

Basi scientifiche  
per la definizione di *linee-guida*  
in ambito clinico  
per i **Tumori della Tiroide**  
**dell'Epitelio Follicolare**

Ottobre 2006



## **PREFAZIONE**

I tumori maligni della tiroide rappresentano un argomento sempre più stimolante per la Comunità Scientifica e Clinica. Questo perchè la patologia nodulare tiroidea è relativamente frequente e variegata e pertanto, anche se l'incidenza dei carcinomi è relativamente più rara, si pone il problema della diagnosi differenziale.

Per il carcinoma tiroideo esistono diversi spunti di particolare richiamo che vanno dagli estesi studi sull'epidemiologia dei tumori maligni a seguito della contaminazione da incidenti nucleari, alle ricerche sui meccanismi molecolari di tumorigenesi ed infine, allo sviluppo e alla applicazione di nuovi approcci per la diagnosi e la terapia.

Questo fermento ha favorito il confronto multidisciplinare di ricercatori e clinici sull'intera problematica che, nell'ambito clinico, ha recentemente prodotto la revisione e la codificazione di numerosi protocolli diagnostici e terapeutici da parte di diverse Società Scientifiche Nazionali ed Internazionali. Importanti linee guida sono state prodotte da alcune tra le maggiori Società Nazionali ed Internazionali di Endocrinologia, Medicina Nucleare ed Oncologia con l'intento di proporre un'uniformità di strategie e comportamenti per la gestione del paziente.


Sulla scia del successo dei precedenti volumi sulle Basi Scientifiche Linee Guida per le diverse patologie oncologiche, nonostante i Progetti Strategici CNR-MIUR siano giunti a conclusione ed in attesa di un ulteriore ufficiale supporto da parte degli Enti preposti, non abbiamo ritenuto opportuno interrompere questa importante collana di opere che hanno fatto registrare una vastissima consultazione da parte della Comunità Scientifica.

Le presenti Basi Scientifiche per le Linee Guida Tumori della Tiroide dell'Epitelio Follicolare vogliono rappresentare un efficace contributo di un Gruppo multidisciplinare di esperti, che ha collaborato nell'intento di riassumere tutte le più recenti acquisizioni in materia, così che coloro che volessero trarne indicazioni da tradurre nella pratica medica possano trovarvi una facile ed aggiornata fonte di consultazione.

I Coordinatori del progetto, assieme ai membri del Gruppo di Studio e del Gruppo di Consenso ai quali va la nostra gratitudine per l'impegno e l'essenziale contributo, si sono proposti di favorire soprattutto la sintesi degli argomenti e la completezza di informazione e sperano per questo di incontrare l'apprezzamento dei lettori.

  
**Dott. Emilio Bombardieri**



  
**Prof. Furio Pacini**  
Coordinatori  
dell'Iniziativa

**Prof.ssa Rosella Silvestrini**  
Coordinatore  
Progetti Strategici Oncologia  
CNR-MIUR

Basi scientifiche per la definizione di *linee-guida* in ambito clinico per i **Tumori della Tiroide dell'Epitelio Follicolare**

<b><i>Coordinatori</i></b>	<b>Emilio</b>	<b>BOMBARDIERI</b> , Milano
	<b>Furio</b>	<b>PACINI</b> , Siena
	<b>Rosella</b>	<b>SILVESTRINI</b> , Milano
<b><i>Gruppo di Studio</i></b>	<b>Lina</b>	<b>BIANCONI</b> , Bibbiano (RE)
	<b>Italia</b>	<b>BONGARZONE</b> , Milano
	<b>Rosella</b>	<b>ELISEI</b> , Pisa
	<b>Claudio</b>	<b>GIANI</b> , Pisa
	<b>Ferdinando</b>	<b>MARANDINO</b> , Roma
	<b>Franco</b>	<b>MATTAVELLI</b> , Milano
	<b>Paolo</b>	<b>MICCOLI</b> , Pisa
	<b>Marco</b>	<b>MILELLA</b> , Milano
	<b>Enrico</b>	<b>PAPINI</b> , Albano Laziale (RM)
	<b>Gabriella</b>	<b>PELLEGRITI</b> , Catania
	<b>Luigi</b>	<b>PIRTOLI</b> , Siena
	<b>Massimo</b>	<b>SALVATORI</b> , Roma
	<b>Ettore</b>	<b>SEREGNI</b> , Milano



<b>Gruppo di Consenso</b>	<b>Roberto</b>	<b>BUZZONI</b> , Milano
	<b>Massimo</b>	<b>DOTTORINI</b> , Cesena
	<b>Patrizia</b>	<b>OLMI</b> , Milano
	<b>Roberto</b>	<b>ORECCHIA</b> , Milano
	<b>Giovanni</b>	<b>PAGANELLI</b> , Milano
	<b>Carlo</b>	<b>PEDONE</b> , Napoli
	<b>Silvana</b>	<b>PILOTTI</b> , Milano
	<b>Aldo</b>	<b>PINCHERA</b> , Pisa
	<b>Marco</b>	<b>SALVATORE</b> , Napoli
	<b>Massimo</b>	<b>SANTORO</b> , Napoli
	<b>Alberto</b>	<b>SCANNI</b> , Melegnano (MI)
	<b>Gabriele</b>	<b>SCARAMELLINI</b> , Milano
	<b>Francesco</b>	<b>TRIMARCHI</b> , Messina
	<b>Franco</b>	<b>ZUNINO</b> , Milano

Si ringraziano le dott.sse Paola **Persici** e Luna **Boschetti** per l'importante contributo scientifico, editoriale ed organizzativo.

Hanno inoltre collaborato all'elaborazione del documento i dottori: Rinaldo Guglielmi e 25 MMG della provincia di Reggio Emilia che fanno parte della CEU (unità per la efficacia clinica) dell'ASL 103 di Reggio Emilia ed un gruppo di lavoro formato dai MMG, dagli endocrinologi della rete provinciale coordinati dal dottor Michele Zini e dai medici delle direzioni sanitarie dell'ASL e dell'Azienda Ospedaliera Santa Maria Nuova che si sono occupati dell'appropriatezza dei percorsi relativi alle malattie endocrinologiche.

**Questo volume sarà inserito nel sito [www.progettooncologia.cnr.it](http://www.progettooncologia.cnr.it), realizzato dai “Servizi Tecnologici” dell'Istituto di Informatica e Telematica del CNR (<http://www.iit.cnr.it/>), che già raccoglie i volumi precedenti di questa collana**





## INDICE

<b>1.0</b>	<b>Epidemiologia e fattori di rischio</b>	<b>11</b>
1.1	Epidemiologia	11
1.2	Fattori di rischio	16
<b>2.0</b>	<b>Anatomia patologica</b>	<b>24</b>
2.1	Tumori della tiroide dell'epitelio follicolare	26
2.2	Citodiagnosi mediante agoaspirato	29
2.3	Esame microscopico intra-operatorio per estemporanea al congelatore	30
<b>3.0</b>	<b>Biologia e genetica</b>	<b>34</b>
3.1	Alterazioni molecolari del carcinoma papillare	34
3.2	Alterazioni molecolari degli adenomi e carcinomi follicolari	37
3.3	Alterazioni molecolari della variante oncocitica del carcinoma follicolare o carcinoma a cellule di Hürthle	40
3.4	Alterazioni molecolari del carcinoma tiroideo poco differenziato (carcinoma insulare)	40
3.5	Alterazioni molecolari del carcinoma tiroideo anaplastico	41
3.6	Marcatori di malignità	42
3.7	Nuovi approcci di studio della patogenesi tumorale tiroidea	43
<b>4.0</b>	<b>Diagnosi del carcinoma tiroideo</b>	<b>49</b>
4.1	Natura dei noduli	50
4.2	Diagnostica del nodulo tiroideo clinicamente manifesto	51
4.3	Diagnostica per immagini	54
4.4	La diagnostica medico-nucleare	55
4.5	Ruolo dell'ultrasonografia	59
4.6	Esame citologico mediante aspirazione con ago sottile	61
4.7	Protocollo diagnostico	62
<b>5.0</b>	<b>Stadiazione</b>	<b>68</b>
5.1	Stadiazione e fattori di rischio	68
5.2	Classi di rischio	71
5.3	Tipi di classificazione TNM	73
5.4	Tumore residuo (R)	74

<b>6.0</b>	<b>Trattamento iniziale</b>	<b>77</b>
6.1	Trattamento chirurgico	77
6.2	Trattamento ormonale	80
6.3	Trattamento con radioiodio	82
<b>7.0</b>	<b><i>Follow-up</i> post-chirurgico</b>	<b>92</b>
7.1	Strategia generale: scopi e durata del <i>follow-up</i>	92
7.2	Metodiche utilizzate	94
7.3	Impiego del TSH umano ricombinante	101
7.4	<i>Follow-up</i> del paziente metastatico	105
7.5	Altre tecniche di <i>imaging</i>	105
<b>8.0</b>	<b>Trattamento della malattia avanzata</b>	<b>113</b>
8.1	Terapia con radioiodio	113
8.2	Trattamento con radioterapia esterna	118
8.3	Trattamento chirurgico	126
8.4	Trattamento con chemioterapia	131
<b>9.0</b>	<b>Nuove terapie</b>	<b>139</b>
9.1	Inibitori delle tirosino-chinasi	139
9.2	Agenti differenzianti	142
9.3	Altri farmaci in fase di valutazione	144
<b>10.0</b>	<b>Ruolo del medico di medicina generale (MMG)</b>	<b>151</b>
10.1	Gestione del nodulo tiroideo	151
10.2	Diagnosi citologica e indicazione alla terapia chirurgica	154
10.3	Terapia chirurgica e terapia radiometabolica con Iodio-131	155
10.4	<i>Follow-up</i>	155
10.5	Gestione della malattia avanzata	156





## 1.0 EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

Definire l'epidemiologia del carcinoma della tiroide non è compito semplice data l'elevata frequenza della patologia nodulare tiroidea e la bassa percentuale di malignità (3-5%). A ciò si aggiungono, talora, vere e proprie difficoltà diagnostiche.

Nel carcinoma tiroideo differenziato, la prognosi a 5 anni è favorevole in più dell'85% dei casi. Per tale motivo è difficile dedurre l'incidenza di tale patologia dal tasso di mortalità, come per altre patologie oncologiche ad elevata aggressività. Variazioni di questo parametro sono da imputare, tra l'altro, al carattere indolente della malattia ed al diverso programma di procedure diagnostiche adottato nelle diverse aree territoriali. Fondamentale è la rilevazione dei dati epidemiologici riportati dai Registri Tumori, la cui completezza, tuttavia, può variare a seconda delle aree geografiche analizzate.

### 1.1 Epidemiologia

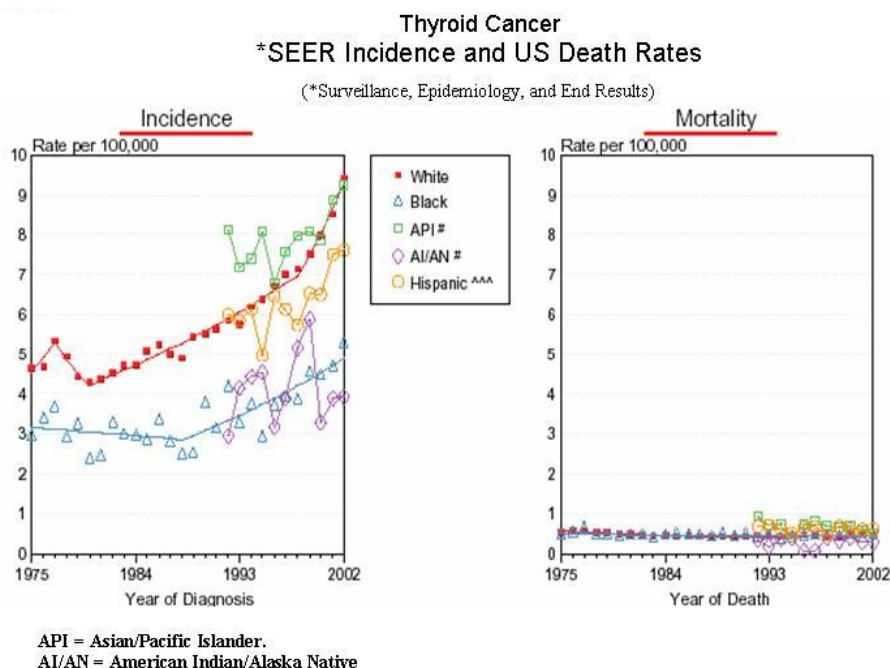
Numerosi sono i parametri che possono influenzare l'incidenza e la mortalità del carcinoma della tiroide. Tra questi di maggior rilievo sono l'area geografica, la variabilità inter-individuale, l'istotipo del tumore. Anche l'anno di osservazione può essere rilevante, in particolare in relazione a particolari eventi (quali ad esempio, l'incidente nucleare di Chernobyl) o all'inizio o meno di una profilassi iodica nelle zone endemiche.

#### ***Incidenza***

L'incidenza del carcinoma tiroideo è progressivamente aumentata nell'ultimo ventennio, come rilevato dalla maggior parte dei Registri Tumori.

Negli Stati Uniti, i dati del SEER (*Surveillance Epidemiology and End-Results Cancer Registries Program*) (1) indicano un'incidenza annuale media del carcinoma tiroideo pari a 6.6/100.000 (9.5 e 3.5/100.000, rispettivamente per donne ed uomini) con un incremento annuo > 5% nel periodo 1975-2002 (Fig. 1).

**Figura 1**



### ***Differenze etniche***

L'incidenza del carcinoma tiroideo è variabile tra aree geografiche diverse ed in diversi gruppi etnici. E' particolarmente elevata in Islanda, Hawaii, Filippine, Giappone ed Israele rispetto all'Europa del Nord, Canada e Stati Uniti (2,3) (Tab. 1). Ciò ha permesso di evidenziare il possibile ruolo esercitato da fattori ambientali (quali per esempio i terreni di origine vulcanica) e genetici e della loro azione associata. L'incidenza in assoluto più elevata è stata riscontrata nelle isole Hawaii ed in tale area il carcinoma tiroideo è più frequente nei maschi di origine cinese e nelle donne di origine filippina; in tali gruppi etnici, emigrati nelle isole Hawaii, la frequenza è comunque più elevata che nei paesi d'origine.

Negli USA il carcinoma tiroideo è più frequente nei soggetti di razza caucasica rispetto ai soggetti di razza nera, portoricani ed ispanici e, così come riscontrato nelle Hawaii, nelle donne cinesi o giapponesi l'incidenza è doppia rispetto ai Paesi d'origine. L'ipotesi più accreditata è che tali differenze siano da imputare a fattori ambientali ed in particolare, ad abitudini alimentari e a fattori genetici.

**Tabella 1 Incidenza del Carcinoma Tiroideo**

Registri Tumori	Donne			Uomini		
	Casi	Tassi grezzi	Tassi standardizzati	Casi	Tassi grezzi	Tassi standardizzati
USA, SEER: Bianchi (1993-97)	323	4.4	4.0	86	1.3	1.4
USA, SEER: Neri (1993-97)	4658	9.3	7.7	1664	3.4	2.8
Canada, Ontario (1993-97)	2696	9.7	7.9	844	3.1	2.6
USA, California, Los Angeles: Filippino (1993-97)	117	15.7	12.1	33	5.1	5.0
Israele: Ebrei nati in Africa o Asia	269	17.9	11.4	94	6.7	3.2
Giappone, Hiroshima (1991-95)	393	14.0	10.5	71	2.6	2.1
Giappone, Miyagi Prefecture (1993-97)	771	13.0	9.3	125	2.2	1.5
Austria, Tirolo (1993-97)	185	11.0	8.5	117	3.2	2.2
Finlandia (1993-97)	1355	10.3	7.8	85	5.3	4.4
Francia, Calvados (1993-97)	193	11.8	10.1	377	3.0	2.3
Francia, Tarn (1993-97)	134	15.3	12.0	31	2.0	1.8
Groenlandia (1993-97)	99	14.8	12.6	23	2.8	2.1
Italia, Ferrara (1993-97)	130	14.0	8.6	36	5.4	4.3
Italia, Firenze (1993-97)	317	10.5	6.9	49	5.8	3.5
Italia, Modena (1993-97)	191	12.2	8.4	100	3.6	2.5
Italia, Romagna (1993-97)	328	13.2	9.4	54	3.6	2.6
Italia, Sassari (1993-97)	147	12.4	9.4	34	2.9	2.2
Italia, North East Surveillance Network (1995-97) (1993-97)	384	11.8	8.1	112	4.8	3.3
Gran Bretagna, Inghilterra (1993-97)	3383	2.6	1.9	1262	1.1	0.8
USA, Hawaii: Filipino (1993-97)	97	22.7	19.4	26	5.9	5.0
USA, Hawaii: Hawaiani (1993-97)	58	10.3	11.0	23	4.1	4.6

(Modificata da: IARC 2003, Volume 8)

### ***Età e sesso***

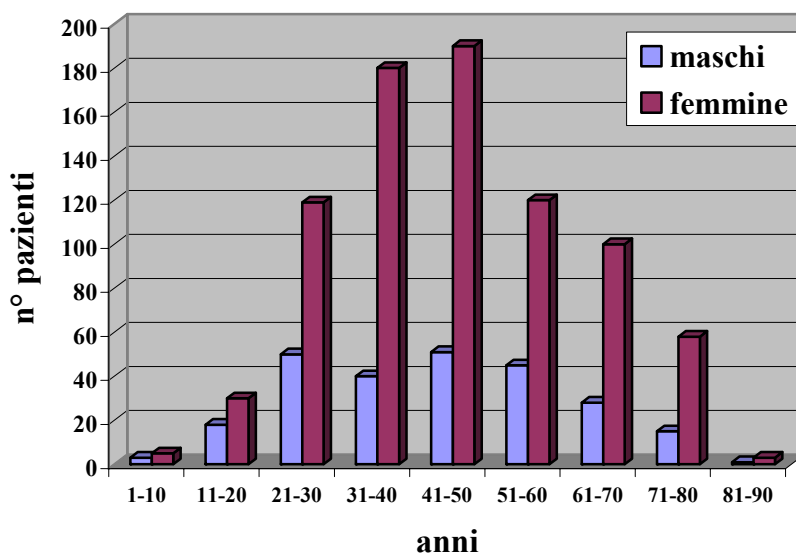
Il sesso e l'età rappresentano due fattori importanti nell'incidenza del cancro della tiroide, sia in assoluto che nella distribuzione dei diversi istotipi.

Infatti, il cancro della tiroide è:

- 2-4 volte più frequente nel sesso femminile; la malignità dei noduli è maggiore negli uomini (3-5);
- raro nei soggetti di età < 16 anni; l'incidenza annua in questa fascia d'età è compresa tra 0.02 e 0.3 per 100.000. E' eccezionale al di sotto dei 10 anni.

Nell'adulto, con l'aumentare dell'età, aumenta l'incidenza e l'età media alla diagnosi è per lo più compresa tra 45 e 50 anni (Fig. 2). Nonostante la rarità del carcinoma tiroideo in età infantile, la stadiazione della malattia risulta in genere più avanzata al momento della diagnosi, così come il rischio di malignità dei noduli tiroidei è più elevato nei soggetti di età superiore ai 60 anni.

**Figura 2 Distribuzione per decenni e sesso del carcinoma tiroideo differenziato nella casistica del Dipartimento di Endocrinologia di Pisa (2047 pazienti)**





### ***Istotipo***

L'istotipo più frequente del carcinoma della tiroide è il papillare (oltre l'80%), seguito dal carcinoma follicolare (circa il 10%), dal carcinoma midollare (4%) e dal carcinoma anaplastico (2%) (6). L'età media al momento della diagnosi è di circa 40-45 anni per i carcinomi papillari,  $\geq 50$  anni per i carcinomi follicolari e  $> 70$  anni per gli anaplastici.

### ***Mortalità***

Nonostante l'importante aumento dell'incidenza, la mortalità per carcinoma tiroideo non è aumentata in eguale misura (Fig. 1). Risulta due volte più elevata nei soggetti di sesso femminile con un tasso di mortalità annuo compreso tra 0.4-2.8 e 0.2-1.2/100.000, rispettivamente per donne ed uomini (1).

### ***Variazioni dell'incidenza e della mortalità nel tempo***

Numerosi Registri Tumori indicano l'aumento di incidenza del carcinoma tiroideo. Tale incremento riguarda in particolare i carcinomi tiroidei a basso rischio (come evidenziato dalla stadiazione) ed è infatti inversamente correlato alle dimensioni del tumore, alla presenza di linfadenopatie laterocervicali palpabili e di metastasi a distanza. In generale, questo aumento di incidenza sembra più apparente e dovuto ad una più accurata e precoce diagnosi. I fattori che incidono su questo parametro sono il miglioramento dell'educazione sanitaria nella popolazione, l'introduzione e diffusione dell'ecografia nella diagnostica delle patologie tiroidee (con il progressivo aumento di prevalenza ed incidenza della patologia nodulare della tiroide), il miglioramento delle tecniche di diagnosi anatomo-patologica, in particolare per quanto concerne la diagnosi citologica su agoaspirato delle lesioni nodulari che hanno consentito la diagnosi di un elevato numero di carcinomi tiroidei asintomatici ed in fase preclinica.

Negli stessi Registri si può osservare inoltre, una riduzione del tasso di mortalità per patologia tumorale tiroidea e ciò può trovare spiegazione in parte, nel miglior apporto alimentare di iodio, che influenza l'istotipo del tumore e quindi la prognosi e nel miglioramento delle tecniche diagnostiche, terapeutiche e di *follow-up*.

### ***Il “problema” del microcarcinoma della tiroide***

In questa definizione sono inclusi i carcinomi tiroidei con diametro  $\leq 1$  cm, che sono sempre di più frequente riscontro, spesso in maniera incidentale. La maggior parte dei microcarcinomi è di tipo papillare, con aspetto sclerotico del nodulo e con prevalenza simile nei due sessi. Questi tumori sono rari nei bambini, mentre negli adulti la frequenza è simile in tutte le fasce d'età di soggetti sottoposti ad autopsia (7) e ciò è indicativo del fatto che i microcarcinomi insorgono nei giovani adulti e per la maggior parte regrediscono o non raggiungono la manifestazione clinica. La maggior parte di questi tumori è di fatto sovradiagnosticata e destinata, in assenza di *screening*, a non manifestarsi nella vita.

### **1.2 Fattori di rischio**

Come per la maggior parte delle neoplasie solide, anche per i tumori della tiroide l'eziologia sembra essere multifattoriale, risultato di una complessa interazione di fattori genetici ed ambientali nei soggetti a rischio.

Gli studi epidemiologici effettuati hanno evidenziato come principali fattori di rischio:

- precedente esposizione a radiazioni ionizzanti (incidenti nucleari, irradiazione esterna della regione del collo, soprattutto in età infantile);
- familiarità per carcinoma tiroideo;
- preesistente patologia tiroidea benigna;
- fattori ormonali e gravidanze;
- massa corporea;
- apporto alimentare di iodio;
- altri fattori alimentari ed ambientali.

#### ***Precedente esposizione a radiazioni ionizzanti***

La precedente esposizione a radiazioni ionizzanti ha un ruolo nella carcinogenesi tiroidea, accertato fin dal 1950 dopo l'esplosione della bomba atomica in Giappone. Diversi studi condotti dopo il disastro di Chernobyl hanno dimostrato un aumento d'incidenza di neoplasie tiroidee nei soggetti che al momento dell'esplosione nucleare avevano un'età compresa tra 5 mesi e 10 anni (8,9). L'età media alla diagnosi del carcinoma tiroideo era di 14 anni con nessuna sostanziale differenza in termini di incidenza tra maschi e femmine. Riguardo alle caratteristiche

del tumore, gli istotipi più frequenti erano le varianti solida e follicolare del carcinoma tiroideo papillare. Al momento della diagnosi, la malattia si trovava in uno stadio già avanzato presentandosi con metastasi linfonodali e polmonari con una frequenza maggiore rispetto alla media ed un comportamento biologico più aggressivo; inoltre, era più usuale il riscontro della neoplasia in associazione con tiroidite autoimmune.

In soggetti sottoposti a radioterapia in età pediatrica per neoplasie oncologiche ed ematologiche, come il linfoma o le leucemie, è nota l'aumentata incidenza di patologia tiroidea, in particolare del carcinoma della tiroide, rispetto a soggetti di pari età non sottoposti a tali interventi terapeutici (10,11).

### ***Storia familiare e patologie associate***

In circa il 3-5% dei pazienti affetti da carcinoma tiroideo è possibile riscontrare un'anamnesi familiare positiva per neoplasie della tiroide nei congiunti di primo grado. Il carcinoma tiroideo familiare non midollare (CTFNM) riguarda casi di carcinoma tiroideo, quasi sempre di istotipo papillare, che si manifestano in componenti dello stesso nucleo familiare. La trasmissione sembra essere di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta. In questi soggetti (12) l'aggressività del tumore è maggiore rispetto a quella osservata nella popolazione generale (elevata frequenza di multifocalità ed un più elevato tasso di recidiva rispetto ai soggetti con carcinoma tiroideo papillare sporadico). Tuttavia, tale osservazione non è stata confermata in altre casistiche. Generalmente risultano affetti da patologia cancerosa tiroidea 2 familiari, raramente 3, mentre gli altri possono essere affetti da patologia tiroidea benigna, anche se questa associazione non è stata ancora ben definita.

Al fine di studiare il rischio di un qualsiasi tipo di cancro nei parenti di primo grado di un soggetto affetto, è stato utilizzato il registro della popolazione dello Utah (USA); su 28 tipi di cancro analizzati, il maggior rischio si rileva per il carcinoma differenziato della tiroide (8,6%) e la trasmissione risulta essere di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta. Probabilmente, tale predisposizione è legata a geni frequenti nella popolazione generale, ma con debole penetranza, che non sono ancora stati identificati.

I fattori genetici sono certamente responsabili della familiarità in alcune sindromi familiari associate ad un'elevata prevalenza di patologia nodulare tiroidea e carcinoma tiroideo (Tab. 2).

**Tabella 2 Patologia nodulare tiroidea benigna e maligna in sindromi familiari**

SINDROMI GENETICHE	LOCUS	NODULI TIROIDEI	
		Benigni	Maligni
<b>1</b> Poliposi adenomatosa del colon (FAP)	5q21	n.d.	0,3-1%
<b>2</b> Sindrome di Cowden	10q22-23	60%	7%
<b>3</b> Neoplasia endocrina multipla tipo 1 (MEN1)	11q13	25%	n.d.
<b>4</b> Ataxia-Teleangectasia	11q22-23	riportati solo occasionalmente	
<b>5</b> Sindrome di Peutz-Jeghers	19p		

Nella poliposi familiare del colon, il rischio di sviluppare il carcinoma papillare della tiroide, in particolare la variante cribriforme (13), è circa 100 volte più elevato rispetto al rischio osservato nella popolazione generale (14). I soggetti di sesso femminile e di età inferiore a 35 anni sono più frequentemente colpiti ed il carcinoma presenta particolari caratteristiche istologiche: frequente multicentricità, associazione di aspetti papillari classici con aspetti solidi e a cellule fusate.

