

I carcinomi tiroidei differenziati

S. GORGONE¹, A. CAMPENNI, E. CALBO, A. CATALFAMO, P. SCIGLITANO, L. SOFIA,
M. NICETA, R. BORZÌ, L. CALBO

RIASSUNTO: I carcinomi tiroidei differenziati.

S. GORGONE, A. CAMPENNI, E. CALBO, A. CATALFAMO,
P. SCIGLITANO, L. SOFIA, M. NICETA, R. BORZÌ, L. CALBO

Gli Autori, dopo un excursus sulla patologia tiroidea neoplastica, si soffermano sulla epidemiologia, l'etiologia e la diagnostica dei carcinomi tiroidei ben differenziati.

Riportano quindi la loro casistica e la pluriennale esperienza nel trattamento di questi pazienti affetti da una patologia generalmente considerata a bassa malignità. Essi ritengono che oggi il trattamento di scelta sia costituito dalla tiroidectomia totale con linfotomia del compartimento centrale ed eventuale associazione di radioterapia metabolica.

SUMMARY: Differentiated thyroid cancers.

S. GORGONE, A. CAMPENNI, E. CALBO, A. CATALFAMO,
P. SCIGLITANO, L. SOFIA, M. NICETA, R. BORZÌ, L. CALBO

The Authors, after a review of the topic of thyroid cancer, focus on the epidemiology, aetiology and diagnosis of well-differentiated thyroid cancers.

They then describe their own case series and their many years' experience in treating the patients affected by this pathology, which is generally regarded as having low malignancy. Nowadays the Authors consider the treatment of choice the total thyroidectomy with central compartment lymphectomy, eventually associated with metabolic radiotherapy.

KEY WORDS: Carcinoma tiroideo differenziato - Carcinoma papillifero - Carcinoma follicolare - Tiroidectomia totale - Radioterapia.
Differentiated thyroid cancer - Papillary carcinoma - Follicular carcinoma - Total thyroidectomy - Radiotherapy.

Introduzione

Il carcinoma della tiroide rappresenta la più frequente neoplasia maligna del sistema endocrino. In base alle caratteristiche istologiche distinguiamo i tumori differenziati tireocitari (CTD), quali il carcinoma papillifero ed il carcinoma follicolare, dal più aggressivo e molto spesso a prognosi infausta carcinoma anaplastico.

L'incidenza del carcinoma tiroideo, che statistiche recenti riportano in costante graduale aumento, si attesta oggi a circa 9/100.000 casi per anno; pur aumentando con l'età (presenta un picco massimo intorno ai 50 anni), il suo riscontro in giovani pazienti (< 20 anni) o in soggetti di età superiore ai 65 anni non è infrequente e

si associa ad una prognosi peggiore. Altro fattore di rischio è il sesso: il maschile, sebbene percentualmente meno colpito, ha prognosi peggiore.

Altri importanti fattori di rischio sono dati da una storia familiare di cancro della tiroide, dall'aver subito nell'infanzia, accidentalmente o a fini terapeutici, irradiazione del collo o del mediastino, dal vivere in zone carenti in iodio (I). Notevole interesse rivestono, per un inquadramento oncologico, le dimensioni e la localizzazione della neoplasia, la sua fissità alle strutture circostanti e la presenza di metastasi linfonodali o a distanza.

La diagnosi citologica mediante agoaspirazione, l'utilizzo dei radioisotopi dello iodio per diagnosticare e per trattare il carcinoma differenziato della tiroide, i marcatori tumorali (la tireoglobulina-TG per il papillifero ed il follicolare, la calcitonina per il midollare), l'ecografia e le più recenti metodiche di imaging, come la scintigrafia ^{99m}Tc-MIBI *dual phase* e la SPET (*Single Photon Emission Tomography*), grazie all'elaborazione computerizzata delle immagini, rendono particolarmente agevole l'identificazione del cancro tiroideo e il suo corretto trattamento in fase precoce.

