

UNIVERSITA' DEGLI STUDI "LA SAPIENZA" DI ROMA  
*DIPARTIMENTO DI SCIENZE CHIRURGICHE*

DIRETTORE Chiar.mo Prof.re ADRIANO REDLER

DOTTORATO DI RICERCA  
IN "PATOLOGIE DEGLI ORGANI DEL COLLO"  
XVIII CICLO

COORDINATORE Chiar.mo Prof.re ADRIANO REDLER

**TESI FINALE DI DOTTORATO**

ANALISI DEI FATTORI PROGNOSTICI NEI CARCINOMI PAPILLIFERI DELLA  
TIROIDE:  
RUOLO DEL SOTTOTIPO ISTOLOGICO E DELLA ISTOLOGICA INVASIONE  
VASCOLARE.

*DOTTORANDA:*  
Dott.ssa Laura FALVO

ANNO ACCADEMICO 2004-2005

## INTRODUZIONE

Sulla base dei rilievi epidemiologici, biologici, clinici ed istopatologici, sono stati avviati numerosi studi nel corso degli anni, con l'obiettivo di definire i fattori prognostici nei carcinomi differenziati della tiroide. A questo scopo, in una prima fase, l'analisi univariata è stata utilizzata per valutare i diversi fattori prognostici tra loro strettamente collegati, ma successivamente è stato evidenziato che l'analisi multivariata è sicuramente più efficace, poiché consente di determinare il valore prognostico indipendente per ciascuna variabile considerata.

L'influenza di variabili come età, sesso, diametro, stadio del tumore, presenza di linfonodopatia alla diagnosi è stata più volte analizzata attribuendo ad esse un ruolo determinante, assistendo ad una lenta e progressiva evoluzione degli studi sui fattori prognostici. Attualmente, pur riconoscimento il ruolo dei fattori prognostici tradizionali, lo studio è rivolto alla valutazione dell'importanza dei fattori di crescita tumorale e della genetica molecolare.

Il ruolo di fattori prognostici quali l'istologica invasione vascolare e l'importanza dei sottotipi istologici, in particolare della variante papillifera in sclerosi diffusa, pur essendo stato esaminato da alcuni Autori, raramente è stato analizzato in maniera approfondita e con casistiche sufficientemente ampie.

Durante questi tre anni ho analizzato, in maniera retrospettiva, due gruppi di pazienti, affetti da carcinoma papillifero della tiroide, osservati presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'Università "La Sapienza" di Roma, allo scopo di valutare se l'invasione vascolare, accertata istologicamente, e il

sottotipo istologico, carcinoma papillifero in sclerosi, possono essere considerati fattori indipendenti predittivi la prognosi.

## MATERIALI E METODI

Il *primo gruppo* è stato costituito dai pazienti che all'esame istologico sono classificati come portatori di carcinoma papillifero con i caratteri istologici dell'invasione vascolare (IV+), questo gruppo è stato confrontato con un secondo gruppo omogeneo di pazienti, che all'esame istologico definitivo sono stati classificati come portatori di carcinoma papillifero senza segni di invasione vascolare (IV-).

L'invasione vascolare è definita dalla presenza di un "gruppo di cellule tumorali adese alla parete del vaso venoso e che si aggettano nel lume del vaso, siano vasi presenti all'interno della capsula tumorale che al di fuori di esso. La parte cellulare intravascolare del tumore è sempre rivestita da ampie cellule endoteliali" (Fig.1).

Il *secondo gruppo*, è stato costituito da pazienti affetti da carcinoma papillifero in sclerosi diffusa (SCV) che sono state confrontati con un gruppo omogeneo di carcinomi papilliferi puri (PC) osservato durante lo stesso periodo. Sono state studiate le caratteristiche cliniche dei pazienti affetti dalla neoplasie e, con analisi univariata e multivariata, i fattori che incidono sulla sopravvivenza tra le due forme.

I criteri per la diagnosi di carcinoma in sclerosi sono stati: presenza di aumento diffuso di uno o entrambi i lobi tiroidei con presenza di sclerosi densa nel nodulo neoplastico, presenza di abbondanti corpi psammomatosi, estesi foci solidi, estesa metaplasia squamosa, abbondanti infiltrati linfocitari, fibrosi

prominente, formazione di piccole papille indovate in spazi artefattuali, probabilmente linfatici (Fig.2).

In tutti i pazienti sono stati analizzate le variabili: sesso, età, diametro medio della neoplasia (dimensioni in mm), multifocalità, estensione del tumore (tumore intratiroideo, tumore che interessa la capsula tiroidea o con estensione extratiroidea), presenza di linfonodi positivi, confermati da esame istologico postoperatorio e presenza di metastasi a distanza Tutte le classificazioni istopatologiche sono state effettuate in base alla classificazione UICC V edizione.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tiroidectomia totale. I pazienti con diagnosi pre-operatoria di carcinoma (FNA), sono stati inoltre sottoposti a linfectomia centrale (linfectomia periricorrentiale e del Mediastino Anteriore Superiore) e, nei casi di presenza di linfonodi latero-cervicali positivi per carcinoma, a linfectomia latero-cervicale.

I pazienti sono stati successivamente sottoposti a terapia con L-troxina a dosi soppressive il TSH.

E' stata valutata la prognosi solo per i pazienti che hanno terminato il follow-up. La media del periodo del follow-up è stata 6.6 anni ( $8.4 \pm 6.5$ ).

Durante il follow-up abbiamo valutato la presenza di metastasi latero-cervicali, di metastasi a distanza e di mortalità per cause correlate alla neoplasia.

La presenza di recidiva neoplastica è stata evidenziata in caso di positività, durante il follow-up, dei valori della tireoglobulina  $> 5\mu\text{g/L}$  (con misurazioni con metodo immunoradiometrico) o con presenza di positività del WBS (successivamente confermata da esami radiologici).

Metastasi non trattabili chirurgicamente sono state trattate con  $^{131}\text{I}$  o raramente con radioterapia.

Sono stati esclusi dallo studio i pazienti deceduti per cause non correlate alla neoplasia.

E' stata valutata con metodo statistico l'importanza della presenza di metastasi linfonodali tra i due gruppi (IV+ e IV-, papillifero in sclerosi diffusa e papilliferi puri), di metastasi a distanza e la mortalità.

L'analisi statistica è stata effettuata usando il test di Chi-square e sono state effettuate per ogni gruppo curve attuariali di sopravvivenza con Kaplan-Meier.

Per il test di Chi-square la significatività è stata considerata a livelli di  $p \leq 0.05$  e  $p \leq 0.001$ . Il rischio cumulativo di metastasi e di mortalità per cause correlate alla neoplasia è stato analizzato utilizzando la curva di Kaplan-Meier. Il long-rang test è stato usato per valutare la differenza tra le due curve. L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando il programma SPSS per Windows (versione 10.0; SPSS, Inc., Chicago, IL).

## ANALISI DEL I GRUPPO

Abbiamo analizzato, nel periodo 1993-1999, 421 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per carcinoma differenziato della tiroide; 21 pazienti non sono stati inseriti nel presente studio in quanto persi durante il follow-up.

In base ai criteri esposti sono stati costituiti due gruppi: il gruppo I, comprende 361 pazienti senza invasione vascolare istologicamente dimostrata (IV-); il gruppo II comprende 39 pazienti con segni istologici di invasione vascolare (IV+); il rapporto femmine/maschi nel gruppo I è stato 2.88 (268 F e 93 M) e nel gruppo II 2.55 (28 F e 11 M),

Non abbiamo riscontrato differenze di età significativa tra i due gruppi ed anche il diametro medio delle neoplasie è risultato sovrapponibile.