Nella malattia di Cowden, malattia autosomica dominante con amartomi multipli, il rischio di carcinoma papillare o follicolare della tiroide risulta più elevato rispetto al rischio osservato nella popolazione generale.

#### ***Storia precedente di patologia tiroidea benigna***

Grazie a numerosi studi, è stata dimostrata una maggior frequenza di carcinoma tiroideo nei soggetti affetti da nodulo tiroideo benigno e, anche se in misura minore, da gozzo. Questa associazione fa sospettare, ma non dà alcuna prova certa, dell'esistenza di fattori eziologici comuni. Non esiste inoltre, alcuna differenza del tasso di malignità tra noduli singoli o multipli.

Diversi studi hanno rilevato un'incidenza di noduli maligni più elevata (dallo 0,4% al 9,8%) in alcune serie di soggetti affetti da Morbo di Basedow (15,16), con un rischio maggiore per quei soggetti che presentavano noduli palpabili o rilevati attraverso esami strumentali ultrasonografici o scintigrafici, rispetto a quelli con gozzo diffuso non nodulare. Inoltre, i tumori insorti nei pazienti con Morbo di Basedow sembrano avere un'evoluzione clinica più aggressiva (17).

Non rappresentano fattori di rischio aggiuntivo l'ipertiroidismo (adenoma tossico e gozzo multinodulare tossico) o la tiroidite di Hashimoto (18,19) in cui il rischio è quello di sviluppare una malattia linfoproliferativa ed in particolare, un linfoma della tiroide.

I casi di cancro insorti in pazienti con gozzo congenito da disormonogenesi hanno suggerito un ruolo del TSH ed in particolare della prolungata stimolazione come elementi favorevoli allo sviluppo del carcinoma tiroideo.

### ***Fattori ormonali e gravidanze***

Diverso è il rapporto di incidenza tra femmine e maschi a seconda del periodo di vita in cui insorge il tumore: nelle donne in età fertile, tale rapporto è circa 2-4:1 e si riduce a 1.5:1 in età pre-pubere e in menopausa.

In gravidanza, è frequente la diagnosi di gozzo o noduli tiroidei e può verificarsi un aumento di volume della tiroide e dei noduli. Per tale motivo, è stato ipotizzato il ruolo dei fattori ormonali o dei fattori legati alla gravidanza nella patogenesi del carcinoma tiroideo (20). Non è chiaro il motivo della predominanza di tale patologia nel sesso femminile, anche se sono state descritte molte associazioni: un rischio lievemente superiore sembra essere nelle donne affette da cisti ovariche, con menopausa tardiva, pluripare e con età avanzata al primo parto, con aborti spontanei o *deficit* di progesterone, mentre sembra quasi giocare un ruolo protettivo un menarca precoce seguito da cicli di ritorno regolari (21). In donne di età inferiore a 35 anni, sottoposte a terapia radiante nella regione del collo in età infantile, il rischio di cancro della tiroide aumenta con l'aumentare del numero di gravidanze.

Non sembrano invece incidere eventuali terapie contraccettive a base di estroprogestinici o la terapia ormonale sostitutiva per le donne in menopausa (22).

Non è chiara l'associazione tra malattie tiroidee e il carcinoma della mammella; tale associazione più che casuale potrebbe essere imputabile a fattori eziologici ed in particolar modo ormonali, comuni.

Osservando questi aspetti epidemiologici, si è posto un occhio di riguardo all'espressione dei recettori degli ormoni steroidei nel tessuto tiroideo normale e tumorale.

L'espressione dei recettori del progesterone e degli estrogeni è variabile, ma comunque più significativa nei soggetti giovani. Se i recettori estrogenici sono espressi sia nel tessuto sano che tumorale, non lo sono

il recettore per il testosterone e il diidrotestosterone che risultano assenti nel tessuto tumorale.

Un'azione diretta del testosterone sul tessuto tiroideo è stata ipotizzata sulla base dell'osservazione del rischio di cancro tiroideo radioindotto, in studi sperimentali nel ratto maschio: il rischio di cancro era minore se la cavia veniva castrata prima della irradiazione, mentre aumentava nelle cavie castrate se prima dell'irradiazione veniva iniettato testosterone.

### ***Massa corporea***

Alcuni studi caso-controllo hanno dimostrato un aumento del rischio di carcinoma tiroideo in pazienti con elevato BMI (*Body Mass Index*) (23). Il rischio sarebbe aumentato di 5 volte negli uomini e di 2 volte nelle donne obese (> 97° percentile), rispetto al rischio osservato nei soggetti con peso <3° percentile. Nelle donne (specie in epoca post-menopausale) un aumento di peso >14% sembra correlarsi positivamente con l'insorgenza del carcinoma tiroideo.

### ***Apporto alimentare di iodio***

Nelle zone a carenza iodica si osserva una maggiore incidenza di noduli tiroidei e quindi di carcinomi tiroidei in termini assoluti. Tuttavia, se si corregge per il maggior numero di noduli, la percentuale di carcinomi nell'ambito dei noduli tiroidei è simile a quella che si riscontra nelle aree a normale apporto alimentare di iodio.

Gli istotipi sono diversamente rappresentati proprio in base all'apporto di iodio alimentare: se l'apporto è sufficiente, più dell'80% dei tumori è rappresentato dal carcinoma papillare, mentre nelle aree a carenza iodica sono più frequenti gli istotipi follicolare ed anaplastico (frequenza circa 2-3 volte superiore rispetto a quella osservata nelle aree con adeguato apporto iodico) (5).

### ***Altri fattori legati all'alimentazione e all'ambiente***

Non è ben chiaro il ruolo di altri fattori alimentari oltre all'apporto di iodio. L'alta prevalenza di cancro tiroideo in regioni dove l'apporto iodico risulta elevato (Hawaii, Islanda, etc) suggerisce che altri fattori giochino un ruolo carcinogenetico; sono stati quindi chiamati in causa fattori geologici (ad esempio, vulcanici). Scarso o irrilevante sembra essere il ruolo rivestito dal contenuto alimentare di glucosidi cianogeni, trasformati durante il processo metabolico in tiocianati, mentre nessun ruolo sembra avere il consumo di tabacco (24). L'uso di burro, formaggi, amidi, olio di fegato di pesce e l'abuso di pesce affumicato, sembrerebbe

essere correlato positivamente con il rischio di cancro tiroideo, ma non vi sono evidenze certe al riguardo.

## **Bibliografia**

1. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, Schrag D, Jamison PM, Jemal A, Wu XC, Friedman C, Harlan L, Warren J, Anderson RN, Pickle LW. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(19):1407-27
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Powell J, Teppo L. Cancer incidence in five continents. *IARC Scientific Publication 155, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2003; Volume VIII*
3. Franceschi S, Boyle P, Maissonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, MacFarlane GJ. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog* 1993;4(1):25-52
4. Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 1998;48(6):329
5. Belfiore A, La Rosa G, La Porta G, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbuto C, Vigneri R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am J Med* 1992;93(4):363-9
6. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53.856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998;83(12):2638-48
7. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study". *Cancer* 1985;56(3):531-38
8. Nikiforov Y, Gnepp D. Pediatric thyroid cancer after the Chernobyl disaster. Pathomorphologic study of 84 cases (1991-1992) from the Republic of Belarus. *Cancer* 1994;7(2)4:748-66
9. Leenhardt L, Aurengo A. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in children. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14(4):667-77

10. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Relling MV, Kun LE, Evans WE, Hudson MM. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003;349(7):640-9
11. Hancock S, Cox RS, McDougall IR. Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325(9):599-605
12. Malchoff CD, Malchoff DM. Familial papillary thyroid carcinoma. *Cancer Treat Res* 2004;122:381-7
13. Li Volsi VA, Albores-Saavedra J, Asa SL, Baloch ZW, Sobrinho-Simoes M, Wenig B, DeLellis RA, Cady B, Mazzaferri EL, Hay I, Fagin JA, Weber AL, Caruso P, Voutilainen PE, Franssila KO, Williams ED, Schneider AB, Nikiforov Y, Rabes HM, Akslen L, Ezzat S, Santoro M, Eng C, Harach HR. Papillary carcinoma. In: Tumours of Endocrine Organs, World Health Organization Classification of Tumors. *DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU and Eng C. 2004;57-66*
14. Harach HR, William GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994;25(6):549-61
15. Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM, Paloyan E. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery* 1985;98(6):1148-53
16. Pacini F, Elisei R, Di Coscio GC, Anelli S, Macchia E, Concetti R, Miccoli P, Organini M, Pinchera A. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest* 1988;11(2):107-12
17. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2805-9
18. Segal K, Ben-Bassat M, Avraham A, Har-El G, Sidi J. Hashimoto's thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland. *Int Surg* 1985;70(3):205-9
19. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985;312(10):601-4
20. Goodman MT, Kolonel LN, Wilkens LR. The association of body size, reproductive factors and thyroid cancer. *Br J Cancer* 1992;66(6):1180-4
21. Ron E, Lunenfeld B, Menczer J, Blumstein T, Katz L, Oelsner G, Serr D. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1987;125(5):789-90



22. McTiernan A, Weiss NS, Dailing JR. Incidence of thyroid cancer in women in relation to known or suspected risk factors for breast cancer. *Cancer Res* 1987;47(1):292-5
23. Dal Maso L, La Vecchia C, Franceschi S, Preston-Martin S, Ron E, Levi F, Mack W, Mark SD, McTiernan A, Kolonel L, Mabuchi K, Jin F, Wingren G, Galanti MR, Hallquist A, Glatte E, Lund E, Linos D, Negri E. A pooled analysis of thyroid cancer studies. V Anthropometric factors. *Cancer Causes Control* 2000;11(2):137-44
24. Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, Franceschi S, Hallquist A, Jin F, Kolonel L, La Vecchia C, Levi F, Linos A, Lund E, McTiernan A, Mabuchi K, Negri E, Wingren G, Ron E. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control* 2003;14(8):773-85

## 2.0 ANATOMIA PATOLOGICA

Il carcinoma della tiroide è la neoplasia maligna più frequente del sistema endocrino e gli aspetti istopatologici risultano determinanti per stabilire la prognosi della malattia.

E' preferibile suddividere le neoplasie tiroidee in tre categorie maggiori correlate sulla base del tipo cellulare coinvolto ed in seguito, considerare le varianti benigne e maligne; di nostro interesse sono esclusivamente le lesioni del primo gruppo:

- a) tumori ad istogenesi follicolare: comprendono il 95% delle neoplasie
- b) tumori ad istogenesi dalle cellule C
- c) tumori ad istogenesi mista

La classificazione istopatologica del WHO del 2004 (1) suddivide i tumori della tiroide dell'epitelio follicolare nei seguenti istotipi:

- Carcinoma papillifero
- Carcinoma follicolare
- Carcinoma poco differenziato
- Carcinoma indifferenziato/anaplastico
- Carcinoma squamoso
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma mucoepidermoide sclerosante con eosinofilia
- Carcinoma mucinoso
- Carcinoma misto midollare/follicolare

La classificazione istopatologica più adeguata, in relazione anche al comportamento clinico della neoplasia, risulta la seguente (2):

### **Tumori Epiteliali di derivazione follicolare**

- Adenoma Follicolare
- Carcinoma Papillare
- Carcinoma Follicolare
- Tumore a cellule di Hürthle
- Tumore a cellule chiare
- Tumore Mucoepidermoide
- Carcinoma poco differenziato
- Carcinoma indifferenziato

Gli istotipi elencati prevedono ulteriori sottogruppi a prognosi differente:

### **Carcinoma papillare**

#### **1) Prognosi favorevole**

- Microcarcinoma < 1 cm
- Capsulato
- Variante Follicolare
- Oncocitario
- Morulare cribriforme
- Stroma esuberante

#### **2) Prognosi sfavorevole**

- Follicolare variante solida
- Sclerosante diffuso
- Cellule colonnari/alte

### **Carcinoma follicolare**

#### **1) Prognosi favorevole**

- Minimamente invasivo
- Invasivo
  - Capsula conservata
  - Solo invasione capsulare
  - < 4 vasi sede di emboli neoplastici

#### **2) Prognosi sfavorevole**

- Capsula non conservata
- > 4 vasi sede di emboli neoplastici

### **Altri istotipi**

#### **1) Prognosi favorevole**

- Carcinoma a cellule chiare
- Carcinoma mucoepidermoide
- Carcinoma a cellule di Hürthle

## **2) Prognosi sfavorevole**

- Carcinoma a cellule chiare
- Carcinoma squamoso
- Carcinoma poco differenziato
- Carcinoma Indifferenziato

(La classificazione TNM dell'UICC è riportata nel capitolo 5 "Stadiazione")

### **2.1 Tumori della tiroide dell'epitelio follicolare**

#### ***Adenoma follicolare***

E' definito come una neoplasia a differenziazione follicolare benigna, capsulata ed è la più comune neoplasia tiroidea. E' l'unica forma "benigna" che deve essere considerata come potenziale precursore di neoplasia. Sono frequentemente solitari ed hanno una capsula sottile e completa. Possono presentare differenti *pattern* architetturali: normofollicolari, macrofollicolari (colloidi), microfollicolari, trabecolari o solidi. Le mitosi sono rare od assenti; se presenti, benché non siano indizio certo di malignità, debbono suggerire particolare cura nell'esame microscopico del preparato. Possono riscontrarsi alterazioni microscopiche degenerative quali emorragia, edema, fibrosi, calcificazioni e degenerazione cistica. Alcuni adenomi possono presentare marcate alterazioni nucleari, non accompagnate da altri criteri di malignità, identificando una categoria particolare di adenomi definiti con nuclei bizzarri.

#### ***Carcinoma papillare***

Il carcinoma papillare è il tipo istologico più comune tra le neoplasie maligne della tiroide. Macroscopicamente può avere dimensioni variabili e può presentare un colorito dal bianco al grigio, con frequenti fenomeni degenerativi cistico-emorragici. Microscopicamente, sono evidenziabili strutture papillari con asse centrale fibrovascolare, talora possono essere associate a strutture follicolari con conseguente identificazione di forme miste. Alle caratteristiche architetturali sono associate tipiche modificazioni nucleari delle cellule neoplastiche quali nuclei chiari, pseudoinclusi ed incisure nucleari o *grooves*. Raramente si osservano mitosi; in circa il 50% delle lesioni possono essere presenti corpi psammomatosi: la loro presenza risulta uno dei parametri diagnostici

fortemente suggestivo per diagnosi di carcinoma papillare. Sono individuabili varianti istologiche con differente prognosi; tra le lesioni a prognosi favorevole si possono evidenziare:

- 1 Carcinoma micropapillare:** carcinoma papillare di diametro  $\leq 1$  cm, prognosi eccellente.
- 2 Carcinoma papillare varietà capsulata:** lesione totalmente circondata da una capsula; può essere associato a metastasi linfonodali, ma con scarsa possibilità di metastasi a distanza.
- 3 Carcinoma papillare varietà follicolare:** con caratteristiche nucleari tipiche del carcinoma papillare, ma con architettura follicolare. Comportamento clinico analogo al carcinoma papillare con possibilità di metastasi linfonodali.
- 4 Carcinoma papillare a cellule ossifile/oncocitario:** conserva le caratteristiche nucleari tipiche, le cellule hanno abbondante citoplasma granulare ed il *pattern* architetturale può essere papillare o follicolare.
- 5 Carcinoma papillare morulare-cribriforme:** presenza di *pattern* di crescita architetturale cribriforme con formazioni morulari. Può associarsi ad alterazioni geneticamente determinate quali la mutazione del gene APC o al riarrangiamento somatico RET/PTC ed essere riscontrabile nelle poliposi familiari del colon.
- 6 Carcinoma papillare con stroma esuberante tipo fascite nodulare:** in questa variante la caratteristica principale è la prevalenza della reazione stromale, che può oscurare la componente epiteliale.

Tra le lesioni a comportamento biologico aggressivo si osservano:

- 1 Carcinoma papillare, variante diffusa sclerosante:** si caratterizza per il totale coinvolgimento di uno o di entrambi i lobi con sclerosi massiva, numerosi corpi psammomatosi, focolai solidi, metaplasia squamosa e marcato infiltrato infiammatorio linfocitario. Frequenti le metastasi linfonodali e polmonari; intervallo libero da malattia inferiore a quello del carcinoma papillare classico.
- 2 Carcinoma papillare variante a cellule colonnari/alte:** strutture papillari rivestite da cellule con abbondante citoplasma simil-oncocitario, di dimensioni doppie in altezza rispetto alle cellule neoplastiche del carcinoma papillare variante classica, senza le caratteristiche nucleari tipiche. Insorge in pazienti in età più avanzata ed ha comportamento biologico aggressivo.

- 3 Carcinoma papillare varietà follicolare solida:** più frequente nei bambini, costituito da nidi solidi di forma rotonda, mantiene le caratteristiche nucleari tipiche del carcinoma papillare.

### ***Carcinoma follicolare***

Il carcinoma follicolare è definito come un qualsiasi tumore maligno della tiroide con differenziazione cellulare follicolare. Non avendo peculiari caratteristiche morfologiche, criteri certi di malignità sono: presenza di invasione capsulare, invasione vascolare ed infiltrazione del parenchima adiacente. Anche per il carcinoma follicolare è possibile individuare sottogruppi a diversa prognosi.

- 1 Carcinoma follicolare minimamente invasivo:** si presenta come una lesione capsulata con *pattern* di crescita di tipo adenomatoso embrionale o fetale. Determinante per la diagnosi risulta essere la presenza di focolai di infiltrazione capsulare con rottura della stessa o la presenza di invasione vascolare, entrambi rilevabili microscopicamente.
- 2 Carcinoma follicolare invasivo:** può presentarsi come una lesione estesamente invasiva senza conservazione della capsula, parenchima interamente ed estesamente infiltrato, o come una lesione a capsula conservata con vari gradi di aggressività, dalla sola capsula infiltrata fino ad arrivare ad una invasione vascolare di più di 4 vasi rilevabili microscopicamente.

Caratteristiche genetiche e molecolari (vedi cap. 3)

### ***Tumore a cellule di Hürthle/Oncocitoma***

Caratteristica peculiare è la modificazione oncocitaria delle cellule follicolari, dovuta ad un accumulo dei mitocondri all'interno del citoplasma che determina la tipica granularità dello stesso. Raramente maligni, i criteri per definire la malignità sono gli stessi individuati per il carcinoma follicolare.

### ***Tumore a cellule chiare***

Modificazioni a cellule chiare sono riscontrabili in molti istotipi di carcinomi tiroidei. Queste alterazioni possono essere dovute ad accumulo di glicogeno intracitoplasmatico e alla presenza di vescicole endoplasmiche (mitocondri, reticolo endoplasmatico). La storia naturale di lesioni con modificazioni a cellule chiare è la stessa dell'istotipo d'origine.

### ***Carcinoma squamoso, mucinoso e varietà correlate***

Carcinomi ad istotipo squamoso possono insorgere a seguito della persistenza del dotto tireoglossso o possono derivare da residui delle tasche branchiali. Sono eccezionali i carcinomi squamosi puri (3). Frequentemente possono essere rilevati quale componente di carcinomi indifferenziati. Sono stati descritti carcinomi mucoepidermoidi come varianti a basso grado di malignità, rari i carcinomi mucinosi.

### ***Carcinoma poco differenziato (insulare)***

Di norma, i tumori della tiroide vengono classificati in base al grado di differenziazione in differenziati o anaplastici. Esiste un gruppo di lesioni che si pone a cavallo tra queste due entità, sia per morfologia che per comportamento biologico. Questa variante con notevole aggressività biologica locale ed a distanza, che insorge ad una età più avanzata rispetto alle classiche varianti differenziate, è il carcinoma insulare (4). Il *pattern* architetturale di crescita è solido, talora con aggregati microfollicolari composti da cellule piccole ed uniformi. Sono frequenti le figure mitotiche. Il comportamento è estremamente aggressivo, con metastasi linfonodali ed ematiche precoci (5).

### ***Carcinoma indifferenziato***

Insorge in pazienti anziani con comportamento clinico estremamente aggressivo, si accresce rapidamente con invasione delle strutture iuxtatiroidiche quali l'esofago e la trachea comportando disfagia e dispnea. Può presentare *pattern* istologici diversi, da quadri di tipo sarcomatoide, nei quali non è più riconoscibile una componente epiteliomorfa, a quadri nei quali sono presenti aree di differenziazione epiteliale talvolta con componente squamoide.

La positività alla citocheratina, presente dal 50% al 100% dei casi, permette di caratterizzare istogeneticamente queste lesioni. Questo istotipo ha un'evoluzione rapida con prognosi infausta e coinvolgimento massivo delle strutture adiacenti e metastasi linfonodali ed ematiche.

## **2.2 Citodiagnosi mediante agoaspirato**

Il carcinoma della tiroide è la neoplasia maligna più frequente del sistema endocrino, ma la diagnosi pre-operatoria risulta di difficile interpretazione. La citologia per aspirazione mediante ago sottile ha senza dubbio contribuito a migliorare la valutazione diagnostica dei

noduli tiroidei, risultando decisiva per la diagnosi pre-operatoria di lesioni neoplastiche papillari, ma non conclusiva per le lesioni di istotipo follicolare, che restano comunque di difficile inquadramento (6). Questo dato comporta che spesso il paziente, per avere una diagnosi conclusiva, debba essere sottoposto ad intervento chirurgico. Numerosi studi hanno tentato di validare metodiche immunocitochimiche come ausilio all'esame morfologico nel tentativo di inquadrare, almeno biologicamente, le lesioni follicolari. Sono state valutate numerose molecole, quali potenziali parametri biologici di trasformazione maligna dei tireociti (vedi cap. 3). L'espressione per la galectina-3, CD44v6, HBME1 e citocheratina 19, quali marcatori di trasformazione maligna (7,8,9,10), e per E-Caderina quale marcatori di benignità (11,12), sembra poter essere oggi punto di partenza per un pannello di anticorpi da utilizzare nelle tipizzazioni su agoaspirato. La sensibilità, la specificità, il valore predittivo positivo e l'accuratezza diagnostica del metodo, associati alla sensibilità e specificità degli stessi marcatori sembrano essere in grado di discriminare tra una lesione benigna ed una lesione maligna, anche se comunque esistono dati ancora discordanti in merito (13,14).

### **2.3 Esame microscopico intra-operatorio per estemporanea al congelatore**

Negli ultimi anni si assiste ad un serrato dibattito sull'utilità della diagnosi intra-operatoria nelle lesioni tiroidee. Di fondamentale importanza è chiarire l'ambito morfologico nel quale opera il patologo, per cui individueremo due gruppi morfologici nel quale inserire i quadri patologici.

#### ***Pattern follicolare***

- Iperplasia nodulare
- Adenoma follicolare ed ossifilo
- Carcinoma follicolare



### ***Pattern non follicolare***

- Carcinoma papillare
- Carcinoma scarsamente differenziato
- Carcinoma indifferenziato
- Altri

La diagnosi intra-operatoria delle neoplasie tiroidee presenta un'alta specificità (dal 90% al 97%) ed una scarsa sensibilità (60%); tralasciando le lesioni a *pattern* non follicolare, dove non esistono di norma difficoltà diagnostiche, l'attenzione va posta sulle lesioni a *pattern* follicolare. Infatti, l'impossibilità di campionare in diagnosi intra-operatoria l'intera capsula del nodulo con sezioni seriate, comporta il differimento obbligatorio della stessa diagnosi all'esame definitivo, poiché risulta improbabile individuare, in una singola sezione esaminata, un'eventuale invasione della capsula e dei vasi sanguigni da parte delle cellule neoplastiche. Inoltre, non sono da sottovalutare gli artefatti legati alle tecniche di raffreddamento e fissazione del parenchima tiroideo. Numerosi studi, anche non recenti, hanno dimostrato la scarsa utilità della diagnosi intra-operatoria nelle lesioni follicolari tiroidee (15,16,17). Inoltre, si deve considerare che la maggioranza delle lesioni follicolari risulta essere benigna e, nei casi di carcinomi ben differenziati, una emitiroidectomia può essere ritenuta terapia elettiva. Da ultimo, il completamento della tiroidectomia può essere eseguito in tempi successivi al primo intervento senza significativa morbidità. Nell'era del contenimento dei costi, il ricorso sistematico alla diagnosi intra-operatoria delle neoformazioni tiroidee non sembra giustificato, a maggior ragione se in presenza di una biopsia ad ago sottile (FNA) pre-operatoria positiva per neoplasia maligna tiroidea.

