

HIGH LINE "SURGERY"
ARGOMENTI DI CHIRURGIA PEDIATRICA E INFANTILE

Direttore

Claudio SPINELLI
Università di Pisa

Comitato scientifico

Mario MESSINA
Università degli Studi di Siena

Antonio MESSINEO
Università degli Studi di Firenze

Antonio MORABITO
Università degli Studi di Firenze

Paolo DE COPPI
Great Ormond Street Hospital, Londra

HIGH LINE "SURGERY"
ARGOMENTI DI CHIRURGIA PEDIATRICA E INFANTILE

Lo scopo di questa Collana è di accogliere i vari temi di ricerca nell'ambito della Chirurgia pediatrica e infantile. Essa, garantendo la massima trasparenza, è "aperta" a tutti i contributi scientifici di Esperti, scelti sia nel nostro Paese sia in campo internazionale, non necessariamente legati a questo settore disciplinare. Il progetto unitario che accomuna deve essere quello di aggiornare e informare i lettori sugli aspetti più avanzati nel campo delle affezioni chirurgiche in età evolutiva. La Collana, denominata *High Line "Surgery"*, in linea con i moderni trattamenti chirurgici, è rivolta non solo agli studenti del corso di laurea in Medicina e Chirurgia, che per la prima volta affrontano questa disciplina, ma in particolare agli specializzandi e a tutti i cultori della materia.



Vai al contenuto multimediale

Claudio Spinelli
Giulio Cappelli

**Il carcinoma della tiroide
nel bambino e nell'adolescente**

Terapia chirurgica





Aracne editrice

www.aracneeditrice.it
info@aracneeditrice.it

Copyright © MMXIX
Gioacchino Onorati editore S.r.l. – unipersonale

www.gioacchinoonoratieditore.it
info@gioacchinoonoratieditore.it

via Vittorio Veneto, 20
00020 Canterano (RM)
(06) 45551463

ISBN 978-88-255-2403-1

*I diritti di traduzione, di memorizzazione elettronica,
di riproduzione e di adattamento anche parziale,
con qualsiasi mezzo, sono riservati per tutti i Paesi.*

*Non sono assolutamente consentite le fotocopie
senza il permesso scritto dell'Editore.*

I edizione: maggio 2019

Quando sogna, l'uomo è un gigante che
divora le stelle

CARLOS SAAVEDRA WEISE

Indice

- 11 *Prefazione*
- 17 *Introduzione*

Parte I **Monografia**

- 21 **Capitolo I**
La tiroide
- 1.1. Anatomia della tiroide, 21 – 1.2. Cenni embriologici della tiroide, 29 – 1.3. Fisiologia della ghiandola tiroidea, 30 – 1.4. Regolazione della secrezione degli ormoni tiroidei, 32 – 1.5. Principali effetti metabolici degli ormoni tiroidei, 34.
- 35 **Capitolo II**
Il carcinoma differenziato della tiroide
- 2.1. Classificazione delle neoplasie maligne della tiroide, 35 – 2.2. Generalità ed epidemiologia, 35 – 2.3. Morfologia e varianti istologiche, 38 – 2.4. Comportamento biologico, 42 – 2.5. Eziopatogenesi e fattori di rischio, 44 – 2.6. Stadiazione, 51 – 2.7. Presentazione clinica e diagnosi, 52 – 2.8. Prognosi, 62 – 2.9. Terapia, 65 – 2.10. *Follow up*, 93.
- 103 **Capitolo III**
La linfadenectomia
- 3.1. Classificazione dei linfonodi cervicali, 104 – 3.2. Classificazione delle dissezioni linfonodali, 106 – 3.3. Linfadenectomia cervicale, 108 – 3.4. Il linfonodo sentinella nel PTC, 112.

Parte II
Studio

- 121 Capitolo I
 Materiali e metodi
- 1.1. Selezione dei pazienti e definizione dei parametri di studio, 121 –
 1.2. Razionale dello studio, 128 – 1.3. Analisi dei dati, 129.
- 131 Capitolo II
 Risultati
- 2.1. Gruppo 1, 131 – 2.2. Gruppo 2, 157.
- 169 Capitolo III
 Discussione
- 3.1. *Gruppo 1* e coinvolgimento linfonodale nel CC e LC, 169 – 3.2. Con-
 fronto *Gruppo 1* vs *Gruppo adulti*, 172 – 3.3. Confronto *Gruppo 1* vs *Gruppo*
 DSV, 175 – 3.4. Generalità sul management del FTC, 177 – 3.5. Confronto
 Gruppo 2 vs *Gruppo Enomoto*, 178.
- 185 *Conclusioni*
- 193 *Bibliografia*

Prefazione

I tumori endocrini in età pediatrica rappresentano approssimativamente il 4–5% di tutte le neoplasie osservate. Il 40–45% di questi tumori originano dalle gonadi, il 30% dalla ghiandola tiroidea ed il 20% dall'ipofisi; i rimanenti casi originano dalle paratiroidi, dalla corticale e dalla midollare surrenalica.