La presenza di linfonodopatia latero-cervicale al momento della diagnosi, confermata nel post-operatorio dall'esame istologico definitivo, nei pazienti con IV- è stata dimostrata in 50 pazienti (13.9%), in quelli con IV+ in 8 pazienti (20.6%) (P=0.26).

Al momento della diagnosi, non abbiamo osservato metastasi a distanza nei pazienti con IV- mentre abbiamo evidenziato metastasi polmonare in un paziente con IV+ (P=0.0023).

La presenza di multifocalità era presente in 51 di quelli con IV- e in 5 pazienti con IV+ (p= NS).

La presenza di estensione extratiroidea (PT4) è stata riscontrata in 58 pazienti con IV- (16.1%) e in 8 pazienti con IV+ (23.1%) (P=0.26).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tiroidectomia totale.

Sistematica dissezione linfonodale del compartimento centrale (linfonodi pericorrenziali e linfonodi del Mediastino Anteriore Superiore) è stata effettuata in 97 pazienti con IV- (26.9%) e in 7 pazienti con IV+ (17.9%) (P=0.22); linfectomia laterocervicale ipsilaterale alla lesione è stata effettuata in 29 pazienti con IV- (8%) e in 5 pazienti con IV+ (12.8%) (P=0.30).

Tutti i dati esposti e i sottotipi istologici dei carcinomi papilliferi con IV- e i pazienti con IV+ sono esposti nella Tab. N.1

La presenza di infiltrazione senza superamento della capsula nei pazienti con IV- è stata dimostrata in 90 pazienti (24.9%) e nei pazienti con IV+ in 29 pazienti (74.4%); questo dato è risultato statisticamente significativo (P=1.41 E-10).

La presenza di invasione dei tessuti molli pre-tiroidei nei pazienti con IV- è stata dimostrata in 25 casi (6.9%) e nei pazienti IV+ in 6 casi (12.8%). Questo dato non è risultato statisticamente significativo (P=0.060).

Infiltrazione dei muscoli pre-tiroidei era presente in 13 pazienti IV- (3.6%) e in 3 pazienti IV+ (7.7%); questo dato non è risultato statisticamente significativo (P=0.215).

La suddivisione in stadi dei carcinomi. è esposta nella Tab. N.2

Abbiamo evidenziato la presenza di carcinomi con IV+ e con IV- allo stadio III rispettivamente in 65 e 11 casi (P=0.12) e allo stadio IV rispettivamente in 12 e 23 casi (P. <0.001).

Tutti i pazienti, dopo il trattamento chirurgico, sono stati sottoposti a terapia soppressiva il TSH.

Il 15% dei pazienti con IV- e 23% dei pazienti con IV+ sono stati sottoposti a radioiodioterapia ablativa e 21% dei pazienti con VI- e il 27% dei pazienti con VI+ sono stati sottoposti a radioterapia profilattica.



Non abbiamo osservato recidive locali. In 13 pazienti con IV- (3.6%) e in 8 pazienti con IV+ (20.5%) abbiamo osservato recidive ai linfonodi regionali ( $P=2.76 \text{ E-}11$ ) (Fig 3). Abbiamo osservato 6 metastasi a distanza nei pazienti con IV-: in 5 casi ai polmoni, in 1 caso alle ossa e 5 metastasi a distanza nei pazienti con IV+ (12.8%): in 3 casi ai polmoni, in 1 caso alle ossa, in 1 caso al fegato e ( $P=5.16 \text{ E-}5$ ) (Fig. 4).

Al follow-up sono viventi 359 (99.4%) pazienti con IV- e 36 (92.3%) pazienti con IV+.

Nel corso del periodo di follow-up sono deceduti per cause correlate al tumore 3 pazienti con IV+ (7.7%) e 2 pazienti con IV- (0.6%); questo dato è risultato statisticamente significativo ( $P.<0.001$ ) (Fig. 5).

## ANALISI DEL II GRUPPO

Durante il periodo 1992-2000, 433 pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico per carcinoma papillifero; 35 pazienti sono stati esclusi dal presente studio perchè non hanno terminato il follow-up.

I due gruppi erano così formati: gruppo A, composto di 83 pazienti con Variante di carcinoma papillifero in Sclerosi Diffusa (DSV), e il gruppo B con 168 pazienti con esame istologico definitivo di Carcinoma Papillifero Puro (PC). Il sesso femminile ha rappresentato il sesso prevalente, con un'incidenza del 71% nei SCV e del 73.2% nei PC. L'età media nei pazienti con SCV e in quelli con PC è stata rispettivamente di 40 anni (range 15-70 anni) e 45.4 anni (range 21-74); l'età è risultata minore nei SCV.

Il diametro medio della neoplasia nei carcinomi SCV è risultato di 0.9 cm (range 0.2-4.5 cm), rispetto ai carcinomi PC che hanno presentato un diametro medio di 1.2 cm (range 0.1-8 cm). Il diametro medio è risultato minore nei pazienti con SCV. L'analisi multivariata ha dimostrato che nei pazienti con carcinoma SCV, un diametro della neoplasia inferiore alla mediana è associato ad un aumento della mortalità superiore del 33%.

La modalità di insorgenza della patologia nel gruppo dei pazienti con carcinoma SCV è stata la seguente: tireopatia plurinodulare in 21 casi (25.3%), tireopatia nodulare associata a tiroidite in 36 casi (43.4%), dopo Fine Needle Aspiration (FNA) in 20 casi (24.1%).

La modalità di insorgenza della patologia nel gruppo dei pazienti con carcinoma PC è stata: tireopatia plurinodulare in 67 casi (39.9%), tireopatia nodulare

associata a tiroidite in 18 casi (10.7%), dopo Fine Needle Aspiration (FNA) in 71 casi (42.3%) e in 2 casi (1.2%) per la comparsa di metastasi polmonari.

L'analisi statistica ha dimostrato differenze nelle modalità di diagnosi nei carcinomi SCV rispetto ai carcinomi papilliferi puri: nei carcinomi papilliferi puri si è evidenziata una prevalenza significativa della presenza di tireopatia plurinodulare alla diagnosi ( $p. <0.05$ ), mentre nei carcinomi SCV la presenza di tireopatia nodulare post tiroidite alla diagnosi è significativamente aumentata rispetto ai carcinomi papilliferi puri ( $p. < 0.001$ ).

Linfonodi neoplastici alla diagnosi, confermati dall'esame istologico definitivo, sono stati ritrovati in 11 SCV (13,3%), e in 10 PC (5.9%). L'incidenza di linfonodi laterocervicali patologici alla diagnosi è risultata aumentata in misura significativa nei carcinomi SCV ( $p. <0.05$ ).

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tiroidectomia totale.

Linfectomia sistematica del compartimento centrale (peri-ricorrentiale e del Mediastino Anteriore Superiore) è stata effettuata in 29 pazienti con SCV (34.9%) e in 17 pazienti con PC (10.1%); questa differenza è risultata statisticamente significativa ( $p. <0.001$ ). Linfectomia laterocervicale ipsilaterale alla lesione è stata effettuata in 11 pazienti con SCV (13.3%) e in 10 pazienti con PC (5.9%); la differenza è risultata statisticamente significativa ( $p. <0.05$ ).

L'esame istologico definitivo del parenchima tiroideo associato alla neoplasia ha dimostrato, per i carcinomi SCV, la presenza di iperplasia nodulare in 11 casi (13.2%), di tiroidite in 36 casi (43.4%), di adenoma follicolare in 4 casi (4.8%) e di tessuto tiroideo normale in 32 casi (38.6%).

I dati relativi ai carcinomi PC sono esposti nella Tab. 4.

La presenza di iperplasia nodulare nel tessuto residuo è risultata aumentata in

misura significativa nei carcinomi PC (p. <0.001), mentre la presenza di tiroidite è risultata significativamente maggiore nei carcinomi SCV (p. =0.001).