### **Bibliografia**

1. Pathology and genetics: Tumours of endocrine organs; WHO classification of tumours series. Delellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Heng C; *IARC Press: Lyon 2004*
2. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. *Vol. 1 Ninth Edition Mosby Elsevier 2004;529-594*

3. Sahoo M, Bal CS, Bhatnagar D. Primary squamous-cell carcinoma of the thyroid gland: new evidence in support of follicular epithelial cell origin. *Diagn Cytopathol* 2002;27(4):227-31
4. Yamashita H, Noguchi Y, Noguchi S, Uchino S, Watanabe S, Ogawa T, Murakami T. Significance of an insular component in follicular thyroid carcinoma with distant metastasis at initial presentation. *Endocr Pathol* 2005;16(1):41-8
5. Falvo L, Catanai A, D'Andrea V, Grilli P, D'Ercole C, De Antoni E. Prognostic factors of insular versus papillary/follicular thyroid carcinoma. *Am Surg* 2004;70(5):461-6
6. Smith J, Cheifetz RE, Schneidereit N, Berean K, Thomson T. Can cytology accurately predict benign follicular nodules. *Am J Surg* 2005;189(5):592-5;discussion 595
7. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, Inohara H, Marandino F, Orlandi F, Nardi F, Vecchione A, Tecce R, Larsson O. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001;357(9269):1644-50
8. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, Orlandi F, Papotti M. Characterization of thyroid follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(2):305-17
9. Prasad ML, Pellegata NS, Huang Y, Nagaraja HN, de la Chapelle A, Kloos RT. Galectin-3, fibronectin-1, CITED-1, HBME1 and cytokeratin-19 immunohistochemistry is useful for the differential diagnosis of thyroid tumors. *Mod pathol* 2005;18(1):48-57
10. Ito Y, Yoshida H, Tomoda C, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Yasuoka H, Kakudo K, Inohara H, Kuma K, Miyauchi A. Galectin-3 expression in follicular tumours: an immunohistochemical study of its use as a marker of follicular carcinoma. *Pathology* 2005;37(4):296-8
11. Brecelj E, Frkovic Grazio S, Auersperg M, Bracko M. Prognostic value of E-cadherin expression in thyroid follicular carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2005;31(5):544-8
12. Kato N, Tsuchiya T, Tamura G, Motoyama T. E-cadherin expression in follicular carcinoma of the thyroid. *Pathol Int* 2002;52(1):13-8
13. Bartolazzi A and Bussolanti G. Galectin-3 does not reliably distinguish benign from malignant thyroid neoplasms. *Histopathology* 2006;48(2):212-3

14. Mills LJ, Poller DN, Yiangou C. Galectin-3 is not useful in thyroid FNA. *Cytopathology* 2005;16(3):132-8
15. Hamburger JI and Hamburger SW. Declining role of frozen section in surgical planning for thyroid nodules. *Surgery* 1985;98(2):307-12
16. Carling T and Udelsman R. Follicular neoplasms of the thyroid: what to recommend. *Thyroid* 2005;15(6):583-7
17. Dosen D, Turic M, Smalcelj J, Janusic R, Grgic MP, Separovic V. The value of frozen section in intraoperative surgical management of thyroid follicular carcinoma. *Head Neck* 2003;25(7):521-8

### 3.0 BIOLOGIA E GENETICA

I tumori della tiroide che originano dall'epitelio follicolare comprendono il carcinoma papillare, l'adenoma e il carcinoma follicolare, la variante oncocitica del carcinoma follicolare o carcinoma a cellule di Hürthle (CCH) ed il carcinoma anaplastico. Sono stati individuati alcuni fattori predisponenti come l'esposizione a radiazioni, la carenza di iodio nella dieta e l'ereditarietà. Benché l'esatta eziologia molecolare e patogenetica del carcinoma epiteliale tiroideo, in particolare del carcinoma follicolare, sia conosciuta solo in parte, i tumori follicolari della tiroide mostrano frequenti alterazioni genetiche, alcune delle quali possono essere considerate specifiche. Le alterazioni genetiche più frequenti rilevate dagli studi di biologia molecolare nel corso degli ultimi 20 anni, sono principalmente quelle responsabili dell'attivazione oncogenica di geni come BRAF, RET, NTRK1, RAS, MET e del silenziamento di geni oncosoppressori come p53, RASSF1A, PTEN, PPAR $\gamma$  ed inibitori di CDK. La recente introduzione delle tecnologie per lo studio globale dell'espressione genica ha prodotto nuove classi di biomarcatori che ora sono al vaglio di estese procedure di validazione.

#### 3.1 Alterazioni molecolari del carcinoma papillare

##### *Mutazione oncogenica di BRAF*

È l'evento genetico prevalente del carcinoma papillare, presente mediamente nel 44% dei casi con una variabilità dal 28 all'83% nei diversi studi. È rappresentato dall'attivazione oncogenica del gene BRAF, causata dalla mutazione Val600Glu (genotipo T1799A) (1) ed è riscontrata frequentemente anche in nevi benigni, melanomi maligni ed in un sottogruppo di tumori dell'ovaio e del colon. BRAF è un forte attivatore della chinasi MAP; infatti, risulta una componente della cascata RAS>RAF>MEK>ERK/MAP che gioca un ruolo centrale nella regolazione della crescita, del ciclo cellulare e della proliferazione. La mutazione Val600Glu attiva costitutivamente la chinasi BRAF ed è responsabile in topi transgenici dell'iniziazione e progressione del carcinoma papillare. Constatata la sua presenza anche in carcinomi papillari di dimensioni ridotte, si ritiene possa avere un ruolo nelle prime fasi della progressione del tumore anche nell'uomo (2).

Diversi studi indicano che le mutazioni in BRAF si associano ad una maggiore aggressività del tumore in termini di invasione, stadio clinico e

rischio di ripresa. Le mutazioni in BRAF sono prevalentemente associate alle varianti a cellule alte e classica dell'istotipo papillare (1).

La stretta associazione rilevata da più Autori tra la mutazione T1799A in BRAF e le caratteristiche clinico-patologiche più severe della malattia inducono a ritenere questa alterazione un marcatore genetico, potenzialmente utile nel processo diagnostico pre-operatorio. A tal riguardo è bene evidenziare che la mutazione in BRAF risulta anche associata alla perdita della capacità di captare lo  $^{131}\text{I}$  e quindi ad una scarsa risposta terapeutica. Questa tesi è sostenuta da studi che dimostrano una stretta associazione tra presenza della mutazione in BRAF e silenziamento dei geni nel carcinoma papillare, nello specifico di SLC5A8 e TPO, il primo codificante per la proteina responsabile per il trasporto apicale dello iodio ed il secondo per l'enzima che lo metabolizza.

### ***Riarrangiamenti oncogenici RET/PTC***

Un ruolo causativo nella patogenesi del carcinoma papillare, in particolare quello che origina dall'esposizione a radiazioni e quello di tipo pediatrico, è da attribuirsi agli oncogeni RET/PTC. La frequenza di attivazione dei RET/PTC varia dal 5 al 70% in funzione dell'area geografica di provenienza dei tumori e/o delle diverse tecniche analitiche utilizzate. Questi oncogeni sono geni chimerici che risultano da riarrangiamenti cromosomici che giustappongono il dominio tirosin-chinasico di RET a regioni 5' terminali di geni eterologhi. Ad oggi si contano 12 forme riarrangiate riferite come RET/PTC1-9, PCM-RET, ELKS-RET e RFP-RET, isolate da forme tumorali sporadiche o indotte da radiazioni. I geni *partner* più frequentemente coinvolti sono H4 (per RET/PTC1), RI $\alpha$  (RET/PTC2), RFG/ELE1/ARA70 (RET/PTC3 e RET/PTC4), RFG5 (RET/PTC5), hTIF (RET/PTC6), RFG7/TF1g (RET/PTC7), chinesina (RET/PTC8), RFG9 (RET/PTC9), PCM1(PCM1-RET), ELKS (ELKS-RET) e RFP (RFP-RET). Le proteine di fusione risultano costitutivamente attivate nella loro attività fosforilativa come conseguenza della loro dimerizzazione. Le oncoproteine riscontrate con maggiore frequenza sono RET/PTC1 e RET/PTC3 (3).

Le radiazioni ionizzanti possono indurre riarrangiamenti RET/PTC ed il carcinoma papillare è il tumore più frequentemente associato all'esposizione a radiazioni. Conseguentemente al disastro nucleare di Chernobyl del 1986 si è riscontrato un drammatico aumento dell'incidenza di carcinoma papillare pediatrico. E' interessante notare

che tumori pediatrici rimossi dopo 5-8 anni dall'incidente sono risultati positivi per un riarrangiamento RET/PTC1 o RET/PTC3 nel 57-87% dei casi, mentre in quelli rimossi dopo 7-11 anni si è riscontrata una frequenza complessivamente minore (49-65%) (3). Un'alta frequenza di riarrangiamenti RET/PTC è presente anche in lesioni benigne e maligne di pazienti sottoposti a radioterapia (4). Mentre l'oncogene RET/PTC1 è prevalente in tumori sporadici, (60-70%), quello RET/PTC3 è prevalente nel carcinoma papillare indotto da radiazioni, caratterizzato da una breve latenza d'insorgenza e frequente nel sub-istotipo solido-follicolare. I risultati di studi condotti su colture cellulari e topi transgenici per definire le proprietà oncogeniche di RET/PTC1 e RET/PTC3 concordano nell'indicare che RET/PTC3 è l'oncogene più aggressivo. A supporto di tale ipotesi, concorrono le evidenze che RET/PTC3 è l'oncogene prevalente nel carcinoma papillare sporadico a cellule alte (5) e RET/PTC1 nel carcinoma papillare occulto (6). Inoltre, recenti risultati mostrano che i riarrangiamenti RET/PTC inducono l'espressione del recettore per chemochine CXCR4 e dell'osteopontina (OPN), così come del suo recettore CD44. OPN è una glicofosfoproteina ritenuta funzionare come citochina. L'aumento di CXCR4 ed OPN conferisce caratteristiche invasive a cellule epiteliali tiroidee trasformate da RET/PTC.

Ciò evidenzia il concetto che le chemochine ed i relativi recettori possono giocare un ruolo nella progressione dei tumori tiroidei RET/PTC-positivi (3).

Gli oncogeni RET/PTC introdotti in cellule follicolari tiroidee trasmettono segnali mitogenici e antiapoptotici. L'espressione specifica di RET/PTC1 e RET/PTC3 in cellule tiroidee di topi transgenici induce lo sviluppo di tumori con caratteristiche istologiche simili a quelle del carcinoma papillare. I RET/PTC inducono modificazioni nella morfologia nucleare tipiche del carcinoma papillare. L'esposizione di linee cellulari od espunti a radiazioni ionizzanti determina l'induzione di una rapida espressione di RET/PTC; ciò suggerisce un ruolo diretto della radiazione nell'indurre la ricombinazione illegittima di RET.

Il meccanismo di ricombinazione osservato è compatibile con le rotture in entrambi i filamenti di DNA tipicamente dovute a radiazioni ionizzanti. I geni H4 e RET, benchè colineari ma distanti sul cromosoma 10, sono spazialmente giustapposti durante l'interfase in cellule tiroidee; tale contiguità è la base strutturale della ricombinazione illegittima di RET con H4 indotta dalla radiazione.

Riarrangiamenti RET/PTC sono stati osservati nella tiroidite non

neoplastica di Hashimoto e recenti osservazioni cliniche mostrano che i fenotipi della tiroidite di Hashimoto e del carcinoma papillare possono essere strettamente correlati in termini di istologia, immunoistochimica oltre che da un punto di vista molecolare. La tiroidite di Hashimoto può anche risultare associata a foci submicroscopici di carcinoma papillare. E' possibile che l'attivazione di RET/PTC giochi un ruolo nella risposta autoimmune tiroide-specifica.

Alternativamente ai riarrangiamenti RET/PTC, in una percentuale limitata di casi, sino al 10%, si riscontrano nei carcinomi papillari geni chimerici con potenziale oncogenico prodotti da riarrangiamenti del gene NTRK1, codificante per un altro recettore ad attività tirosino-chinasica. Sono state trovate diverse chimere di NTRK1 con geni eterologhi: TPM3, TPR o TFG, generanti gli oncogeni designati TRK, TRK-T1, TRK-T2 e TRK-T3, rispettivamente (7).

La presenza di mutazioni RAS nel carcinoma papillare è ancora discussa; si riportano frequenze variabili nei diversi studi (6-45%), con una maggiore incidenza nella variante follicolare dell'istotipo papillare.

### **3.2 Alterazioni molecolari degli adenomi e carcinomi follicolari**

#### ***Mutazioni dei geni RAS, Gsa/Gsp e del recettore del TSH***

La specificità delle lesioni genetiche finora riscontrate suggerisce origini indipendenti del carcinoma papillare e del carcinoma follicolare; esistono però alcune chiare evidenze genetiche e numerose evidenze cliniche a supporto del concetto che il carcinoma follicolare rappresenti la progressione dell'adenoma follicolare.

L'adenoma presenta mutazioni nei geni RAS, Gsa/Gsp e nel recettore del TSH e perdite di eterozigosi sui cromosomi 10q e 19p13. Fra tutti questi eventi, quelli che coinvolgono i geni RAS rivestono una certa importanza nella progressione tumorale. Infatti, le mutazioni nei geni RAS sebbene riscontrate con bassa frequenza nel carcinoma papillare, sono comunemente rilevate nell'adenoma e nel carcinoma follicolare.

Gli oncogeni RAS includono HRAS, KRAS e NRAS che sintetizzano un gruppo di proteine di 21 KDa importanti nella tumorigenesi e progressione di molti tumori umani. Da un punto di vista biochimico esistono due stati funzionali distinti per le proteine RAS, uno inattivo in cui la proteina è legata al GDP ed uno attivo in cui la proteina esibisce attività GTPasica promuovendo la trasduzione del segnale responsabile dell'attivazione delle chinasi MAP. Le mutazioni nei codoni 12/13 e 61

di uno dei tre membri RAS, riscontrate nel 18-52% dei carcinomi follicolari e nel 24-53% degli adenomi follicolari, attivano costitutivamente l'attività GTPasica con conseguente deregolazione della crescita. Si è visto che l'introduzione di HRAS mutato in cellule tiroidee provoca un rapido aumento della proliferazione e l'acquisizione di un fenotipo trasformato anche se le cellule mantengono un certo grado di differenziazione, responsabile probabilmente della senescenza e blocco della crescita che si osservano dopo 20-25 replicazioni cellulari (8). La limitata deregolata potenzialità replicativa associata a differenziazione cellulare sembra ricapitolare le caratteristiche di crescita degli adenomi umani. Queste osservazioni sono ulteriormente corroborate dalle osservazioni in topi transgenici esprimenti KRAS mutato in tessuto tiroideo: gli animali mostrano lo sviluppo di noduli benigni tiroidei e di adenomi follicolari; ma altri eventi devono intervenire a determinare la progressione in carcinoma follicolare. Appare quindi molto probabile che il carcinoma follicolare RAS-positivo origini da un precursore, l'adenoma follicolare benigno e che l'attivazione di un gene RAS, di per sé insufficiente a determinare una crescita maligna, possa predisporre all'acquisizione di addizionali alterazioni genetiche ed epigenetiche conferenti un completo fenotipo trasformato.

#### ***Riarrangiamento oncogenico PAX8/PPAR $\gamma$***

Recentemente è stata dimostrata la presenza del gene di fusione PAX8/PPAR $\gamma$  in adenomi e carcinomi follicolari. Tale alterazione genetica si crea come prodotto della traslocazione t(2;3)(q12-13; p24-25); l'intera sequenza codificante il gene PPAR $\gamma$  (3p25), fattore trascrizionale della famiglia dei recettori nucleari ormonali è fusa con i primi sei esoni del gene PAX8 (2q13), codificante per un attivatore trascrizionale tiroide-specifico (9). I risultati finora ottenuti attestano che in media il 50% (*range* 29-78%) dei carcinomi follicolari esprime il gene PAX8/PPAR $\gamma$ . L'adenoma presenta una positività per il gene mediamente nel 17% dei casi (*range* 0-55%). La sua espressione potrebbe risultare persa o mancante in tumori più indifferenziati e più aggressivi. Solo un limitato numero di adenomi, carcinomi a cellule di Hürthle e carcinomi anaplastici, esprime il gene di fusione. PAX8/PPAR $\gamma$  risulterebbe quindi un elemento genetico limitato all'adenoma e al carcinoma follicolare (10). Studi condotti su colture cellulari hanno evidenziato che PAX8/PPAR $\gamma$  accelera il ciclo cellulare, inibisce l'apoptosi e provoca la perdita di inibizione da contatto. Questi



effetti potrebbero essere mediati, almeno in parte, dall'inibizione dell'attività del gene PPAR $\gamma$  *wild type* dovuta alla funzione esercitata da PAX8/PPAR $\gamma$  come dominante negativo.

Resta da definire se l'individuazione del PAX8/PPAR $\gamma$  possa fornire un contributo per la diagnosi, la classificazione e la prognosi.

Recenti risultati (11) mostrano che una positività immunoistochimica per PPAR $\gamma$  del carcinoma follicolare è inversamente correlata con le caratteristiche biologiche morfologiche e demografiche che si associano ad una prognosi più severa. Pazienti di sesso prevalentemente maschile, con un tumore meno differenziato e con metastasi al tempo della diagnosi, sono generalmente negativi per PPAR $\gamma$ . Inoltre, appare esistere una relazione inversa tra intensità di colorazione per PPAR $\gamma$ , grado di differenziamento e rischio di metastasi. Il riscontro di una eterogeneità di colorazione associata a caratteristiche intermedie di differenziazione conforta tale ipotesi.

Per la bassissima positività delle cellule follicolari tiroidee per PPAR $\gamma$  *wild type*, la perdita di colorazione può essere infatti imputata alla perdita del gene PAX8/PPAR $\gamma$ , che generalmente si associa anche alla perdita di geni specifici del differenziamento tiroideo, anche PAX8-responsivi come TPO, NIS e TG. Secondo un'ipotesi non ancora dimostrata, la perdita del riarrangiamento PAX8/PPAR $\gamma$  potrebbe inoltre essere correlata con la negatività immunoistochimica frequentemente osservata nel carcinoma anaplastico e, almeno parzialmente, con la sua caratteristica mancanza di differenziamento.

E' di notevole interesse l'osservazione di una mutua esclusione della presenza di oncogeni RAS e PAX8-PPAR $\gamma$  in tumori follicolari, come a sostenere l'ipotesi che esistono sottotipi molecolari distinti (12).

Uno studio eseguito valutando l'espressione di 17.000 geni, diretto a comparare carcinomi follicolari positivi e negativi per PAX8-PPAR $\gamma$ , ha evidenziato uniformità e peculiarità di espressione genica nei sottogruppi di tumori positivi e negativi (13). L'analisi statistica ha evidenziato un *pattern* di 93 geni in grado di discriminare carcinomi follicolari con o senza traslocazione e che non presentavano differenze morfologiche. Dai risultati ottenuti si è anche estrapolato che non sono i geni tiroide-specifici (TG, TPO, TSH-R, o NIS) a mostrare significative differenze d'espressione, ma alcuni geni correlati al metabolismo, alla tumorigenesi e all'angiogenesi. Fra questi ANGPTL4, codificante per un fattore simile ad Angiopoiatina-2, Aquaporin 7 e FGD3, quest'ultimo codificante per una proteina GEF in grado di attivare la GTPasi RHO, che regola i contatti cellula-cellula, svolgendo un ruolo di rilievo nei

meccanismi alla base della trasformazione tumorale. Il concetto che carcinomi follicolari positivi per la traslocazione si distinguono molecolarmente da quelli senza traslocazione è anche sostenuto nello studio condotto da Liu et al. (14) che evidenzia un'associazione del PAX8/PPAR $\gamma$  con un alto numero di geni, alcuni dei quali riscontrati anche nello studio di Lacroix et al. (13): ACAA1, PPARG, FBP1, ABCC3 e ATP10B accomunati dal possedere nel promotore una putativa sequenza di legame (PPRE) per l'attivatore trascrizionale PPAR $\gamma$ .

### **3.3 Alterazioni molecolari della variante oncocitica del carcinoma follicolare o carcinoma a cellule di Hürthle**

Il carcinoma a cellule di Hürthle (CCH) costituisce una variante del carcinoma follicolare e quindi viene classificato in base agli stessi criteri (carcinoma minimamente invasivo e carcinoma invasivo), ma si caratterizza per la prevalenza (>75%) di cellule oncocitiche. Questa variante si associa variabilmente alla traslocazione PAX8/PPAR $\gamma$  e a mutazioni RAS; sono state altresì riscontrate mutazioni in geni mitocondriali (15).

### **3.4 Alterazioni molecolari del carcinoma tiroideo poco differenziato (carcinoma insulare)**

Può originare da un tumore ben differenziato o sorgere *ex novo*. Non esistono marcatori immunoistochimici specifici. Uno studio non ha evidenziato in questi tumori espressione di p53 ed un altro ha dimostrato che il 38% dei carcinomi insulari presenta mutazione del gene p53 ed espressione ad alti livelli, specialmente nelle aree con un *pattern* di crescita di tipo insulare. Vi sono evidenze che attestano una negatività di questi tumori per BRAF e RET/PTC ed una possibile positività per mutazioni RAS (15).

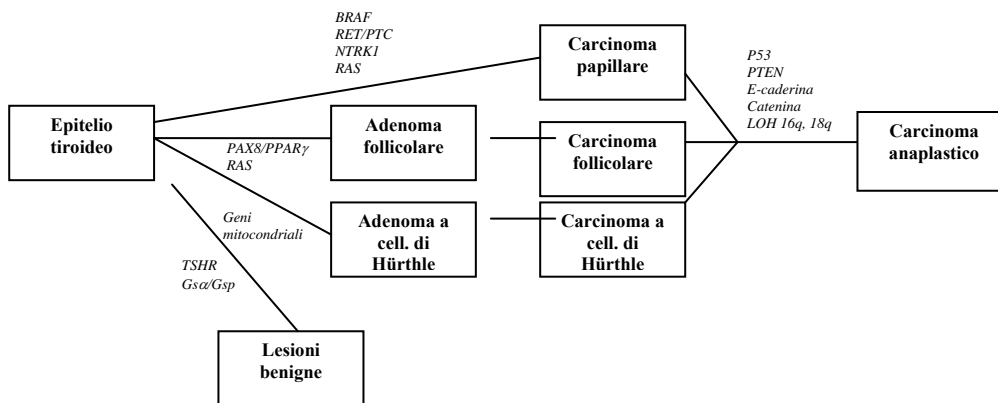
### **3.5 Alterazioni molecolari del carcinoma tiroideo anaplastico**

Le colorazioni immunoistochimiche possono aiutare a riconoscere questo tumore, anche se in alcuni casi risultano aspecifiche; a volte, si è osservata positività per citocheratine. La maggior parte di questi tumori perde l'espressione di geni tiroide-specifici come TG e TTF1. Numerosi studi hanno evidenziato che il carcinoma anaplastico può risultare positivo per mutazioni riscontrate in tumori ben differenziati. Infatti, in diversi sottogruppi di carcinomi anaplastici sono stati riscontrati oncogeni RET/PTC o mutazioni di RAS e BRAF, in particolare nel 20% dei carcinomi anaplastici (16). Questi dati insieme ad altri epidemiologici e molecolari suggeriscono che il tumore indifferenziato possa derivare da un preesistente tumore ben differenziato. Ciò può risultare utile nella diagnosi differenziale tra carcinoma anaplastico ed altro tipo di carcinoma o sarcoma.

Gli eventi molecolari responsabili del dedifferenziamento non sono ancora del tutto conosciuti. Tuttavia, è noto che carcinomi anaplastici contemporanei a carcinomi ben differenziati, pur presentando le alterazioni del tumore ben differenziato, presentano un'elevata incidenza di mutazioni in geni oncosoppressori; sono coinvolti geni come p53, PTEN e altri situati in loci sul 16q e 18q (17-19).

Recenti risultati ottenuti su colture cellulari evidenziano che la perdita dell'inibizione da contatto di cellule altamente maligne di carcinoma anaplastico potrebbe essere messa in relazione con l'osservata riduzione dell'espressione sulla membrana cellulare del complesso E-caderina/beta-catenina, ritenuta compromettere l'adesione cellula-cellula e la polarità della cellula epiteliale. Una riduzione dei livelli di E-caderina comporterebbe inoltre una perdita dell'*up-regulation* dell'espressione di p27<sup>kip</sup> necessaria per la regolazione negativa della crescita cellulare (20). Infatti, p27<sup>kip</sup> è in grado di legarsi e conseguentemente di inibire l'attività chinasi dei complessi ciclina/CDK attivi nella fase G<sub>1</sub>, quali i complessi ciclina E/CDK2 e ciclina D/CDK4/6. In questo contesto è interessante riportare l'osservazione che in carcinomi differenziati la diminuita espressione o perdita di E-caderina si associa clinicamente ad una prognosi più sfavorevole (21). È stata dimostrata la frequente perdita di espressione nel carcinoma anaplastico della beta-catenina e della gamma-catenina (22).

### **Modello ipotetico di sviluppo e progressione delle neoplasie follicolari tiroidee**



### 3.6 Marcatori di malignità

Una problematica ancora irrisolta è la diagnosi differenziale dell'adenoma e del carcinoma follicolare a partire da preparati citologici di ago-biopsie. Negli ultimi anni, grazie all'utilizzo di marcatori in grado di segnalare il grado di differenziamento cellulare e/o di eterogeneità e aggressività biologica delle lesioni si è assistito ad un'evoluzione positiva, pur non giungendo ad una completa soluzione del problema. Nell'ambito delle modificazioni fenotipiche riguardanti le cellule follicolari, particolare interesse ha suscitato la galectina-3, proteina coinvolta nella regolazione dell'espressione genica, del ciclo cellulare e delle interazioni eterotipiche tra cellule e matrice extracellulare. L'espressione di questa molecola a funzione lectinica appare limitata ai tireociti che hanno subito una trasformazione maligna. Studi retrospettivi *in vitro* condotti mediante RT-PCR ed *in vivo* attraverso analisi immunoisto-citochimiche, hanno messo in evidenza il valore predittivo di malignità dell'espressione di galectina-3. In uno studio multicentrico, l'espressione di galectina-3 è stata valutata su oltre 1000 lesioni nodulari tiroidee, utilizzando un approccio immunoisto-citochimico.

L'analisi statistica ha dimostrato una sensibilità del 99%, specificità del 98%, valore predittivo positivo del 92% ed accuratezza diagnostica prossima al 99% (23). Altre molecole tra le quali HBME-1, proteina che individua un epitopo di superficie cellulare sconosciuto espresso nei mesoteliomi e nella maggioranza dei carcinomi tiroidei, sono potenzialmente utilizzabili come indicatori di malignità. Inoltre, si è

visto che l'utilizzo sequenziale di marcatori singoli, come galectina-3 e HBME-1 su lesioni non oncocitiche, e galectina-3 e CK19 su lesioni oncocitiche incrementa la sensibilità e specificità diagnostica (24). Una accuratezza diagnostica ancora superiore può essere ottenuta valutando un pannello di marcatori quali TPO, CD44, FN1, hTERT, ciclina D1 e p27<sup>Kip</sup>.

### 3.7 Nuovi approcci di studio della patogenesi tumorale tiroidea

Lo studio dell'espressione genica totale con l'approccio del *microarray* costituisce uno strumento promettente per una classificazione molecolare dei tumori e per la comprensione dei *pathway* molecolari e della loro biologia. Da un punto di vista clinico, l'obiettivo di questi studi è l'individuazione di classificatori molecolari polifattoriali o pannelli di marcatori significativi all'analisi multivariata, in grado di aumentare l'accuratezza diagnostica, prognostica ed utili per il monitoraggio terapeutico. Tuttavia, occorre precisare che, essendo l'introduzione di queste tecnologie molto recente, i risultati finora ottenuti non sono ancora stati riprodotti e validati; perciò, devono essere considerati con cautela. I problemi più rilevanti sono ascrivibili all'eterogeneità delle casistiche, alle diverse piattaforme tecnologiche utilizzate e all'approccio statistico e bioinformatico, cruciale per l'interpretazione dei risultati. In generale, si è dimostrato abbastanza chiaramente che l'espressione genica di un tumore riflette la sua morfologia.

Purtroppo, per i tumori solidi non è sempre stato possibile riscontrare una correlazione tra tipo di espressione genica e alterazione molecolare, ad eccezione dei sarcomi con mutazioni in KIT o traslocazioni caratteristiche, dei melanomi con mutazioni in BRAF, del tumore della mammella con aumentata espressione di ERBB2 o mutazioni del gene p53, del tumore della mammella di tipo ereditario e dei tumori dell'ovaio. Recentemente, si è estrapolato il classificatore molecolare di KRAS2 nell'adenocarcinoma polmonare.