Università degli Studi di Messina
Facoltà di Medicina e Chirurgia
Cattedra di Chirurgia Generale
(Direttore: Prof. L. Calbo)
¹ Cattedra di Chirurgia Generale
(Titolare: Prof. S. Gorgone)

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Il primo fondamentale atto terapeutico nella cura del cancro della tiroide è l'intervento chirurgico di tiroidectomia totale seguito dalla ablazione radiometabolica dell'eventuale residuo tiroideo. La terapia sostitutiva con L-tiroxina consente una adeguata soppressione del TSH e tiene quindi sotto controllo, inibendolo, lo sviluppo di cellule tiroidee "superstiti" oltre a permettere il ripristino dell'eutiroidismo. Il follow-up, estremamente importante nell'identificazione precoce di recidive o metastasi, deve essere accuratamente realizzato mediante scintigrafia total body con I¹³¹ e dosaggio della tireoglobulina a cadenza annuale per i primi 5 anni e successivamente ogni 2 anni.

Sulla base di queste premesse, abbiamo realizzato una revisione critica della nostra più recente casistica.

Casistica personale

Negli ultimi cinque anni sono stati sottoposti ad intervento chirurgico, nel nostro Centro di Endocrinochirurgia, 1560 individui con patologia tiroidea. Di essi, 142 pazienti (9,1%) risultavano all'esame anatomopatologico definitivo affetti da carcinoma differenziato della tiroide: 89 erano affetti da carcinoma follicolare (62,7%), 44 da carcinoma papillare (30,9%) e 9 da carcinoma a cellule di Hürthle (6,4%).

In 109 pazienti (76,7%) si è eseguita una tiroidectomia totale extracapsulare con linfadenectomia del compartimento centrale, in 9 associata a linfadenectomia omolaterale di necessità. In caso di adenopatia unica abbiamo attuato invece il *node-picking*, e di recente abbiamo utilizzato la metodica del linfonodo sentinella, che ricerchiamo con linfoscintigrafia preoperatoria con tecnezio e, durante l'intervento chirurgico, con l'impiego di una "gamma probe".

In 13 pazienti si è dovuto ricorrere per motivi tecnici (lesioni del ricorrente, devascolarizzazione di una paratiroide) a un intervento di tiroidectomia quasi totale (9,1%); in 6 pazienti l'operatore ha ritenuto sufficiente (scoperta fortuita all'esame estemporaneo di un carcinoma differenziato durante intervento per patologia tiroidea benigna) la loboistmectomia (4,2%). Infine, 14 pazienti (10%) hanno subito una totalizzazione dopo intervento chirurgico eseguito da noi o in altro nosocomio.

La sopravvivenza a 5 anni è stata mediamente del 100% nei carcinomi papilliferi, del 98% nei carcinomi follicolari e solo lievemente più bassa (96%) in quelli a cellule di Hürthle in cui si ha frequente invasione della capsula, dei vasi e dello stroma. Non sono ancora disponibili dati di sopravvivenza a 10 o più anni.

Discussione

Le neoplasie maligne ben differenziate della tiroide sono il carcinoma papillifero, il carcinoma follicolare e quello a cellule di Hürthle (1). Negli USA ed in Europa ogni anno vengono diagnosticati circa 28.000 nuovi casi di carcinoma primitivo della tiroide, rivestendo quindi tali tumori una grande importanza ed acquisendo in questi ultimi tempi notevole rilevanza sociale. Le donne ne sono colpite tre volte più degli uomini (2).

Il carcinoma papillifero rappresenta il 70-90% dei carcinomi ben differenziati; esso viene rilevato all'autopsia nel 25% dei casi, spesso come lesioni millimetriche non clinicamente significative (3). La citologia su agoaspirato (4), ma più frequentemente l'esame istologico definitivo, ci consentono di porre diagnosi di natura, valutando la presenza di incisure nucleari, corpi psammomatosi, voluminosi nucleoli e di ben riconoscibili strutture papillari. Generalmente l'istotipo papillifero ha tendenza ad essere multifocale (80%), ad invadere localmente la ghiandola, nonché a superare la capsula tiroidea infiltrando le strutture adiacenti del collo. Si presenta in forma ben differenziata nel 75%, misto nel 15,6%, poco differenziato nel 9%; spesso (44%) è esteso anche al lobo controlaterale. Di preferenza metastatizza al sistema linfatico; le metastasi a distanza, più rare, possono interessare il polmone e le ossa. La crescita è relativamente lenta, per cui non è raro riscontrare lesioni ripetitive polmonari, generalmente asintomatiche, in fase avanzata di malattia. L'interessamento linfonodale incrementa il rischio di recidiva e di mortalità, tuttavia la maggior parte dei cancri papilliferi viene diagnosticata in fase precoce (più dell'80% dei casi in stadio I e II secondo il TNM) con ottima prognosi e con curve di sopravvivenza a distanza pari a quelle dei soggetti sani (99% a 20 anni). Nella varietà sclerosante l'invasione dell'intera ghiandola avviene nel 75% dei casi e nel 14% quella delle strutture extratiroidee (muscolo 8%, nervo laringeo inferiore 6%, trachea 5%): la prognosi quindi è meno favorevole (recidive 28%, sopravvivenza a 20 anni 80%). In caso di metastasi a distanza (stadio IV, 1%) la mortalità è elevata. Alterazioni geniche sono state riscontrate in pazienti con carcinoma papillifero (34% dei soggetti adulti e 80% dei soggetti in età pediatrica), quali la mutazione del gene *RET*, che da "normale" diviene oncogene.