Stadi pT3 e pT4 sono stati evidenziati in 9 e in 24 pazienti con SCV (10.8% e 28.9%) e in 10 e 26 pazienti con PC (5.9% and 15.5%). Nel complesso le forme pT3 e pT4 sono aumentate in misura significativa (p.=0.0022). Al contrario, la forma pT1 è aumentata in misura significativa nei carcinomi PC (p.=0.004). L'analisi multivariata ha dimostrato che lo stadio pT4 peggiora significativamente la prognosi nei pazienti con carcinoma SCV, aumentando la probabilità di morte del 16% rispetto alle forme pT3, con un ulteriore aggravamento della prognosi rispetto alle altre forme.

La presenza di multifocalità è stata osservata in 18 pazienti con SCV (21.7%) e in 22 pazienti con PC (13.1%) (p. NS). Noduli neoplastici bilaterali sono stati osservati in 8 casi di SCV ed in 11 casi di PC (P= NS).

L'istologica invasione vascolare era presente in 7 pazienti con SCV (8.4%) ed in 4 pazienti con PC (2.4%), questo valore è risultato statisticamente significativo (p. <0.05). L'analisi multivariata ha dimostrato che l'invasione vascolare incide significativamente sulla prognosi nei pazienti con carcinoma SCV con un aumento della probabilità di morte del 217%.

L'invasione dei tessuti molli pre-tiroidei nei pazienti con SCV è stata osservata in 15 casi (18.1%) e in 9 pazienti con PC (5.3%); questo valore è risultato statisticamente significativo (p. =0.012).

Invasione dei muscoli pretiroidei è stata osservata in 1 caso di SCV e in 2 casi di PC (p= NS).

Per quanto riguarda la stadiazione istologica TNM, nei carcinomi SCV abbiamo riscontrato 30 casi (34.9%) al I stadio, 24 casi (27.9%) al II stadio, 18

casi (20.9%) al III e 11 casi (12.8%) al IV stadio, mentre per quanto riguarda il carcinoma PC abbiamo riscontrato 95 casi (56.5%) al I stadio, 37 casi (22%) al II stadio, 27 casi (16.1%) al III e 9 casi (5.4%) al IV stadio. Abbiamo riscontrato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza degli stadi I nei carcinomi PC (p. <0.05) e dei carcinomi SCV negli stadi IV (p. <0.05) (Tab. 4).

L'analisi multivariata ha dimostrato che la contemporanea presenza di invasione vascolare e di stadio IV nei pazienti con carcinoma SCV è associata ad una prognosi statisticamente peggiore all'analisi multivariata. L'analisi multivariata ha dimostrato un ulteriore peggioramento della prognosi nei pazienti con età >45 anni in stadio IV.

Tutti i dati sono riportati nella Tab. 5.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti a terapia soppressiva il TSH dopo l'intervento chirurgico.

Il 15% dei pazienti con SCV e il 23% dei pazienti con PC è stata sottoposta nel post-operatorio a radioiodio terapia ablativa e il 21% dei pazienti con SCV e il 27% dei pazienti con PC hanno ricevuto radioiodio profilattico.

Recidive linfonodali sono state osservate in 6 casi di carcinoma PC e in 13 casi di carcinoma SCV (p. <0.001) (Fig. 6).

Metastasi a distanza sono state osservate in 2 casi di carcinoma PC e in 6 casi di carcinoma SCV (p. <0.05) (Fig. 7).

La mortalità a distanza è stata di 1 caso di carcinoma PC e di 3 casi di carcinoma SCV (p. NS) (Fig.8).

## DISCUSSIONE PRIMO GRUPPO

L'invasione vascolare dei vasi linfatici e venosi, è associata ad una elevata incidenza di metastasi linfonodali, locoregionali e a distanza nei tumori gastrointestinali e della mammella (1-3). Al contrario, solo pochi studi hanno esaminato le problematiche correlate all'invasione vascolare nei carcinomi della tiroide. E' ben conosciuto il ruolo prognostico di vari fattori, quali sesso, età, diametro del tumore, invasione capsulare, presenza di metastasi regionali e a distanza alla diagnosi (4-6)

E' altresì noto che i carcinomi follicolari della tiroide hanno la tendenza a metastatizzare essenzialmente per via ematica, mentre i carcinomi papilliferi per via linfatica.

Per quanto riguarda i carcinomi papilliferi, è riconosciuta l'importanza prognostica della presenza di metastasi a distanza al momento della diagnosi (6,7). Recentemente Gardner (8) ha ipotizzato che la presenza di istologica invasione vascolare sia intratiroidea che extratiroidea, può essere associata con una più alta percentuale di metastasi alla diagnosi e con una maggiore incidenza di recidive.

Nel nostro studio l'invasione vascolare era presente nel 9.75% dei casi; tale dato è sostanzialmente sovrapponibile a quanto riscontrato da Gardner che ha riscontrato il 7.6% (8), mentre è più basso rispetto a quanto riportato da Mai (9) che riferisce il 17% di carcinomi papilliferi con invasione vascolare su 99 casi da lui osservati; Nishida (10) riferisce una percentuale del 46.9% in uno studio su 256 pazienti, anche se la percentuale scende al 33% analizzando i soli

carcinomi papilliferi con invasione vascolare. Ciò può essere dovuto ai diversi criteri di analisi, noi abbiamo definito l'istologica invasione vascolare come "L'invasione vascolare è definita dalla presenza di un "gruppo di cellule tumorali adese alla parete del vaso venoso e che si aggettano nel lume del vaso, siano vasi presenti all'interno della capsula tumorale che al di fuori di esso. La parte cellulare intravascolare del tumore è sempre rivestita da ampie cellule endoteliali", mentre Nishida (10) valuta la presenza di un solo fattore tra: 1) Trombi di cellule tumorali nei vasi venosi 2) Parte diretta del tumore nella parete dei vasi venosi". Paessler (11) riferisce il 13% in uno studio su 253 carcinomi papilliferi.

Nel nostro studio la presenza di invasione vascolare accertata istologicamente è statisticamente correlata con la presenza di metastasi a distanza alla diagnosi; questo dato è sovrapponibile a quanto osservato da Gardner (8) che, tuttavia, ha differenziato la presenza di invasione vascolare intra ed extratiroidea, ottenendo risultati significativi, in particolare per quanto riguarda l'associazione con invasione vascolare intratiroidea. Nel nostro studio non abbiamo utilizzato questa suddivisione perché i dati riportati da Gardner (8) suggerivano una sostanziale sovrapponibilità, indipendentemente dall'estensione dell'invasione vascolare.

Un dato significativo è rappresentato dalla valutazione dei diversi sottotipi istologici. Alcuni autori (12-14), pur concordando con l'importanza della presenza di singoli fattori prognostici, ritengono che la prognosi sia determinata dalla maggiore aggressività biologica della neoplasia e che questa maggiore aggressività si esprima attraverso una molteplicità di caratteri istopatologici. Fattori quali l'atipia nucleare, la necrosi del tumore e la presenza di invasione

vascolare sono considerati aspetti importanti, determinando una maggiore aggressività e una maggiore tendenza alla metastatizzazione nei pazienti con tumori tiroidei differenziati.

Noi abbiamo osservato come l'invasione vascolare sia presente in misura significativamente minore nelle forme istologiche meno aggressive: nei carcinomi papilliferi puri, segni di invasione vascolare sono stati riscontrati nel 3.31%; questa percentuale è statisticamente significativa rispetto ai carcinomi papilliferi variante in sclerosi e papilliferi a cellule alte ( $p. <0.05$ ); nei carcinomi papilliferi variante follicolare l'invasione vascolare è presente nel 20.9%; questa percentuale è statisticamente significativa rispetto ai carcinomi papilliferi puri ( $p.= 6.33 E-6$ ) e rispetto ai carcinomi papilliferi variante in sclerosi ( $p. >0.05$ ): questo dato conferma la tendenza delle forme follicolari ad invadere i tessuti vascolari.

