

Studio clinico sulle metastasi da carcinoma differenziato della tiroide

L. NAPOLITANO, F. FRANCOMANO, T. FRANZIONE, A.M. NAPOLITANO

RIASSUNTO: Studio clinico sulle metastasi da carcinoma differenziato della tiroide.

L. NAPOLITANO, F. FRANCOMANO, T. FRANZIONE,
A.M. NAPOLITANO

Dopo una breve rassegna della Letteratura sull'argomento, gli Autori presentano 5 casi di metastasi da carcinomi differenziati della tiroide su 114 pazienti operati per neoplasia tiroidea.

In 101 casi è stata eseguita una tiroidectomia totale, in 13 una istmolobectomia. Le metastasi sono state riscontrate in 3 pazienti portatori di carcinoma follicolare, in 2 di carcinoma papillifero. In 2 casi le metastasi interessavano i polmoni, in 2 casi l'apparato scheletrico, in un caso i polmoni e le ossa. In 3 pazienti era stato eseguito al primo intervento una istmolobectomia, in 2 una tiroidectomia totale. Tutti i pazienti sono stati trattati con terapia radiometabolica.

Tre pazienti sono vivi a distanza rispettivamente di 3, 5 e 10 anni dalla diagnosi di metastasi e di essi due sono attualmente "disease free".

SUMMARY: Distant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma.

L. NAPOLITANO, F. FRANCOMANO, T. FRANZIONE,
A.M. NAPOLITANO

The Authors report 5 cases of distant metastases of well-differentiated thyroid carcinoma over a number of 114 patients operated for thyroid neoplasm (4,3%).

In 101 pts was total thyroidectomy performed, in 13 pts underwent istmo lobectomy. Distant metastases were verified in 3 patients with follicular and in 2 patients with papillary carcinoma. In 2 cases the metastases were in lungs, in 2 cases are the bone, and in one patient in lungs and bones. In 3 patients istmolobectomy had been performed at first operation. All the patients were treated with radioiodine.

Three patients were alive after 3, 5 e 10 years from the diagnosis of metastases, 2 of them are presently disease free.

KEY WORDS: Metastasi - Carcinoma differenziato della tiroide.
Metastases - Well-differentiated thyroid cancer.

Premessa

Il carcinoma differenziato della tiroide presenta, rispetto a tutte le altre localizzazioni neoplastiche, una prognosi relativamente benigna. Tuttavia la presenza e o la comparsa di metastasi a distanza, generalmente polmonari o ossee, peggiora decisamente la prognosi. Tale evenienza presenta una frequenza estremamente variabile che nelle casistiche più numerose oscilla dal 4% di Saha (14), su 1038 casi, al 9% di Decaussin (2), su 1230 casi, al 10% di Lin (6), su 1257, al 12,5% di Pacini (10) su 945.

Le metastasi a distanza sincrone all'atto della diagnosi di neoplasia tiroidea risultano in genere non superiori al 4% dei casi nei carcinomi follicolari e all'1% delle neoplasie papillifere (1,18). Le metastasi metacrone nel 75% dei casi vengono a manifestarsi

entro cinque anni dal trattamento della neoplasia tiroidea primitiva (8).

I carcinomi papilliferi presentano una minore frequenza di metastasi a distanza rispetto alle forme follicolari. Lin (6) ha riscontrato una frequenza di tale diffusione nel 6,9% (68 casi) di carcinomi papillari contro una frequenza del 33,7% (69 casi) nelle forme follicolari, Girelli (3) ha rivelato una percentuale di metastasi a distanza nel 25% di 448 carcinomi follicolari, Pelizzo (11) dell'8,8% su 677 forme papillifere, Saha (14) su 1038 casi ha rilevato il 2,3% nelle forme follicolari contro l'11% nelle forme papillifere.

La metastatizzazione predilige la localizzazione polmonare per i carcinomi papillari specialmente in soggetti giovani, mentre le forme follicolari metastatizzano più frequentemente in sede ossea (7, 9, 18).

Mentre le metastasi ossee possono risultare talora uniche, le metastasi polmonari sono in genere disseminate (4). Ikekubo (5) ha riscontrato 7 casi di metastasi cerebrali da carcinoma papillifero, che però in 6 casi erano associate a diffusione in sede polmonare.

In presenza di un carcinoma differenziato della tiroide sono stati studiati i criteri che possono permettere una stima del rischio di metastatizzazione a distanza. Secondo Lin (6) sono soprattutto le dimensioni della neoplasia primitiva a determinare il pericolo di metastatizzazione, Decaussin (2) ritiene che, oltre le dimensioni >5 cm, l'invasione capsulare, la presenza di una importante componente istologica insulare e l'età avanzata rappresentino criteri prognostici ai fini della metastatizzazione.