La tecnologia del *microarray* è stata utilizzata negli ultimi anni con l'obiettivo di una miglior classificazione dei tumori follicolari tiroidei e di una comprensione della loro patogenesi e biologia. I principali obiettivi degli studi finora eseguiti sono stati l'individuazione dei geni responsabili dell'iniziazione e della progressione dell'adenoma follicolare e del carcinoma follicolare e della diversificazione del

potenziale invasivo del carcinoma follicolare. A scopo clinico-applicativo, si è mirato all'extrapolazione di un classificatore molecolare costituito da un numero, il più limitato possibile, di marcatori per la stratificazione biologica dei tumori follicolari. Giordano et al. (25) hanno dimostrato che l'espressione genica di 51 carcinomi papillari è strettamente associata al tipo di alterazione genica osservata: RET/PTC, RAS o BRAF. Questi oncogeni, pur perturbando effettori comuni del *pathway* della chinasi MAP, sono anche individualmente responsabili dell'attivazione di *pathway* alternativi conferenti oltre a specificità genetiche anche specificità fenotipiche e biologiche. Molti geni differenzialmente espressi sono coinvolti nella trasduzione del segnale, altri nella tumorigenesi tiroidea o nella risposta immunitaria. Il gene risultato più differenzialmente espresso in associazione con BRAF mutato è TM7SF4, che codifica una proteina transmembrana specifica per cellule dendritiche e che potrebbe avere un ruolo nella risposta immunitaria anti-tumore. I geni coinvolti nella risposta immunitaria, con un'espressione associata al tipo di alterazione, sono: CLECSF2, STAT1 e LY75. Anche i geni VAV3, ERBB3, MET, DAPP1 e DUSP6, con importante ruolo in processi di trasduzione dei segnali biochimici, mostrano *pattern* di espressione associati al tipo di alterazione oncogenica.

Cerutti et al. (26) applicando la tecnica SAGE (*Serial Analysis of Gene Expression*) combinata con RT-PCR quantitativa hanno confrontato il profilo d'espressione genica dell'adenoma follicolare e del carcinoma follicolare. Lo studio ha evidenziato un'espressione differenziale di quattro geni (DDIT3, ARG2, ITM1 e C1orf24) tra le classi adenoma follicolare e carcinoma follicolare ed una accuratezza di predittività pari a 0.83. Il gene DDIT3 codifica per un fattore trascrizionale indotto nella risposta allo stress cellulare, il quale inibisce la proliferazione cellulare e promuove il riparo e/o l'apoptosi. L'analisi immunohistochimica ha mostrato che la proteina DDIT3 è espressa nel 82,5% dei carcinomi follicolari, nelle cellule follicolari del tumore. ITM1 codifica per una proteina di membrana con funzioni ancora sconosciute. ARG2 è una proteina con funzioni nel metabolismo dell'ossido nitrico e delle poliammine. C1orf24 è stato descritto come putativo *marker* per il tumore renale. L'analisi condotta con la tecnologia del *microarray* su 17.000 geni dal gruppo di Lacroix (13), relativamente alla definizione dei *pattern* di espressione genica differenziale in tessuti normali e tumorali di tipo follicolare, evidenzia geni deregolati nei tumori, come SELE, CRABP1, gelsolina, DCN e PPAR $\gamma$ .

Un altro studio, condotto utilizzando la stessa tecnologia e finalizzato alla stratificazione molecolare dell'adenoma follicolare, del carcinoma scarsamente ed ampiamente invasivo, ha evidenziato che il carcinoma scarsamente invasivo è molecolarmente più simile all'adenoma, rappresentando un *continuum* tra l'adenoma ed il carcinoma ampiamente invasivo (27). Barden et al. (28) studiando l'espressione genica globale di 17 tumori follicolari, indicano 105 geni espressi differenzialmente nell'adenoma follicolare e nel carcinoma follicolare, fra cui anche DDTI3. Mazzanti et al. (29), basandosi su studi di espressione genica globale su 10.000 geni, individuano come potenzialmente discriminanti 11 geni ed elaborano due classificatori, uno costituito da sei geni e l'altro da dieci, in grado entrambi di discriminare fra lesioni benigne e maligne. Degli 11 geni, 5 (KIT, CDH1, LSM7, SYNGR2 e C11orf8) risultano noti e 6 non caratterizzati funzionalmente (C21orf4, Hs.24183, FAM13A1, C11orf8, KIAA1128, IMPACT e Hs.296031). Sempre in questa direzione, uno studio effettuato da Weber et al. (30) mostra la possibilità di differenziare in modo accurato neoplasie follicolari benigne e maligne con l'analisi dell'espressione quantitativa di tre geni: ciclina D2, PCSK2 e PLAB. L'analisi dell'espressione di questi tre geni permetterebbe di discriminare l'adenoma dal carcinoma con una sensibilità del 100%, specificità del 94,7% ed accuratezza del 96,7%.

## **Bibliografia**

1. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(2):245-62. *Review*
2. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(11):5399-404
3. Arighi E, Borrello MG, Sariola H. RET tyrosine kinase signaling in development and cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2005; 16(4-5):441-67. *Review*
4. Bounacer A, Wicker R, Caillou B, Cailleux AF, Sarasin A, Schlumberger M, Suarez HG. High prevalence of activating ret

proto-oncogene rearrangements, in thyroid tumors from patients who had received external radiation. *Oncogene* 1997;15(11):1263-73

5. Basolo F, Giannini R, Monaco C, Melillo RM, Carlomagno F, Pancrazi M, Salvatore G, Chiappetta G, Pacini F, Elisei R, Miccoli P, Pinchera A, Fusco A, Santoro M. Potent mitogenicity of the RET/PTC3 oncogene correlates with its prevalence in tall-cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Am J Pathol* 2002; 160(1):247-54
6. Sugg SL, Ezzat S, Rosen IB, Freeman JL, Asa SL. Distinct multiple RET/PTC gene rearrangements in multifocal papillary thyroid neoplasia. *J Clin Endocr Metab* 1998;83:4116-4122
7. Greco A, Roccato E, Pierotti MA. TRK oncogenes in papillary thyroid carcinoma. *Cancer Treat Res* 2004;122:207-19. Review
8. Bond JA, Wyllie FS, Rowson J, Radulescu A, Wynford-Thomas D. *In vitro* reconstruction of tumour initiation in a human epithelium. *Oncogene* 1994;9:281-290
9. Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, Chen CJ, Mueller E, Spiegelman BM, Fletcher JA. PAX8-PPAR gamma1 fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science* 2000;289(5483):1357-60. Erratum in: *Science* 2000;289(5484):1474
10. Nikiforova MN, Biddinger PW, Caudill CM, Kroll TG, Nikiforov YE. PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: RT-PCR and immunohistochemical analyses. *Am J Surg Pathol* 2002;26(8):1016-23
11. Sahin M, Allard BL, Yates M, Powell JG, Wang XL, Hay ID, Zhao Y, Goellner JR, Sebo TJ, Grebe SK, Eberhardt NL, McIver B. PPARgamma staining as a surrogate for PAX8/PPAR gamma fusion oncogene expression in follicular neoplasms: clinicopathological correlation and histopathological diagnostic value. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):463-8
12. Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW, II, Tallini G, Kroll TG & Nikiforov YE. RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(5):2318-2326
  
13. Lacroix L, Lazar V, Michiels S, Ripoche H, Dessen P, Talbot M, Caillou B, Levillain JP, Schlumberger M, Bidart JM. Follicular



thyroid tumors with the PAX8-PPAR gamma1 rearrangement display characteristic genetic alterations. *Am J Pathol* 2005; 167(1):223-31

14. Lui WO, Foukakis T, Liden J, Thoppe SR, Dwight T, Hoog A, Zedenius J, Wallin G, Reimers M, Larsson C. Expression profiling reveals a distinct transcription signature in follicular thyroid carcinomas with a PAX8-PPAR gamma fusion oncogene. *Oncogene* 2005;24:1467-1476
15. Hunt JL. Unusual thyroid tumors: a review of pathologic and molecular diagnosis. *Expert Rev Mol Diagn* 2005;5(5):725-34
16. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5399-404
17. Hunt JL, Tometsko M, LiVolsi VA, Swalsky P, Finkelstein SD, Barnes EL. Molecular evidence of anaplastic transformation in coexisting well-differentiated and anaplastic carcinomas of the thyroid. *Am J Surg Pathol* 2003;27:1559-1564
18. Frisk T, Foukakis T, Dwight T, Lundberg J, Hoog A, Wallin G, Eng C, Zedenius J, Larsson C. Silencing of the PTEN tumor-suppressor gene in anaplastic thyroid cancer. *Genes Chromosomes Cancer* 2002;35:74-80
19. Kadota M, Tamaki Y, Sekimoto M, Fujiwara Y, Aritake N, Hasegawa S, Kobayashi T, Ikeda T, Horii A, Monden M. Loss of heterozygosity on chromosome 16p and 18q in anaplastic thyroid carcinoma. *Oncol Res* 2003;10:35-38
20. Motti ML, Califano D, Baldassarre G, Celetti A, Merolla F, Forzati F, Napolitano M, Tavernise B, Fusco A, Viglietto G. Reduced E-cadherin expression contributes to the loss of p27kip1-mediated mechanism of contact inhibition in thyroid anaplastic carcinomas. *Carcinogenesis* 2005;26(6):1021-34
21. von Wasielewski R, Rhein A, Werner M, Scheumann GF, Dralle H, Potter E, Brabant G, Georgii A. Immunohistochemical detection of E-cadherin in differentiated thyroid carcinomas correlates with clinical outcome. *Cancer Res* 1997;57:2501-2507
22. Cerrato A, Fulciniti F, Avallone A, Benincasa G, Palombini L, Grieco M. Beta- and gamma-catenin expression in thyroid

carcinomas. *J Pathol* 1998;185:267-272

23. Bartolazzi A, Gasbarri A, Papotti M, Bussolati G, Lucante T, Khan A, Inohara H, Marandino F, Orlandi F, Nardi F, Vecchione A, Tecce R, Larsson O. Thyroid Cancer Study Group. Application of an immunodiagnostic method for improving preoperative diagnosis of nodular thyroid lesions. *Lancet* 2001; 357(9269):1644-50
24. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, Orlandi F, Papotti M. Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(2):305-17
25. Giordano TJ, Kuick R, Thomas DG, Misek DE, Vinco M, Sanders D, Zhu Z, Ciampi R, Roh M, Shedden K, Gauger P, Doherty G, Thompson NW, Hanash S, Koenig RJ, Nikiforov YE. Molecular classification of papillary thyroid carcinoma: distinct BRAF, RAS, and RET/PTC mutation-specific gene expression profiles discovered by DNA microarray analysis. *Oncogene* 2005;24(44):6646-56
26. Cerutti JM, Delcelo R, Amadei MJ, Nakabashi C, Maciel RM, Peterson B, Shoemaker J, Riggins GJ. A preoperative diagnostic test that distinguishes benign from malignant thyroid carcinoma based on gene expression. *J Clin Invest* 2004;113(8):1234-42
27. Lubitz CC, Gallagher LA, Finley DJ, Zhu B, Fahey TJ 3rd. Molecular analysis of minimally invasive follicular carcinomas by gene profiling. *Surgery* 2005;138(6):1042-8
28. Barden CB, Shister KW, Zhu B, Guiter G, Greenblatt DY, Zeiger MA, Fahey TJ 3rd. Classification of follicular thyroid tumors by molecular signature: results of gene profiling. *Clin Cancer Res* 2003;9(5):1792-800
29. Mazzanti C, Zeiger MA, Costouros NG, Umbricht C, Westra WH, Smith D, Somervell H, Bevilacqua G, Alexander HR, Libutti SK. Using gene expression profiling to differentiate benign versus malignant thyroid tumors. *Cancer Res* 2004;64(8):2898-90
30. Weber F, Shen L, Aldred MA, Morrison CD, Frilling A, Saji M, Schuppert F, Broelsch CE, Ringel MD, Eng C. Genetic classification of benign and malignant thyroid follicular neoplasia based on a three-gene combination. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(5):2512-21

#### 4.0 DIAGNOSI DEL CARCINOMA TIROIDEO

I noduli tiroidei sono frequenti. Nei paesi dove la carenza alimentare di iodio è stata corretta, come negli Stati Uniti, noduli tiroidei clinicamente manifesti sono presenti nel 4-7% della popolazione generale (1). La loro frequenza è nettamente superiore nei paesi con carenza iodica responsabile di endemia gozzigena (2). La frequenza di lesioni nodulari tiroidee non manifeste clinicamente e rilevabili solo ecograficamente è superiore al 50% nelle donne di età superiore a 60 anni. Analogamente, nelle casistiche autoptiche, l'incidenza di noduli tiroidei in ghiandole apparentemente normali raggiunge e talora supera il 50% (3,4).

Il carcinoma tiroideo si manifesta generalmente come patologia nodulare tiroidea e quindi la diagnostica del nodulo tiroideo è di fondamentale importanza per selezionare la patologia tiroidea benigna da quella maligna.

Tuttavia, va segnalato che la maggior parte dei noduli tiroidei sono benigni; infatti, è noto che la percentuale di carcinoma nei noduli palpabili è del 4% e sale all'8% se si considerano le varie casistiche chirurgiche (3).

In un paese come l'Italia, dove persiste una lieve o moderata carenza iodica, il trattamento chirurgico di tutti i noduli tiroidei, senza alcuna selezione, porterebbe ad operare centinaia di migliaia o più di pazienti. Si può ben immaginare quali sarebbero le conseguenze socio-sanitarie di un simile comportamento: complicanze chirurgiche in un numero significativo di pazienti ed un costo finanziario non sostenibile. Pertanto, tenendo conto che la mortalità legata al cancro della tiroide è molto bassa e che solo una piccola frazione dei noduli tiroidei sono maligni, è assolutamente necessario limitare gli interventi chirurgici attraverso una rigorosa selezione pre-chirurgica.

Un'importanza fondamentale nella patologia nodulare tiroidea riveste quindi, la distinzione tra noduli maligni e benigni. Attualmente, l'esame citologico mediante agoaspirazione con ago sottile, è in grado di risolvere in gran parte questo problema. Ove eseguito correttamente e interpretato da un citologo esperto, questo esame permette la diagnosi di natura dei noduli tiroidei con un elevato grado di sensibilità e specificità, tanto che l'introduzione dell'esame citologico nella pratica clinica ha permesso di ridurre drasticamente il numero degli interventi chirurgici.

L'esame citologico permette inoltre di programmare il tipo di intervento più adeguato nei casi che richiedono l'intervento chirurgico.

#### **4.1 Natura dei noduli**

I noduli tiroidei sono l'espressione clinica di numerose patologie tiroidee. Possono essere unici o multipli, in una ghiandola per altri versi normale o ingrandita. In un gozzo multinodulare, uno dei noduli può risultare clinicamente prominente in termini di accrescimento, di dimensioni e di caratteristiche funzionali. Le tumefazioni non tumorali che simulano un nodulo, sono frequenti in caso di iperplasia tiroidea con o senza alterazioni involutive, di tiroidite subacuta o di tiroidite cronica autoimmune (tiroidite di Hashimoto). Pertanto, dal punto di vista clinico-patologico i noduli tiroidei possono essere classificati in noduli benigni, maligni e micronoduli.

I noduli tiroidei non tumorali sono espressione di patologie diverse:

- le aree di iperplasia tiroidea spontanea o secondaria a tiroidectomia parziale, spesso associate a vario grado di alterazioni involutive;
- le rare emi-agenesie tiroidee, che possono manifestarsi come una iperplasia del lobo, simulante un nodulo tiroideo;
- i noduli formati da infiltrati linfocitari della tiroidite cronica autoimmune nella sua variante nodulare;
- i noduli osservabili nelle fasi iniziali della tiroidite subacuta, che in realtà sono granulomi legati al processo infiammatorio.

#### ***Noduli benigni e noduli maligni***

La scintigrafia tiroidea permette di distinguere i noduli funzionanti, detti *caldi*, che concentrano il tracciante radioattivo e i noduli non funzionanti, detti *freddi*, che non hanno la capacità di concentrare il tracciante o la hanno solo in misura ridotta rispetto al tessuto tiroideo normale:

- a seconda dell'origine geografica del paziente, i noduli *caldi* rappresentano fino al 20% dei noduli tiroidei: la loro frequenza è maggiore nelle regioni dove persiste una carenza iodica, sono 3-4 volte più frequenti nelle femmine ed oltre i 40 anni. Con rarissime eccezioni, sono benigni;
- i noduli *freddi* sono i più frequenti, rappresentando circa l'80% dei noduli tiroidei. L'ecografia tiroidea permette di distinguere tre tipi di noduli: noduli puramente liquidi, cistici, solidi e misti (con

componente solida e liquida); i noduli cistici (fino al 15%) sono prevalentemente benigni; invece, è tra i noduli solidi o misti che si ritrova la maggior parte dei noduli maligni, in una proporzione di circa il 10%.

Tenendo conto che, tranne rarissime eccezioni, peraltro non sempre ben documentate, praticamente non si riscontrano noduli maligni tra i noduli *caldi* e tra i noduli *freddi* cistici, risulta che la proporzione di noduli maligni nell'ambito di tutti i noduli tiroidei è all'incirca del 5%.

Più di tre quarti dei noduli maligni sono cancro differenziati della tiroide, a partenza dalle cellule follicolari (carcinoma papillare o follicolare), nei quali la prognosi è generalmente favorevole. Gli altri tipi di cancro, nettamente meno frequenti, sono rappresentati da:

- carcinomi anaplastici, 5-15% di tutti i cancro della tiroide; si manifestano in soggetti anziani e hanno una prognosi infausta a breve termine;
- carcinomi midollari della tiroide (CMT), derivano dalle cellule parafollicolari (cellule C) deputate alla produzione di calcitonina (CT) e rappresentano dal 5% all'8% di tutti i cancro tiroidei. Il 20-30% dei CMT sono di origine ereditaria a trasmissione autosomica dominante;
- linfomi primitivi della tiroide, ancora più rari; si sviluppano in genere nelle donne anziane spesso con precedente storia di tiroidite autoimmune.

Altri tipi di tumori sono eccezionali.

### ***Micronoduli***

I micronoduli sono noduli di dimensioni < 1 cm. In ragione dell'uso sempre più esteso dell'esame ecografico della tiroide, la loro scoperta è sempre più frequente.

Nella maggior parte dei casi, questi noduli non hanno significato clinico e, in assenza di altri segni di sospetto di malignità, non necessitano di alcun trattamento. Un *follow-up* clinico ed ecografico rappresentano la strategia più ragionevole.

## **4.2 Diagnostica del nodulo tiroideo clinicamente manifesto**

Nell'ambito della patologia tiroidea nodulare, lo scopo del percorso diagnostico è quello di selezionare i noduli tiroidei sospetti per

carcinoma, da quelli benigni. Il percorso diagnostico include l'identificazione dei fattori di rischio, quali:

- Et : < 20 o > 60 anni
- Sesso: maschi > femmine
- Irradiazione su testa e/o collo
- Familiarit  per carcinoma midollare
- Familiarit  per carcinoma papillare
- Nodulo singolo
- Rapido accrescimento del nodulo
- Crescita sotto terapia soppressiva con LT4 (*L-tiroxina*)
- Fissit , consistenza dura
- Linfadenopatia

e l'identificazione degli esami ematochimici e strumentali pi  appropriati:

<b>ESAMI EMATOCHIMICI</b>	
<i>Essenziali</i>	TSH, FT4, FT3, Calcitonina
<i>Utili</i>	Ab-TPO, Ab-Tg
<i>Inutili</i>	Tg

### ***Anamnesi personale***

La storia di una precedente irradiazione esterna sulla regione della testa e del collo durante l'infanzia   l'unico elemento eziologico accertato che predispone allo sviluppo di un carcinoma tiroideo papillare. Tutti i noduli comparsi in un soggetto irradiato in precedenza devono essere considerati sospetti di malignit  (5).

Una storia familiare di carcinoma midollare della tiroide deve far sospettare la presenza di un carcinoma dello stesso tipo: in questo caso, l'ipotesi di un carcinoma midollare potr  essere facilmente verificata mediante il semplice dosaggio della calcitonina circolante.

I noduli tiroidei sono pi  facilmente maligni nei soggetti maschi in quelli oltre i 60 anni, nei bambini e negli adolescenti. I noduli *freddi* maligni sono dieci volte pi  frequenti nei bambini rispetto agli adulti senza una storia antecedente di irradiazione esterna.

Il fatto che il nodulo tiroideo sia unico o faccia parte di un gozzo multinodulare non cambia la probabilit  della sua natura maligna.

Viceversa, è sospetto di malignità quando il suo diametro aumenta progressivamente, specialmente durante terapia con L-tiroxina e quando è associato a sintomi di compressione, quali disfonia o disfagia.

Le malattie tiroidee associate devono essere attentamente studiate, poiché costituiscono un parametro importante per valutare il rischio di cancro. Nel caso della tiroidite di Hashimoto, i noduli di piccole dimensioni e gli pseudo-noduli legati al processo autoimmune sono frequenti. L'ecografia ricopre un ruolo decisivo nella diagnosi differenziale. Il tasso di malignità non è aumentato. Tuttavia, deve essere tenuto presente che la tiroidite autoimmune può precedere lo sviluppo di un linfoma della tiroide. Al contrario, un rischio elevato di cancro è presente nei noduli *freddi* associati al morbo di Basedow (6).

### ***Esame clinico***

La palpazione fornisce elementi sul numero, le dimensioni e la consistenza dei noduli, nonché sulle caratteristiche della ghiandola tiroidea; permette di esplorare la presenza di adenopatie cervicali, frequenti nel caso di neoplasie papillari, specialmente nel bambino.

Gli argomenti clinici di sospetto di un cancro sono rappresentati dalla presenza di adenopatie palpabili, dalla durezza e dall'irregolarità del nodulo, dalla sua fissità ai tessuti vicini e dalla paralisi di una corda vocale. Tuttavia, nessuno di questi elementi è patognomonico di malignità. In uno studio in cui sono stati correlati i segni clinici di sospetto con l'istologia del nodulo, un nodulo benigno è stato riscontrato nel 29% dei pazienti con adenopatia cervicale, nel 50% dei noduli duri alla palpazione, nel 29% dei pazienti con un nodulo fisso e nel 17% dei pazienti con paralisi di una corda vocale (7).

L'esame fisico generale ricerca la presenza di segni di ipo- o di ipertiroidismo e di eventuali contro-indicazioni all'intervento chirurgico.

### ***Esami di laboratorio***

Il dosaggio del TSH e degli ormoni tiroidei non permette di differenziare un nodulo benigno da uno maligno, ma riflette lo stato funzionale della tiroide. Un tasso di TSH basso o non dosabile suggerisce che il nodulo è iperfunzionante. Si tenga presente che una situazione di ipotiroidismo può essere associata a tiroidite di Hashimoto.

Il dosaggio degli auto-anticorpi anti-tiroide (anti-tireoglobulina e anti-tireoperossidasi) è consigliato al momento della prima valutazione del paziente allo scopo di identificare la presenza di una tiroidite autoimmune. Va tenuto presente che la classica tiroidite di Hashimoto

(Struma Linfocitario) con titoli elevati di anticorpi, raramente è associata al carcinoma della tiroide, mentre il carcinoma papillare della tiroide, nel 20% circa dei casi, si accompagna ad infiltrati linfocitari focali od anche diffusi, con titoli variabili di anticorpi.

Il dosaggio della tireoglobulina (Tg) circolante, le cui concentrazioni sono spesso elevate in presenza di uno o più noduli, non fornisce alcuna informazione diagnostica sulla natura benigna o maligna del nodulo. L'utilità del dosaggio della Tg nel carcinoma della tiroide è limitata al paziente già operato.

Al contrario, in base a documentati studi prospettici (8-12), il dosaggio sistematico della calcitonina (CT) circolante nei pazienti affetti da nodulo tiroideo permette la diagnosi pre-operatoria di CMT con un'accuratezza superiore all'esame citologico e senza incorrere in risultati falsamente positivi. Di conseguenza, quest'esame è fortemente consigliato al momento della valutazione iniziale dei noduli tiroidei.

#### **4.3 Diagnostica per immagini**

La scintigrafia tiroidea utilizza comunemente il Tecnezio-99m come tracciante; una scansione planare proiezione anteriore è in genere sufficiente. Lo iodio radioattivo è attualmente utilizzato solo in casi particolari. La scintigrafia è in genere inutile nel caso di noduli < 1 cm (che non sarebbero visualizzati) o nei noduli ecograficamente cistici. La scintigrafia valuta l'attività funzionale della ghiandola e dei noduli, permettendo di differenziare i noduli *freddi* (poco o affatto captanti) dai noduli *caldi* (ipercaptanti), per lo più benigni.

La scintigrafia con Tecnezio-99m o con lo iodio radioattivo non fornisce alcuna informazione sulla natura maligna o benigna del nodulo, in caso di nodulo ipocaptante. Gli altri traccianti radioattivi quali il Tallio-201 o il MIBI (*2-methoxy isobutyl isonitrile*) non hanno trovato un'applicazione routinaria nella diagnostica dei noduli tiroidei.

L'ecografia della tiroide eseguita con una sonda da 7,5 MHz è sempre più utilizzata come primo esame diagnostico. Essa permette di distinguere, nel caso di una tiroidite, gli pseudo-noduli dai veri noduli tiroidei. Permette inoltre, una misura precisa delle dimensioni dei noduli, del loro numero esatto e le loro caratteristiche solide, cistiche o miste. La concomitanza di particolari caratteristiche ecografiche, in particolare l'ipoecogenicità del nodulo, la presenza di microcalcificazioni intranodulari, la perdita o l'interruzione della continuità dell'alone



periferico, costituiscono elementi di sospetto. Inoltre, l'ecografia permette di esaminare il parenchima tiroideo extra-nodulare e le stazioni linfonodali cervicali.

Ai fini della diagnosi differenziale dei noduli tiroidei, l'esame mediante tomografia assiale computerizzata (TAC) o risonanza magnetica nucleare (RMN) non forniscono alcun elemento diagnostico differenziale.

#### **4.4 La diagnostica medico-nucleare**

In questa sede verranno sintetizzate le principali metodiche medico-nucleari che possono essere adottate nel paziente portatore di neoplasie dell'epitelio follicolare della tiroide. Viene tralasciato l'approfondimento del significato e del ruolo della scintigrafia tiroidea con tecnezio pertechnetato nell'inquadramento della patologia nodulare, ricordando solamente che l'esame trova giustificazione quasi esclusiva nello studio delle forme che si accompagnano ad un quadro clinico od ormonale di ipertiroidismo.