I nostri risultati concordano con quanto riportato da Asklen Li Volsi (14) che osserva la presenza di istologica invasione vascolare nel 14% dei carcinomi papilliferi puri, nel 30% della variante a cellule alte, nel 33% della variante complessa solida e nel 75% delle varianti solide.

Nel nostro studio la presenza di invasione vascolare è associata con un aumento della frequenza di recidive linfonodali ( $P<0.001$ ) e di metastasi a distanza ( $P<0.001$ ).

Per quanto riguarda l'aumentata incidenza di metastasi a distanza, nei tumori con presenza di invasione vascolare intratiroidea, abbiamo rilevato risultati sostanzialmente sovrapponibili a quanto rilevato da Gardner (8) e da Nishida (10).



Per quanto riguarda le recidive linfonodali, i nostri dati concordano con quanto osservato da Nishida (10) che evidenzia una maggior percentuale di recidive linfonodali nei carcinomi differenziati con invasione vascolare, mentre Gardner (8), pur evidenziando un aumento di recidive locale e a distanza, ha rilevato che tale dato non è statisticamente significativo.

La maggior aggressività biologica dei carcinomi papilliferi con invasione vascolare è dimostrato nel nostro studio anche dall'aumento di tumori in forma PT4 e in stadio IV, correlato ad una incidenza significativamente maggiore di stadi I nei carcinomi in quelli senza segni di istologica invasione vascolare.

La maggiore incidenza nel nostro studio di metastasi linfonodali e a distanza nei pazienti con invasione vascolare spiega il significativo aumento della mortalità correlata al tumore: abbiamo riscontrato 3 decessi in pazienti con IV+ (7.7%) e 2 in pazienti con IV- (0.6%); il confronto della mortalità è risultato statisticamente significativo (P. <0.001). Questo dato concorda con quanto rilevato da Nishida (10) e da altri autori (2,13,15)

## DISCUSSIONE SECONDO GRUPPO

La variante sclerosante diffusa del carcinoma papillifero della tiroide è stata per la prima volta descritta da Crile e Fisher (16) nel 1953, successivamente Hazard (17) e Lindsay (18) hanno menzionato questa variante di carcinoma della tiroide nelle loro revisioni dei tumori della tiroide.

Fujimoto e coll. (19) nel 1970 hanno descritto la variante in sclerosi diffusa durante uno studio dei corpi psammomatosi nelle lesioni tiroidee e successivamente nel 1972 hanno descritto sette casi di questa variante.

Ci sono pochi lavori in letteratura che analizzano la variante in sclerosi diffusa dei carcinomi papilliferi e tutti sottolineano la difficoltà diagnostica per un aumento diffuso di tutta la ghiandola tiroidea (20,21).

Già nel 1988, Hedinger e altri anatomopatologi (22) avevano definito la variante in sclerosi diffusa come una variante istologica del carcinoma papillifero della tiroide e stabilivano che questa neoplasia ha una prognosi meno favorevole rispetto al carcinoma papillifero in generale.

Successivamente altri autori (23) hanno dimostrato che la variante in sclerosi diffusa del carcinoma papillare ha “una prognosi favorevole simile al papillifero puro solo che insorge più frequentemente in giovani donne”.

In accordo con Vickery et al. (24) i criteri per la diagnosi del carcinoma papillifero in sclerosi diffusa sono: diffuso aumento di uno o entrambi i lobi tiroidei con presenza di molti corpi psammomatosi, presenza di estesa metaplasia squamosa, pronunciata infiltrazione linfocitaria, fibrosi prominente, presenza di

focolai solidi e numerose piccole formazioni papillari all'interno di cellule intratiroidi chiare, probabilmente vasi linfatici.

La variante del carcinoma papillifero in sclerosi diffusa è una variante di carcinoma tiroideo rara che incide dal 1.6% al 7% di tutti i carcinomi papilliferi (25-28).

Nella casistica del nostro dipartimento degli ultimi 15 anni abbiamo evidenziato un progressivo aumento della variante in sclerosi diffusa passando dal 3.6% al 20.9%.

Nella nostra casistica, la prevalenza nelle donne è simile a quella riscontrata nei carcinomi papilliferi puri, l'età media è più giovane che nelle altre forme, come sottolineato da vari autori (25,29), ad eccezione di Moreno Egea (28) che ha riscontrato una maggiore incidenza nei maschi.

Altri autori (18) hanno evidenziato che la variante papillifera in sclerosi diffusa insorge in pazienti che hanno circa dieci anni di meno rispetto a quelli con la classica forma dei carcinomi papilliferi.

Nella revisione di Carcangiu (25) si sottolinea che nella casistica globale dei carcinomi papilliferi i pazienti che hanno meno di 20 anni rappresentano meno del 10%, mentre, analizzando i carcinomi in sclerosi diffusa, la fascia di età giovanile rappresenta il 35% (30,35).

Molti autori sottolineano che la diagnosi è spesso ritardata, poiché l'ingrandimento della tiroide è spesso bilaterale e associato con una tiroidite (25,27,29,31).

Nel nostro studio l'analisi statistica ha dimostrato differenze nelle modalità di diagnosi nei carcinomi SCV rispetto ai carcinomi papilliferi puri: nei carcinomi papilliferi puri si è evidenziata una prevalenza significativa della presenza di

tireopatia plurinodulare alla diagnosi ( $p. < 0.05$ ), mentre nei carcinomi SCV la presenza di tireopatia nodulare post tiroidite alla diagnosi è significativamente aumentata rispetto ai carcinomi papilliferi puri ( $p. < 0.001$ ).

Inoltre l'analisi multivariata ha dimostrato che i pazienti con carcinoma SCV con linfonodopatia alla diagnosi hanno una prognosi favorevole se confrontati con i carcinomi SCV con tiroidite evidenziata alla diagnosi.

Nella serie di Moreno Egea (28) 3 dei casi analizzati erano sopra i 4 cm in diametro e extracapsulare, 2 dei 4 casi hanno mostrato interessamento dei tessuti molli adiacenti ed 1 caso invasione vascolare. Questi dati possono indicare la tendenza ad una precoce diffusione metastasica. La intensa infiltrazione linfocitaria, necessaria per la diagnosi, è anche correlata con l'alta incidenza dei linfonodi metastatici e con la persistenza di malattia dopo l'iniziale trattamento (32).

Nella nostra casistica il diametro medio della neoplasia nei carcinomi SCV è risultato di 0.9 cm (range 0.2-4.5 cm), più piccolo rispetto ai carcinomi PC che hanno presentato un diametro medio di 1.2 cm (range 0.1-8 cm). L'analisi multivariata ha dimostrato che i pazienti con carcinoma SCV associato ad un diametro della neoplasia inferiore alla mediana hanno un rischio di morte superiore del 33% se confrontati con carcinomi papilliferi puri con un diametro inferiore alla mediana.

Inoltre l'invasione dei tessuti molli pretiroidei nei pazienti con SCV è stata osservata nel 18.1% e nel 5.3% dei PC, questo valore è risultato statisticamente significativo ( $p. = 0.012$ ).

Istologica invasione vascolare era presente nel 8.4% dei pazienti con SCV e nel 2.4% dei pazienti con PC, questo valore è risultato statisticamente significativo

(p. <0.05). La analisi multivariata ha dimostrato che l'invasione vascolare incide significativamente sulla prognosi nei pazienti con carcinoma SCV con un aumento della probabilità di morte del 217%.

