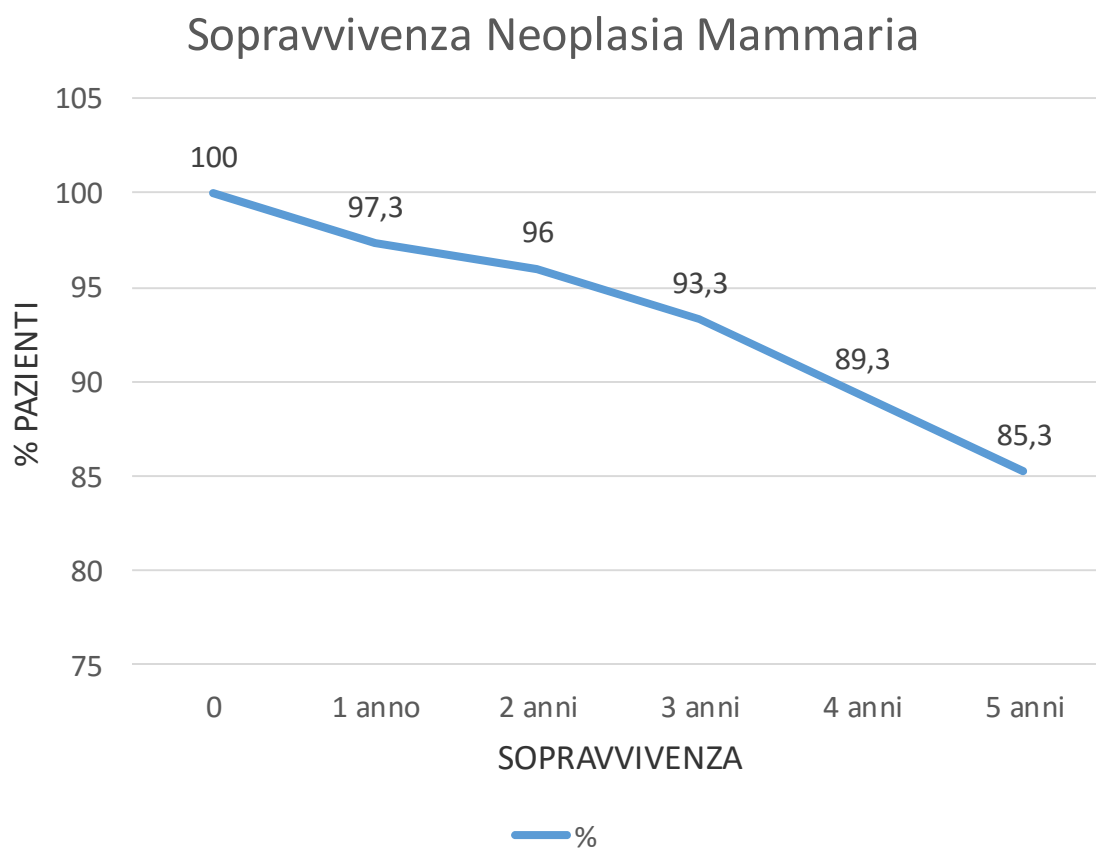


Figura 3 – Sopravvivenza pazienti con neoplasia mammaria

7.0 BIBLIOGRAFIA

1. Keam B, Im SA, Kim HJ, et al. Clinical significance of axillary nodal ratio in stage II/III breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2009; 116:153–160.
2. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement. *Radiology* 2005; 237:794-800.
3. Baskin HJ, Bobazzi F, Bartalena L. Thyroid ultrasound and ultrasound-guided FNA biopsy. *Kluwer Academic Publ.* 2000; pp 215-238.
4. Lim HK, Kim DW, Baek JH et al. Factors influencing the outcome from ultrasonography-guided fine-needle aspiration of benign thyroid cysts and partially cystic thyroid nodules: A multicenter study. *Endocr Res.* 2017; [Epub ahead of print]
5. Ceresini G, Corcione L, Michiara M et al. [Cancer](#). 2012. Thyroid cancer incidence by histological type and related variants in a mildly iodine-deficient area of Northern Italy, 1998 to 2009. *Cancer* 2012; 118(22):5473-80
6. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical practice guidelines in oncology for thyroid carcinoma, 2007.*
7. Yang BR, Kim EK, Moon HJ et al. Qualitative and Semiquantitative Elastography for the Diagnosis of Intermediate Suspicious Thyroid Nodules Based on the 2015 American Thyroid Association Guidelines. *J Ultrasound Med* 2017 [Epub ahead of print].
8. Linee Guida SIE-AIMN-AIFM per il Trattamento e Follow-up del Carcinoma Differenziato della Tiroide, 2004.
9. Miccoli P, Berti P, Raffaelli M, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy. *Am J Surg* 2001; 181: 567-570.

