



Cancro della tiroide in gravidanza

S. YASMEEN^a, R. CRESS^b, P.S. ROMANO^c,
G. XING^a, S. BERGER-CHEN^a, B. DANIELSEN^d, L.H. SMITH^a

THYROID CANCER IN PREGNANCY

S. YASMEEN, R. CRESS, P.S. ROMANO, G. XING, S. BERGER-CHEN,
B. DANIELSEN, L.H. SMITH

^aDepartment of Obstetrics and Gynecology, University of California Davis, USA

^bDepartment of Internal Medicine and Pediatrics, University of California Davis, USA

^cPublic Health Institute, California Cancer Registry, Sacramento, CA, USA

^dHealth Information Solutions, Sacramento, CA, USA

Int. J. of Gynecol & Obstet., 91:15-20, 2005
0020-7292/\$ - see front matter

© 2005 International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Riassunto

Obiettivo: Confrontare stadio alla diagnosi, trattamento e sopravvivenza in donne gravide e non-gravide con cancro della tiroide, e valutare l'influenza del trattamento sugli esiti materni e perinatali. Metodi: Per ottenere informazioni su tutti i cancri della tiroide dal 1991 al 1999 è stato interrogato un database contenente le registrazioni delle dimissioni delle madri e dei neonati, connesso al California Cancer Registry. Le donne con cancro della tiroide comparso durante la gravidanza sono state confrontate con donne non-gravide con lo stesso tipo di cancro, appaiate per età. Risultati: Sono stati identificati 595 casi di cancro della tiroide (129 antepartum e 446 postpartum). Circa il 64% dei cancri della tiroide erano stati diagnosticato allo stadio 2 nelle gestanti, contro il 58% nei soggetti di controllo non in gravidanza. Le probabilità di cancro della tiroide erano 1,5 volte più elevate nelle donne asiatiche/delle isole del Pacifico che in quelle bianche non-ispatiche. Dopo la diagnosi di cancro della tiroide, la gravidanza non aveva un effetto significativo sulla mortalità. La tiroidectomia durante la gravidanza non era associata a esiti avversi materni o neonatali. Conclusioni: Il cancro della tiroide scoperto durante o dopo la gravidanza non sembra avere una significativa influenza sulla prognosi della malattia.

Introduzione

Il cancro della tiroide è la più comune neoplasia endocrina, con una incidenza di 9 per 100.000 persone per anno (1). Smith et al. hanno recentemente riportato che il cancro della tiroide era la seconda più frequente neoplasia durante la gravidanza, con una prevalenza di 14 per 100.000 parti di feti vivi (2). Circa il 10% dei cancri della tiroide che si verificano negli anni della vita riproduttiva vengono diagnosticati in gravidanza o nel primo anno dopo il parto (3).

Il cancro della tiroide durante la gravidanza cau-

sa notevole ansia, dovuta all'incertezza sul timing ottimale dei trattamenti raccomandati (4) e alla preoccupazione riguardo alla morbosità materna e neonatale. Durante la gravidanza, fattori ormonali possono accelerare la progressione del cancro della tiroide, indicando che nelle donne affette può essere necessaria una terapia aggressiva (5). Tuttavia, la sopravvivenza delle donne in cui un cancro della tiroide viene diagnosticato durante la gravidanza, può non essere significativamente differente da quella di donne non-gravide con lo stesso tipo di neoplasia, appaiate per età (6).

In questo studio abbiamo rivisto tutti i casi riportati di cancro della tiroide diagnosticato durante la gravidanza e nell'anno dopo il parto (da 9 mesi prima del parto a 1 anno dopo) in California dal 1991 a tut-

to il 1999, confrontato la prognosi di queste pazienti con quella di donne non-gravide con lo stesso tipo di neoplasia, e paragonando i loro esiti materni e fetali con quelli di donne gravide senza cancro della tiroide. Questa analisi rappresenta la più grande valutazione, in una popolazione, del cancro della tiroide associato alla gravidanza.