La peculiarità dell'*imaging* medico-nucleare è quella di essere "funzionale", cioè espressione di un processo metabolico che viene esplorato e visualizzato scintigraficamente attraverso l'utilizzo di opportuni radiofarmaci (13). I processi dell'epitelio follicolare, che possono essere studiati, comprendono:

- captazione e ritenzione dello iodio;
- metabolismo energetico valutato attraverso la captazione di glucosio;
- attività mitocondriale, espressione di vitalità cellulare;
- presenza di recettori di membrana per la somatostatina.

##### ***Captazione e ritenzione dello iodio: scintigrafia totale corporea con radioiodio***

L'ormone tireotropo (TSH) svolge un ruolo centrale in questo processo, in quanto stimola l'espressione del trasportatore specifico necessario per la captazione dello ioduro (NIS, *Natrium Iodide Symporter*) e delle proteine necessarie per la sua organificazione (tireoperossidasi e tireoglobulina).

Pertanto, elevati livelli ematici di TSH (> 30-50  $\mu$ UI/mL) rappresentano un requisito indispensabile all'esecuzione della scintigrafia con radioiodio. Questi vengono classicamente ottenuti attraverso l'induzione di uno stato di ipotiroidismo iatrogeno (interruzione della terapia

sostitutiva con ormoni tiroidei o non adozione della stessa dopo intervento di tiroidectomia) oppure, più recentemente, attraverso la somministrazione di TSH esogeno [0.9 mg di TSH ricombinante umano (rhTSH) (Thyrogen<sup>®</sup>)] per via intramuscolare per due giorni consecutivi (14).

I radioisotopi dello iodio utilizzati per la scintigrafia sono Iodio-131, Iodio-123 e Iodio-124. Lo Iodio-131, il radioisotopo più diffusamente impiegato e per il quale esiste la più ampia esperienza clinica, rappresenta il radiofarmaco di riferimento. Alcuni Autori sostengono l'importanza di utilizzo dello Iodio-123 in virtù del suo spettro di emissione, più favorevole per la visualizzazione scintigrafica, ma, soprattutto per l'assenza dell'effetto *stunning* dimostrabile, invece, con lo Iodio-131 (15). Tale fenomeno consiste in uno stato di "ibernazione" funzionale della cellula tiroidea e sarebbe sostenuto dall'accumulo di danni sub-letali indotti dalla radiazione corpuscolata (particella  $\beta^-$ ) dello Iodio-131. L'importanza pratica di questo fenomeno consiste nel fatto che la ridotta capacità della cellula tiroidea di captare lo iodio dopo la somministrazione di attività diagnostiche di Iodio-131 (generalmente 111 GBq) si tradurrebbe in una perdita di efficacia della successiva radioterapia metabolica, condotta utilizzando elevate attività dello stesso radioisotopo. Va ricordato, comunque, che il costo elevato e la breve emivita limitano ampiamente l'impiego dello Iodio-123 nella pratica diagnostica (16). Lo Iodio-124 rappresenta un interessante radioisotopo emettitore di positroni che, pertanto, può essere utilizzato nella diagnostica PET (tomografia ad emissione di positroni) con i conseguenti vantaggi di un'elevata accuratezza e sensibilità diagnostica associata alla possibilità di eseguire importanti valutazioni dosimetriche (17). Anche in questo caso, tuttavia, l'elevato costo di produzione e la necessità di disporre di ciclotroni ad elevate energie ne penalizzano al momento la diffusione.

Nel *work-up* diagnostico del paziente portatore di neoplasie tiroidee dell'epitelio follicolare, la scintigrafia con radioiodio trova applicazione dopo tiroidectomia per valutare l'entità del parenchima tiroideo residuo e l'estensione della malattia tumorale (eventuali metastasi loco-regionali e a distanza) e nel corso del *follow-up*, per evidenziare una ripresa del processo neoplastico sospettata biochimicamente (innalzamento delle concentrazioni sieriche di tireoglobulina) o con altre metodiche di *imaging*. Negli ultimi anni viene posta in discussione, anche alla luce delle conoscenze sul fenomeno dello *stunning*, l'utilità della scintigrafia diagnostica dopo tiroidectomia e, se indicato, il paziente viene

indirizzato direttamente al trattamento ablativo con radioiodio. In questo ultimo caso può essere opportuno eseguire una valutazione preliminare dell'entità del parenchima tiroideo residuo (importante per stabilire l'attività di radioiodio da somministrare per la siderazione radio-metabolica) ricorrendo ad un test di iodio captazione con attività traccia di radioiodio (generalmente inferiori a 3 MBq).

***Metabolismo glucidico: <sup>18</sup>F-fluorodesossiglucosio (FDG) PET***

La PET con <sup>18</sup>F-FDG trova ampie applicazioni anche nell'ambito della patologia tiroidea maligna (18). Infatti, oltre a fornire accurate informazioni anatomiche relative alla sede o ai distretti di diffusione del processo tumorale, offre anche importanti indicazioni sul comportamento biologico della neoplasia. Elevata captazione di FDG, infatti, significa un metabolismo energetico aumentato, caratteristica questa che, generalmente, si associa alle neoplasie clinicamente più aggressive. La PET con <sup>18</sup>F-FDG, pertanto, rappresenta una metodica di notevole accuratezza diagnostica in tutti gli istotipi a basso grado di differenziazione, come, ad esempio, le forme papillari "a cellule alte", "a cellule colonnari" e il carcinoma insulare (19,20). In questi tumori la PET con <sup>18</sup>F-FDG è indicata non solo durante il *follow-up*, ma anche e forse soprattutto, dopo tiroidectomia allo scopo di ottenere un'accurata valutazione dell'estensione di malattia, informazione questa indispensabile per una corretta gestione clinica del paziente.

La PET con <sup>18</sup>F-FDG trova indicazione per la sua elevata accuratezza diagnostica anche nei pazienti portatori di tumori a cellule di Hürthle (21) e, più limitatamente, nei pazienti portatori di metastasi clinicamente occulte da carcinomi tiroidei differenziati (tireoglobulina sierica elevata con *imaging* tradizionale negativo). Studi recenti dimostrano che la sensibilità diagnostica della PET con <sup>18</sup>F-FDG può essere incrementata se l'esame diagnostico viene eseguito quando il paziente presenta elevati livelli di TSH circolante (ipotiroidismo iatrogeno o dopo stimolazione con rhTSH) (22). Quest'ultima osservazione è importante in quanto costituisce il presupposto per poter definire correttamente il momento più opportuno del *work-up* diagnostico in cui eseguire, ottimizzandone i risultati, la tomografia a positroni con <sup>18</sup>F-FDG.

***Vitalità cellulare ed attività mitocondriale: scintigrafia con <sup>201</sup>Tl e cationi lipofili tecneziati***

L'utilizzo della scintigrafia con Tallio-201 (radioisotopo con comportamento biologico analogo a quello del potassio) per la ricerca di metastasi da carcinoma della tiroide è stato proposto nel passato, ma oggi è praticamente abbandonato. Interessanti applicazioni possono avere i cationi lipofili marcati con radiotecnezio come il <sup>99m</sup>Tc-MIBI e il <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin, anche se la scintigrafia con questi radiofarmaci è descritta in un numero limitato di studi clinici. Questi radiofarmaci, in virtù della loro lipofilità e carica elettrica positiva, si localizzano all'interno delle cellule tumorali per diffusione attraverso le membrane plasmatiche e mitocondriali e per la differenza negativa di potenziale esistente, rispettivamente, tra l'ambiente extra-cellulare e il citoplasma e tra il citoplasma e la matrice mitocondriale ( $\Delta\Psi$  membrana plasmatica: -70/-90 mV;  $\Delta\Psi$  membrana mitocondriale: -80/-200 mV) (23). Essi rappresentano, pertanto, dei traccianti di vitalità cellulare o, più in generale, di cellularità. Sia il <sup>99m</sup>Tc-MIBI che il <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin possono essere utili per lo studio scintigrafico dei tumori tiroidei a cellule di Hürthle. La ragione biologica dell'elevata sensibilità diagnostica della scintigrafia con cationi lipofili deve essere ricercata nel fatto che il tumore oncocitario si caratterizza a livello cellulare ed ultrastrutturale come una patologia mitocondriale (24). Le cellule di Hürthle, infatti, presentano il citoplasma pressoché sostituito da un numero estremamente elevato di mitocondri rotondeggianti con creste interne ipertrofizzate. Si ritiene che l'iperplasia mitocondriale, caratteristica dei tumori oncocitari, sia una conseguenza di una ridotta produzione di ATP secondaria a deficit enzimatici connessi all'accoppiamento tra catena respiratoria e fosforilazione ossidativa (25). L'elevato numero di mitocondri associato ad un aumentato metabolismo energetico spiega, oltre all'accumulo preferenziale dei cationi lipofili in questo isotipo, anche l'elevata sensibilità diagnostica della PET con <sup>18</sup>F-FDG. Oltre che nei tumori tiroidei a cellule di Hürthle, la scintigrafia con <sup>99m</sup>Tc-MIBI o <sup>99m</sup>Tc-Tetrofosmin può avere valore diagnostico nei pazienti con neoplasie tiroidee scarsamente differenziate come alternativa alla PET con <sup>18</sup>F-FDG, quando quest'ultima non sia eseguibile o disponibile (26,27).

### ***Recettori della somatostatina: scintigrafia con analoghi della somatostatina radiomarcata***

Studi condotti su tessuti tiroidei neoplastici o su linee cellulari hanno dimostrato che le neoplasie dell'epitelio follicolare della tiroide esprimono spesso i diversi recettori per la somatostatina. Il significato funzionale di questi recettori e più in generale, del ruolo della somatostatina nel controllo della cellula tiroidea è al momento ancora oscuro. In ogni caso, diversi Autori hanno dimostrato che la scintigrafia con analoghi radiomarcata della somatostatina e, in particolare, il  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide (Octreoscan<sup>®</sup>) possiede una discreta sensibilità diagnostica (compresa tra il 70 e il 95% nelle varie esperienze) nel dimostrare la presenza di lesioni metastatiche da carcinoma tiroideo (28). Attualmente sono allo studio anche analoghi della somatostatina marcati con radiotecnecio, che presenterebbero il vantaggio di possedere un'emissione più favorevole per gli studi scintigrafici associata ad una ridotta esposizione per i pazienti. Tra i radiofarmaci proposti, interessanti caratteristiche sembra possedere il  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (29). Ad oggi il ruolo diagnostico della scintigrafia recettoriale con analoghi della somatostatina è ancora in fase di valutazione. Tuttavia, il riscontro di un'elevata captazione di questi radiofarmaci da parte di alcune neoplasie tiroidee rappresenta la premessa indispensabile per poter concepire terapie innovative con analoghi radiomarcata della somatostatina in pazienti non più responsivi al trattamento convenzionale con radioiodio.

### **4.5 Ruolo dell'ultrasonografia**

La diffusione di ecografi ad alta risoluzione e di sonde ad elevata frequenza (12-15 MHz), ha permesso di rilevare un numero sempre maggiore di nodulazioni non palpabili, anche di pochi mm di diametro (30,31,32,33).

Per esaminare in modo completo la ghiandola, l'indagine deve essere condotta con scala dei grigi e con Color-Doppler.

Le caratteristiche nodulari che vengono valutate sono: il numero, le dimensioni, la forma, l'ecogenicità, la struttura, le calcificazioni puntiformi o a guscio, l'alone, i margini ed il flusso. Inoltre, si esaminano i vari livelli linfoghiandolari regionali e si possono controllare le variazioni dimensionali nel tempo.

Il numero e le dimensioni non hanno valore predittivo: la diffusa

convinzione che la presenza di noduli multipli riduca la probabilità di neoplasia è stata contraddetta dalla recente letteratura (34).

Sono stati effettuati numerosi studi per valutare la predittività delle caratteristiche ecografiche delle nodulazioni tiroidee, ma la sensibilità, la specificità ed i valori predittivi negativi e positivi sono molto variabili (35,36,37).

I rilievi più frequentemente associati al tumore tiroideo sono: la struttura solida, il diametro antero-posteriore > diametro trasversale, la spiccata ipoecogenicità, i margini irregolari, l'assenza di alone, la presenza di fini calcificazioni e la vascolarizzazione solo o prevalentemente intranodulare. Nessuna caratteristica tuttavia, possiede alta sensibilità e alto valore predittivo positivo.

La più alta sensibilità è data dalla composizione solida, circa il 70-75%; tuttavia il valore predittivo positivo è assai basso, poiché solo il 16-27% dei noduli solidi sono maligni.

Il più alto valore predittivo positivo è dato dalle microcalcificazioni, 42-94%, ma la sensibilità è bassa, in quanto solo il 25-59% di tumori hanno calcificazioni.

L'esame con Color-Doppler si esegue con scansioni sagittali e trasversali in corrispondenza del diametro maggiore del nodulo.

Da questa analisi si ottengono 5 caratteristiche vascolari:

- assenza di vascolarizzazione;
- flusso esclusivamente perinodulare;
- flusso perinodulare  $\geq$  flusso centrale;
- flusso centrale > flusso periferico;
- flusso esclusivamente centrale.

La presenza di flusso solo o prevalentemente centrale è più frequentemente associata a neoplasia (38).

Tuttavia, la validità del Color-Doppler è controversa, in quanto nessun tipo di flusso consente di porre diagnosi o di escludere la presenza di neoplasia.

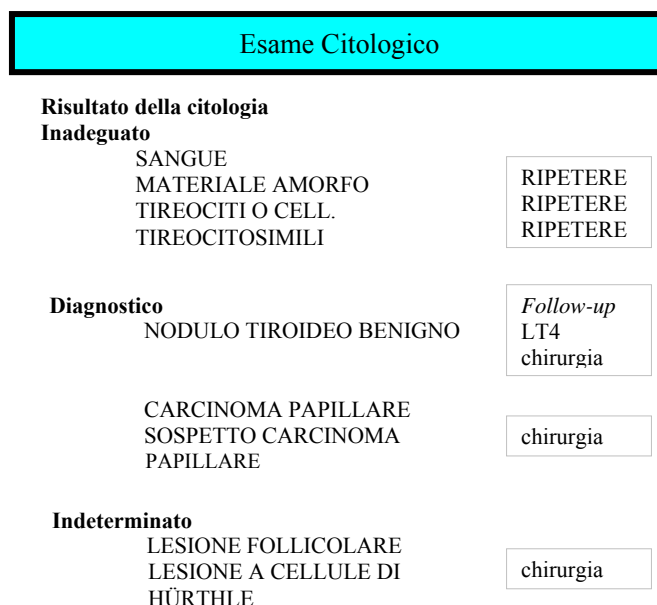
L'importanza di definire i criteri ecografici per individuare i noduli tiroidei di possibile natura neoplastica risiede nella necessità di selezionarli per un accertamento bioptico, evitando procedure invasive inutili.

#### 4.6 Esame citologico mediante aspirazione con ago sottile

I parametri precedenti forniscono indicazioni di presunzione sulla natura di un nodulo, ma solo l'esame citologico del materiale agoaspirato mediante ago sottile può fornire elementi veramente diagnostici. Infatti, la sensibilità dell'esame citologico per la diagnosi di carcinoma è del 65-99% e la specificità del 72-100% a seconda dei vari studi, con una percentuale di falsi negativi inferiore al 2%. La citologia su agoaspirato (FNA) sotto guida ecografica è il metodo di indagine pre-operatorio più diffuso, con una accuratezza globale che può raggiungere il 95%, superiore alla FNA guidata dalla sola palpazione: ciò nonostante nel 15% dei casi si ottiene un campione non diagnostico. Esistono controversie sulla gestione di questi pazienti; essi richiedono comunque la ripetizione della FNA, oppure la rivalutazione ecografica nel tempo, o ancora la resezione operatoria (39-43).

Una alternativa valida alla FNA può essere costituita dalle biopsie istologiche ecoguidate con aghi automatici 18-20 *gauge* (44,45). In ogni modo l'esame patologico rappresenta un parametro diagnostico fondamentale e guida sicuramente in maniera determinante l'atteggiamento terapeutico come indicato in Fig. 1.

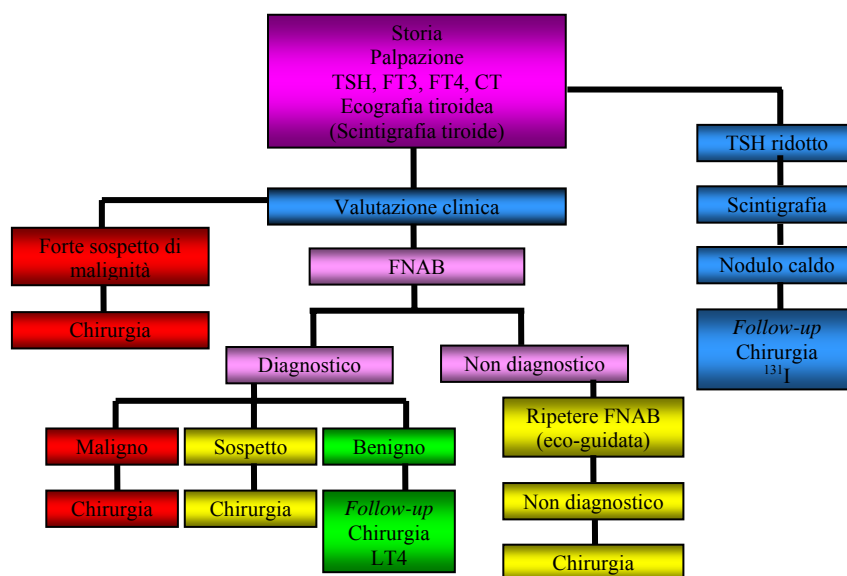
**Figura 1** Algoritmo diagnostico terapeutico in base alla citologia



#### 4.7 Protocollo diagnostico

Nella Fig. 2 è rappresentato lo schema del protocollo proposto dagli Autori in presenza di un nodulo tiroideo clinicamente manifesto.

**Figura 2** Algoritmo diagnostico terapeutico per il nodulo tiroideo



Se il valore del TSH risulta ridotto o non dosabile, l'ecografia e la scintigrafia della tiroide sono eseguiti in prima istanza. Se il nodulo è *caldo* alla scintigrafia, viene generalmente esclusa la presenza di patologia tumorale ed il successivo *iter* dipende dalla presenza di segni clinici o biochimici di tireotossicosi e dalle dimensioni del nodulo.

Se il nodulo è *freddo* e cistico, l'agoaspirazione ha utilità terapeutica (evacuazione del liquido) e diagnostica, mediante la citologia sul sedimento del liquido centrifugato. Va però ricordato che se l'ecografia ha dimostrato la natura cistica del nodulo, l'esecuzione della scintigrafia è inutile.

Se il nodulo è *freddo* e solido, o solo parzialmente cistico, le decisioni terapeutiche dipenderanno dal risultato della citologia.

Il dosaggio degli anticorpi anti-tiroide circolanti, della calcitonina e della calcemia è consigliabile solo in occasione della prima valutazione del paziente. Deve essere a questo proposito ricordata l'importanza della



calcitonina come marcatore tumorale specifico del carcinoma midollare. In definitiva, la valutazione diagnostica di un nodulo tiroideo si basa principalmente sul risultato della citologia. Questa deve essere eseguita sistematicamente in tutti i noduli tiroidei superiori ad un centimetro di diametro e deve essere interpretata da un citologo esperto. L'esecuzione di altri esami dipende dalle abitudini di ciascun centro e dalla possibilità pratica di eseguirli, questo fattore determina spesso le differenze di comportamento tra Centri diversi.

### **Bibliografia**

1. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *New Engl J Med* 1993;328:553-9
2. Belfiore A, LaRosa GL, La Porta GA, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbuto C, Vigneri R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992;93:363-9
3. Silverberg SG, Vidone RA. Carcinoma of the thyroid in surgical and postmortem material. *Ann Surg* 1966;1:64:291
4. Bisi H, Fernandes VSO, Asato de Camargo RY, Koch L, Abdo AH, de Brito T. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. *Cancer* 1989;64:1888-93
5. Favus MJ, Schneider AB, Stachura ME, Arnold JE, Ryo UY, Pinsky SM, Colman M, Arnold MJ, Frohman LA. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head- and neck-irradiation. *New Engl J Med* 1976;294:1019-25
6. Pacini F, Elisei R, DiCoscio GC, Anelli S, Macchia E, Concetti R, Miccoli P, Arganini M, Pinchera A. Thyroid carcinoma in thyrotoxic patients treated by surgery. *J Endocrinol Invest* 1988;11:107-12
7. Hamming JF, Goslings BM, van Steenis GJ, van Ravenswaay Claasen H, Hermans J, van de Velde CJ. The value of fine-needle aspiration biopsy in patients with nodular thyroid disease divided into groups of suspicion of malignant neoplasms on clinical grounds. *Arch Intern Med* 1990;150:113-1088

8. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, Miccoli P, Pinchera A. Routine Measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:826-29
9. Rieu M, Lame MC, Richard A, Lissak B, Sambort B, Vuong-Ngoc P, Berrod J, Fombeur J. Prevalence of sporadic medullary thyroid carcinoma: the importance of routine measurement of serum calcitonin in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Clin Endocrinol* 1995;42:453-460
10. Miccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry J, de Micco C, Saint Andre J, Bigorgne J, Modigliano E, Conte-Devolx B, and the French medullary Study Group. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:338-341
11. Vierhapper H, Raber W, Bieglmayer C, Kaserer K, Weinhausl A, Niederle B. Routine measurement of plasma calcitonin in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1589-1593
12. Ozgen A, Hamulu F, Bayraktar F, Yilmaz C, Tuzun M, Yetkin E, Tuncyurek M, Kabalak T. Evaluation of routine basal serum calcitonin measurement for early diagnosis of medullary thyroid carcinoma in seven hundred seventy-three patients with nodular goiter. *Thyroid* 1999;6:579-582
13. Mansi L, Moncayo R, Cuccurullo V, Dottorini ME, Rimbaldi PF. Nuclear medicine in diagnosis, staging and follow-up of thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:82-95
14. Woodmansee WW, Haugen BR. Uses for recombinant human TSH in patients with thyroid cancer and nodular goiter. *Clin Endocrinol* 2004;61:163-173
15. Lassmann M, Luster M, Hänscheid H, Reiners C. Impact of <sup>131</sup>I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med* 2004;45:619-625
16. Sarkar SD, Kalappambath P, Palestro CJ. Comparison of <sup>123</sup>I and <sup>131</sup>I for whole-body imaging in thyroid cancer. *J Nucl Med* 2002;43:632-634
17. Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, Robbins RJ, Larson SM. Patient-specific dosimetry for <sup>131</sup>I thyroid cancer therapy using <sup>124</sup>I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 2004;45:1366-1372

18. Schöder H, Yeung HWD. Positron emission imaging of head and neck cancer, including thyroid carcinoma. *Sem Nucl Med* 2004; 34:180-197
19. Al-Nahhas A. Dedifferentiated thyroid carcinoma: the imaging role of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET and non-iodine radiopharmaceuticals. *Nucl Med Commun* 2004;25:891-895
20. Diehl M, Graichen S, Menzel C, Lindhorst E, Grünwald F.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in insular thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2003;28:728-731
21. Lowe VJ, Mullan BP, Hay ID, McIver B, Kasperbauer J.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET of patients with Hürthle cell carcinoma. *J Nucl Med* 2003;44:1402-1406
22. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:91-95
23. Chiu ML, Kronauge JF, Piwnica-Worms D. Effect of mitochondrial and plasma membrane potentials on accumulation of exakis (2-methoxyisobutylisonitrile) technetium (I) in cultured mouse fibroblasts. *J Nucl Med* 1990;31:1646-1653
24. Maximo V, Sobrinho-Simões M. Hürthle cell tumours of the thyroid. A review with emphasis on mitochondrial abnormalities with clinical relevance. *Virchows Arch* 2000;437:107-115
25. Savagner F, Franc B, Guyétant S, Rodien P, Reynier P, Malthiery Y. Defective mitochondrial ATP synthesis in oxyphilic thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4920-4925
26. Wu HS, Liu FY, Huang WS, Liu YC, Chang CT, Kao CH. Technetium-99m Tetrofosmin single photon emission computed tomography to detect metastatic papillary thyroid carcinoma in patients with elevated human serum thyroglobulin levels but negative  $^{131}\text{I}$  whole body scan. *Clin Radiol* 2003;58:787-790
27. Iwata M, Kasagi K, Misaki T, Matsumoto K, Iida Y, Ishimori T, Nakamoto Y, Higashi T, Saga T, Konishi J. Comparison of whole body  $^{18}\text{F}$ -FDG PET,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI SPET, and post-therapeutic  $^{131}\text{I}$ -Na scintigraphy in the detection of metastatic thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:491-498

28. Sarlis NJ, Gourgiotis L, Guthrie LC, Galen B, Skarulis MC, Shawker TH, Patronas NJ, Reynolds JC. In-111 DTPA-Octreotide scintigraphy for disease detection in metastatic thyroid cancer: Comparison with <sup>18</sup>F-FDG positron emission tomography and extensive conventional radiographic imaging. *Clin Nucl Med* 2003;28:208-217
29. Gabriel M, Froehlich F, Decristoforo C, Ensinger C, Donnemiller E, von Guggenberg E, Heute D, Moncayo R. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC and <sup>18</sup>F-FDG in thyroid cancer patients with negative <sup>131</sup>I whole-body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:330-341
30. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med* 1994;154:1838-1840
31. Watters DAK, Ahuia AT, Evans RM, et al. Role of ultrasound in the management of thyroid nodules. *Am J Surg* 1992;164:654-657
32. Bruneton JN, Balu-Maestro C, Marcy PY, Melia P, Mourou MY. Very high frequency (13MHz) ultrasonographic examination of the normal neck: detection of normal lymph nodes and thyroid nodules. *J Ultrasound Med* 1994;13(2):87-90
33. Liebeskind A, Sikora AG, Komisar A, Slavik D, Fried K. Rates of malignancy in incidentally discovered thyroid nodules evaluated with sonography and fine-needle aspiration. *J Ultrasound Med* 2005 May;24(5):629-34
34. Kunreuther E, Orcutt J, Benson CB, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in the uninodular and multinodular goiter. Presented at the 76th Annual Meeting of the American Thyroid Association, Vancouver, British Columbia, Canada, September 29-October 3, 2004
35. Eun-Kyung Kim, Cheong Soo Park, Woung Youn Chung, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *Am J Roentgenol* 2002;178:687-691
36. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: the need for biopsy. *J Ultrasound Med* 2004 Nov;23(11):1455-64

37. Cappelli C, Pirola I, Cumetti D, Micheletti L, Tironi A, Gandossi E, Martino E, Cherubini L, Agosti B, Castellano M, Mattanza C, Rosei EA. Is the anteroposterior and transverse diameter ratio of nonpalpable thyroid nodules a sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration cytology? *Clin Endocrinol* 2005;63(6):689-93
38. Chammas MC, Gerhard R, de Oliveira IR, Widman A, de Barros N, Durazzo M, Ferraz A, Cerri GG. Thyroid nodules: evaluation with power Doppler and duplex Doppler ultrasound. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;132(6):874-82
39. Gharib H, Goellner JR. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: an appraisal. *Ann Intern Med* 1993;118(4):282-9
40. Mittendorf EA, Tamarkin SW, McHenry CR. The results of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy for evaluation of nodular thyroid disease. *Surgery* 2002;132(4):648-654
41. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998;8(1):15-21
42. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2005;142(11):926-31
43. Tittton RL, Gervais DA, Boland GW, Maher MM, Mueller PR. Sonography and sonographically guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid gland: indications and techniques, pearls and pitfalls. *Am J Roentgenol* 2003;181(1):267-71
44. Taki S, Kakuda K, Kakuma K, Annen Y, Katada S, Yamashita R, Kosugi M, Michigishi T, Tonami N. Thyroid nodules: evaluation with US-guided core biopsy with an automated biopsy gun. *Radiology* 1997;202(3):874-7
45. Sarafian V, Chossiere D, Hirtz L, Pinget M. Thyroid nodules: histological approach using microbiopsies obtained with a biopsy gun: preliminary study. *Ann Endocrinol* 2001;62(3):230-4

## 5.0 STADIAZIONE

### 5.1 Stadiazione e fattori di rischio

La stadiazione post-operatoria nei pazienti con tumori tiroidei ad origine dall'epitelio follicolare è utilizzata per:

- definire la prognosi del singolo paziente sottoposto ad intervento chirurgico;
- valutare l'opportunità di ulteriori trattamenti post-operatori, quali la terapia con radioiodio e la soppressione dei livelli di TSH;
- decidere la frequenza e le modalità del *follow-up*;
- fornire un'accurata sintesi dell'estensione ed aggressività della malattia agli operatori impegnati nella gestione terapeutica del paziente;
- creare registri territoriali dei tumori utili alla conduzione di studi epidemiologici e protocolli di intervento (1,2).