Il termine “carcinoma differenziato della tiroide” (DTC) comprende, in virtù della revisione istologica e delle caratteristiche prognostiche comuni, i seguenti istotipi di derivazione dall'epitelio follicolare: il carcinoma papillare ben differenziato e le sue varianti, il carcinoma follicolare capsulato (minimamente invasivo), ed i carcinomi poco differenziati. Il DTC non è comune in età pediatrica. Esso rappresenta l'1,4–3% di tutti i carcinomi diagnosticati nei bambini. Questa percentuale corrisponde a circa il 7% dei tumori della testa e del collo in età pediatrica. L'incidenza annua stimata è intorno allo 0,2–0,4 per milione di bambini.

Il DTC in età pediatrica mostra una invasività elevata sia locale che a distanza, maggiore rispetto ai casi degli adulti. Al momento della diagnosi, infatti, presenta solitamente una elevata tendenza alla invasione extra-tiroidea nei tessuti molli del collo, una percentuale elevata di metastasi linfonodali cervicali e di metastasi a distanza (polmone e osso). La presenza di micro-focolai neoplastici multipli, sia nel lobo omolaterale che controlaterale rispetto alla massa neoplastica principale, è quasi la regola. La percentuale di casi con invasione vascolare (circa 30%) è molto elevata. Anche le riprese evolutive di malattia sono più comuni nei bambini rispetto agli adulti. Nonostante tutto questo, la prognosi è eccellente e la mortalità estremamente bassa, nettamente inferiore rispetto a quella degli adulti a parità di diffusione di malattia. Il motivo di questo differente comportamento biologico rimane per ora sconosciuto, ma potrebbero essere coinvolti fattori genetico-molecolari.

Nella prima parte dello studio suddiviso in tre capitoli, ci siamo occupati di fornire al lettore tutti gli strumenti utili alla sua compren-

sione, fornendo informazioni sulla tiroide (anatomia, embriologia, fisiologia) e sul carcinoma differenziato della tiroide, sviluppandolo in tutti i suoi aspetti, dall'epidemiologia al *follow up*, soffermandoci soprattutto su analogie e differenze dei carcinomi papillare (PTC) e follicolare (FTC); infine abbiamo descritto la suddivisione dei livelli linfonodali cervicali (interessati dalle metastasi loco-regionali del DTC), le principali tecniche chirurgiche per la loro dissezione, oltre che ad una valutazione sull'utilità dell'esecuzione del linfonodo sentinella per l'individuazione delle metastasi linfonodali nel DTC.

Il nostro lavoro si basa sull'osservazione di 162 pazienti di età compresa fra i 5 anni e i 18 anni affetti da carcinoma differenziato della tiroide, durante il periodo che va dal mese di gennaio 2000 al mese di marzo 2017, diagnosticati e trattati nei principali centri nazionali italiani; di questi 162 pazienti, 132 presentavano un carcinoma papillare della tiroide, i restanti 30 presentavano una diagnosi di carcinoma follicolare della tiroide. Abbiamo quindi studiato le possibili correlazioni tra le caratteristiche istologiche del DTC e le caratteristiche demografiche della popolazione presa in esame, analizzando soprattutto analogie e differenze fra i due istotipi prevalenti (il PTC e il FTC), con un particolare riferimento alle indicazioni riguardanti la chirurgia dei linfonodi cervicali metastatici.

Lo scopo dello studio è di descrivere gli aspetti anatomo-clinici, diagnostici, terapeutici e prognostici, al fine di adottare la strategia terapeutica ottimale in pazienti affetti da DTC con età fra 5-18 anni, in modo tale da ridurre al minimo il rischio di complicanze post-operatorie, garantendo così un miglior stile di vita al paziente.

Per farlo, abbiamo diviso i 162 pazienti in due gruppi:

- il *gruppo 1*, composto da 132 pazienti con diagnosi di PTC e trattati con tiroidectomia totale (TT); questi pazienti sono stati a loro volta estrapolati da un database di 149 pazienti con diagnosi di PTC, dei quali 17 trattati invece con emi-tiroidectomia (ET);
- il *gruppo 2*, composto da 30 pazienti con diagnosi di FTC e trattati con tecnica chirurgica in prima istanza (21 con chirurgia conservativa e 9 con approccio radicale).