L'incidenza del cancro follicolare è invece variabile nelle varie casistiche (5-25%), rimanendo più frequente in aree di endemia gozzigena da carenza iodica. Di difficile diagnosi mediante citologia su agoaspirato, è l'esame istologico sul pezzo operatorio che permette di identificare l'invasione vascolo-nervosa; rispetto al papillifero ha minore tendenza alla multifocalità (7-30%) ma presenta un tasso di mortalità più elevato e tende a metastatizzare per via ematica. Il follicolare è istologicamente differenziato nel 67,7%, misto nel 20%, poco differenziato nell'11,6%. Pur avendo minore tendenza alla disseminazione linfatica, invade con relativa facilità i vasi e, pertanto, in alcuni casi (12%) viene identificato al IV stadio già con metastasi ossee, polmonari o al sistema nervoso centrale.

L'intervento chirurgico rappresenta il primo fondamentale atto terapeutico nel trattamento dei tumori ben differenziati della tiroide poiché la rimozione del

tessuto neoplastico primitivo permette di porre un'accurata diagnosi istopatologica e di stadiare correttamente la malattia (5). Benché molte casistiche riportino curve di sopravvivenza sovrapponibili dopo lobectomia e tiroidectomia, noi raccomandiamo l'esecuzione di una tiroidectomia totale in tutti i pazienti, non solo per il frequente riscontro di tumori multifocali con possibili foci anche nel lobo controlaterale e per evitare la possibile evoluzione verso forme più aggressive, ma anche perché in presenza di un lobo tiroideo residuo non è possibile monitorare attendibilmente i livelli di tireoglobulina né effettuare una scintigrafia totale corporea per l'identificazione di eventuali recidive, che rendono comunque necessario un intervento di totalizzazione. L'incidenza delle complicanze della tiroidectomia totale è poi da considerarsi bassa se l'intervento viene eseguito da chirurghi esperti, a dispetto di casistiche che suggeriscono un intervento di lobectomia per la minore incidenza di ipoparatiroidismo iatrogeno e di lesioni ricorrenti (6, 7). Secondo noi una loboistmectomia può essere presa in considerazione solo nel caso di carcinoma papillifero di diametro inferiore al centimetro, scoperto incidentalmente all'istologia dopo interventi parziali eseguiti per patologia tiroidea benigna.

Lo svuotamento del compartimento centrale dovrebbe essere eseguito in tutti i casi, anche in assenza di metastasi linfonodali macroscopiche. La linfadenectomia "di principio" delle altre catene cervicali, eseguita a scopo profilattico, non è invece l'opzione di scelta nel carcinoma tiroideo differenziato. La linfadenectomia omolaterale deve essere eseguita solo in caso di metastasi linfonodali documentate ecograficamente e/o con esame citologico e/o con dosaggio della TG sul liquido di lavaggio dell'ago utilizzato per eseguire la agospirazione o in caso di secondarietà linfonodali dimostrate dalla esplorazione chirurgica (8).

Dopo il trattamento chirurgico iniziale, i pazienti vengono sottoposti a terapia sostitutivo/soppressiva con dosi di L-tiroxina sufficienti a mantenere le concentrazioni sieriche di TSH inferiori a 0,1 μ U/ml e a ripristinare l'eutiroidismo, dato che la maggior parte dei tumori risponde ancora al trattamento con TSH. Tuttavia, nonostante gli indiscussi benefici clinici della terapia soppressiva, non vi sono studi prospettici che indichino il livello ottimale di soppressione del TSH, per cui questo ormone deve essere ridotto al minimo ma senza provocare nei pazienti effetti collaterali specie a livello cardiaco e osseo. Per i pazienti a basso rischio di recidiva, il TSH dovrebbe essere portato ad un range basso, ma ancora dosabile (0,1-0,5 U/l). Per i pazienti ad alto rischio di recidiva, o con metastasi note, è indicata la completa soppressione del TSH, con attento monitoraggio di T4 libero per evitare il sovradosaggio.