L'esistenza di linfonodi metastatici alla diagnosi è stata evidenziata nel 25% nella serie di Moreno Egea (28), nel 60% dei casi da quanto riportato da Carcangiu (27) e nel 100% riportato da Soares (33). Nel nostro studio linfonodi laterocervicali patologici alla diagnosi, linfonodi laterocervicali patologici alla diagnosi, confermati da esame istologico post-operatorio, è stato ritrovato nel 13,3% dei pazienti SCV, e nel 5.9% dei pazienti PC. L'incidenza di linfonodi laterocervicali patologici alla diagnosi è risultata aumentata in misura significativa nei carcinomi SCV (p. <0.05).

Il test di Cox ha dimostrato che la presenza di metastasi laterocervicali nei SCV alla diagnosi peggiora significativamente la prognosi, se confrontata con la presenza di metastasi polmonare nei carcinomi papilliferi puri.

Tra i 25 casi complessivamente descritti da Carcangiu e Soares (25,27) le metastasi polmonari sono state riscontrate nel 32%, mentre Fujimoto e Schroder (23,34) riferiscono che dopo un follow-up medio di 16 e 13 anni tutti i loro pazienti erano vivi, in assenza di metastasi a distanza. Tuttavia, ancora Carcangiu e Bianchi (25), riferiscono che due terzi dei loro pazienti presentano persistenza della patologia a cinque anni dall'intervento, ma nessuno di loro è deceduto per cause correlate alla neoplasia. Moreno Egea (28) non ha ritrovato presenza di metastasi a distanza.

La variante di carcinoma papillifero a sclerosi diffusa è considerata avere una prognosi peggiore rispetto la forma di classica di carcinoma papillifero anche a causa del ritardo della presentazione clinica e di una maggiore presenza

di metastasi linfonodali e polmonari alla diagnosi (35).

Nel nostro studio abbiamo evidenziato inoltre anche una maggiore incidenza nella forma papillifera in sclerosi di forme localmente avanzate, cioè maggior percentuali di forme sia pT3 che pT4.

Moreno Egea (28) non ha evidenziato mortalità nei casi di carcinoma in sclerosi diffusa. Inoltre sottolinea che nelle recidive, nel tempo libero da malattia e nella sopravvivenza non ci sono significative differenze se comparati i carcinomi SCV con la classica forma dei carcinomi papilliferi.

Carcangu (32) ha riportato 40% di recidive, 3 linfonodali e 3 polmonari, in un follow-up di 7 anni. Lo stesso Autore (25) evidenzia che nella sua revisione casistica dei carcinomi papilliferi in sclerosi diffusa più dei 2/3 dei pazienti presentano persistenza di malattia con percentuali più alte rispetto le altre forme di carcinoma differenziato della tiroide.

Schröder (34) non ha evidenziato persistenza di patologia in 13 anni di follow-up.

Nella serie di Carcangu (32) non vengono registrati morti causa specifica del tumore, mentre nella serie di Soares (27) viene registrato un morto.

Altri Autori hanno dimostrato che la variante in sclerosi è caratterizzata da un'alta percentuale di metastasi a distanza (27) e la persistenza di patologia nel 66.6% dei casi (26). Albareda (36) ha dimostrato nella sua serie alta presenza (6/7) di pazienti osservati con questa forma istologica, spesso si trovano ad un primo stadio, hanno presenza di metastasi linfonodali nel 100% dei casi; inoltre, queste forme istologiche sono ritrovate prevalentemente nei pazienti giovani (età <35 anni).

Nel nostro studio abbiamo evidenziato recidive linfonodali in 6 casi di

carcinoma PC e in 13 casi di carcinoma SCV (p. <0.001), metastasi a distanza in 2 casi di carcinoma PC e in 6 casi di carcinoma SCV (p. <0.05).

La mortalità a distanza è stata di 1 caso di carcinoma PC e di 3 casi di carcinoma SCV (p. NS).

Per alcuni autori, la giovane età di molti dei pazienti con carcinoma in sclerosi diffusa controbilancia il significato clinico avverso di altri fattori, in considerazione del ruolo prognostico favorevole che la più giovane età rappresenta nei carcinomi papilliferi (30,32)

Dal punto di vista morfologico si può affermare che nella variante di carcinoma papillifero in sclerosi, le aree solide, la metaplasma squamosa, i corpi psammomatosi e gli infiltrati linfocitari sono ritrovamenti istologici costanti, ma nessuno di questi aspetti può essere considerato da solo come specifico di questa variante (32). La loro contemporanea presenza, combinata con la propensione del tumore a crescere all'interno dei linfatici (caratteristica supportata da immagini immunohistochimiche (36) e non sufficiente per la definizione originale) risulta una immagine morfologica distintiva (32).

Secondo Carcangiu (32) la identificazione di un nodulo tiroideo "dominante" negli 11 casi da lui analizzati può essere la spiegazione del meccanismo di formazione del carcinoma in sclerosi diffuso, infatti questo ritrovamento suggerisce che il carcinoma a sclerosi diffuso origina come i convenzionali carcinomi papilliferi, come un singola neoformazione e che la sua configurazione successiva è il risultato di una precoce invasione dei vasi linfatici intratiroidei, come originariamente proposto da Lindsay (39). Poiché il carcinoma in diffuso di sclerosi è definito in base ad una combinazione delle caratteristiche morfologiche, si potrebbe chiedere notizie sulla partecipazione

relativa delle diversi componenti nella determinazione dell'unicità clinicopathologiche di questa variante (4). Per questo autore (32) l'aspetto morfologico caratteristico è dimostrato dalla diffusa invasione dei vasi linfatici.



## CONCLUSIONI

I risultati ottenuti dimostrano l'importanza del concetto di carcinoma tiroideo differenziato a maggiore aggressività biologica, caratterizzato dal sovrapporsi di vari fattori di rischio. Tra questi, nel carcinoma papillifero, va evidenziato come l'istologica invasione vascolare possa essere considerata spia di una maggiore tendenza all'invasione ematogena, con conseguente aumento delle percentuali di metastasi a distanza e, in conclusione, peggioramento della prognosi.

Inoltre, si evince che la variante papillifera in sclerosi diffusa rappresenta una forma di neoplasia papillifera della tiroide che si caratterizza per una maggiore aggressività, con crescita intra-tiroidea diffusa, elevata incidenza di metastasi linfonodali ed alta incidenza di metastasi polmonari. L'evoluzione clinica della variante papillifera in sclerosi diffusa rientra nel concetto di neoplasia ad elevata aggressività biologica. In queste forme è indicato un atteggiamento chirurgico aggressivo e un follow-up stretto.

L'introduzione del termine di neoplasia ad elevata aggressività biologica apre nuove prospettive nello studio dei fattori prognostici del carcinoma della tiroide: in questa prospettiva è stato ipotizzato il possibile ruolo di un fenotipo infiammatorio ed il ruolo dell'ipossia nella progressione verso la malignità.

Nell'ambito di uno studio condotto con il Dipartimento di Medicina e Patologia Sperimentale diretto dal Prof.re Matteo Russo è stato ipotizzato che la progressione verso la malignità non avviene solo per accumulo di mutazioni, ma sarebbe anche secondaria ad una attivazione genica prodotta dall'ipossia e da

una successiva espressione da parte del tumore di un fenotipo infiammatorio. E' stato così descritto un fenotipo infiammatorio nei carcinomi tiroidei, indipendentemente dalla infiltrazione leucocitaria. I primi risultati, da noi valutati, indicano che esiste un ruolo dell'attivazione di geni proinfiammatori nella progressione del carcinoma tiroideo. Viene così suggerito un ruolo dell'ipossia nell'accensione della risposta infiammatoria nelle cellule trasformate e nella loro progressione verso la malignità.