I dati dei pazienti sono stati analizzati (età, sesso, anamnesi familiari, presentazione clinica, indagini diagnostiche, terapia chirurgi-

ca, reperti istologici, invasione della capsula, invasione vascolare, multifocalità, stadiazione, complicanze post-operatorie, trattamento post-operatorio, *follow up*, recidive).

Nel *gruppo 1* abbiamo valutato i possibili fattori predittivi delle metastasi linfonodali in pazienti affetti da PTC che avevano un range di età compreso fra 5 e 18 anni, essendoci pochissimi studi in letteratura che studiano la correlazione fra le caratteristiche cliniche ed istologiche del PTC e le caratteristiche demografiche del paziente, con la presenza di metastasi linfonodali nei bambini e negli adolescenti.

Inoltre, abbiamo proposto una considerazione sull'approccio conservativo al PTC, basandoci sul minor numero di complicanze post-operatorie che ne derivano (prendendo in esame i 17 pazienti sottoposti ad ET).

Abbiamo confrontato i dati dei pazienti del *gruppo 1* con un gruppo di 100 pazienti di età adulta (età > di 18 anni) affetti da PTC e trattati con TT, estrapolato dall'analisi dei dati della letteratura dal 1986 al 2016 e selezionando i casi che presentavano tutti i parametri necessari per poter essere confrontati con quelli del nostro gruppo di studio.

Obiettivo è stato quello di confrontare le caratteristiche clinico-patologiche, l'esito del trattamento chirurgico ed il *follow up* del PTC nei bambini e negli adulti: nel nostro studio abbiamo notato che il PTC nei bambini, a dispetto delle caratteristiche clinico-patologiche particolarmente aggressive, presentava un'ottima prognosi in termini sia di decorso post-chirurgico e sia di sopravvivenza complessiva. Il PTC negli adulti invece presentava un comportamento esattamente speculare (opposto) rispetto a quello dei bambini.

Infine, abbiamo confrontato i dati dei pazienti del *gruppo 1* con un gruppo di 25 pazienti con diagnosi di variante sclerosante diffusa (DSV) del PTC. La nostra analisi ha rilevato nei pazienti con DSV, rispetto a quelli con PTC, differenze istologiche, cliniche, aumento delle recidive e peggior prognosi. Inoltre è risultata significativamente aumentata la presenza di recidiva nei pazienti in cui il tumore nella tiroide era bilaterale e quando i linfonodi asportati o positivi per la malattia erano minori rispetto alla media. Il DSV ha mostrato differenze anche per quanto riguarda sesso ed età: nei maschi ha presentato un comportamento più aggressivo e un numero medio di linfonodi asportati maggiore, mentre nei pazienti over 21 anni si evidenzia una maggior frequenza di metastasi linfonodali del compartimento laterale.

In conclusione, il DSV si conferma come una variante a maggiore aggressività e peggiore prognosi rispetto al PTC classico, con caratteristiche variabili a seconda di sesso ed età. La presenza micrometastatica di malattia linfonodale, a livello del compartimento laterocervicale, non rilevata sia nella fase preoperatoria che intraoperatoria, è risultata essere il fattore più importante di recidiva linfonodale.

All'interno del *gruppo 2* abbiamo descritto gli aspetti anatomo-clinici, diagnostici, terapeutici e prognostici, per impostare la strategia terapeutica ottimale da adottare in pazienti affetti da FTC con età fra 5–18 anni.

Dall'analisi dei nostri dati risulta che in termini di incidenza e nel rapporto fra i due sessi, non vi sono sostanziali differenze fra l'età pediatrica e l'età adulta, in quanto viene rispettato il rapporto di 3:1 a favore del sesso femminile. Abbiamo notato che il FTC solitamente non metastatizza a livello linfonodale, e sebbene prediliga la via vascolare, dai nostri dati non è emerso alcun paziente con metastasi a distanza. Inoltre, malgrado il FTC pediatrico ed adolescenziale possa apparire aggressivo in termini di invasione capsulare e vascolare, la sopravvivenza a 5 anni risulta ottima con una *overall survival* (OS) del 100%, indipendentemente dal tipo di chirurgia utilizzato. La differenza sostanziale tra l'approccio conservativo e radicale, si può osservare in termini di complicanze post-operatorie, più comuni nelle tiroidectomie totali.