Dopo intervento chirurgico di tiroidectomia totale

può residuare una piccola quantità di tessuto tiroideo, in particolare a livello del letto ghiandolare, in prossimità delle paratiroidi e dei nervi laringei. Il trattamento del cancro differenziato della tiroide si completa pertanto con l'ablazione radiometabolica (9), per eliminare le rimanenti isole di tessuto tiroideo normale e le eventuali cellule tumorali (10). Infatti, le cellule tumorali ancora differenziate mantengono la capacità di captare e incorporare il radioiodio poiché esprimono ancora il NIS (recettore trasportatore sodio-iodio), che si attiva dopo stimolazione del TSH.

L'ablazione post-chirurgica del residuo tiroideo e il trattamento con radioiodio del carcinoma differenziato residuo riducono il tasso di recidiva. L'ablazione con I¹³¹ del tessuto tiroideo normale residuo facilita l'individuazione di recidive sia mediante la scintigrafia che con il monitoraggio dei livelli di TG. Per i tumori che captano il radioiodio, la terapia radiometabolica riduce od elimina la malattia residua, con tossicità relativamente scarsa, permettendo un controllo della malattia in circa il 93% dei pazienti e una risposta completa in più del 50% dei casi trattati. Alcuni Autori tuttavia non condividono la necessità di ricorrere al trattamento profilattico con I¹³¹ nei pazienti a basso rischio di recidiva o di metastatizzazione. Infatti, nella maggior parte dei casi, un carcinoma papillifero diagnosticato in stadio I, con lesione primitiva < 1,5 cm, può essere definitivamente controllato con la sola terapia TSH-soppressiva. D'altra parte, nei casi di carcinoma differenziato di dimensioni maggiori con interessamento linfonodale o metastasi note (11), risulta assolutamente indicata la terapia ablativa radio-metabolica post-chirurgica, poiché essa è molto più efficace quando vi sia un residuo, seppur minimo, di ghiandola normale.

Un tipico schema terapeutico prevede, dopo l'intervento chirurgico, la somministrazione di L-tiroxina per alcune settimane fino al raggiungimento di una adeguata soppressione del TSH e la successiva sospensione del farmaco stesso per 3-4 settimane. Il dosaggio del TSH e la scintigrafia *total body* (STB) diagnostica con I¹³¹ permetteranno quindi di quantificare il tessuto tiroideo residuo dopo intervento chirurgico e di stabilire la dose di I¹³¹ necessaria all'ablazione definitiva. La presenza di un residuo tiroideo "grande", come nel caso in cui il paziente sia stato sottoposto a lobectomia, rende di difficile interpretazione il dosaggio della tireoglobulina nel follow-up postoperatorio e non effettuabile lo studio scintigrafico alla ricerca di metastasi.

La terapia TSH-soppressiva rappresenta, assieme alla chirurgia e alla terapia con radioiodio, un cardine della terapia dei CTD, allo scopo di impedire o rallentare la crescita di eventuali cellule neoplastiche.

Il corretto follow-up dei pazienti trattati per carcinoma tiroideo, al fine di identificare precocemente l'eventuale presenza di recidive o metastasi, impone un

protocollo di monitoraggio clinico a lungo termine che deve prevedere, oltre agli esami di routine, l'esecuzione di una scintigrafia *total body* (STB) con I^{131} ed il periodico dosaggio della tireoglobulina. L'ecografia con sonde "small parts" ad alta risoluzione è l'esame più sensibile per la diagnosi delle recidive locali, in particolare nei pazienti con STB e TG sierica negative, essa deve pertanto costituire parte integrante del periodico follow-up (6-12 mesi) del paziente con CDT. Nei casi di lobectomia o tiroidectomia subtotali, l'ecografia permette di individuare recidive nel parenchima tiroideo residuo e nelle strutture contigue e di guidare un successivo agoaspirato per la conferma citologica.