Questi risultati fanno ipotizzare che una efficiente inibizione della risposta infiammatoria potrebbe bloccare o ritardare la progressione delle cellule trasformate.

In presenza di fattori di rischio che possono far ipotizzare una maggiore aggressività biologica, è indispensabile un trattamento chirurgico radicale associato ad un adeguato trattamento post-operatorio e ad uno stretto follow-up.

## BIBLIOGRAFIA

1. Maehara Y, Orita H, Okuyama T, et al. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 1992; 79:245-7.
2. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979-94.
3. Kato T, Kimura T, Miyakawa R, et al. Clinicopathologic study associated with long-term survival in Japanese patients with node-negative breast cancer. *Br J Cancer* 2000; 82:404-11.
4. Treseler PA, Clark OH. Prognostic factors in thyroid carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am* 1997; 6:555-98.
5. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993; 114:1050-7.
6. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:545-76.
7. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994;97:418-28.
8. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, Haddady S, Truman C, Sparling YH, Wartofsky L, Sessions RB, Ringel MD. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:309-12.

9. Mai KT, Khanna P, Yazdi HM, et al. Differentiated thyroid carcinomas with vascular invasion: a comparative study of follicular, Hurthle cell and papillary thyroid carcinoma. *Pathology* 2002; 34:239-44.
10. Nishida T, Katayama S, Tsujimoto M. The clinicopathological significance of histologic vascular invasion in differentiated thyroid carcinoma. *Am J Surg* 2002; 183:80-6.
11. Paessler M, Kreisel FH, LiVolsi VA, et al. Can we rely on pathologic parameters to define conservative treatment of papillary thyroid carcinoma? *Int J Surg Pathol* 2002; 10:267-72.
12. Chang TC, Kuo SH, How SW. Coefficient of variation of nuclear diameters as a prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Anal Quant Cytol Histol* 1991; 13:403-6.
13. Akslen LA, Myking AO. Differentiated thyroid carcinomas: the relevance of various pathological features for tumour classification and prediction of tumour progress. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1992; 421:17-23.
14. Akslen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000; 88:1902-8.
15. Sakuragi N, Takeda N, Hareyama H, et al. A multivariate analysis of blood vessel and lymph vessel invasion as predictors of ovarian and lymph node metastases in patients with cervical carcinoma. *Cancer* 2000; 88:2578-83.
16. Crile G Jr, Fisher Er. Simultaneous occurrence of thyroiditis and papillary carcinoma; report of two cases. *Cancer*. 1953;6:57-62.
17. Hazard JB. Neoplasia. In: Hazard JB, Smith DE, eds. *The Thyroid*. International Academy of Pathology Monograph Series, no. 5. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964; 239-255.

18. Lindsay S. Papillary thyroid carcinoma revisited. In: Hedinger CE, ed. *Thyroid Cancer*. UICC Monograph Series, vol. 12. Berlin: Springer-Verlag, 1969;29-32.
19. Fujimoto Y, Akisada M. Roentgenographic-histologic patterns of calcification in thyroid nodules. *Endocrinol Jpn*. 1970;17:263-72.
20. Siegal A, Mimouni M, Kovalivker M, Griffel B. Latent childhood thyroid carcinoma in diffuse lymphocytic thyroiditis. *J Surg Oncol*. 1983;23:155-7.
21. Chan JKC, Tsui MS, Tse CH. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: a histological and immunohistochemical study of three cases. *Histopathology*. 1987;11:191-201.
22. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH et al. Diffuse sclerosing variant. In: *Histological Typing of Thyroid Tumours*, 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1988; 11.
23. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kodama T, Aiba M, Yamaguchi K. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. Clinical importance, surgical treatment, and follow-up study. *Cancer*. 1990;66:2306-12.
24. Vickery AL Jr, Carcangiu ML, Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M. Papillary carcinoma. *Semin Diagn Pathol*. 1985;2:90-100.
25. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 1989;13:1041-9.
26. Li Volsi VA. *Surgical pathology of the thyroid. Major problems in pathology*. Philadelphia : WB Saunders, 1990.
27. Soares J, Limbert E, Sobrinho-Simoes M. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 10 cases. *Pathol Res Pract*. 1989;185:200-6.
28. Moreno Egea A, Rodriguez Gonzalez JM, Sola Perez J, Soria T, Parrilla Paricio P. Clinicopathological study of the diffuse sclerosing variety of papillary cancer of the

- thyroid. Presentation of 4 new cases and review of the literature. *Eur J Surg Oncol.* 1994;20:7-11.
29. Martin-Perez E, Larranaga E, Serrano P. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Eur J Surg.* 1998;164:713-5.
30. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J. Papillary carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer.* 1985;55:805-28.
31. Siegal A, Mimouni M, Kovalivker M, Griffel B. Latent childhood thyroid carcinoma in diffuse lymphocytic thyroiditis. *J Surg Oncol.* 1983 Jul;23:155-7.
32. Carcangiu ML, Bianchi S. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. Clinicopathologic study of 15 cases. *Am J Surg Pathol.* 1989 Dec;13:1041-9.
33. Chan JK, Tsui MS, Tse CH. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: a histological and immunohistochemical study of three cases. *Histopathology.* 1987;11:191-201.
34. Schroder S, Bay V, Dumke K, Kremens B, Muller-Gartner HW, Bocker W, Kastendieck H. Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma. S-100 protein immunocytochemistry and prognosis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1990;416:367-71.
35. Martin-Perez E, Larranaga E, Serrano P. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. *Eur J Surg.* 1998;164:713-5.
36. Albareda M, Puig-Domingo M, Wengrowicz S, Soldevila J, Matias-Guiu X, Caballero A et al. Clinical forms of presentation and evolution of diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma and insular variant of follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 1998;8:385-91.

37. Crile G Jr, Fisher Er. Simultaneous occurrence of thyroiditis and papillary carcinoma; report of two cases. *Cancer*. 1953;6:57-62.
38. Hazard JB. Neoplasia. In: Hazard JB, Smith DE, eds. *The Thyroid*. International Academy of Pathology Monograph Series, no. 5. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964; 239-255.
39. Lindsay S. Papillary thyroid carcinoma revisited. In: Hedinger CE, ed. *Thyroid Cancer*. UICC Monograph Series, vol. 12. Berlin: Springer-Verlag, 1969;29-32.
40. Fujimoto Y, Akisada M. Roentgenographic-histologic patterns of calcification in thyroid nodules. *Endocrinol Jpn*. 1970;17:263-72.
41. Siegal A, Mimouni M, Kovalivker M, Griffel B. Latent childhood thyroid carcinoma in diffuse lymphocytic thyroiditis. *J Surg Oncol*. 1983;23:155-7.
42. Chan JKC, Tsui MS, Tse CH. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid: a histological and immunohistochemical study of three cases. *Histopathology*. 1987;11:191-201.
43. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH et al. Diffuse sclerosing variant. In: *Histological Typing of Thyroid Tumours*, 2nd ed. New York: Springer-Verlag, 1988; 11.
44. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, Kodama T, Aiba M, Yamaguchi K. Diffuse sclerosing variant of papillary carcinoma of the thyroid. Clinical importance, surgical treatment, and follow-up study. *Cancer*. 1990;66:2306-12.