Metodi

Questo studio è uno studio retrospettivo su una coorte di popolazione, che ha utilizzato un set di dati reso disponibile dal *California Office of Statewide Health Planning and Development* (OSHPD) e consistente nelle registrazioni delle nascite, delle morti

TABELLA 1 - CARATTERISTICHE DEMOGRAFICHE DELLE DONNE CON CANCRO DELLA TIROIDE DURANTE LA GRAVIDANZA, POSTE A CONFRONTO CON QUELLE DI DONNE NON-GRAVIDE CON LO STESSO TIPO DI NEOPLASIA.

	Gravide ^a		Non-gravide appaiate per età		P
	n = 595	%	n = 2270	%	
Età materna (anni)					
<25	85	14	333	15	
25-35	370	62	1405	62	
>35	140	24	532	23	
Razza					
Bianche non-ispatiche	291	49	1326	58	<0,001
Afroamericane	18	3	70	3	
Ispaniche	159	27	535	24	
Asiatiche/delle isole del Pacifico	120	20	304	13	<0,001
Altre	7	1	35	2	
Sintesi dello stadio					
Localizzato	368	62	1361	60	
Regionale	187	31	721	32	
Remoto	12	2	53	2	
Non noto	28	5	135	6	
Dimensioni del tumore					
≤1 cm	95	16	420	19	
>1 =4 cm	380	64	1317	58	0,01
>4 cm	29	5	139	6	
Mancante	91	15	394	18	
Chirurgia nella sede primaria					
Non intervento	11	2	52	2	
Tiroidectomia totale	420	71	1584	70	
Altri interventi	164	28	634	28	
Tipo istologico					
Adenocarcinoma follicolare NOS ^c	35	6	146	6	
Adenocarcinoma papillare, NOS ^c	57	10	220	10	
Carcinoma papillare NOS ^c	330	56	1198	53	
Carcinoma follicolare e papillare	143	24	579	26	
Altri	30	5	127	6	
Stato in vita					
Decedute	7	1	49	2	
Vive	588	99	2221	98	

^aDiagnosticate con cancro della tiroide da 9 mesi prima del parto a 1 anno dopo il parto.

^bConf

χ^2 per le variabili categoriche, e t-test per quelle continue.

^cLa cate

disponibile una quantità minima di tessuto.

infantili, e delle dimissioni ospedaliere neonatali e materne dal 1991 a tutto il 1999. Questo database documenta tutte le nascite dopo 20 settimane di gestazione, comprese quelle di feti morti. Questi dati erano legati probabilisticamente alle registrazioni del *California Cancer Registry* (CCR) che raccoglie quelli sulla data delle diagnosi di cancro, il tipo istologico, la sede anatomica. Il tipo di intervento chirurgico praticato, e la sopravvivenza dopo la diagnosi. In California, la segnalazione dei casi di cancro da parte degli ospedali, dei medici e dei laboratori di anatomia patologica è obbligatoria per legge dello stato, e il CCR conduce anche una ricerca attiva dei casi al fine di assicurare l'accertamento completo dei casi.

Per classificare lo stadio del cancro nei casi diagnosticati prima del 1994, il CCR usava le linee-guida SEER (*Surveillance, Epidemiology, End Results*) per la "sintesi dello stadio alla diagnosi", che si basano su una combinazione di informazioni cliniche e anatomopatologiche, inclusi i risultati della biopsia dei linfonodi (quando disponibile) (7). Ai casi diagnosticati nel

1994 e successivamente, sono state applicate le linee-guida SEER *Extent of Disease*. L'entità della malattia era convertita in sintesi SEER dello stadio, classificata come "antepartum" se diagnosticata nei 9 mesi prima del parto, "postpartum" se diagnosticata nei 12 mesi dopo il parto, e "al parto" se la data della diagnosi cadeva nel periodo di ricovero in occasione del parto.