La sopravvivenza libera da malattia negli adulti con carcinoma derivante dall'epitelio follicolare tiroideo (esclusi i casi relativamente rari di carcinoma anaplastico) è circa il 90% a 10 anni. Tuttavia, un numero non trascurabile (5-20%) di tali casi presenta persistenza di malattia o sviluppa recidive locali o regionali e circa il 10% di essi manifesta nel tempo metastasi a distanza. Inoltre, circa il 5% dei pazienti decede a causa della malattia (3-9).

Allo scopo di identificare la minoranza dei soggetti ad alto rischio di recidiva o di mortalità tumore-specifica devono essere presi in esame i fattori identificati come variabili indipendenti prognosticamente significative: età, caratteri istologici ed estensione della neoplasia (7,9-13).

#### ***Età***

L'età al momento della diagnosi rappresenta uno dei fattori prognostici più importanti. I rischi di recidiva o decesso per cause tumore-specifiche aumentano con l'età, particolarmente dopo i 45 anni e presentano un forte incremento nelle decadi più avanzate di vita. Al contrario, per quanto riguarda le sole recidive regionali, i bambini e gli adolescenti presentano un rischio più elevato rispetto agli adulti.

### ***Tipo istologico***

L'istotipo costituisce un elemento fondamentale ai fini della pianificazione della terapia e del *follow-up*. La prognosi del carcinoma papillare, sia nella variante classica che follicolare, è migliore di quella del carcinoma follicolare, ma solo quando le forme a minima ed ad ampia invasività di quest'ultimo vengano considerate cumulativamente. Qualora si consideri il solo carcinoma follicolare a minima invasività e si eliminino gli effetti confondenti dell'età e dell'estensione della neoplasia (in genere più avanzati al momento della diagnosi nell'istotipo follicolare), la sopravvivenza in pazienti con carcinoma papillare o follicolare è simile.

Nell'ambito del carcinoma papillare una prognosi più sfavorevole si associa ad alcune varianti istologiche (14-16):

- a cellule alte;
- colonnare;
- sclerosante diffusa;

Nell'ambito del carcinoma follicolare si associano ad una prognosi peggiore quelli:

- ad ampia invasività;
- a cellule di Hürthle;

Una prognosi intermedia fra i carcinomi papillari/follicolari e quelli anaplastici è osservata per i carcinomi scarsamente differenziati, caratterizzati da un quadro istologico dominante di tipo trabecolare, insulare o solido e da un alto *grading* istologico (presenza di atipie, elevata attività mitotica ed aree di necrosi spontanea) (15,16).

### ***Estensione del Tumore***

Il rischio di recidiva e quello di mortalità tumore-specifica si correlano in modo significativo con le dimensioni del tumore, l'invasione extratiroidea, la presenza di metastasi linfonodali e le secondarietà a distanza (7-9). In particolare, la presenza di metastasi a distanza determina un severo peggioramento della prognosi. Infatti, la sopravvivenza a 10 anni in questi ultimi pazienti è stata riportata pari all'81% per l'istotipo papillare e al 45% per quello follicolare.

L'Unione Internazionale Contro il Cancro (UICC) e l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) hanno adottato ufficialmente la

stadiazione del carcinoma tiroideo basata sul sistema TNM, in analogia con quanto consigliato per le neoplasie di altri organi ed apparati (2).

La stadiazione TNM si basa sulle tre componenti prima considerate: dimensioni ed estensione del tumore primitivo (T), presenza o assenza di metastasi a carico dei linfonodi regionali (N) e presenza o assenza di metastasi a distanza (M). Queste categorie sono ulteriormente suddivise con criterio numerico, individuando la progressiva estensione ed aggressività della neoplasia.

Nell'obiettivo di raggiungere una stratificazione del rischio più accurata sono stati elaborati numerosi altri schemi di stadiazione (EORTC, AGES, AMES, MACIS, MSKCC, NTCTCS), basati su fattori prognostici indipendenti identificati, mediante analisi multivariata, in studi retrospettivi. Benchè ciascuno di questi schemi consenta l'accurata identificazione della maggioranza (70-85%) dei pazienti a basso rischio di mortalità, essi non si sono dimostrati superiori al sistema TNM nell'individuare la classe di rischio in cui inserire i singoli pazienti (5,10-12,17,18). Pertanto, tutti i pazienti con tumori della tiroide devono essere stadiati sul piano clinico e anatomo-patologico con il sistema TNM (1,19-21).

### **Stadiazione TNM 6<sup>a</sup> edizione (2002)**

#### **Carcinoma della Tiroide ad Origine dall'Epitelio Follicolare**

##### **1.Lesione Primitiva (T)**

Tx	Tumore primitivo non valutabile
T0	Mancata evidenza di tumore primitivo
T1	Tumore con diametro massimo $\leq$ 2 cm, limitato alla tiroide
T2	Tumore con diametro massimo $>$ 2 cm, ma $<$ 4 cm, limitato alla tiroide
T3	Tumore con diametro massimo $>$ 4 cm, limitato alla tiroide
	Tumore di qualsiasi diametro con minima estensione extratiroidea (tessuti molli peritiroidei o muscolo sternocleidomastoideo)
T4a	Tumore di qualsiasi diametro con estensione oltre la capsula tiroidea ed invasione di tessuti molli sottocutanei, laringe, trachea, esofago o nervo laringeo ricorrente
T4b	Tumore che invade la fascia prevertebrale o ingloba l'arteria carotide o i vasi mediastinici



Le categorie T1, T2 e T3 devono essere suddivise in (a) tumore singolo o (b) tumore multifocale, indicato con (m). La lesione più grande determina la classificazione T.

Tutti i carcinomi anaplastici sono considerati tumori in classe T4 e sono suddivisi in: T4a (carcinoma anaplastico intratiroideo, suscettibile di resezione chirurgica) e T4b (carcinoma anaplastico ad estensione extratiroidea, non suscettibile di resezione chirurgica) (2).

## 2. Linfonodi Regionali (N)

I linfonodi regionali sono fundamentalmente rappresentati dai compartimenti centrale del collo (VI), latero-cervicale (II-IV) e mediastinico superiore (VII). Minore importanza assumono i linfonodi dei compartimenti I (sottomentonieri e sottomandibolari) e V (triangolo posteriore), meno frequentemente e più tardivamente coinvolti nella diffusione della malattia neoplastica.

Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Assenza di metastasi linfonodali
N1	Metastasi nei linfonodi regionali
N1a	metastasi al livello VI (linfonodi pretracheali, paratracheali e prelaringei)
N1b	metastasi omolaterali, controlaterali o bilaterali ai linfonodi cervicali o mediastinici superiori

## 3. Metastasi a Distanza (M)

Mx	Metastasi a distanza non valutabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

### 5.2 Classi di rischio

La conoscenza dei principali fattori prognostici ha condotto alla formulazione del sistema di classificazione TNM, che consente di identificare i pazienti con tumori tiroidei ad alto, medio o basso rischio di mortalità tumore-specifica.

Nei pazienti con età superiore a 45 anni questi schemi forniscono informazioni adeguate anche relativamente al rischio di recidiva, poiché la maggior parte dei decessi sono mediati dalla persistenza o recidiva di malattia.

Nei soggetti di età inferiore a 45 anni, al contrario, la suddivisione in due sole classi (stadi I e II) non fornisce uno strumento adeguato ad identificare il rischio di recidiva neoplastica.

La stadiazione, inoltre, non descrive adeguatamente la mortalità tumore-specifica del sottogruppo di soggetti di età inferiore a 45 anni con metastasi a distanza o con fattori di rischio non considerati nel TNM.

E' opportuno che gli elementi non considerati dal TNM (13,15,16,22) ed utili ai fini della individualizzazione del trattamento vengano identificati e segnalati, con particolare riferimento a:

- precedente irradiazione cervicale;
- varianti istologiche di carcinoma papillare o follicolare a carattere più aggressivo;
- presenza di metastasi linfonodali ad accrescimento invasivo extracapsulare;
- resezione incompleta della neoplasia.

### TNM (6<sup>a</sup> edizione 2002)

#### Carcinoma Papillare e Follicolare della Tiroide

Stadio	età < 45 anni			età ≥ 45 anni		
	T	N	M	T	N	M
<b>I</b>	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M0	T1	N0	M0
<b>II</b>	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	T2	N0	M0
<b>III</b>				T3	N0	M0
				T1 – T3	N1a	M0
<b>IVA</b>				T4a	N0	M0
				T4a	N1a	M0
				T1 – T4a	N1b	M0
<b>IVB</b>				T4b	Qualsiasi N	M0
<b>IVC</b>				Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

### **Carcinoma anaplastico**

I carcinomi anaplastici sono considerati stadio IV.

- Stadio IVA
  - T4a, Qualsiasi N, M0
- Stadio IVB
  - T4b, Qualsiasi N, M0
- Stadio IVC
  - Qualsiasi T, Qualsiasi N, M1

### **5.3 Tipi di classificazione TNM**

La classificazione TNM può essere (2):

- **clinica (cTNM)**: basata sull'evidenza clinico-strumentale (obiettiva, di immagine, endoscopica, biptica) acquisita prima del trattamento iniziale o nei casi in cui non sia possibile la stadiazione patologica. La cTNM è assegnata prima dell'inizio del trattamento e non è modificabile a seguito di ulteriori informazioni a distanza di tempo. Se la decisione è l'ablazione con radioiodio, il TMN clinico deve essere integrato con l'esame scintigrafico post-dose terapeutica, se eseguita entro i sei mesi dalla chirurgia.
- **anatomopatologica (pTNM)**: la pTNM fornisce la base per la definizione della prognosi e l'attuazione di ulteriori interventi terapeutici ed è fondata sui dati derivanti dall'esame anatomicopatologico, sia macro che microscopico. La formulazione di pN prevede che la rimozione dei linfonodi sia adeguata, a validare la presenza di metastasi linfonodali (l'esame istologico deve essere condotto su almeno 6 linfonodi in caso di dissezione selettiva e su almeno 10 in caso di dissezione radicale del collo). La formulazione di pM prevede l'esame istologico delle lesioni a distanza.
- **recidiva (rTNM)**: è assegnata a seguito di una recidiva insorta dopo un periodo libero da malattia pari o superiore a 6 mesi. La conferma biptica è utile, ma non indispensabile se l'evidenza clinico-strumentale è inoppugnabile.
- **trattamento (ycTNM o ypTNM)**: è assegnata quando la classificazione è eseguita nel corso o successivamente ad un trattamento multimodale (radio- o chemioterapia, ad esempio). Il suffisso y non esprime il TNM iniziale, ma indica l'estensione di malattia realmente presente al momento del riesame.

- **autoptica** (*aTNM*): è formulata sulla base della valutazione *post-mortem* di un paziente senza malattia nota prima del decesso.

#### **5.4 Tumore residuo (R)**

La persistenza di tessuto tumorale in un paziente trattato con intento curativo (ad esempio dopo la resezione chirurgica) è categorizzata secondo un sistema noto come classificazione R (2):

- RX: presenza di tumore residuo non valutabile
- R0: assenza di tumore residuo
- R1: tumore residuo a livello microscopico
- R2: tumore residuo macroscopico

Se il tessuto neoplastico interessa i margini di resezione chirurgica all'esame istologico, si può assumere che nel paziente vi sia una persistenza di tessuto tumorale, che verrà classificato come micro- o macroscopica in base ai reperti anatomico-patologici.

Al momento attuale non sono disponibili dati che correlino la classificazione R con la prognosi a distanza in serie sufficientemente ampie e con adeguato *follow-up*.

#### **Bibliografia**

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR et al. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force. *Thyroid* 2006;16(2):1-33
2. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual, 6<sup>th</sup> edition. *Thyroid*. New York, Springer-Verlag 2002;77-87
3. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base Report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US, 1985–1995. *Cancer* 1998;83(12):2638-2648
4. Mazzaferri EL and Kloos RT. Current approaches to primary therapy for Papillary and Follicular Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1447-1463

5. Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995; 118(6):1131-36
6. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, et al. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: Initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 1998;8(5):1012-102
7. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, et al. Long term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1985;55(4):794-804
8. De Groot LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(10):2946-2953
9. Pacini F, Cetani F, Miccoli P, et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg* 1994;18(4):600-604
10. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988;104(6):947-953
11. Loh KC, Greenspan FS, Gee L et al. pTNM staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(11):3553-3562
12. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, Mc Conahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987;102(6):1088-1095
13. 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(4):805-828
14. Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Tumors of the thyroid gland. 3<sup>rd</sup> series. *Washington DC, Armed Forces Institute of Pathology* 1992
15. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas of the thyroid with trabecular, insular or solid patterns. *Cancer* 2004;100(5):950-957
16. Asklen LA, LiVolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000;88(8):1902-908

17. Byar DP, Green SP, Dor P et al. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1979;15(8):1033-1041
18. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. *Cancer* 1997;79(12):2414-2423
19. Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES Medical / Surgical Guidelines for Clinical Practice: Management of Thyroid Carcinoma. *Endocrine Practice* 2001;7(3):202-220
20. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma. Version 1. 2005. [www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/thyroid.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf)
21. British Thyroid Association & Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. March 2002. [www.british-thyroid-association.org](http://www.british-thyroid-association.org)
22. Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H, Watanabe S. Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. *Cancer* 1997;80(12):2268-72

## 6.0 TRATTAMENTO INIZIALE

Il trattamento iniziale del carcinoma differenziato della tiroide (CDT) prevede l'asportazione chirurgica totale della ghiandola e la successiva terapia ormonale a vita con L-tiroxina (LT4). Tranne che in casi selezionati a basso rischio, il trattamento viene completato con la somministrazione di radioiodio ( $^{131}\text{I}$ ) a scopo ablativo di eventuali residui tiroidei.

### 6.1 Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico rappresenta il primo e più importante atto terapeutico nella cura del CDT e la completa rimozione della neoplasia viene giudicata, in analisi multivariata, fattore prognostico indipendente per la sopravvivenza a lungo termine (1).

L'estensione della tiroidectomia è argomento ancora controverso anche se, nella maggior parte dei Centri, la tiroidectomia totale (rimozione completa della ghiandola) e la tiroidectomia quasi-totale (rimozione di tutto il lobo interessato, con ampia resezione parziale del lobo controlaterale) vengono eseguite per la maggior parte dei casi di CDT diagnosticati prima dell'intervento (2,3).

In particolare, la tiroidectomia totale rappresenta l'intervento d'elezione in quanto permette di asportare tutti i foci neoplastici presenti, di eseguire il successivo trattamento ablativo con  $^{131}\text{I}$  e di sorvegliare facilmente il paziente con dosaggio della tireoglobulina (Tg) ematica circolante (2).

La lobectomia totale viene invece poco utilizzata, soprattutto per la frequente multifocalità della neoplasia, fattore prognostico comunque non sicuramente sfavorevole in termini di mortalità tumore specifica (2,3).

L'enucleoresezione (asportazione del solo nodulo tiroideo e di una minima quota di tessuto circostante), la lobectomia parziale (asportazione del nodulo tiroideo con una maggiore porzione di parenchima tiroideo) e la tiroidectomia subtotale (rimozione bilaterale di più della metà della ghiandola da entrambi i lati e dell'istmo) sono interventi ritenuti assolutamente inadeguati, a causa dell'elevata percentuale di recidive e dalla frequente necessità di reintervento (3).

### ***Scelta del tipo di tiroidectomia***

Il tipo di intervento chirurgico dipende dalla situazione clinica e dallo scopo che si vuole raggiungere e, a tale proposito, possono essere ipotizzate due diverse situazioni di frequente riscontro:

- nodulo solitario a citologia indeterminata, per il quale l'intervento chirurgico assume un ruolo soprattutto diagnostico;
- CDT già diagnosticato attraverso esame citologico (2).

Poiché il nodulo indeterminato all'esame citologico ("neoplasia follicolare") ha un rischio di malignità valutato intorno al 20% (4), la scelta dell'estensione chirurgica deve essere concordata tra chirurgo, endocrinologo e paziente. In questo caso, le alternative chirurgiche sono rappresentate dalla tiroidectomia totale (intervento gravato da un rischio di complicanze circa doppio rispetto alla semplice lobectomia) e dalla lobectomia con successivo intervento di completamento di tiroidectomia, nei casi istologicamente non favorevoli (5). Lo stesso atteggiamento terapeutico può essere consigliato per noduli risultati ripetutamente non diagnostici al FNA, il cui rischio di malignità è sconosciuto, ma probabilmente vicino al 5-10% (2). Nel caso di pazienti con noduli indeterminati all'esame citologico, ma di grandi dimensioni (> 4.0 cm) e con marcate atipie cellulari, con familiarità per carcinoma tiroideo o con storia di pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti, è sicuramente indicata la tiroidectomia totale, per l'elevato rischio di malignità (6).

In caso di diagnosi pre-operatoria di CDT, la tiroidectomia totale o quasi-totale permette di migliorare la sopravvivenza dei pazienti ad alto rischio e di ridurre la percentuale di recidive nei casi a basso rischio (1). La lobectomia totale può essere presa in considerazione, come già accennato, soltanto nel caso di pazienti con carcinoma papillare di diametro < 1 cm ("microcarcinoma"), a basso rischio di recidiva e senza metastasi linfonodali (2).

Durante l'intervento è necessario sempre osservare una meticolosa attenzione nell'identificazione e conservazione di tutte e quattro le ghiandole paratiroidi e nel non provocare lesioni del nervo laringeo inferiore o ricorrente, in maniera da evitare, rispettivamente, l'ipoparatiroidismo definitivo ed una paralisi delle corde vocali. In caso di lobectomia, non vi è rischio di ipoparatiroidismo definitivo (un solo lato viene esplorato e quindi solo due paratiroidi risultano "a rischio"), mentre è ridotto del 50% il rischio di paralisi ricorrente (un solo nervo "a rischio"). Infine, in caso di estensione mediastinica della tiroide, è quasi sempre possibile ottenere la totalizzazione della tiroidectomia



attraverso l'approccio cervicale, senza quindi la necessità di dover ricorrere alla sternotomia mediana (3).

Il miglioramento delle metodiche diagnostiche e di *screening* permette spesso una diagnosi molto precoce del CDT, quando la neoplasia è ancora di dimensioni molto limitate. In casi di CDT < 2 cm ed in alternativa alla tecnica chirurgica tradizionale, alcuni Autori eseguono l'intervento di tiroidectomia con tecnica videoassistita (MIVAT, *Minimally Invasive Video-Assisted Thyroidectomy*), procedura che permette di ottenere la stessa radicalità oncologica dell'intervento tradizionale, con il notevole vantaggio di un decorso post-operatorio significativamente migliore sia in termini di dolore che di risultato estetico (7).

### ***Dissezione linfonodale***

Metastasi nei linfonodi regionali, spesso non apprezzabili clinicamente, sono presenti in un elevato numero di pazienti con CDT, con frequenza variabile in rapporto all'estensione ed al tipo istologico della neoplasia, all'estensione della dissezione linfonodale ed alle modalità di accertamento istologico. In pazienti con carcinoma papillare, metastasi linfonodali sono presenti in percentuale variabile tra il 35% e il 65% dei casi, valore che può arrivare all'80% in età pediatrica (8). In caso di carcinoma follicolare, le metastasi linfonodali risultano meno frequenti, essendo state riportate in meno del 20% dei casi (8).

Il compartimento centrale del collo (VI livello) ed il compartimento latero-cervicale omolaterale al tumore (II, III e IV livello) sono le aree che possono essere più interessate dalla neoplasia, spesso coinvolte in maniera simultanea e senza alcuna via preferenziale, anche se nella maggior parte dei casi la diffusione avviene dal compartimento centrale verso il mediastino e le catene laterali (9).

L'esecuzione di una dissezione profilattica del VI livello ("compartimento centrale") in corso di tiroidectomia totale è argomento ancora controverso, dal momento che essa determina un significativo aumento della morbidità chirurgica. Lo svuotamento del compartimento centrale può essere evitato in caso di CDT a basso rischio, mentre nei pazienti ad alto rischio trova indicazione soprattutto perché permette di effettuare una corretta stadiazione del parametro N, nel caso vengano asportati e tipizzati istologicamente almeno sei linfonodi (11). Se eseguito da chirurghi esperti, lo svuotamento del compartimento centrale non aumenta il rischio di danni del nervo laringeo inferiore, ma

viene riportato un tasso di ipoparatiroidismo transitorio e definitivo significativamente aumentato (12).

Lo svuotamento del compartimento centrale e latero-cervicale mono o bilaterale viene indicato in elezione nei pazienti, in cui risulti evidente all'esame clinico, all'ecografia o direttamente in corso di intervento, un interessamento dei linfonodi laterali del collo (II, III, IV o V livello).

Si esegue, in questo caso, la cosiddetta dissezione radicale modificata, preservando la carotide, il muscolo sternocleidomastoideo, i nervi vago, frenico, accessorio spinale ed il plesso brachiale (3).

In sostanza, poiché le metastasi linfonodali sono spesso multiple e variabili nelle loro dimensioni, una dissezione *en bloc* è l'unica procedura chirurgica raccomandata. Sono state praticamente abbandonate procedure più limitate e di significato diagnostico, come il *berry picking* ovvero l'asportazione di alcuni linfonodi, in genere II, III o IV livello.

Il valore oncologico della dissezione linfonodale eseguita di *routine* in tutti i casi di CDT non è stato comunque definito, in quanto risulta ancora incerto il reale significato prognostico delle metastasi linfonodali. Nei pazienti ad alto rischio, l'intervento sembra comunque in grado di ridurre il rischio di future recidive e, secondo alcuni Autori, di migliorare la sopravvivenza (10). Inoltre, permette di effettuare una corretta stadiazione, superando i limiti mostrati dalle comuni metodiche diagnostiche (dosaggio della Tg, ecografia, TC, scintigrafia con  $^{131}\text{I}$ ) e si dimostra superiore al trattamento con  $^{131}\text{I}$ , soprattutto in caso di metastasi macroscopiche (9). Infine, la dissezione linfonodale limita la necessità di reintervento, atto operatorio a volte tecnicamente difficile ed associato ad un più elevato tasso di complicanze.

## 6.2 Trattamento ormonale

I pazienti sottoposti a tiroidectomia per CDT devono essere trattati con L-tiroxina (LT4) al duplice scopo di correggere l'ipotiroidismo indotto dalla chirurgia e sopprimere i livelli ematici di TSH endogeno (2,13).

La soppressione della secrezione ipofisaria di TSH, ottenuta con dosi sovralfisiologiche di LT4 e attraverso meccanismo di *feed-back* negativo, è necessaria perché il TSH è il principale fattore di regolazione della crescita e della differenziazione della cellula tiroidea. Per questo motivo, annullando lo stimolo proliferativo del TSH su

eventuali residui di tessuto tiroideo tumorale è possibile contrastare la crescita ed il grado di funzionalità della neoplasia (13).

L'efficacia della terapia soppressiva nel ridurre la prevalenza di recidive e la mortalità tumore-specifica risulta evidente soltanto nei pazienti ad alto rischio, nei quali è stato dimostrato un aumento sia della sopravvivenza che dell'intervallo libero da malattia (13,14). Nei pazienti con malattia persistente o con elevato rischio di recidiva o mortalità tumore-specifica i livelli di TSH devono pertanto essere mantenuti  $\leq 0.1 \mu\text{UI/ml}$ , in assenza di controindicazioni specifiche (15,16).

Nei pazienti classificati a "basso rischio" ed in quelli in cui si è ottenuto un grado di cura completo, è sufficiente un minore grado di soppressione, mantenendo il TSH nel *range* compreso tra  $0.1-0.5 \mu\text{UI/ml}$  (17). Alcuni Autori suggeriscono un trattamento ancora meno aggressivo, utilizzando un regime di semplice terapia sostitutiva in grado di mantenere il TSH nei valori bassi del *range* di normalità ( $0.5-1.0 \mu\text{UI/ml}$ ) (17,18).

Nei casi a basso rischio, l'impiego di una dose sostitutiva di LT4 trova giustificazione nei possibili effetti collaterali a lungo termine, come l'aumentato rischio di angina e di fibrillazione atriale (19) e l'accelerato metabolismo osseo con possibile aggravamento dell'osteoporosi post-menopausale (20).

La dose di LT4 necessaria a sopprimere il TSH varia da soggetto a soggetto ed è principalmente correlata con il peso corporeo del paziente e con l'età. I pazienti più giovani, soprattutto in età pediatrica, richiedono una dose di LT4 per kg di peso corporeo più elevata rispetto a quella necessaria negli adulti. A tale proposito, viene suggerita una dose giornaliera di  $2.5 \mu\text{g/Kg/die}$  nel paziente giovane,  $1.5-2.5 \mu\text{g/Kg/die}$  nel paziente in età adulta e  $1.2-1.8 \mu\text{g/Kg/die}$  nell'anziano (18).