La maggior parte delle recidive e delle metastasi si appalesa durante i primi anni di follow-up, anche se non trascurabili sono le recidive a parecchi anni di distanza dalla diagnosi e dal trattamento iniziale; da ciò la necessità di una sorveglianza clinica e diagnostica per tutta la vita. Infine, ricordiamo che il follow-up del cancro della tiroide di recente è stato notevolmente modificato dalla disponibilità del TSH umano ricombinante (rhTSH), che è in grado di promuovere la captazione di I^{131} e la sintesi della tireoglobulina senza sottoporre i pazienti alla sospensione della tiroxina, con i relativi sintomi di ipotiroidismo, e dalla maggiore sensibilità dei moderni metodi di dosaggio della TG. La

PET con fluoro-18-desossiglucosio (FDG-PET) si è dimostrata un'indagine utile nella ricerca di metastasi, sospettate per gli alti valori di tireoglobulina, ma non in grado di concentrare il radioiodio (12).

Conclusioni

In conclusione queste neoplasie, pur essendo considerate a relativamente bassa malignità e con un lungo decorso, impongono, a nostro parere, un intervento ad intento radicale quale la tiroidectomia totale con linfoectomia centrale, inteso ad eliminare i diversi foci di malattia e rendere più efficace il trattamento con I^{131} ; la chirurgia presenta bassissima percentuale di complicanze se il chirurgo procede al riconoscimento delle strutture anatomiche preservando i nervi laringei e la vascolarizzazione delle paratiroidi.

Lo studio del linfonodo sentinella, al fine di modulare la linfadenectomia laterocervicale ed evitare la linfadenectomia di principio, potrebbe in un prossimo futuro rivelarsi particolarmente utile, così come il rapido avanzamento della ricerca di base e clinica che permetterà di accoppiare ai classici trattamenti chirurgico e radioterapico anche terapie geniche mirate a distruggere selettivamente le cellule tumorali.

Bibliografia

1. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Ann Endocrinol.* 2007;68(2-3):120-8.
2. Benbassat CA, Mechlis-Frishi S, Guttmann H, Glaser B, Krausz Y. Current concepts in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Isr Med Assoc J.* 2007;9(7):540-5.
3. Links TP, Huysmans DA, Smit JW, de Heide LJ, Hamming JF, Kievit J, van Leeuwen M, van Pel R, de Klerk JM, van der Wel Y. Guideline 'Differentiated thyroid carcinoma', including diagnosis of thyroid nodules. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007;151(32):1777-82.
4. Ciobanu D, Vulpoi C, Florea N, Ungureanu MC, Mogos V, Stefanescu C, Rusu V, Andriescu L, Grigorovici A, Zbranca E. The role of fine needle aspiration biopsy in differentiated thyroid carcinoma. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2007;111(1):49-56.
5. Coelho SM, de Carvalho DP, Vaisman M. New perspectives on the treatment of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(4):612-24.
6. Mazzaferri EL. Management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2007;13(5):498-512.
7. Mattavelli F, Bombardieri E, Collini P, Costa L, Pizzi N, Falahadar D, Pennacchioli E, Santamaria S, Cascinelli N. Role of surgery in treatment of advanced differentiated thyroid carcinomas. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007;27(2):62-7.
8. Turanlı S. Is the type of dissection in lateral neck metastasis for differentiated thyroid carcinoma important? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(6):957-60.
9. Handkiewicz-Junak D, Wloch J, Roskosz J, Krajewska J, Kropinska A, Pomorski L, Kukulka A, Prokurat A, Wygoda Z, Jarzab B. Total thyroidectomy and adjuvant radioiodine treatment independently decrease locoregional recurrence risk in childhood and adolescent differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med.* 2007;48(6):879-88.
10. Jonklaas J. Role of radioactive iodine for adjuvant therapy and treatment of metastases. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5(6):631-40.
11. Mihailovic J, Stefanovic L, Malesevic M. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases: probability of survival and its predicting factors. *Cancer Biother Radiopharm.* 2007;22(2):250-5.
12. Phan HT, Jager PL, Plukker JT, Wolffenbittel BH, Dierckx RA, Links TP. Detection of bone metastases in thyroid cancer patients: bone scintigraphy or ^{18}F -FDG PET? *Nucl Med Commun.* 2007;28(8):597-602.