Le caratteristiche del tumore e la sopravvivenza sono state confrontate in donne gravide e non-gravide, appaiate per età, con cancro della tiroide nel CCR, usando 3 ampie fasce di età (<25, 25-35, >35 anni). Gli esiti perinatali sono stati confrontati in donne con cancro della tiroide che avevano partorito durante il periodo dello studio, escludendo quelle con gravidanze multiple. Questi esiti includevano ipertensione (642.3x-642.7x), emorragie antepartum (641.xx), travaglio prematuro o minaccia di travaglio (644.xx), indicazioni per il cesareo (652.xx-660.xx, 661.0x-661.4x, 662.xx, 663.xx), emorragie del postpartum (666.xx), e durata della degenza della madre, tutti accertati sulla base degli estratti delle dimissioni materne usando i codici ICD-9 (*International Classification of Diseases 9th edition*). Dalla porzione dei certificati di nascita/morte del file connesso abbiamo ottenuto informazioni su caratteristiche socio-demografiche quali età, razza e tipo di pagatore, nonché su esiti della gravidanza, età gestazionale, peso alla nascita, morte neonatale, numero di parti precedenti, e modalità del parto. Dalla registrazione delle dimissioni infantili abbiamo accertato le morti neonatali e infantili.

Analisi statistica

Per descrivere il rischio di vari esiti materni e neonatali associati al cancro della tiroide, gli odds ratio aggiustati per età e sesso sono stati calcolati con il metodo di Mantel-Haenszel. Per testare le differenze negli esiti chirurgici tra i gruppi a confronto sono stati usati il test esatto di Fisher e il t-test. Per misurare il contributo relativo di vari fattori al rischio di morte per cancro della tiroide abbiamo stimato un modello dei rischi proporzionali di Cox, (8) ma questa analisi non viene riportata perché ha prodotto risultati non affidabili. Per disegnare le curve di distribuzione delle sopravvivenze è stato usato il metodo di Kaplan-Meier, e per analizzare le differenze nelle funzioni di sopravvivenza sono stati eseguiti i *log-rank test* (9). È stata usata anche una regressione logistica, per identificare i fattori di rischio demografici di cancro della tiroide. Tutte le analisi sono state eseguite utilizzando il software SAS (SAS Institute Inc., Cary, NC, versione 8.2). Questa ricerca è stata approvata dai comitati per i soggetti umani della *California Health and Human Services Agency* e dalla *University of California, Davis*.

TABELLA 2 - RISULTATI DEL MODELLO DI REGRESSIONE LOGISTICA PER IDENTIFICARE I FATTORI DI RISCHIO DI CANCRO DELLA TIROIDE DURANTE LA GRAVIDANZA.

Fattori	OR aggiustato (IC 95%)	P
<i>Età materna (anni)</i>		
<30	1,3 (0,9-1,1)	0,187
30-40	1,0	
≥40	0,7 (0,6-0,9)	0,001
<i>Razza</i>		
Bianche non-ispatiche	1,0	
Ispaniche	0,7 (0,5-0,8)	<0,001
Afroamericane	0,4 (0,2-0,7)	<0,001
Asiatiche/delle isole del Pacifico	1,5 (1,2-1,8)	0,001
Altre	0,8 (0,2-3)	0,713
<i>Parità</i>		
1	1,0	
2-4	1,3 (1,0-1,5)	0,007
5+	1,4 (0,9-2,19)	0,130
<i>Cura prenatale</i>		
Primo trimestre	1,0	
Secondo trimestre	0,8 (0,6-1)	0,047
Terzo trimestre	0,4 (0,2-0,9)	0,047
<i>Assicurazione</i>		
Medicaid	1,0	
Assicurazione privata	2,3 (1,8-2,8)	<0,001
HMO/PPO	2,5 (1,1-3,2)	<0,001
Autopagata	1,2 (0,6-2,2)	0,603
Altro	2,2 (1,1-4,4)	0,022

Risultati

Un totale di 595 casi di cancro della tiroide sono stati diagnosticati in una coorte di 4.864.505 donne californiane, seguite per 9 mesi prima e 12 dopo il parto, dal 1991 a tutto il 1999 (14 casi per 100.000 parti).