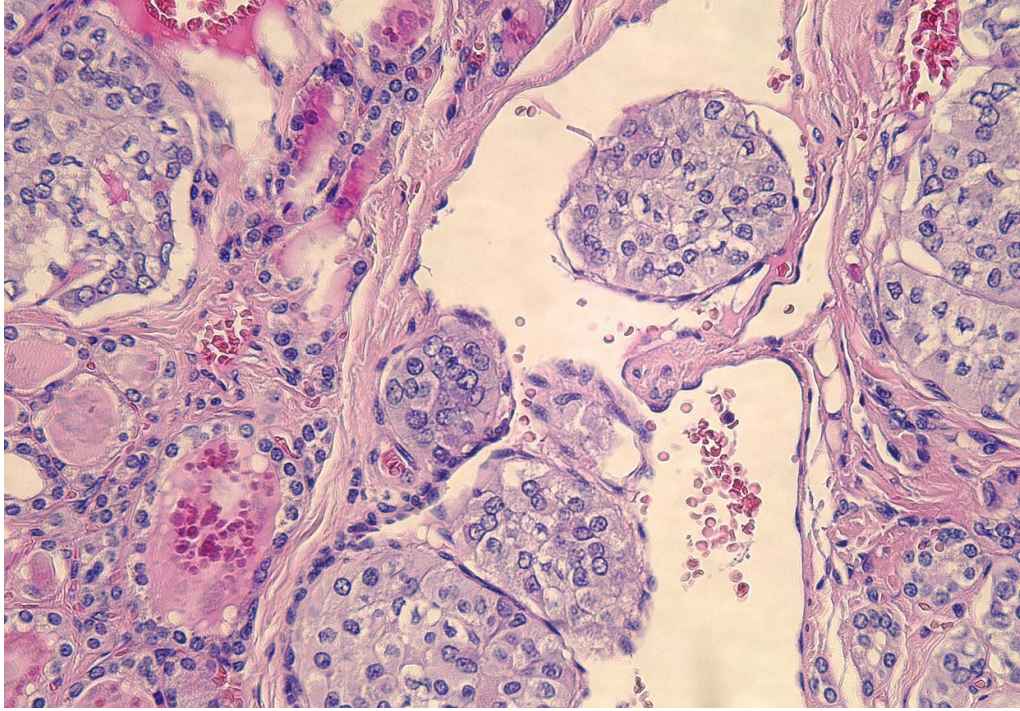


Fig 1. Immagine caratteristica di invasione vascolare nel carcinoma papillifero della tiroide. Colorazione ematossilina-eosina evidenzia le fibre elastiche dei capillari venosi. Cellule di carcinoma papillare si evidenziano nei vasi venosi. (ingrandimento originale x20).



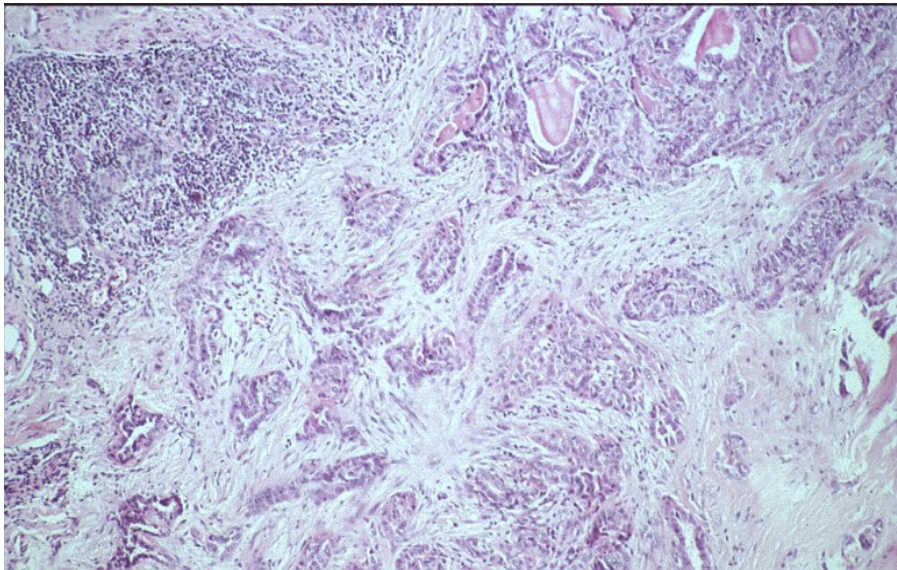


Figura 2. Immagini caratteristiche istologiche del carcinoma papillifero in sclerosi diffuso. Colorazione ematossilina-eosina. Piccole formazioni papillari in ampi spazi con sclerosi densa ed abbondante infiltrazione linfocitaria. (originale ingrandimento x10).

Tab. N. 1

GRUPPO	GRUPPO I Invasione Vascolare (-) 361 casi	GRUPPO II Invasione Vascolare (+) 39 casi	P value
Età	45.2 (17-78)	47 (19-75)	
Sesso			
Maschi	93	11	
Femmine	268	28	
Diametro	1.47	1.59	
Linfonodi metastatici alla diagnosi			
No	311	31	N.S.
Si	50	8	
Metastasi a distanza alla diagnosi			
No	361	38	0.0023
Si	0	1	
Multifocalità	51	1	
Invasione Extra-tiroidea (pT4)			
No	303	30	
Si	58	8	0.26
Tipologia di Interventi			
Tiroidectomia Totale	361	39	
Linfectomia centrale	97	7	0.22
Linfectomia laterocervicale	29	5	0.30
Istologia			
Papillifero	175	6	7.23 E-05
Papillifero variante follicolare	53	14	0.14
Papillifero in sclerosi	91	10	0.389
Papillifero a cellule alte	26	4	0.80
Carcinoma a cellule di Hürthle – ossifico	16	5	0.56
Infiltrazione			
Capsula (senza oltrepassarla)	90	29	1.41 E-10
Tessuti molli pre-tiroidei	25	6	0.060
Muscoli	13	3	0.215
Stadio			
I	181	5	1.603 E-05
II	94	9	0.45
III	71	12	0.13
IV	24	13	3.01 E-07

Tab. N. 2

STADIO	Papillifero puro		Papillifero var. follicolare		Papillifero in sclerosi		Papillifero a cellule alte		Carcinoma a cellule di Hürthle - Ossifico	
	IV-	IV+	IV-	IV+	IV-	IV +	IV-	IV +	IV-	IV+
n. casi	175	6	53	14	91	10	26	4	16	5
I	111		22	3	34	1	11	1	3	
II	33	1	17	1	27	3	7	2	10	2
III	26	4	9	5	19	2	6		2	1
IV	5	1	5	5	11	4	2	1	1	2

Tab. N. 3

GRUPPO	Invasione Vascolare (-) 361 casi	Invasione Vascolare (+) 39 casi	P value
<b>Recidive</b>			
Locali	0	0	
Linfonodi regionali	13	8	0.001
Metastasi a distanza	6	5	0.001
<b>Prognosi</b>			
Viventi	347	31	
Deceduti	14	8	
Per causa del tumore	2	3	0.001
Per altre cause	12	5	