Dopo somministrazione per via orale, la LT4 viene assorbita a livello del piccolo intestino, con variabilità individuale e con percentuale di assorbimento che può arrivare fino all'80%. Poiché la LT4 presenta un'emivita plasmatica di 6-8 giorni, è sufficiente una singola dose giornaliera, assunta a digiuno e preferibilmente al mattino, 20-30 minuti prima della colazione (18).

In caso di non soppressione dei valori di TSH e prima di aumentare la dose di LT4 è bene verificare che non siano presenti interferenze nell'assorbimento intestinale, dovute a farmaci, sostanze endogene

o malattie croniche come enterite regionale, pancreatite e cirrosi epatica (16).

I livelli di TSH devono essere misurati, insieme ai valori di FT3 ed FT4, a distanza di 24 ore dall'ultima assunzione della LT4, circa 3 mesi dopo l'inizio del trattamento. In presenza di valori non soppressi del TSH o di tireotossicosi, la dose giornaliera di LT4 viene modificata ed i livelli ormonali vengono rivalutati dopo 3 mesi. Una volta raggiunta la posologia ottimale la valutazione del quadro ormonale viene eseguita con cadenza annuale (16,18).

Nei pazienti in condizioni di ipotiroidismo dopo terapia con radioiodio ( $^{131}\text{I}$ ) o scintigrafia corporea globale ( $^{131}\text{I}$  SCT), la riassunzione di LT4 può avvenire subito a dosaggio pieno, eventualmente associando nelle prime 2 settimane Tri-iodotironina (T3), in maniera da raggiungere un più rapido equilibrio ormonale e limitare la sintomatologia da ipotiroidismo (18). Una maggiore cautela nella riassunzione del trattamento ormonale va seguita nei pazienti anziani con associata cardiopatia, in cui è bene limitare la somministrazione di T3 (18).

A causa dell'instabilità dei livelli ematici, la somministrazione orale di T3 non trova impiego nel trattamento ormonale a lungo termine del CDT. Viene utilizzata soltanto prima della somministrazione di  $^{131}\text{I}$  a scopo diagnostico (scintigrafia corporea totale, DxSCT) o terapeutico o nel caso si voglia correggere l'ipotiroidismo per brevi periodi di tempo (18).

### **6.3 Trattamento con radioiodio**

#### ***Scopo del trattamento***

Il trattamento ablativo del CDT con  $^{131}\text{I}$  consiste nella distruzione del normale tessuto tiroideo residuo, quasi sempre presente anche dopo tiroidectomia totale (21).

Scopo principale del trattamento è quello di facilitare il *follow-up*, rendendo non dosabile la Tg ematica circolante ed eliminando zone iodocaptanti nel letto tiroideo (2). Il trattamento ablativo permette anche di distruggere eventuali microfocolai neoplastici presenti nel tessuto tiroideo residuo e di eseguire una scintigrafia corporea con attività terapeutiche di  $^{131}\text{I}$  (Tx  $^{131}\text{I}$  SCT) in grado a volte di evidenziare malattia residua ancora non diagnosticata (2).

### ***Indicazione al trattamento***

L'indicazione viene posta dopo stratificazione del rischio di recidiva o di mortalità tumore-specifica effettuata con classificazione TNM (22), distinguendo tre categorie di pazienti per i quali i vantaggi vengono considerati in relazione ai possibili effetti indesiderati, inconvenienti e rischi a breve e lungo termine del trattamento ablativo (23).

#### **1. *Pazienti a rischio molto basso***

*Pazienti con carcinomi papilliferi monofocali T1N0M0, con dimensione del tumore  $\leq 1.0$  cm, chirurgia completa ed istotipo favorevole. Sono assimilati ad essi i pazienti con carcinomi follicolari monofocali, minimamente invasivi e  $< 1.0$  cm.*

In questi pazienti, la prognosi dopo intervento chirurgico è così favorevole da non poter essere migliorata da altre modalità di trattamento. Il tasso di recidiva a lungo-termine è infatti molto basso (inferiore al 2%) ed il trattamento ablativo di *routine* non è indicato, considerando gli inconvenienti di tipo pratico e psicologico per il paziente, il costo elevato ed i rischi, rari ma non assenti, ad esso connessi (18,22).

#### **2. *Pazienti a basso rischio***

*Pazienti con CDT monofocali T1N0M0, con dimensione del tumore comprese tra 1.0 e 2.0 cm. Sempre in questa categoria vengono considerati i CDT T1N0M0 multifocali e quelli in stadio T2N0M0.*

Una recente metanalisi condotta su dieci studi di gruppo, solo in minima parte randomizzati, mostra come i benefici del trattamento risultino evidenti in quattro studi ed assenti nei rimanenti sei (24). L'analisi della casistica riportata dalla Mayo Clinic su un periodo di osservazione di 30 anni, suggerisce come determinante in termini prognostici la completezza della chirurgia iniziale più del trattamento ablativo (25). In questa categoria, l'indicazione va posta in maniera individuale nel singolo paziente considerando il grado di completezza chirurgica, il sottotipo istologico, l'età, la pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti e tutti gli altri possibili fattori di rischio.

### 3. *Pazienti ad alto rischio*

*Pazienti con carcinomi T3 e T4 tutti i carcinomi N1 e tutti i carcinomi M1.*

In tutti questi casi, l'indicazione al trattamento ablativo è universalmente accettata (26,27). Studi prospettici multicentrici hanno dimostrato sia una significativa riduzione della mortalità e della progressione della neoplasia con miglioramento dell'intervallo libero da malattia, che una netta riduzione del tasso di recidive e di mortalità tumore-specifica 20 anni dopo il trattamento (26,27).

#### ***Preparazione del paziente***

La preparazione al trattamento con radioiodio prevede un adeguato grado di stimolazione endogena o esogena del TSH, l'adozione di una dieta ipoioidica e l'esclusione di possibili interferenze da parte di farmaci e composti a ricco contenuto iodico.

#### **Stimolazione del TSH**

Studi non controllati suggeriscono che un adeguato accumulo di radioiodio avviene per livelli ematici di TSH superiori a 25-30  $\mu\text{U/ml}$  (28), valore raggiunto attraverso la sospensione di LT4 per 5 settimane, assunzione di T3 (0.7  $\mu\text{g/kg/die}$ , in dosi frazionate) per 3 settimane e completa sospensione del trattamento ormonale nelle ultime 2 settimane (2,18). In alternativa, si può effettuare la sospensione di LT4 quattro settimane prima della data del trattamento, senza utilizzare l'assunzione temporanea di T3 (2).

Dal 2005 è possibile in Europa effettuare il trattamento ablativo anche dopo somministrazione di TSH umano ricombinante (rhTSH), somministrando attività fisse di 3.7 GBq (100 mCi) in pazienti classificati a basso rischio di malattia (2). Uno studio internazionale, randomizzato, controllato, multicentrico ha dimostrato che un'attività di 3.7 GBq (100 mCi) ha la stessa efficacia ablativa in pazienti in ipotiroidismo ed in pazienti preparati con somministrazione del rhTSH, offrendo a questi ultimi una migliore qualità di vita ed una minore dose di radiazione al sangue ed al corpo intero (29). L'accumulo ed il tempo di residenza cellulare di radioiodio risultano lievemente più elevati nei pazienti in ipotiroidismo, mentre il tempo di residenza nel residuo tiroideo è più basso (29).

Un'elevata efficacia ablativa con rhTSH è stata riportata anche dopo somministrazione di attività individualizzate su base dosimetrica (30),

mentre l'impiego di basse attività (1.1 GBq, 30 mCi) ha fornito risultati inferiori a quelli ottenuti dopo ipotiroidismo (31).

### *Dieta ipoiodica ed interferenze da composti iodati*

Allo scopo di aumentare l'accumulo di radioiodio e di raddoppiare la dose di radiazione assorbita dal tessuto tiroideo, viene sconsigliata l'assunzione di alimenti ad elevato contenuto di iodio oppure, a volte, è utilizzata una dieta ipoiodica (32).

Due settimane di dieta priva di alimenti ricchi di iodio risultano adeguate sia in caso di ipotiroidismo che dopo rhTSH (32). Utilizzando rhTSH, il contributo di iodio fornito dalla LT4 risulta non rilevante in termini di apporto iodico, in quanto determina valori di ioduria sempre inferiori a 200 µg/l, livello considerato non significativo ai fini del trattamento con  $^{131}\text{I}$  (22).

Sempre allo scopo di ottimizzare l'accumulo di radioiodio nel tessuto tiroideo è necessario sospendere l'assunzione di farmaci ad elevato contenuto iodico ed evitare la somministrazione di mezzi di contrasto radiologici idrosolubili organo-iodati per 3-4 settimane prima del trattamento (18).

### ***Diagnostica pre-trattamento***

La tendenza attuale è quella di omettere l'esecuzione del Dx  $^{131}\text{I}$  SCT e di procedere alla somministrazione dell'attività terapeutica di  $^{131}\text{I}$ , direttamente o dopo studio del solo letto tiroideo con attività di  $^{131}\text{I}$  dell'ordine di 1.75-3.7 MBq (50-100 µCi) (33). Tale protocollo permette di evitare l'effetto *stunning*, ridurre i costi ed il periodo di ipotiroidismo, eseguendo la stadiazione scintigrafia con il Tx  $^{131}\text{I}$  SCT (33,34).

Qualora venga eseguito il Dx SCT, ad esempio per il calcolo dell'attività terapeutica su base dosimetrica, è importante limitare il più possibile l'attività diagnostica di  $^{131}\text{I}$ , non superando 80 MBq (~2 mCi), ed effettuando il trattamento ablativo nel più breve tempo possibile (entro 48-72h), in maniera da ridurre il possibile effetto *stunning* (34).

L'ecografia del collo con sonda ad alta risoluzione per lo studio della loggia tiroidea e delle catene linfonodali può essere utile anche se, nei primi mesi dopo la chirurgia, possono esistere limitazioni dovute agli esiti dell'intervento (18).

Prima del trattamento, oltre ad un esame obiettivo locale e generale, devono sempre essere eseguite indagini ematochimiche di *routine*

(emocromo, valutazione della funzionalità epatica e renale), ECG, determinazione di Tg, AbTg e TSH sierici ed il dosaggio della  $\beta$ -HCG nelle donne in età fertile (18).

### ***Scelta dell'attività terapeutica***

Il trattamento ablativo del residuo tiroideo con radioiodio viene generalmente effettuato utilizzando attività fisse o stabilite in maniera empirica, mentre in caso di terapia delle recidive loco-regionali o a distanza, la scelta dell'attività da somministrare avviene tra attività fisse e attività individualizzate su base dosimetrica (2,35).

Le attività fisse utilizzate nel trattamento ablativo variano generalmente tra 1.1 GBq (30 mCi) e 5.5 GBq (150 mCi): la scelta tiene conto non solo delle abitudini dei singoli Centri, ma anche delle caratteristiche cliniche e prognostiche della malattia, delle dimensioni del residuo e del grado di carenza iodica presente nel Paese in cui si opera (29,35).

La somministrazione di attività basse, 1.1-2.2 GBq (30-60 mCi), comporta una minore dose di radiazione ai tessuti extra-tiroidei, diminuisce l'esposizione ambientale e del personale sanitario, e riduce sia i costi che la durata del ricovero in degenza protetta (18). Inoltre, con basse attività è possibile ottenere l'ablazione completa in oltre l'80% dei pazienti con residuo tiroideo di entità medio-moderata (captazione alla 24<sup>a</sup> ora < 2%) (29,35).

L'impiego di attività elevate di 3.7-5.5 GBq (100-150 mCi) aumenta la probabilità di successo del trattamento, in particolare in caso di residuo tiroideo di volume relativamente elevato e potrebbe consentire un effetto anche sulle micrometastasi, anche se mai chiaramente dimostrato (18).

Una revisione effettuata su dieci studi di gruppo e tre studi randomizzati sembra suggerire una maggiore efficacia ablativa delle alte dosi (24), dato non confermato da una revisione sistematica eseguita su cinque studi clinici randomizzati in cui non vengono dimostrate significative differenze tra basse ed alte dosi (22).

In presenza di ampio residuo tiroideo, come un intero lobo o un lobo più l'istmo, il paziente viene generalmente candidato a completamento della tiroidectomia, anche se alcune segnalazioni riportano un'elevata efficacia ablativa (80%) ottenuta con basse attività di radioiodio (1.1 GBq) (36).



### ***Scintigrafia corporea globale con attività terapeutica***

Allo scopo di evidenziare il maggior numero di lesioni iodocaptanti e di effettuare un'accurata stadiazione della malattia, 3-7 giorni dopo la somministrazione del trattamento ablativo viene eseguito un Tx <sup>131</sup>I SCT. Tale metodica permette di evidenziare metastasi precedentemente non diagnosticate nel 10-26% dei pazienti (2).

Nei pazienti ad alto rischio, i risultati del TxSCT correlano con i valori di Tg ematica ottenuti subito prima del trattamento (9) e la diagnosi di metastasi non note, in genere localizzate nel collo, nei polmoni e nel mediastino, permette di modificare la gestione clinica del paziente nel 9-15% dei casi (37,38).

### ***Verifica dell'efficacia del trattamento ablativo***

La valutazione dell'efficacia ablativa viene generalmente effettuata dopo circa 8 mesi, utilizzando un criterio scintigrafico ("criterio primario") e/o attraverso i livelli ematici di Tg ottenuta dopo stimolazione esogena o endogena del TSH ("criterio secondario") (29).

Il criterio scintigrafico definisce un'ablazione completa o di successo quando non risulta evidente accumulo di radioiodio nel letto tiroideo o, in presenza di residuo tiroideo, se il valore di captazione risulta inferiore allo 0,1% (29).

In base al "criterio secondario", il valore della Tg, a TSH stimolato ed in assenza di anticorpi anti-tireoglobulina, deve risultare < 2 ng/ml; l'impiego di valori di *cut-off* più bassi, come ad esempio 1 ng/ml, non fornisce risultati maggiormente significativi.

Infine, è da ricordare che alcuni Centri effettuano la verifica dell'efficacia ablativa nei pazienti a basso rischio soltanto attraverso il valore di Tg stimolata dal rhTSH, evitando così di ricorrere alla valutazione scintigrafica (2).

## **Bibliografia**

1. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnson DA, Ordonez NG. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: A retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:714-720

2. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos T, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, BMcIver SI, Sherman RM. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce *Thyroid* 2006;16:1-33
3. Doherty GM, Skogseid BM . Surgical Endocrinology. *Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA* 2001
4. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK. Diagnosis of “follicular neoplasm”: A gray zone in thyroid fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2002;26:41-44
5. Shaha AR, Jaffe BM. Completion thyroidectomy: a critical appraisal. *Surgery* 1992;112:1148-1152; discussion 1152-1153
6. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg* 2002;235:656-662; discussion 662-664
7. Miccoli P, Berti P, Materazzi G, Minuto M, Barellini L. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: five years of experience. *J Am Coll Surg* 2004;199:243-248
8. Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am* 1996;5:43-63
9. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. *Editions Nucleon, 2<sup>a</sup> ed., Parigi* 2003
10. Tisell LE, Nilsson B, Molne J, Hansson G, Fjalling M, Jansson S, Wingren U. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996;20:854-859
11. American Joint Committee on Cancer .Thyroid. Cancer Staging Manual, 6<sup>th</sup> edition. *New York, Springer-Verlag* 2002;77-87
12. Cheah WK, Arici C, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Complications of neck dissection for thyroid cancer. *World J Surg* 2002;26:1013-1016
13. Samaan NA, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8:737-44
14. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002;34:554-64

15. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4318-4323
16. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998;8(9):737-744
17. Task Force TC. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocrine Practice* 2001;7:203-220
18. Trattamento e *Follow-up* del Carcinoma Tiroideo Differenziato della Tiroide. Linee Guida SIE-AIMN-AIFM. 1<sup>a</sup> Edizione, Maggio 2004. [www.AIMN.it](http://www.AIMN.it)
19. Biondi B, Calmieri EA, Fazio S, Cosco C, Nocera M, Secca L, Filetti S, Lombardi G, Perticone F. Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(12):4701-5
20. Cobin RH. Thyroid hormone excess and bone-a clinical review. *Endocr Pract* 1995;1(6):404-9
21. Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2001;86:1447-1463
22. Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Reiners C, Franco FS, Smit J, Wiersinga W. Post-surgical use of radioiodine (<sup>131</sup>I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *European Journal Endocrinology* 2005;153:651-659
23. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89(9):1638-44
24. Sawka AM, Thephamongkhon K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. A systemic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004;89:3668-3676

25. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World Journal of Surgery* 2002;26:879-885
26. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, Bigos T, Brierley J, Cooper D, Haugen B, Hay I, Hertzberg V, Klein I, Klein H, Ladenson P, Nishiyama R, Ross D, Sherman S, Maxon HR. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Annals of Internal Medicine* 1998;129:622-627
27. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;82:375-388
28. Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol* 1977;50:799-807
29. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Coronej C, Molinaro E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulleux S, Ricard M, Yoo J, Busaidy NL, Delpassand E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M, Reiners C. Radioiodine Ablation of Thyroid Remnants after Preparation with Recombinant Human Thyrotropin in Differentiated Thyroid Carcinoma: Results of an International, Randomized, Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:926-932
30. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, Gihossein R, Tuttle RM. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 2002;43:1482-1488
31. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, Elisei R, Pinchera A. Ablation of thyroid residues with 30 mCi <sup>131</sup>I: A comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4063-4068

32. Park II JT, Hennessey JV. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine rTSH scanning in patients taking levothyroxine. *Thyroid* 2004;14:57-63
33. Salvatori M, Perotti G, Rufini V, Maussier ML, Dottorini M. Are there disadvantages in administering <sup>131</sup>I ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma without a preablative diagnostic <sup>131</sup>I whole-body scan? *Clinical Endocrinology* 2004;61:704-710
34. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD. Thyroid stunning. *Thyroid* 2003;13:333-340
35. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of <sup>131</sup>I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005;46:28S-37S
36. Randolph GW, Daniels GH. Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2002;12:989-996
37. Fatourehchi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourehchi GZ, Thorson LM, Gorman CA. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2000;10:573-577
38. Souza Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA, Penna GC, Purisch S. Post <sup>131</sup>I therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med* 2004;29:795-798

## 7.0 FOLLOW-UP POST-CHIRURGICO

### 7.1 Strategia generale: scopi e durata del *follow-up*

Nel corso dell'ultimo decennio lo spettro dei pazienti con tumori della tiroide ad origine dall'epitelio follicolare si è modificato sostanzialmente. In seguito alla diffusione dell'ecografia e dell'agoaspirato ecoguidato come strumenti di prima linea per l'inquadramento diagnostico della patologia nodulare tiroidea, la diagnosi della maggioranza dei carcinomi tiroidei avviene in fase relativamente precoce. Inoltre, il carcinoma papillare, che attualmente rappresenta l'istotipo di gran lunga più frequente (80-90% dei casi), presenta un'aggressività in genere moderata ed un decorso relativamente indolente. Solo una minoranza dei carcinomi tiroidei si presenta al momento della diagnosi in fase avanzata o con caratteri istologici aggressivi (1).

Le modalità e l'intensità del *follow-up* dei tumori della tiroide devono quindi basarsi sul rischio di mortalità o di recidiva di malattia presentato dai singoli pazienti. La stadiazione TNM consente di predire efficacemente il rischio di mortalità tumore-specifica (vedi cap. 5) (2), mentre una serie di caratteri clinici, strumentali ed istologici permette di meglio definire il rischio di recidiva di malattia (3). Ai fini pratici, per orientare le modalità del *follow-up*, è stata proposta la suddivisione dei pazienti operati per carcinoma tiroideo in tre gruppi: a basso, intermedio ed alto rischio di recidiva (4).

- *basso rischio di recidiva*: assenza di metastasi locali o a distanza, resezione completa del tumore, assenza di invasione delle strutture cervicali, istotipo non aggressivo, non evidenza istologica di invasione vascolare, captazione dello  $^{131}\text{I}$  limitata alla loggia tiroidea nella scintigrafia corporea post-dose ablativa;
- *rischio intermedio di recidiva*: istotipo aggressivo, reperto istologico (e non macroscopico) di diffusione extratiroidea o di invasione vascolare;
- *alto rischio di recidiva*: invasione macroscopicamente apprezzabile delle strutture cervicali, incompleta resezione del tumore, metastasi a distanza o captazione extratiroidea dello  $^{131}\text{I}$  nella scintigrafia corporea post-dose ablativa.

Due sono gli scopi primari del *follow-up* del paziente con carcinoma tiroideo differenziato (CDT): 1) individuare precocemente le eventuali recidive e/o metastasi, stabilirne la capacità iodocaptante o meno ed intervenire di conseguenza con terapia radiometabolica con  $^{131}\text{I}$  ad alte dosi o con altri presidi terapeutici; 2) mantenere la terapia ormonale a dosi tali da sostituire la funzione tiroidea con soppressione o meno dei livelli di ormone tireotropo, a seconda che il paziente sia stato dichiarato guarito o meno. Per ottenere ciò, poiché nella maggior parte dei casi la neoplasia tiroidea è caratterizzata da basso rischio di recidiva e mortalità tumore-specifica (1,3), non è necessario eseguire indagini strumentali particolari, costose e con effetto sfavorevole sulla qualità della vita del paziente. In questi casi, il controllo nel tempo deve basarsi essenzialmente sullo studio ecografico del collo (5,6), sulla determinazione della tireoglobulina (Tg), in corso di terapia soppressiva o dopo stimolo con TSH umano ricombinante (rhTSH) (7,8) e sul dosaggio degli ormoni tiroidei circolanti per il monitoraggio della terapia ormonale (1,4). Solo i casi ad alto rischio (carcinomi scarsamente differenziati, tumori localmente aggressivi o con metastasi a distanza) devono essere trattati e seguiti in modo più aggressivo. In questi casi, oltre alla scintigrafia corporea totale con  $^{131}\text{I}$  può essere necessario utilizzare altre tecniche di *imaging* quali la tomografia assiale computerizzata (TAC), la risonanza magnetica (RMN), la tomografia a emissione di positroni (PET), la scintigrafia ossea, nonché procedure endoscopiche quali la laringo-tracheoscopia e l'esofagoscopia, per identificare l'estensione della malattia e le sedi di metastasi (9-11).

Il *follow-up* del paziente con CDT deve essere continuato tutta la vita, anche qualora si siano verificate le condizioni cliniche e biochimiche che consentono di definire il paziente in remissione clinica di malattia.

Il motivo di questo protratto *follow-up* è duplice, perché:

1. le recidive della malattia, sebbene si verifichino più frequentemente nei primi 5 anni, possono comparire anche tardivamente. E' noto infatti che lo 0,5-0,6% dei pazienti possono recidivare anche dopo intervalli di tempo medi di 12-15 anni dal momento in cui sono stati dichiarati guariti (1,3);

2. si tratta comunque di pazienti tireoprivi e pertanto, devono essere monitorati per ciò che riguarda la terapia ormonale.

Inoltre, possono esservi talvolta anche complicanze post-operatorie, quali ad esempio l'ipoparatiroidismo, che è bene controllare periodicamente. Pertanto, anche dopo la dichiarazione di guarigione di malattia, i pazienti con carcinoma tiroideo dovrebbero eseguire un

controllo endocrinologico almeno ogni 12-18 mesi, per tutta la vita.

## **7.2 Metodiche utilizzate**

### ***Dosaggio della tireoglobulina circolante***

La tireoglobulina (Tg) è una proteina prodotta soltanto dalle cellule follicolari della tiroide, sia normali che dopo trasformazione tumorale (ad eccezione dei casi di differenziazione cellulare) (12). Dopo il trattamento iniziale del CDT, ossia tiroidectomia totale e terapia radioablativa con  $^{131}\text{I}$  del tessuto tiroideo residuo dopo chirurgia, il dosaggio della Tg rappresenta il marcatore tumorale specifico e sensibile ed è fondamentale nel monitoraggio di questi pazienti (13). Proprio perché prodotta solo dalle cellule follicolari, qualora ancora presente in circolo dopo aver assicurato la completa ablazione di qualsiasi tessuto tiroideo sano, è inequivocabilmente diagnostica di persistenza di malattia e deve indurre alla ricerca della lesione che la produce (14-17). Al contrario, qualora i livelli di tireoglobulina sierica siano assolutamente non dosabili, il paziente può essere considerato in remissione clinica (18). E' evidente quindi che il suo uso nella pratica clinica ha semplificato notevolmente il monitoraggio dei pazienti, introducendo nuovi criteri per la definizione di remissione o persistenza di malattia.

Vi sono tuttavia alcuni importanti limiti nel dosaggio di questo marcatore che, data l'importanza nel monitoraggio dei pazienti, devono essere assolutamente tenuti in considerazione:

- a) l'interferenza degli autoanticorpi anti-Tg (AbTg);*
- b) la minore sensibilità, quando il dosaggio della Tg viene eseguito in terapia ormonale soppressiva;*
- c) alcune problematiche tecniche relative al metodo di dosaggio.*

### *a) Il problema degli AbTg e della loro interferenza*

Gli anticorpi anti-Tg sono presenti in una percentuale significativa (circa il 20%) dei pazienti con CDT (19). La loro presenza produce una interazione nel dosaggio della Tg che dipende dal metodo di dosaggio utilizzato (20). Con i dosaggi di tipo radioimmunologico (RIA), che impiegano un secondo anticorpo per la separazione dell'antigene legato da quello libero, l'interferenza produce risultati falsamente positivi. Al contrario, nei sistemi che impiegano un sistema di separazione non

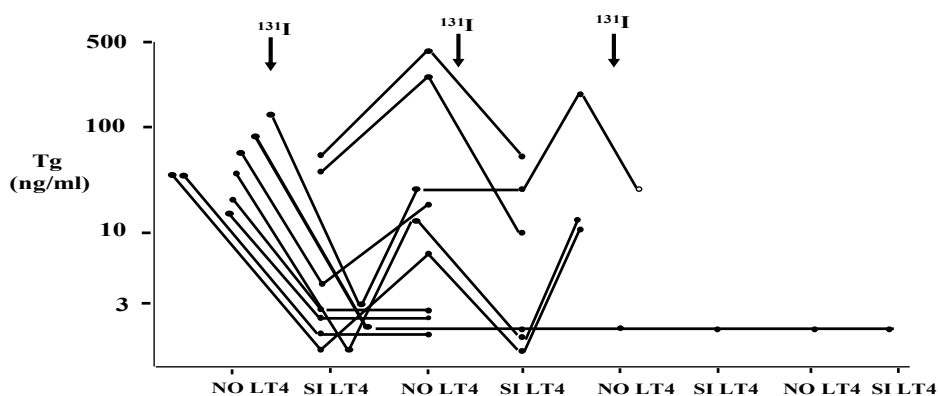


specifico o nei sistemi immunoradiometrici non competitivi (IRMA), l'interferenza è di segno opposto, con risultati falsamente negativi o sottostimati. Il dosaggio della Tg di tipo IRMA migliora la significatività del dosaggio della Tg nei pazienti con anticorpi anti-Tg, dal momento che questi metodi eliminano la possibilità dei risultati falsi positivi. Tuttavia, il problema dei falsi negativi rimane irrisolto e obbliga a testare la presenza di AbTg in ogni siero da sottoporre al dosaggio della Tg. Per accrescere l'accuratezza del dosaggio della Tg in presenza di AbTg, alcuni Autori suggeriscono di eseguire un test di recupero che tuttavia è ritenuto da altri incapace di identificare con certezza assoluta tale interferenza (21,22). In presenza di AbTg è pertanto consigliato non affidarsi al solo dosaggio della Tg per il monitoraggio dei pazienti, ma di associare sempre anche altre metodiche quali l'ecografia e la scintigrafia totale corporea.