La Tabella 1 mette a confronto le caratteristiche demografiche e dei tumori nelle donne con cancro della tiroide in gravidanza e in quelle non-gravide appaiate per età. Una proporzione leggermente maggiore di soggetti di origine asiatica/delle isole del Pacifico è stata osservata tra le donne con cancro associato alla gravidanza. Caratteristiche del tumore (tipo istologico, dimensioni, stadio alla diagnosi), trattamento, e mortalità erano simili tra i casi del nostro studio e il gruppo di donne di controllo non-gravide. In entrambi i gruppi, circa il 70% delle donne erano state trattate chirurgicamente.

Oltre il 60% delle donne con cancro della tiroide associato alla gravidanza avevano un'età compresa tra 25 e 35 anni, erano multipare, ed avevano iniziato la loro cura prenatale durante il primo trimestre (dati non mostrati). Sebbene in entrambi i gruppi il 60-62% delle donne avessero una malattia localizzata, il 64% delle gravide erano state diagnosticate allo stadio 2, rispetto al 58% di quelle non-gravide.

In un modello multivariato di regressione logistica (Tab. 2), il rischio di cancro della tiroide nelle donne gravide era, rispetto al gruppo di riferimento costituito da soggetti bianchi non-ispatici, significativamente maggiore per quelle di origine asiatica e delle isole del Pacifico, e più basso per le ispaniche e le afroamericane. Rispetto alle donne gravide senza

cancro, quelle con cancro della tiroide associato alla gravidanza avevano una probabilità minore di essere ultraquarantenni e di avere iniziato la cura prenatale dopo il primo trimestre, e maggiore di avere una assicurazione privata o HMO (*Health Maintenance Organization*).

Dei 595 casi di cancro della tiroide associato alla gravidanza, 129 (22%) erano stati diagnosticati durante il periodo precedente il parto o al parto, e 466 (78%) entro 12 mesi dopo di questo. Circa il 33% dei cancri della tiroide erano diagnosticati al di là dello stadio localizzato, sia nelle gravide che nelle non-gravide. In entrambi i gruppi il trattamento più comune era la tiroidectomia. Delle pazienti diagnosticate durante la gravidanza e trattate chirurgicamente, 96 (78%) erano state operate in periodo prenatale, 1 (0,8%) al parto, e 26 (21,1%) dopo il parto. Come descritto nella Tabella 3, nelle donne in cui la diagnosi di cancro della tiroide era stata posta durante la gestazione (comprese quelle sottoposte antepartum a tiroidectomia) l'incidenza di complicanze materne o fetali non era maggiore che nelle gestanti senza cancro della tiroide. Tali donne avevano minori probabilità di essere sottoposte a trattamento radiante, rispetto a quelle in cui la diagnosi era stata formulata nel postpartum; nel 95% delle pazienti trattate, si era atteso fino al periodo del postpartum (dati non mostrati).

Le stime di Kaplan-Meier della sopravvivenza nelle donne con cancro della tiroide associato alla gravidanza e di quelle con lo stesso tipo di tumore non-gravide e appaiate per età (Fig. 1) non ha evidenziato differenze significative. Complessivamente, si sono avuti 7 decessi nella coorte delle gravide e 49 in quella delle non-gravide (Tab. 1).

TABELLA 3 - ESITI MATERNI E NEONATALI NELLE DONNE GRAVIDE CON CANCRO DELLA TIROIDE, CONFRONTATE CON DONNE GRAVIDE SENZA QUALSIASI TIPO DI NEOPLASIA.

