

## Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) e le sindromi multiendocrine (MEN) di tipo II

M.R. PELIZZO<sup>1</sup>

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) è un tumore che ha sede nella tiroide ma non origina dalle cellule tiroidee e non ne condivide le caratteristiche metaboliche come la capacità di fissare 131-Iodio. Prende origine invece dalle cellule parafollicolari, calcitonino-secerenti, di derivazione neuro-ectodermica, appartenenti al sistema APUD. È relativamente raro rappresentando meno del 10% dei tumori tiroidei ed è dotato di un marcatore biologico indiscusso per la diagnosi, lo screening familiare e per il follow-up: la calcitonina (CT); può inoltre esprimere anche altri agenti umorali ed ormonali (in particolare CEA, cromogranina, ACTH, etc.).

Il CMT riveste grande interesse sotto il profilo clinico e scientifico perché, accanto a una più frequente variante sporadica (circa 80%), si distingue una ereditaria determinata da mutazione di un singolo gene del cromosoma 10, il proto-oncogene *Ret*. La variante genetica presenta trasmissione autosomica dominante ad alta penetranza (100%) e variabile espressività quale componente di sindromi multiendocrine (MEN di tipo II) distinte, in base alle associazioni endocrinopatiche e ad altri tratti clinici, in MEN IIA, IIB e CMT Familiare (CMTF), nelle quali l'aggressività biologica del CMT si modula, sorprendentemente, non solo in rapporto alla mutazione genetica, ma anche nell'ambito dello stesso nucleo familiare. Alcune mutazioni poi sono a maggior rischio per l'espressione delle altre componenti.

Trattamento e prognosi differiscono in rapporto a molteplici fattori fra cui la metastatizzazione linfonodale, che rimane un argomento ancora cruciale, ma che nelle forme ereditarie sarà possibile superare ricorrendo alla chirurgia "profilattica" o "terapeutica precoce": da qui l'importanza dello screening genetico per la ricaduta sul *timing* chirurgico.

### Diagnosi e stadiazione

L'obiettivo è definire prima della chirurgia se si tratti di CMT sporadico, ereditario, e più precisamente CMTF, MEN IIA o IIB-correlato. La diagnosi è relativamente facile quando si tratta di forma ereditaria, una volta individuato il caso indice, ma per quest'ultimo, come per il CMT sporadico, il percorso diagnostico può presentarsi complesso, anche perché la classica varietà a stroma amiloide è rara.

Spesso si manifesta con un nodo tiroideo di aspetto innocente con citologia ambigua "follicolare" od "ossifila"; più raramente con adenopatia latero-cervicale rivelatrice o massa mediastinica di incerto inquadramento. Talora è un occasionale rilievo di CEA elevato o di positività al collo di 18FDG-PET, eseguita per follow-up di altro tumore operato o una diarrea intrattabile, a richiamare l'attenzione. Dirimente risulta il dosaggio della calcitonina sierica, sensibile e specifico marcatore che per questa ragione deve rientrare a diritto nel novero dei marcatori di neoplasia a parenza ignota.

La diagnosi bio-umorale è imprescindibile ma costituisce solo un primo passo; anche nell'ot-

Università degli Studi di Padova  
<sup>1</sup>Professore Ordinario di Chirurgia Generale  
Direttore Patologia Speciale Chirurgica  
© Copyright 2007, CIC Edizioni Internazionali, Roma

TABELLA 1 - STRATIFICAZIONE DELLE CLASSI DI RISCHIO E *TIMING* CHIRURGICO.

MUTAZIONE	CLASSE DI RISCHIO	TIMING CHIRURGICO
Codoni 883, 918, 922 (MEN IIB)	Massimo (Livello 3)	Tiroidectomia totale + dissezione linfonodale entro i 6 mesi di vita
Codoni 634, 620, 618, 611	Elevato (Livello 2)	Tiroidectomia totale entro i 5 anni di vita
Codoni 609, 768, 790, 791, 804, 891	Basso (Livello 1)	Tiroidectomia totale entro la prima decade o alla positivizzazione del test alla pentagastrina

tica di un corretto *timing*, è poi necessario stadiare il CMT come tale, come espressione di forma ereditaria e in questo caso come componente MEN, prima di avviarlo alla chirurgia. Non deve travolgere la fretta di operare per il solo fatto che il midollare è un carcinoma; la sua lenta progressione consente di acquisire la globalità dei dati ed avere un piano terapeutico completo.