Tab. N. 4

GRUPPO	GRUPPO I Papillifero in sclerosi diffusa (PC) 168 casi	GRUPPO II Papillifero puro (SCV) 83 casi	P value
<b>Età dei pazienti</b>			
Range	21-74	15-70	
Media	45.4	40	
<b>Sesso</b>			
Rapporto F:M ratio	123:45	59:24	
Femmine (%)	73.2%	71%	
<b>Dimensioni del tumore (cm), mean ± SEM</b>			
Range	0.1-8	0.2-4.5	
Media	1.2	0.9	
<b>Modalità di DIAGNOSI (%)</b>			
Tireopatia plurinodulare	67 (40%)	21 (25.3%)	0.02
Tireopatia nodulare post-tiroidite	18 (10.7%)	36 (43.4%)	3.14 E <sup>-9</sup>
FNA	71 (42.3%)	20 (24.1%)	0.004
Linfonodopatia laterocervicale	10 (5.9%)	11 (13.3%)	0.69
Metastasi polmonari	2 (1.2%)	0	0.3
<b>Tiroide residua (%)</b>			
Iperplasia nodulare	59	11 (13.2%)	<0.001
Tiroidite	39	36 (43.4%)	0.001
Adenoma follicolare	3	4 (4.8%)	0.17
Tessuto normale	67	32 (38.6%)	0.83
<b>Tumor (%)</b>			
pT1	99	33	
pT2	33	17	
pT3	10 (5.9%)	9 (10.8%)	
pT4	26 (15.5%)	24 (28.9%)	
Multifocal (%)	22 (13.1%)	18 (21.7%)	0.08
Bilateral (%)	11	8	0.38
Vascular invasion (%)	4 (2.4%)	7 (8.4%)	0.027
Invasione dei tessuti molli pretiroidei (%)	9 (5.3%)	15 (18.1%)	
Invasione dei muscoli pre-tiroidei (%)	2	1	N.S.
Tracheal invasion	0	0	0
<b>Tumor stage (%)</b>			
I	95 (56.5%)	30 (34.9%)	
II	37 (22%)	24 (27.9%)	
III	27 (26.1%)	18 (20.9%)	
IV	9 (5.4%)	11 (12.8%)	

Tab. N. 5

Variable	Coefficient di regressione (b)	Errore Standard SE(b)	P-value	e <sup>b</sup> Relative risk <sup>1</sup> (95% CI)
Linfonodopatia versus metastasi polmonare	0.93907	0.2053	8e-006	2.56 (1.71-3.83)
papillifero in sclerosi versus papillifero non in sclerosi	1.03054	0.3988	9.8e-003	2.80 (1.28-6.12)
Diametro tumore>med versus diametro tumore<mediana	-0.39602	0.1188	8.6e-004	0.67 (0.53-0.85)
pT3 versus pT4	-0.17549	0.0624	4.9e-003	0.84 (0.74-0.95)
Stadio tumore 2 versus stadio tumore 4	0.98198	0.2594	1.5e-004	2.70 (1.61-4.44)
Invasione vascolare versus assenza di invasione vascolare	0.77457	0.3525	2.8e-002	2.17 (1.09-4.33)
Pap. in sclerosi e assenza Invasione vascolare versus in sclerosi e Invasione vascolare	-1.60165	0.3937	4.7e-005	0.20 (0.09-0.44)
Diametro>med con pT1 versus Diametro>med con pT4	-0.32225	0.0992	1.2e-003	0.72 (0.60-0.88)
Pap. in sclerosi con pT2 versus pap. in sclerosi con pT4	-0.78574	0.1492	1.4e-007	0.46 (0.34-0.611)
Stadio tumore 2 e inv.vascolare versus stadio tumore 4 e invas. vascolare	-0.98549	0.2595	1.5e-004	0.37 (0.22-0.62)
Età>45 anni e pT2 versus età>45 e pT4	-0.27235	0.1292	3.5e-002	0.762 (0.59-0.98)

Tab. N. 5.

Cox model applicator ai dati relative dei carcinoma papilliferi della tiroide comparati PC versus SCV (n=251).

(Likelihood ratio test= 103 on 15 df, p=3.77e-015)

<sup>1</sup> Risk of death (with 95% IC) according to prognosis variables

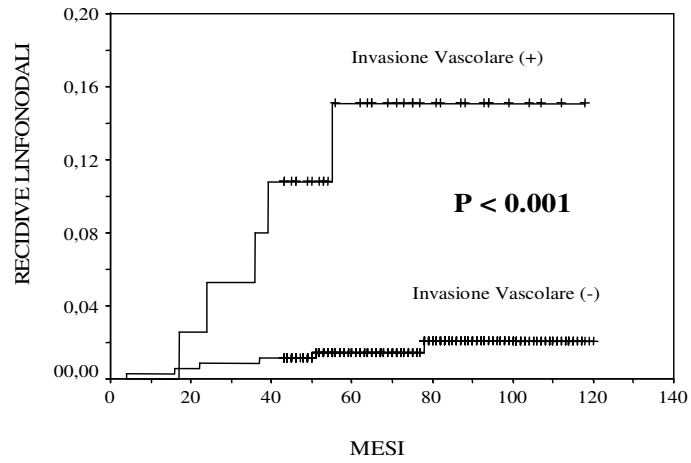


Fig 3. Rischio cumulativo di metastasi linfonodali dei pazienti con carcinoma papillifero con Invasione vascolare (+) o (-). E' stato usato il metodo di Kaplan-Meier. Il P value tra i pazienti con invasione vascolare (+) e quelli senza invasione vascolare (-) è stata effettuato con log-rank test.

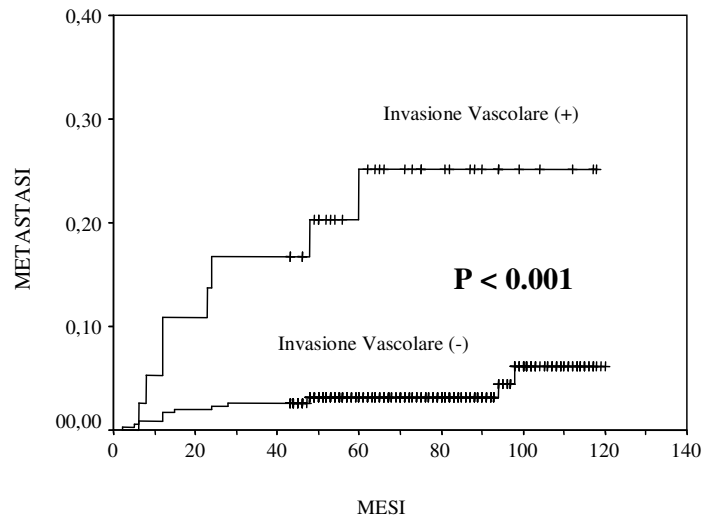


Fig. 4. Rischio cumulativo di metastasi a distanza dei pazienti con carcinoma papillifero con Invasione vascolare (+) o (-). E' stato usato il metodo di Kaplan-Meier. Il P value tra i pazienti con invasione vascolare (+) e quelli senza invasione vascolare (-) è stata effettuato con log-rank test.



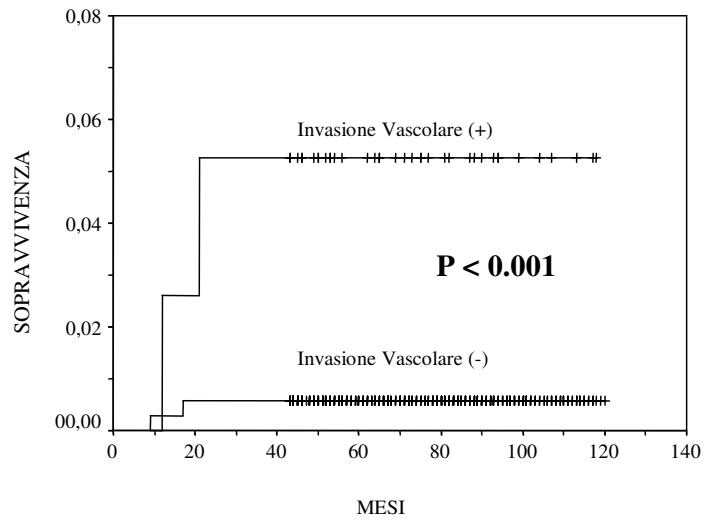


Fig. 5. Sopravvivenza postoperatoria dei pazienti con carcinoma papillifero con Invasione vascolare (+) o (-). E' stato usato il metodo di Kaplan-Meier. Il P value tra i pazienti con invasione vascolare (+) e quelli senza invasione vascolare (-) è stata effettuato con log-rank test.