10. Miccoli P, Berti P, Raffaelli M. Comparison between minimally invasive video-assisted thyroidectomy: a prospective randomised study. *Surgery* 2001; 130: 1039-1043.
11. Miccoli P, Belantone R, Mourad M, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: multiinstitutional experience. *World J Surg* 2002; 26: 972-975.
12. Ruggieri M, Straniero A, Pacini F, et al. Video-assisted surgery of the thyroid diseases. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2003; 7: 91-96.
13. Ruggieri M, Straniero A, Pacini F, et al. Comparison between video-assisted thyroidectomy and conventional thyroidectomy. Preliminary aspects. *Policlinico J Surg* 2003; 110: 11-17.
14. Miccoli P, Elisei R, Materazzi G, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for papillary carcinoma: a prospective study of its completeness. *Surgery* 2002; 132: 1070-1074.
15. Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M, et al. Video-assisted thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Surg Endosc* 2003; 17: 1604-1608
16. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C et al. Video-assisted versus conventional total thyroidectomy and central compartment neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2012; 36(6):1225-30.
17. Del Rio P, Sommaruga L, Ferreri G, et al. Preliminary experience in minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT). *Acta Biomed* 2006; 77:27-29.
18. Del Rio P, Viani L, Montana CM et al. Minimally invasive thyroidectomy: a ten years experience. *Gland Surg* 2016; 5:295-9

19. Del Rio P, Sommaruga L, Cataldo S, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: the learning curve. *Eur Surg Res* 2008; 41:33-36.
20. Del Rio P, Arcuri MF, Pisani P, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT): What is the real advantage? *Langenbecks Arch Surg* 2010; 395:323-326.
21. Minuto M, Berti P, Miccoli M, et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: an analysis of results and revision of indications. *Surg Endosc* 2012;26:818-822.
22. Lombardi CP, Raffaelli M, de Crea C, et al. Report on 8 years of experience with video-assisted thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2007; 142: 944-51.
23. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nature Clin Prac Endocrinol Metab* 2005; 32-40.
24. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, et al. Post-surgical use of radiiodine (¹³¹I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005; 153:651-9.
25. Haq MS, McCready RV, Harmer CL. Treatment of advanced differentiated thyroid carcinoma with high activity radioiodine therapy. *Nucl Med Commun* 2004; 25:7999-805.
26. Randolph G.W, Dralle H et al. Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery. International standards guideline statement. *Laryngoscope* 2011; 121: S1–S16.
27. Domosławski P, Łukieńczyk T, Kaliszewski K, et al. Safety and Current Achievements in Thyroid Surgery with Neuromonitoring. *Adv Clin Exp Med* 2013; 22:125–130.

28. Dionigi G, Chiang F, Dralle H et al. Safety of neural monitoring in thyroid surgery. *International Journal of Surgery* 2013. 11(S1), S120–S126.
29. Lombardi CP, Carnassale G, Damiani G. "The final countdown": Is intraoperative, intermittent neuromonitoring really useful in preventing permanent nerve palsy? Evidence from a meta-analysis. *Surgery* 2016. 160(6):1693-1706.
30. Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226–231
31. Jee Hyun An, Yul Hwangbo, Hwa Young Ahn et al. A possible association between thyroid cancer and breast cancer. *Thyroid* 2015; 25:1330-38
32. Kim JY, Song HS. Metachronous double primary cancer after treatment of breast cancer. *Cancer Res Treat* 2015;47:64-71
33. Adjadj E, Rubino C, Shamsaldin A et al. The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas. *Cancer* 2003; 98:1309-1317
34. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B et al. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1072-1077
35. Manole D, Schildknecht B, Gosnell B, et al. Estrogen promotes growth of human thyroid tumor cells by different molecular mechanisms. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1072–1077.
36. Clark OH, Gerend PL, Davis M, et al. Estrogen and thyroid-stimulating hormone (TSH) receptors in neoplastic and nonneoplastic human thyroid tissue. *J Surg Res* 1985; 38:89–96.

- 37.Sawka AM, Thabane L, Parlea L, et al. *Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and metaanalysis. Thyroid* 2009; 19:451–457.
- 38.Kim JY, Song HS. *Metachronous double primary cancer after treatment of breast cancer. Cancer Res Treat* 2015;47:64–71.
- 39.Adjadj E, Rubino C, Shamsaldim A, et al. *The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas. Cancer* 2003; 98:1309–1317
- 40.Khang AR, Cho SW, Choi HS, et al. *The risk of second primary malignancy is increased in differentiated thyroid cancer patients with a cumulative 131I dose over 37 GBq. Clin Endocrinol* 2015; 83:117–123.
- 41.Canchola AJ, Horn-Ross PL, Purdie DM. *Risk of second primary malignancies in women with papillary thyroid cancer. Am J Epidemiol* 2006; 163:521–527.
- 42.Jee Hyun An, Hwangbo Y, Young Ahn et al. *A possible association between thyroid cancer and breast cancer. Thyroid* 2015;1330-1338