Viste le significatività dello studio e il confronto con i dati della letteratura quindi, la terapia chirurgica conservativa è dal nostro punto di vista preferibile alla terapia radicale per il trattamento del FTC, associandola ad un *follow up* più stretto nel tempo.

Dal nostro studio risulta che la *dissezione linfonodale profilattica* nel FTC non è indicata in assenza di linfonodi palpabili e non aggiunge nulla alla sopravvivenza, a meno che i linfonodi non siano macroscopicamente interessati e citologicamente positivi. Questo dato è quindi in accordo con le più recenti linee guida e con gli studi scientifici presenti in letteratura.

I dati esaminati dei pazienti del *gruppo 2* sono stati poi correlati con quelli dei:

- 20 pazienti affetti da FTC studiati nell'articolo di Enomoto *et al.*;
- 132 pazienti della stessa casistica, con diagnosi istologica di PTC (*gruppo 1*).

Mediante studi statistici che hanno determinato la significatività. I risultati del nostro lavoro evidenziano che:

- rispetto al PTC, l'FTC è risultato significativo per infiltrazione della capsula, invasione vascolare, multifocalità, estensione extra-tiroidea, dimensioni ed interessamento linfonodale;
- rispetto allo studio di Enomoto, nel FTC risulta significativo il trattamento chirurgico utilizzato (conservativo).

Introduzione

Il libro nasce con l'intento di contribuire a far chiarezza su un capitolo della chirurgia pediatrica estremamente complesso, come quello del carcinoma differenziato della tiroide. Le criticità nell'affrontare lo studio di queste affezioni emergono sia da un punto di vista diagnostico sia da un punto di vista terapeutico. Fondamentale risulta anche sottolineare come il carcinoma differenziato della tiroide in questa fascia di età abbia caratteristiche fisiopatologiche e prognostiche profondamente diverse rispetto a quello in età adulta. Sulla base dell'esperienza chirurgica e dell'analisi della revisione della letteratura, nella monografia, vengono analizzati i principali aspetti anatomo-chirurgici, embriologici, epidemiologici, clinici, diagnostici e terapeutici di queste patologie. Sono inoltre riportate le tecniche chirurgiche comunemente utilizzate e le possibili complicanze immediate e tardive. Le originali ed esclusive immagini dei preparati anatomici ed embriologici, gentilmente concesse dal direttore del Museo di Anatomia Umana "Filippo Civinini" della Nostra Università, oltre a facilitare ed orientare scientificamente il lettore, arricchiscono il volume. Il manuale potrà risultare utile agli studenti del corso di laurea in Medicina e chirurgia, ma non mancherà di destare interesse anche agli specializzandi in Chirurgia pediatrica, Chirurgia generale e Clinica pediatrica.

Claudio Spinelli
Professore ordinario
Chirurgia pediatrica e infantile
Università di Pisa

Hanno collaborato:

Prof. Gianfranco Natale, Anatomia umana normale, direttore del Museo di Anatomia Umana “Filippo Civinini”, Dipartimento di Ricerca traslazionale e delle nuove tecnologie in medicina e chirurgia, Università di Pisa.

Dott.ssa Alessia Bertocchini, Dipartimento di Patologia chirurgica, medica, molecolare e dell’area critica, Università di Pisa.

Dott.ssa Chiara Calani, Dipartimento di Patologia chirurgica, medica, molecolare e dell’area critica, Università di Pisa.

Dott. Luigi De Napoli, Dipartimento di Patologia chirurgica, medica, molecolare e dell’area critica, Università di Pisa.

Dott. Gianluca Frustaci, Dipartimento di Patologia chirurgica, medica, molecolare e dell’area critica, Università di Pisa.

Dott. Matteo Leoni, Dipartimento di Patologia chirurgica, medica, molecolare e dell’area critica, Università di Pisa.

Dott. Luca Manetti, Dipartimento di Medicina clinica e sperimentale – Sezione di endocrinologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana.

Dott. Riccardo Morganti, Dipartimento di Clinica e medicina sperimentale – Sezione di statistica, Università di Pisa.

Dott. Leonardo Rallo, Dipartimento di Patologia chirurgica, medica, molecolare e dell’area critica, Università di Pisa.

Dott.ssa Silvia Strambi, Dipartimento di Patologia chirurgica, medica, molecolare e dell’area critica, Università di Pisa.

Dott. Francesco Tognetti, Dipartimento di Patologia chirurgica, medica, molecolare e dell’area critica, Università di Pisa.

PARTE I

MONOGRAFIA