Lo studio genetico dovrebbe precedere la stadiazione, per evitare alle forme sporadiche esami non necessari. Nelle forme ereditarie lo screening genetico viene esteso ai familiari. Coloro che presentano la mutazione del protooncogene *Ret* vengono indagati con dosaggio di CT basale e, se negativa, stimolata con pentagastrina. Si procede quindi con la verifica bioumorale delle altre componenti endocrine, come feocromocitoma (dosaggio delle catecolamine e metanefrine urinarie) e iperparatiroidismo (dosaggio calcio ionizzato e paratormone, PTH) e, solo in caso di positività, con la diagnostica morfologica.

I portatori della mutazione, con CT anche stimolata negativa, vengono candidati, in base al tipo di mutazione, alla chirurgia profilattica, secondo una tabella (Tab. 1) di rischio crescente dal CMTF al CMT, MEN IIA e MEN IIB.

L'ecografia color-Doppler del collo è l'esame principe per lo studio della tiroide con l'obiettivo di verificare la mono- o pluri-focalità della neoplasia, il superamento capsulare, ma soprattutto per l'analisi dei linfonodi, anche se con noti limiti per il compartimento centrale; la morfologia sferica e le microcalcificazioni rivestono caratteri di sospetto che ne implicano la dissezione. Tuttavia si completa con i dati forniti da TC o RM di collo, torace e addome superiore, per lo studio anche del mediastino, dei surreni e del fegato. Solo il rilievo di ingrandimento surrenalico e/o di catecolamine/metanefrine elevate richiede un approfondimento scintigrafico con <sup>131</sup>I-MIBG per svelare un concomitante feocromocitoma, che rappresenta la componente pericolosa della sindrome, se misconosciuta. Tale indagine è finalizzata anche a valutarne la bilateralità o l'extrasurrenalità.

Per la funzione paratiroidea è sufficiente una determinazione del calcio e del PTH sierici, ricorrendo facoltativamente nei casi di iperparatiroidismo conclamato allo studio di localizzazione eco-scintigrafico con eventuale <sup>99m</sup>Tc-Sestamibi SPECT, data l'opportunità di esplorare tutte le paratiroidi nel corso della tiroidectomia e la rarità del loro interessamento nella MEN IIA rispetto alla MEN I.

Una ristadiatione più aggressiva per localizzare malattia residua è utilizzata in caso di ipercalcitoninemia persistente postoperatoria (CMT persistente): si avvale di metodiche morfologiche e radiometaboliche, TC/<sup>111</sup>In-Octreotide SPECT, <sup>99m</sup>Tc MIBI *scan*, <sup>18</sup>FDG-PET-TC, e persino della laparoscopia per scoprire minuscole metastasi epatiche che sfuggono ad ogni altra indagine. La positività PET, unitamente a valori elevati di CEA, riveste un significato prognostico sfavorevole indicando una sdifferenziazione cellulare.

## Trattamento: quale e quando

### *CMT sporadico*

La diagnosi è sempre clinica, e in quanto tale relativamente tardiva. I valori di CT e di CEA sono sempre molto elevati correlandosi alle dimensioni della neoplasia e allo stadio. Tuttavia sembra di poter individuare una forma rara relativamente favorevole, rigorosamente monofocale, che,

anche se voluminosa, non metastatizza e che interventi di tiroidectomia anche non totale riescono a negativizzare. Una seconda forma, più aggressiva (o più tardiva?), con metastasi linfonodali diffuse o localmente invasiva, risulta invece di difficile controllo anche con interventi demolitivi, innescando una perversa rincorsa a reinterventi opinabili, che poco incidono sulla sopravvivenza e sulla qualità della vita.

In conclusione la tiroidectomia totale è l'intervento di scelta ed è raccomandata la contestuale dissezione linfonodale del comparto centrale per evitare reinterventi in loggia, mentre è subordinata al rilievo ecografico di metastatizzazione la dissezione laterocervicale, mono- o bilaterale. Non è necessario reintervenire per totalizzare la tiroidectomia se la diagnosi è post-chirurgica e la calcitonina risulta negativa nell'immediato post-operatorio.