Samaan (12) sottolinea l'importanza di una tiroidectomia totale nel ridurre la percentuale di metastasi a distanza, mentre rileva come nella componente istologica di carcinoma oncocitario questa risulti più frequente (25% contro il 9% nelle forme papillifere e 13% nelle forme follicolari). Wood (18) rileva l'importanza della multifocalità e dell'interessamento linfonodale.

Il trattamento delle metastasi a distanza è in genere condizionato dalla loro sensibilità ad una terapia radiometabolica con I¹³¹. Pacini e coll. (1994) hanno rilevato una positività a tale trattamento nel 36,4% dei casi, notando una maggiore sensibilità nelle metastasi da carcinomi papilliferi. Mishra (8) rileva in Letteratura una sensibilità tra il 30 ed il 40%.

Stojadinovic (16) sottolinea come buoni risultati possano ottenersi anche con un trattamento exeretico chirurgico realizzabile più di frequente nelle metastasi ossee, che possono risultare uniche, mentre ciò è più problematico nelle metastasi polmonari, in genere disseminate e spesso bilaterali. Su 260 casi trattati, in 59 (23%) ha potuto realizzare tale terapia chirurgica e, con un follow up di 7 anni, ha rilevato una sopravvivenza del 78% quando l'intervento ha potuto rivestire un carattere di radicalità, mentre tale sopravvivenza era del 43% dopo interventi palliativi e del 46% in pazienti trattati solo con terapia radiometabolica. In 24 pazienti (9%) dopo trattamento chirurgico si riscontrava anche assenza di ripresa di malattia.

La prognosi dopo il riconoscimento di metastasi a distanza comporta una differente sopravvivenza a seconda della sensibilità alla terapia radiometabolica con I¹³¹. Nella casistica di Lin (6), su 69 pazienti con carcinoma follicolare e metastasi si ebbe in 25 un decesso per la progressione della malattia. Di questi, 24 presentavano una metastatizzazione ossea sincrona con la diagnosi di carcinoma follicolare tiroideo. Shulemberger (13) ha riscontrato in 283 pazienti con metastasi ossee o polmonari una sopravvivenza a 5 anni del 53% e a 10 anni del 38% senza che vi fosse una differenza significativa tra metastasi ossee o polmonari. Tickoo (17) nei pazienti con metastasi ossee ha riscontrato una sopravvivenza del 29% a 5 anni e del 13% dopo 10 anni, mentre Shaha (15) ha ottenuto nel 50% dei casi una sopravvivenza a 5 anni.

Casistica

Nella Sezione di Patologia Chirurgica del Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'Università di Chieti, nel periodo 1990-2002 sono stati operati per carcinoma della tiroide 114 pazienti. In 78 casi si trattava di una forma papillare, in 17 follicolare ed in 19 di una forma con prevalenza oncocitaria (carcinoma di Hürtle).

Sono state eseguite 101 tiroidectomie totali, in 33 casi associate a linfadenectomia centrale e latero-cervicale omo-laterale, e 13 istmolobectomie.

Il follow up ha compreso un periodo da 8 mesi a 12 anni con una mediana di 5 anni. In tale periodo abbiamo riscontrato 5 casi di metastatizzazione, pari al 4,3%. In 3 pazienti le metastasi si riscontravano in forme follicolari (17,3%), in 2 in carcinomi papilliferi (2,5%). La metastatizzazione interessava in 2 casi i polmoni (1 forma follicolare, 1 forma papillare), in 1 caso polmoni ed ossa (1 forma follicolare), in 2 casi il sistema scheletrico (1 follicolare, 1 papillare). Il diametro del nodulo neoplastico tiroideo primitivo risultava rispettivamente di 5 cm, 3 cm, 3 cm, 2,5 cm, 1,5 cm, in un caso con positività linfonodale (è stata eseguita linfadenectomia consensuale alla tiroidectomia) ed in 4 con negatività clinica delle stazioni linfonodali. In un caso la metastatizzazione era sincrona con la diagnosi di carcinoma (follicolare) con interessamento sia osseo che polmonare diffuso, in 4 casi era, invece, metacrona con insorgenza tuttavia a breve distanza dall'intervento (rispettivamente 2, 3, 8 e 15 mesi).

In tre pazienti il primo intervento era consistito in una istmolobectomia seguito quindi, a distanza di uno, otto e dodici mesi, da un intervento di totalizzazione (2 pazienti erano stati operati in prima istanza in altra sede).

Tutti sono stati trattati con cicli di terapia radiometabolica con I¹³¹. Tre pazienti sono vivi rispettivamente a 3, 5 e 10 anni dalla diagnosi di metastasi (in 2 casi anche disease free). In 2 casi si è avuto un obitus a distanza rispettivamente di 6 e di 30 mesi dall'inizio del trattamento (2 forme follicolari, una con importante componente insulare).

In tutti i casi si è riscontrata una iodocaptazione delle metastasi che tuttavia era modesta nei pazienti che sono poi deceduti.