Esiti	Donne gravide con cancro della tiroide		Donne gravide senza cancro della tiroide		OR aggiustato (IC 95%) ^a	P
	n = 129	%	n = 4.846.010	%		
<i>Materni</i>						
Ipertensione complicante la gravidanza	4	3	121.221	3	1,1 (0,4-3,1)	0,785
Emorragia antepartum	1	0,8	83.648	2	0,4 (0,1-2,9)	0,346
Parto pretermine	10	8	263.742	5	1,5 (0,8-2,9)	0,221
Parto cesareo	36	28	1.046.171	22	1,3 (0,9-1,9)	0,216
Emorragia del postpartum	2	2	113.058	2	0,7 (0,2-2,7)	0,553
<i>Neonatali</i>						
Basso peso alla nascita	10	8	279.879	6	1,4 (0,7-2,7)	0,289
Morte neonatale	1	0,8	17.785	0,4	2,3 (0,3-16,8)	0,389
Morte fetale	1	0,8	23.699	0,5	1,6 (0,2-11,7)	0,617
Morte del bambino	0	0,8	10.622	0,2		

^aAggiustato per le caratteristiche demografiche: età, razza.

Discussione

In questo studio di popolazione su cancro della tiroide e gravidanza, età alla diagnosi, caratteristiche del tumore e stadio alla diagnosi non erano significativamente diversi nelle donne con cancro della tiroide gravide e non-gravide. In accordo con dati precedenti relativi alla sopravvivenza, nella popolazione da noi studiata questa non era significativamente differente da quella di una popolazione di donne non-gravide con cancro della tiroide, appaiate per età (6). Noi abbiamo trovato che nelle donne con cancro della tiroide durante la gravidanza le distribuzioni per età e per tipi istologici erano simili a quelle delle donne non-gravide, appaiate per età; questo dato concorda con quelli di precedenti studi sulla epidemiologia del cancro della tiroide (10).

Le probabilità di cancro della tiroide durante la gravidanza nelle donne asiatiche/delle isole del Pacifico erano 1,5 volte più elevate che in quelle bianche non-ispaniche. Tuttavia, questi risultati vanno interpretati con cautela, in quanto i nostri dati mancano di informazioni riguardo ai fattori di rischio noti di cancro della tiroide, quali l'irradiazione della testa e del collo, la storia di gozzo, la familiarità per cancro della tiroide, e l'apporto di iodio con la dieta. Fattori ambientali sono stati messi in relazione con la più elevata incidenza di cancro della tiroide nelle donne asiatiche e in quelle originarie delle isole del Pacifico; (11) tuttavia, l'effetto cancerogeno dello iodio sembra essere debole (12).

Le donne gravide con noduli tiroidei maligni hanno una probabilità doppia di essere asintomatiche rispetto alle donne non-gravide, in cui i noduli sono spesso sintomatici e vengono di solito scoperti dalle stesse pazienti (4). Il cancro della tiroide papillare era il tipo istologico più comune durante la gravidanza, come in precedenti studi lo era tra le donne in età riproduttiva (10). La predominanza dei cancri papillari in gravidanza può essere un fattore importante che favorisce la malattia localizzata, in quanto questi tumori metastatizzano lentamente attraverso il sistema linfatico, mentre i cancri follicolari tendono a meta-

statizzare mediante angioinvasione, con una frequenza più elevata di metastasi a distanza

Il trattamento delle donne gravide con cancro della tiroide è associato a notevole incertezza per quanto riguarda i tempi del trattamento e i timori che la gravidanza possa accelerare la crescita della neoplasia. Sulla base della più vasta coorte di donne gravide con cancro della tiroide mai pubblicata, confermiamo che la tiroidectomia durante la gestazione non si associa a peggiori esiti materni o neonatali. La tiroidectomia totale o subtotale nel secondo trimestre è il trattamento definitivo e accettato dei cancri della tiroide, in quanto la mortalità in seguito a interventi di chirurgia tiroidea è notevolmente diminuita (4).