Per questa varietà sporadica di CMT non esiste la possibilità di diagnosi preclinica; tuttavia il dosaggio sistematico della calcitonina sierica nei pazienti con nodi tiroidei citologicamente ambigui, soprattutto se candidati all'intervento chirurgico, offre l'opportunità di non misconoscerlo.

#### *MEN IIA o sindrome di Sipple*

Si avvantaggia perché ne è possibile la diagnosi in fase preclinica. È consentito quindi impartire un trattamento "profilattico" (cioè prima del viraggio delle cellule C da iperplasia a carcinoma) o almeno "precoce", quando cioè il CMT è ancora occulto, con calcitonina basale normale ma responsiva alla pentagastrina. Nei portatori della mutazione si assiste al viraggio da iperplasia delle cellule C a CMT, la cui manifestazione clinica più precoce è rappresentata dalla positività della CT stimolata con pentagastrina, a partire dalla seconda metà della prima decade di vita. A tale positivizzazione, prima ancora della comparsa di alterazioni ecostrutturali tiroidee, si documentano già a livello istologico microscopici focolai di CMT; più tardivamente si sviluppa nodularità tiroidea plurifocale ecograficamente apprezzabile, con caratteristiche microcalcificazioni che si ritrovano anche nelle metastasi linfonodali ed epatiche.

La metastatizzazione linfonodale, generalmente a partire dalla seconda decade, interessa dapprima il comparto centrale, poi le stazioni linfonodali laterocervicali e mediastiniche. Nella fase di CMT clinicamente apprezzabile i linfonodi sono positivi in oltre il 50-70% dei pazienti. La loro presenza è prognosticamente sfavorevole sotto il profilo della radicalità chirurgica e quindi in termini di guarigione. Metastasi a distanza prevalentemente epatiche, ossee e polmonari, presenti già alla diagnosi nel 10-15%, contribuiscono pesantemente anche alla morbilità, legata spesso a una diarrea (da secrezione di prostaglandine?) severa e refrattaria al trattamento farmacologico.

La chirurgia rappresenta l'unica opportunità di terapia e il successo dipende dalla tempestività più che dall'estensione dell'intervento. La migliore *chance* è operare i portatori della mutazione prima dei 6 anni, affinché la tiroidectomia totale sia davvero "profilattica" e al tempo stesso radicale, senza estensione ai linfonodi e con minor rischio paratiroideo. Al di fuori di questa fase l'intervento è di minima la tiroidectomia totale con dissezione linfonodale del comparto centrale. Massima cura va posta nel corso di questa procedura alla preservazione delle paratiroidi superiori, a meno di un loro coinvolgimento, o al loro reimpianto. L'estensione della dissezione linfonodale con tecnica modificata ai comparti laterali non trova opinioni concordi. È obbligatoria in caso di rilievo clinico-ecografico, fallendo tuttavia nell'intento di radicalità in una elevata percentuale di casi, ma quanto a ciò contribuiscono invece coesistenti micro-metastasi ematogene occulte non è dato di sapere. Molti suggeriscono l'estensione di principio della dissezione linfonodale anche ai distretti laterali e al mediastino superiore a partire dalla seconda decade di vita. Noi ci allineiamo con quanti si attengono al dato ecografico, potendo in caso di persistenza di CT positiva, dopo tiroidectomia totale e dissezione centrale, reintervenire solo in latero-cervicale in terreno vergine; ciò dopo aver ristadiato il paziente e ragionevolmente escluso metastasi a distanza che infierebbero ogni tentativo di radicalità al collo.

La sopravvivenza a 10 anni è tuttavia discreta anche quando la chirurgia non risulti radicale (quella globale lorda risulta dell'88% e del 73% e del 40% rispettivamente per il III per il IV stadio) ma quando il tumore non abbia colonizzato i linfonodi (I stadio) la sopravvivenza risulta del 100% e libera da malattia.

Nella MEN IIA il CMT si associa a feocromocitoma(40-60%) e iperparatiroidismo (10-25%), componenti nell'ordine più tardive (terza-quarta decade di vita) e più incostanti.