Considerazioni e conclusioni

La nostra casistica è limitata e pertanto non permette certamente di trarre conclusioni definitive. Tuttavia riteniamo interessante rilevare come in ben 3 pazienti su 5 il primitivo intervento era consistito in una istmolobectomia e solo successivamente in una totalizzazione dell'exeresi tiroidea. Come già ricordato, anche un altro Autore (12) ha riscontrato analogamente una più elevata incidenza di metastatizzazione nei pazienti non operati di tiroidectomia totale.

Non abbiamo riscontrato una importanza determinante delle dimensioni della neoplasia e dell'interessamento linfoghiandolare nell'indicare un rischio di metastatizzazione a distanza, mentre questa è risultata nettamente maggiore nelle forme follicolari (17,3%) rispetto a quelle papillari (2,5%). Non vi è stata significativa differenza tra le due forme istologiche nell'interessamento osseo o polmonare. La sopravvivenza a distanza è risultata abbastanza soddisfacente (3 casi su 5 vivi a distanza di 3, 5, 10 anni) e non ha

dimostrato differenze significative tra i casi con metastatizzazione sincrona o metacrona.

I 2 decessi hanno riguardato in entrambi i casi pazienti con carcinomi follicolari.

Come si è premesso, è logico che conclusioni definitive non possono essere tratte che da casistiche parti-

colarmente numerose. Tuttavia anche la nostra esperienza ci conferma la necessità di procedere ad interventi radicali (tiroidectomia totale) che non solo rendono più agevole il follow up ed il trattamento radio-metabolico, ma verosimilmente riducono il rilievo di metastatizzazione a distanza.

Bibliografia

1. Brown AP, Greening WP, McCready VR, Shaw HJ, Harmer CL: Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Radiol* 1984; 57(676):323-7.
2. Decaussin M, Bernard MH, Adeleine P, Treilleux I, Peix JL, Pugeat M, Tourniaire J, Berger N: Thyroid carcinomas with distant metastases: a review of 111 cases with emphasis on the prognostic significance of an insular component. *Am J Surg Pathol* 2002; 26 (8):1007-15.
3. Girelli ME, Casara D, Rubello D, Piccolo M, Piotto A, Pelizzo MR, Busnardo B: Metastatic thyroid carcinoma of the adrenal gland. *J Endocrinol Invest* 1993; 16 (2):139-41.
4. Hermann M, Kober F, Keminger K: Distant metastases of malignant thyroid cancer. A retrospective study of 892 cases. *Onkologie* 1987; 10 (6):350-5.
5. Ikekubo K, Hino M, Ito H, Hirao K, Ueshima M, Tanaka T, Kobayashi H, Ishihara T, Kurahachi H: Seven cases of brain metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Kaku Igaku* 2000; 37 (4): 349-57.
6. Lin JD, Huang MJ, Juang JH, Chao TC, Huang BY, Chen KW, Chen JY, Li KL, Chen JF, Ho YS: Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases. *Thyroid* 1999; 9(12):1227-35.
7. Marcocci C, Pacini F, Elisei R, Schipani E, Ceccarelli C, Miccoli P, Arganini M, Pinchera A: Clinical and biologic behavior of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Surg* 1989; 106(6): 960-6.
8. Mishra A, Mishra SK, Agarwal A, Das BK, Agarwal G, Gambhir S: Metastatic differentiated thyroid carcinoma: clinicopathological profile and outcome in an iodine deficient area. *World J Surg* 2002; 26 (2):153-7.
9. Nagamine Y, Suzuki J, Katakura R, Yoshimoto T, Matoba N, Takaya K: Skull metastasis of thyroid carcinoma. Study of 12 cases. *J Neurosurg* 1985; 63 (4): 526-31.
10. Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F, Martino E, Pinchera A: Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg* 1994; 18 (4): 600-4.
11. Pelizzo MR, Toniato A, Gricoletto R: Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma: uni- and multivariate analysis of prognostic factors (TNM staging system included). *J Exp Clin Cancer Res.* 1997; 16 (3):261-5.
12. Samman NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG: Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985; 60 (2): 376-80.
13. Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, Fragu P, Lumbroso J, Caillou B, Parmentier C: Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63 (4):960-7.
14. Shaha AR, Shah JP, Loree TR: Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg* 1997; 174 (5): 474-6.
15. Shaha AR, Ferlito A, Rinaldo A: Distant metastases from thyroid parathyroid cancer. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2001; 63 (4):243-9.
16. Stojadinovic A, Shoup M, Ghossein RA, Nissan A, Brennan MF, Shah JP, Shaha AR: The role of operations from distantly metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Surg* 2002; 131 (6): 636-43.
17. Tickoo SK, Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Larson SM, Robbins RJ, Rosai J: Bone metastases from thyroid carcinoma: a histopathologic study with clinical correlates. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 124 (10):1440-7.
18. Wood WJ Jr, Singletary SE, Hickey RC: Current results of treatment for distant metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Surg* 1989; 124 (12):1374-7.