Cosa molto importante, nelle donne californiane con cancro della tiroide, la gravidanza non è sembrata avere una significativa influenza sulla sopravvivenza globale. Questi dati sono in accordo con quelli di precedenti lavori che indicavano come nelle donne gravide il cancro della tiroide avesse esiti favorevoli, indipendentemente dall'epoca della diagnosi, dalle recidive e dalle metastasi a distanza (4). Inoltre, il cancro della tiroide in gravidanza non è sembrato aumentare il rischio di prematurità iatrogena o di complicanze materne o neonatali. Tuttavia, il nostro database non avrebbe incluso le donne che non hanno portato avanti le loro gravidanze per almeno 20 settimane. Pertanto, se nelle donne con malattia avanzata era più probabile la fine della gravidanza o l'aborto prima di quel tempo, i nostri casi potrebbero presentare una distorsione verso cancri della tiroide a prognosi più favorevole. Studi precedenti condotti sul cancro della tiroide hanno dimostrato cattivi esiti se il trattamento veniva ritardato oltre i 2 anni dalla presentazione iniziale, (14, 15) ma i nostri dati non comprendono casi diagnosticati più di 12 mesi dopo il parto.

In sintesi, secondo questo studio di popolazione, le donne diagnosticate come affette da cancro della tiroide associato alla gravidanza hanno una eccellente prognosi. Inoltre, nelle fasi iniziali della gestazione, non sembra aumentare il rischio di eventi perinatali avversi (14).

Bibliografia

1. KATZ V.L., FARMER R.M., DOTTERS D.: *From nevus to neoptasm: myths of thyroid cancer in pregnancy*. *Ob Gyn Survey* 57(2):1 12-9, 2002.
2. SMITH L.H., DANIELSEN B., ATTEN M.E., CRESS R.: *Cancer associated with obstetric delivery: results of linkage with the California cancer registry*. *Am J Obstet Gynecol*, 189:1128-35, 2003.
3. SEER CANCER STATISTICS REVIEW. National Cancer Institute Surveillance, Epidemiology, and End Results; 1975-2000. Available from URL:[http://seer.cancer.gov/csr/19752000/results-merged/sect-16-thyroid cancer.pdf](http://seer.cancer.gov/csr/19752000/results-merged/sect-16-thyroid%20cancer.pdf) [accessed Jan 2005].
4. MOOSA M., MAZZAFERRI E.L.: *Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 82 (9):2862-6, 1997.

5. YOSHIMURA M., HERSHMAN J.M.: *Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin*. *Thyroid* 5:425-34, 1995.
 6. HERZON F.S., MORRIS D.M., SEGAL M.N., RAUCH G., PARNELL T.: *Coexistent thyroid cancer and pregnancy*. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120 (11):1191-3, 1994.
 7. SHAMBAUGH E.M., WEISS M.A., editors.: *Summary staging guide: cancer surveillance, epidemiology and end results reporting, reprinted July 1998*. NIH publication number 98-2313.
 8. COX D.R., OAKES D.: *Analysis of survival data*. London: Chapman and Hall; 1984.
 9. PETO R., PETO J.: *Asymptotically efficient rank invariance test procedures*. *J R Stat Soc, Ser A*, 135:185-206, 1972.
 10. GOEPFERT H., CALTENDER D.L.: *Differentiated thyroid cancer papillary and follicular carcinomas*. *Am J Otolaryngol*, 15 (3):167-79, 1994.
 11. PARKIN D.M., WHELAN S.L., FERTAY J.L., RAYMOND L., YOUNG J.E., editors.: *Cancer incidence in Five Continents IARC Sci Publ*, vol. VII, No. 143. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer and International Association of Cancer Registries; 1997.
 12. AKSLEN L.A., NILSSEN S., KVATE S.: *Reproductive factors and risk of thyroid cancer A prospective study*. *Br J Cancer* 65:772-4, 1992.
 13. MAZZAFERRI E.L., JHIANG S.: *Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer*. *Am J Med*, 97:418-28, 1994.
 14. HAMER C.L., NCCREADY V.R.: *Thyroid cancer: differentiated carcinoma*. *Cancer Treat Rev*, 22:161-77, 1996.
 15. VINI L., HYER S., PRATT B., HARMER C.: *Management of differentiated thyroid cancer diagnosed during pregnancy*. *European Journal of Endocrinology*, vol 140, Issue 5, 404-406.
-