Il feocromocitoma può essere mono- o bilaterale, raramente extra-surrenalico o maligno. Per questa componente non è prevista la chirurgia profilattica, data la sua incostante espressione, l'in-

vasività della procedura e la morbilità che ne deriva. La surrenectomia, con approccio laparoscopico, è bilaterale solo su fondato sospetto, e in questo caso per evitare l'iposurrenalismo viene realizzata con tecnica *cortex-sparing*, conservando un guscio di corticale. Quanto al *timing*, in caso di CMT e feocromocitoma sincroni, la surrenectomia dovrebbe precedere la tiroidectomia, ma oggi la preparazione farmacologica antiadrenergica consente di accorpate i due interventi nella stessa seduta.

L'iperparatiroidismo MEN II è raro, tardivo e poco sintomatico, sostenuto da iperplasia asimmetrica delle paratiroidi. L'iperplasia è stata talora documentata istologicamente su paratiroidi accidentalmente asportate o volutamente biopsiate ancorché funzionalmente silenti. La paratiroidectomia è generalmente selettiva, cioè limitata alle sole ghiandole patologiche la cui rimozione è considerata efficace quando si conclude con una significativa discesa del PTH rapido intraoperatorio. Tale opzione è condivisa da quanti considerano l'ipoparatiroidismo derivante dalla paratiroidectomia totale o subtotale più invalidante dell'iperparatiroidismo (IPT) stesso o più grave di una recidiva. Qualora l'IPT sia metacrono rispetto alla tiroidectomia, è prudente non omettere la diagnostica di localizzazione eco-scintigrafica, per evitare inutili e rischiose esplorazioni bilaterali in considerazione di possibili pregresse paratiroidectomie accidentali o di localizzazioni ectopiche.

Possono associarsi lesioni cutanee lichenoidi, abitualmente localizzate in corrispondenza della metà superiore del dorso.

### *MEN IIB*

Solo il 5% dei CMT sono MEN IIB-correlati. La rarità si spiega con l'elevata mortalità in giovane età che limita le probabilità di generare una discendenza.

Tratti fenotipici molto caratteristici, come abito marfanoide, neuromi mucosi (lingua, gengive e tratto gastroenterico con megacolon), anomalie scheletriche, ipertrofia delle fibre corneali e dei nervi periferici, costituiscono ottimi marcatori clinici della sindrome MEN IIB, quanto la calcitonina lo è del CMT. Il loro rilievo non deve sfuggire a neonatologi e pediatri, a cui è affidata la responsabilità di avviare i piccoli pazienti il più precocemente possibile alla chirurgia, già nei primi mesi di vita (massimo livello di rischio). Un evento rivelatore in età pediatrica può essere un'occlusione intestinale da megacolon, la cui diagnosi differenziale con l'Hirschsprung è affidata alla biopsia intestinale.

Il potenziale maligno del CMT MEN IIB-correlato si esprime con una precoce metastatizzazione che lo sottrae alla possibilità di una chirurgia profilattica, cosicché ogni stadio di malattia è considerato avanzato (M+). Questo spiega perché la persistenza di malattia e l'elevata mortalità siano prerogative di questi pazienti nonostante il precoce ed esteso trattamento raccomandato di tiroidectomia totale con dissezione linfonodale bilaterale di principio.

Il feocromocitoma si comporta come nella MEN IIA, e viene trattato allo stesso modo. Non si associa mai l'iperparatiroidismo.

### *CMT familiare*

Come per la MEN IIA, la diagnosi genetica consente la chirurgia profilattica. Il CMT, a manifestazione clinica più tardiva, è caratteristicamente bilaterale e plurifocale, ma generalmente non metastatizza e non si associa, se non casualmente, ad altri tratti endocrini. Benché sul *timing* chirurgico i pareri non siano concordi, la tiroidectomia totale è raccomandata entro la prima decade di vita per ovviare alle necessarie ripetizioni dei test della calcitonina stimolata con pentagastrina la cui positività sigla il passaggio da iperplasia a carcinoma.

## **Conclusioni**

Da quanto esposto risulta che il CMT costituisce ancora una sfida per il chirurgo raggruppando forme eterogenee con decorso clinico variabile e imprevedibile, più favorevole nel CMTF e nel MEN IIA-correlato rispetto allo sporadico e al MEN IIB-correlato. Nel confronto influisce certamente la maggior precocità di diagnosi della forma ereditaria disponendo dell'analisi genetica e dello screening biochimico.

Ad un parametro di biologia molecolare e non a un dato morfologico o biochimico, che sono già espressione di carcinoma, viene oggi affidata la stratificazione del rischio per la scelta dell'età

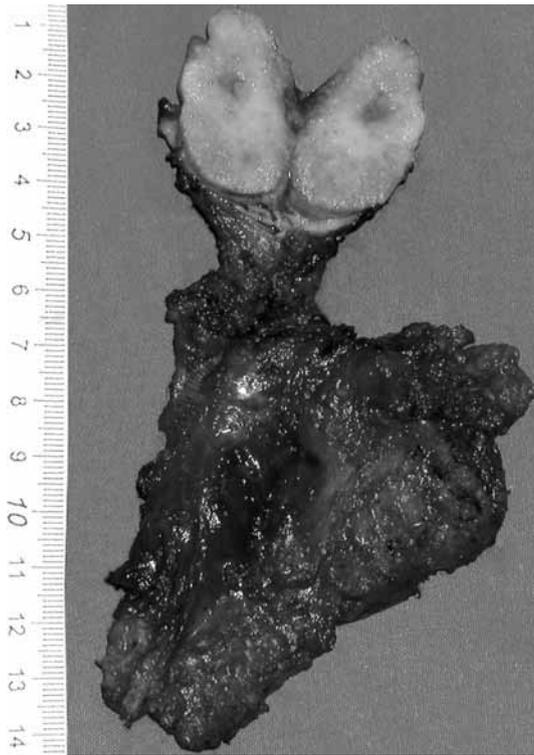


Fig. 1 - Carcinoma midollare sporadico unifocale.

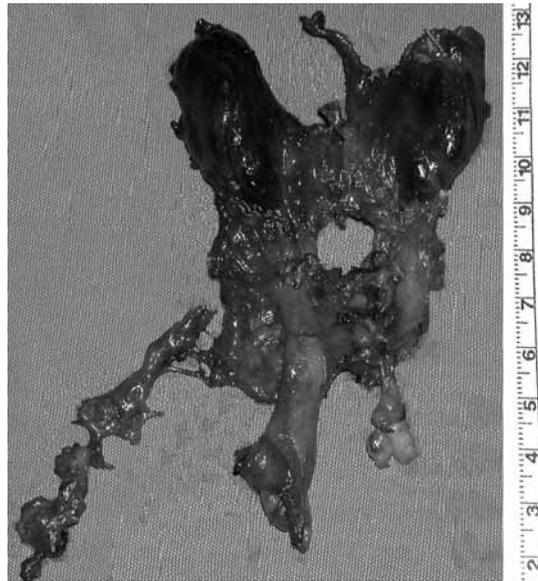


Fig. 2 - Tiroide con linfonodi del compartimento centrale.

ottimale per la chirurgia profilattica, che nella procedura di sola tiroidectomia totale ha la sua espressione meno invasiva e più efficace.

In considerazione della patogenesi molecolare, il futuro guarda a trattamenti non chirurgici con agenti farmacologici in grado di bloccare i recettori tirosinchinasi.

## **Bibliografia**

1. Fialkowski EA, Moley JF. Current approaches to medullary thyroid carcinoma, sporadic and familial. *J Surg Oncol.* 2006;94(8):737-47.
2. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, Carbonell Sala S, Tognarini I, Luzi E, Brandi ML. Multiple endocrine neoplasia type 2. *Orphanet J Rare Dis* 2006;1:45.
3. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer.* 2006;107(9):2134-42.
4. You YN, Lakhani V, Wells SA Jr, Moley JF. Medullary thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2006;15(3):639-60.
5. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, Owzar K, Debenedetti MK, Wells SA Jr. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med.* 2005;353(11):1105-13.
6. Pelizzo MR, Boschini IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, Nibale O, Rampin L, Muzzio PC, Rubello D. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Nov 22; [Epub ahead of print].
7. Al-Rawi M, Wheeler MH. Medullary thyroid carcinoma – update and present management controversies. *Ann R Coll Surg Engl.* 2006;88(5):433-8.
8. Marchegiani C, Lucci S, De Antoni E, Catania A, Grilli P, Pierro A, Di Matteo G. Thyroid cancer: Surgical experience with 322 cases. *Int Surg* 1985;70(2):121-4.