*b) La minore sensibilità della Tg in terapia ormonale soppressiva*

La cellula follicolare, sia normale che tumorale, è dipendente dal TSH. Infatti, il TSH stimola sia la produzione di tireoglobulina che la captazione dello iodio. E' pertanto intuitivo che se il paziente è in terapia ormonale a dosaggio soppressivo la produzione di TSH, lo stimolo alla produzione di Tg, così come la captazione dello iodio, sono anch'essi soppressi o comunque ridotti. Viceversa, la stimolazione da parte del TSH, sia endogena (ottenuta mediante sospensione della terapia ormonale sostitutiva) che esogena (ottenuta mediante somministrazione di TSH ricombinante umano [rhTSH]), aumentano notevolmente entrambe le funzioni. E' ormai noto che pazienti con CDT e Tg sierica non dosabile in terapia soppressiva possono presentare livelli anche elevati di Tg in condizioni di ipotiroidismo (23) o dopo stimolo con rhTSH (24) (Fig. 1).

**Figura 1 Evidenza di incremento significativo dei valori di Tg sierica quando si sospende la terapia con levo-tiroxina (LT4) rispetto a quando il dosaggio della Tg viene eseguito mentre il paziente assume LT4**



Per tale motivo, un paziente con CDT potrà essere considerato in remissione clinica solo se la Tg sierica risulterà non dosabile dopo stimolazione con TSH ed in assenza di AbTg circolanti.

*c) Altre problematiche tecniche del dosaggio della Tg*

Per una più corretta determinazione dei livelli di Tg circolante sarebbe opportuno considerare alcune problematiche analitico-cliniche relative al dosaggio. Poiché la concentrazione sierica della Tg valutata con differenti metodi RIA o IRMA, può variare fino al 65%, occorre innanzi tutto accertarsi che il metodo usato sia stato validato utilizzando un preparato di riferimento (Tg standard) ottenibile da parte del *Community Bureau of References* (CBR) della Commissione della Comunità Europea (25). Tale preparato ha consentito infatti di ridurre la variabilità tra metodi dal 42,9% (3,9%) al 28,8% (3,4%). Nonostante ciò, la notevole variabilità rilevata anche dopo l'introduzione di un riferimento standardizzato rende opportuno e necessario che in uno stesso paziente il dosaggio della Tg sia sempre eseguito con lo stesso metodo e, possibilmente, nello stesso laboratorio; ciò consentirà una migliore interpretazione dei risultati e soprattutto delle variazioni tra un dosaggio e l'altro.

Un altro punto cruciale è il livello di sensibilità del dosaggio della Tg poiché, dopo ablazione tiroidea, il livello desiderabile è virtualmente uguale a zero ed ogni quantità rilevabile potrebbe essere indicativa di ripresa di malattia. La precisione, a bassi livelli, determina la sensibilità funzionale del dosaggio ed è fondamentale nelle situazioni nelle quali sono attesi valori prossimi allo zero. Metodi che presentino sensibilità sub-ottimale (impossibilità di identificare un limite inferiore di normalità nei soggetti eutiroidei) dovrebbero essere abbandonati. Inoltre occorre considerare che nel monitoraggio del CDT non dovrebbero sostanzialmente esistere intervalli di riferimento, poiché nel paziente sottoposto ad ablazione tiroidea la Tg non dovrebbe essere dosabile. Infine, occorre sapere che valori particolarmente elevati di Tg possono risultare falsamente negativi. Si tratta del famoso “effetto gancio” o *hook effect*, che si riscontra spesso nei metodi immunometrici, qualora un campione contenga concentrazioni estremamente elevate di analita. La presenza di tale effetto è verificabile utilizzando diluizioni progressive del campione: le concentrazioni di Tg rilevate tenderanno ad aumentare consensualmente alla diluizione (21,22).

### ***La scintigrafia totale corporea dopo <sup>131</sup>I***

In considerazione del fatto che le cellule follicolari sono in grado di mantenere alcune loro caratteristiche peculiari anche dopo trasformazione tumorale, le cellule metastatiche di CDT sono in grado di captare lo iodio sia nativo (I) che radioattivo (<sup>131</sup>I) (1). Per questo motivo la scintigrafia corporea totale (SCT) rappresenta la tecnica di *imaging* più importante nel monitoraggio del paziente con CDT per l'identificazione di sede della malattia metastatica o della recidiva locale, almeno fino a quando le cellule tumorali manterranno un certo grado di differenziazione. Oggi si distinguono due tipi di SCT: quella diagnostica e quella post-terapeutica. La prima viene eseguita dopo 24-72 ore dopo la somministrazione *per os* di <sup>131</sup>I, mentre la seconda a 48-168 ore dalla somministrazione terapeutica. L'indagine è effettuata con gamma camera a grande campo, preferibilmente a doppia testa e con cristallo dello spessore di ½ pollice o superiore e con collimatore a fori paralleli per alte energie. La differenza tra le due SCT sta nella attività di <sup>131</sup>I somministrata essendo di 185 MBq (5 mCi) <sup>131</sup>I nella SCT diagnostica e di 3700-5550 MBq (100-150 mCi) <sup>131</sup>I nella post-terapeutica. E' stato chiaramente dimostrato che la SCT diagnostica ha una sensibilità nettamente inferiore al dosaggio della Tg sierica (in assenza di AbTg) (26-27) e pertanto oggi, nel *follow-up* dei pazienti

con CDT, la SCT diagnostica dovrebbe riservata ai soli casi con titoli elevati di AbTg o nei pazienti ad alto rischio. Viceversa, ogni qual volta la Tg sierica risulti elevata, sia dopo stimolazione che a maggior ragione se già elevata in soppressione, essendo marcatore di persistenza di malattia, può essere indicato somministrare una dose terapeutica di  $^{131}\text{I}$  ed eseguire la SCT post-terapeutica (14-17). Questa pratica dovrà essere interrotta qualora la SCT post-terapeutica dovesse risultare negativa, suggerendo l'inabilità delle eventuali lesioni secondarie producenti la Tg di captare il  $^{131}\text{I}$ . In questi casi trova la sua indicazione una scintigrafia PET/CT con 18-FDG con o senza stimolo al rhTSH.

### ***L'ecografia del collo***

Nei carcinomi papilliferi la comparsa di metastasi a livello dei linfonodi cervicali è relativamente frequente e, in presenza di livelli bassi o non dosabili di Tg, i linfonodi cervicali sono la sede più frequente di persistenza o recidiva di malattia neoplastica (1,5,6). L'ecografia ad alta risoluzione è molto efficace nel porre in evidenza recidive di dimensioni subcentimetriche nei compartimenti laterali o centrale del collo. Inoltre, l'accuratezza diagnostica degli ultrasuoni (US) si è rivelata maggiore rispetto alla scintigrafia corporea totale nell'evidenziare recidive cervicali di piccole dimensioni (5-8). Pertanto, nei carcinomi differenziati della tiroide trattati con tiroidectomia totale e terapia ablativa con  $^{131}\text{I}$  che non presentino diffusione extracapsulare macroscopica, metastasi a distanza (fino alla stadio pT3 della classificazione TNM) o persistenza di malattia dopo il trattamento iniziale (4,7), l'ecografia tiroidea dovrebbe essere considerata il metodo più sensibile per una precoce individuazione di recidive linfonodali cervicali. Un attento monitoraggio ecografico è ancora più importante nei pazienti che dopo lobectomia per patologia benigna abbiano rifiutato la radicalizzazione dell'intervento per il riscontro incidentale di microcarcinoma, in quelli sottoposti a chirurgia mini-invasiva ed in tutti i casi in cui la linfoadenectomia del compartimento centrale del collo non sia stata eseguita (pNx).

Vista l'importanza assunta in questi ultimi anni dall'ecografia nel *follow-up* del paziente tiroidectomizzato per CDT, nella pratica clinica occorre tenere presente che:

- i linfonodi del collo possono essere ecograficamente rilevati pur non essendo necessariamente correlati alla patologia tiroidea ed è opportuno pertanto, conoscere nel dettaglio le caratteristiche ecografiche che possono far porre il sospetto che si tratti di linfonodi

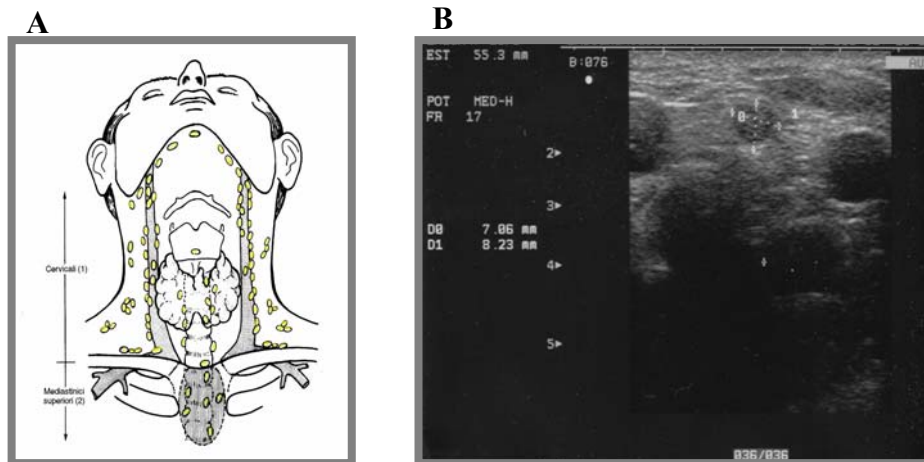
- metastatici;
- l'anatomia del collo sottoposto a tiroidectomia è certamente diversa da quella del collo con tiroide in sede. In particolare, nei primi mesi dopo l'intervento vi possono essere notevoli alterazioni ecografiche sostenute da fenomeni infiammatori post-operatori che devono essere tenuti in considerazione dall'ecografista.

*Reperti ecografici suggestivi per secondarietà linfonodale*

Lo studio ecografico del collo deve interessare i linfonodi pre e paratracheali, sopraclaveari e giugulari profondi e la topografia degli eventuali elementi sospetti deve essere accuratamente definita (Fig. 2).

**Figura 2 L'ecografia del collo rappresenta oggi la tecnica diagnostica più importante per la valutazione di eventuale coinvolgimento linfonodale latero-cervicale (LC) da parte del carcinoma differenziato della tiroide**

- A) rappresentazione schematica delle catene linfonodali del collo**
- B) piccolo linfonodo LC metastatico con tipiche caratteristiche sospette per lesione ripetitiva**



Il livello I corrisponde ai compartimenti submentoniero e sottomandibolare, i livelli II-V ai compartimenti laterali (catena giugulare e triangolo posteriore), il livello VI al compartimento centrale (para e pretracheale). I reperti ecografici che inducono al sospetto di recidiva neoplastica sono: forma rotonda o ovale (rapporto asse

lungo/breve  $\geq 0.7$ ), aspetto ipoecogeno o disomogeneo, microcalcificazioni intralesionali, degenerazione cistica e vascolarizzazione aberrante (depiazzamento dei vasi longitudinali, assenza focale di perfusione, vasi ad origine sottocapsulare) (28,29) (Tab. 1).

### **Tabella 1 Caratteristiche ecografiche di sospetta malignità dei linfonodi**

- Forma rotondeggiante
- Assenza di ilo
- Microcalcificazioni
- Ipoecogenicità
- Margini irregolari

In genere, i linfonodi delle catene giugulari sono visualizzabili più accuratamente, tuttavia, la presenza di linfonodi ingranditi e con caratteri sospetti a livello del compartimento VI è fortemente suggestiva di secondarietà, una volta escluse la presenza di malattie infiammatorie della regione cervico-facciale.

Tutte le lesioni cervicali di rilievo ecografico sospette per secondarietà in base ai parametri sopradescritti e di diametro  $> 0.5$  cm, dovrebbero essere sottoposte ad agoaspirazione mediante ago sottile (FNA) sia per l'esame citologico (FNAC) che per il dosaggio della Tg sul liquido di lavaggio dell'ago usato per la FNA (FNAC-Tg). L'esame citologico unito alla determinazione dei livelli di Tg sul *wash-out* dell'agoaspirato fornisce una diagnosi accurata nella maggioranza dei casi di recidiva cervicale (30-31). I dati attualmente disponibili riportano infatti che la sola citologia è indicativa di malignità nell'84,8% dei casi, mentre la citologia unita alla determinazione della FNAC-Tg è diagnostica nel 95,6% dei casi di recidiva (5).

#### *L'ecografia del collo tiroideomizzato*

Alterazioni rilevanti dell'aspetto ecografico dei tessuti del collo possono essere evidenti fino a due mesi dopo l'intervento di tiroideomia. Poiché tali modificazioni possono ridurre l'accuratezza degli ultrasuoni nell'evidenziare tessuto tumorale residuo, l'ecografista/endocrinologo deve essere specificamente istruito nel riconoscerle. Le modificazioni più rilevanti sono l'ispessimento degli strati superficiali del collo,

dovuto ad edema, l'aspetto iperecogeno dei muscoli pre-tiroidei, il rigonfiamento del tessuto connettivo e la presenza di infiltrati o raccolte di materiale sierico-ematico. Questi elementi possono simulare o nascondere piccoli foci neoplastici nell'esame in *B-mode* e quindi, in questa fase l'evidenziazione di piccole aree ipoecogene paratracheali dovrebbe essere controllata mediante lo studio Color Doppler (pressochè tutti i residui post-chirurgici sono quasi avascolari, quando confrontati con il tessuto tiroideo normale o patologico) ed una rivalutazione ecografica a breve termine (da due a quattro settimane dopo l'esame precedente), per valutare le modificazioni dell'area in esame.

### **7.3 Impiego del TSH umano ricombinante**

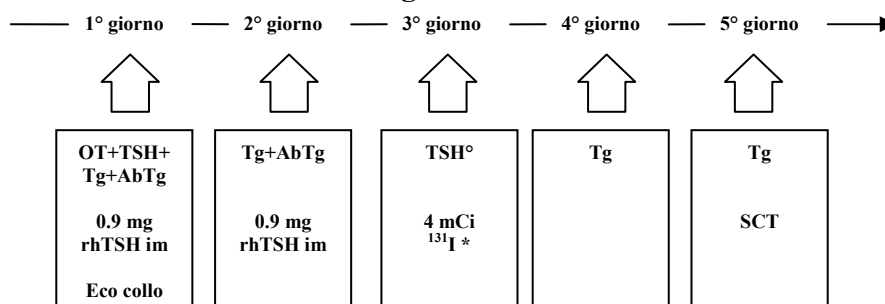
Il TSH umano ricombinante (rhTSH) è stato ottenuto mediante tecniche di ingegneria genetica di transfezione e conseguente iperespressione del gene della sub-unità  $\beta$  del TSH umano in cellule eucariotiche (*Chinese Hamster Ovary*) (32). L'rhTSH così ottenuto è molto simile al TSH umano e differisce solo per quanto riguarda il contenuto in carboidrati. Grazie a questa tecnica è possibile ottenere quantità illimitate di rhTSH altamente purificato e privo di effetti immunogeni. A questo proposito, è utile ricordare che negli studi finora eseguiti nessun soggetto ha mai sviluppato anticorpi anti-TSH. Studi *in vitro* hanno chiaramente dimostrato che l'rhTSH è in grado di stimolare la produzione di cAMP in cellule tiroidee di ratto (FRTL5) e di promuovere la crescita in cellule tiroidee fetali umane (33,34). Gli effetti biologici *in vivo* sono stati valutati somministrando rhTSH nei primati ed è stato osservato un incremento dose-dipendente dei livelli circolanti di T3 e T4 ed un aumento della captazione del  $^{131}\text{I}$  da parte delle cellule tiroidee (35). In studi condotti su volontari sani è stato osservato che una singola dose di rhTSH (0.1 mg i.m.) è in grado di stimolare la funzionalità tiroidea: l'incremento della T3 precede nel tempo quello della T4, mentre un incremento dei valori di Tg si osserva a distanza di 24 ore dalla somministrazione. Le concentrazioni sieriche di TSH aumentano dopo 2 ore dalla somministrazione di rhTSH e rimangono elevate per 24 ore. La stimolazione tiroidea nel soggetto sano è dose-dipendente fino alla dose di 0.3 mg i.m. di rhTSH, mentre dosaggi superiori non determinano un ulteriore incremento dei livelli degli ormoni tiroidei circolanti. La somministrazione di rhTSH è in grado di incrementare i valori della captazione del  $^{131}\text{I}$  alla 24<sup>a</sup> ora sia nei soggetti sani che nei soggetti

affetti da gozzo multinodulare non tossico (36,37). Inoltre, è stato dimostrato che l'rhTSH è privo di effetti tossici, se si esclude la possibilità di lievi effetti collaterali (nausea di grado moderato accompagnata in un solo caso da vomito) riportati nel 16% dei soggetti trattati con tale farmaco. Studi sperimentali e multicentrici di fase I/II e III (38-40) hanno chiaramente dimostrato che nella assoluta maggioranza (86-92%) dei pazienti affetti da CDT, già sottoposti a tiroidectomia, la SCT dopo rhTSH è equivalente o addirittura superiore a quella eseguita dopo sospensione di terapia con LT4. Inoltre, gli stessi studi hanno evidenziato che la somministrazione di rhTSH incrementa significativamente la sensibilità del dosaggio della Tg rispetto ai valori osservati in terapia soppressiva sia in presenza di residuo tiroideo che di metastasi locali o a distanza. Sulla base dei risultati di tali studi l'uso dell'rhTSH è stato approvato nel *follow-up* post-chirurgico del CDT (4,41,42).

### ***Impiego dell'rhTSH a scopo diagnostico nella pratica clinica***

Il protocollo di impiego dell'rhTSH consigliato nella pratica clinica prevede la somministrazione i.m. di due fiale rhTSH (0.9 mg) a distanza di 24 ore l'una dall'altra. Il dosaggio della Tg viene eseguito basalmente e a distanza di 24, 48 e 72 ore dalla somministrazione della seconda fiala di rhTSH. Qualora si voglia eseguire una SCT a scopo diagnostico, la dose di <sup>131</sup>I (4 mCi) deve essere somministrata a distanza di 24 ore dalla seconda fiala e la scintigrafia deve essere eseguita a distanza di 48 ore dalla somministrazione del <sup>131</sup>I (Fig. 3).

**Figura 3 Schema per la somministrazione del rhTSH e degli altri accertamenti da eseguire durante il test di stimolazione**



°Solo per verificare la effettiva somministrazione del rhTSH

\* Se necessita SCT diagnostica

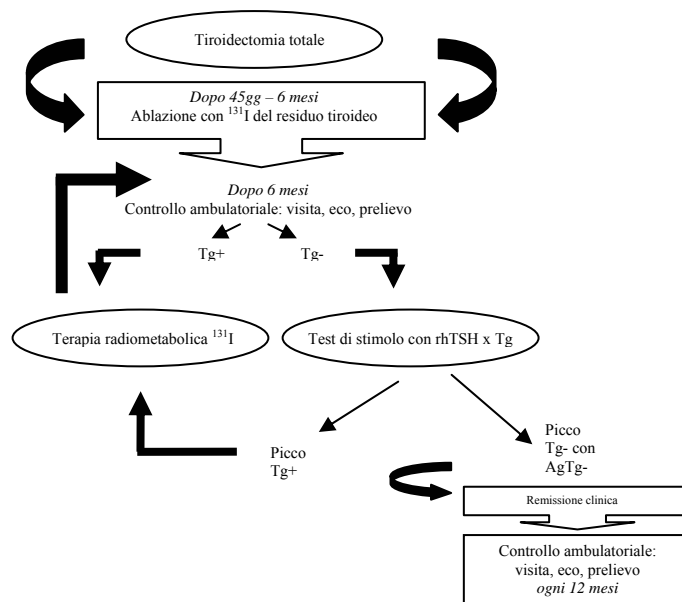


Utilizzando questo protocollo diagnostico, la validità dell'impiego del rhTSH nel *follow-up* diagnostico è stata confermata da numerosi studi (24,40,43-46). Alcuni di questi hanno dimostrato inoltre, che il potere diagnostico del solo dosaggio della Tg dopo stimolo con rhTSH era superiore a quello della SCT diagnostica nell'evidenziare la persistenza di malattia e pertanto, oggi si propone di eseguire il solo test di stimolo per Tg, qualora il paziente sia privo di anticorpi anti-Tg. La SCT diagnostica continua invece ad avere un ruolo nei pazienti con SCT e AbTg positivi che, come noto, interferiscono nel dosaggio della Tg rendendola inattendibile. La scarsa utilità della SCT diagnostica non è tuttavia una novità derivata dall'uso dell'rhTSH, in quanto era stata già rilevata in due studi retrospettivi eseguiti in pazienti in ipotiroidismo (18,27).

A proposito del test di stimolazione con rhTSH per Tg, occorre ricordare che i picchi di Tg dopo rhTSH hanno solo un valore qualitativo, ma non quantitativo, in quanto esiste un'ampia sovrapposizione tra i valori di Tg in presenza di solo residuo tiroideo e di metastasi linfonodali o a distanza. L'elevata concordanza tra i valori di Tg dopo rhTSH e la presenza e/o assenza di malattia (24,44-46) conferma il possibile impiego del dosaggio della Tg dopo rhTSH come metodica singola da utilizzare nel *follow-up* del CDT (41,42). Il test è infatti in grado di discriminare i pazienti in remissione di malattia da quelli che invece necessitano di ulteriori indagini e/o trattamenti per persistenza di malattia.

Sulla base dei numerosi studi eseguiti finora e dei consensi ottenuti tra gli esperti sono state recentemente redatte le linee guida americane per il *follow-up* del CDT, dalle quali emerge che l'approccio basato sul dosaggio della Tg dopo stimolo con rhTSH senza SCT diagnostica è sufficiente ed adeguato per identificare l'eventuale malattia residua o recidivante (41). I pazienti nei quali la Tg dopo stimolo rimane indosabile possono essere seguiti con sufficiente sicurezza mediante il dosaggio della Tg in condizioni basali, esame clinico ed ecografia del collo (Fig. 4).

**Figura 4** Algoritmo per il *follow-up* del paziente con carcinoma tiroideo differenziato



Un argomento ancora in parte discusso è la scelta del *cut-off* di Tg oltre il quale considerare la possibilità di malattia residua e pertanto, al momento si propone che il *cut-off* venga scelto da ciascun laboratorio a seconda delle proprie esigenze (4).

In questi pazienti, la sede delle metastasi può essere identificata mediante SCT eseguita dopo somministrazione di alte dosi terapeutiche di  $^{131}\text{I}$  (14-17). Sulla base di questi rilievi, è possibile proporre di evitare l'esecuzione di una SCT diagnostica in pazienti con Tg stimolata non dosabile, riservando il trattamento con  $^{131}\text{I}$  e la SCT post-dose a quei pazienti in cui la Tg basale o stimolata è dosabile od elevata.

In conclusione, l'rhTSH è una sicura e valida alternativa alla sospensione degli ormoni tiroidei nel *follow-up* post-chirurgico (SCT e Tg) dei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide. Nel complesso, i dati disponibili permettono di proporre un *follow-up* diagnostico basato essenzialmente sull'uso del dosaggio della Tg (in assenza di anticorpi anti-Tg) dopo stimolo con rhTSH e della SCT post-dose, quando il paziente ha bisogno di terapia con  $^{131}\text{I}$ . Un tale comportamento garantisce una ottima qualità della vita del

paziente evitando l'ipotiroidismo periodico e consente di evitare un gran numero di SCT non informative, riservando il bisogno di localizzazione a quella minoranza di pazienti con evidenza di malattia residua.

Ulteriori studi diretti ad una definizione più accurata dell'uso del rhTSH, specialmente nel campo terapeutico, potranno facilitare ulteriormente il monitoraggio diagnostico e terapeutico dei pazienti con CDT.

#### **7.4 *Follow-up* del paziente metastatico**

Nel 20% circa dei casi di CDT, le cellule tumorali lasciano la sede tiroidea per metastatizzare ai linfonodi del collo più frequentemente, ma anche al polmone, all'osso, al fegato e più raramente al cervello (1,3). In questi casi la SCT sarà effettuata allo scopo di identificare il tessuto tumorale iodocaptante, di individuare e programmare il trattamento più opportuno e di valutare la risposta alla terapia. Fintanto che le lesioni secondarie sono in grado di captare il  $^{131}\text{I}$ , una dose elevata di  $^{131}\text{I}$  (100-180 mCi) verrà periodicamente somministrata (mediamente ogni 10-12 mesi) a scopo sia terapeutico che diagnostico.

I trattamenti con  $^{131}\text{I}$  verranno alternati a controlli clinici, ecografici (ecografia collo) e umorali (dosaggio di ormoni tiroidei, TSH, Tg, AbTG e AbTPO) per valutare lo stato di salute del paziente.

#### **7.5 Altre tecniche di *imaging***

Circa il 15-20% dei CDT non sono capaci di captare il  $^{131}\text{I}$  o per loro natura (ad esempio, carcinoma anaplastico) o perché perdono questa capacità nel tempo. Una volta documentata questa incapacità di captare il  $^{131}\text{I}$  (SCT negativa dopo dose terapeutica di  $^{131}\text{I}$ ), si ricorrerà ad altre tecniche di *imaging* (TAC, RMN, PET, scintigrafia ossea e scintigrafia con  $^{111}\text{In}$ -pentetreotide (Octreoscan®)). A questo proposito, occorre ricordare che sebbene la sede più frequente di malattia metastatica sono i linfonodi del collo (4,5), lesioni secondarie da CDT possono essere presenti anche nel polmone, nell'osso, nel fegato e nel cervello. La TAC al collo ed al torace può essere indicata non solo per individuare eventuali ripetizioni, ma anche e soprattutto, per verificare i rapporti anatomici con le altre strutture qualora ci fosse l'indicazione ad un trattamento chirurgico o radioterapico. Analogamente, la RMN può risultare utile nel sospetto di lesioni epatiche, in cui può ben distinguere

una lesione ripetitiva da un angioma o nel caso di ripetizioni vertebrali, per definire meglio la compromissione midollare. La scintigrafia ossea, sebbene molto spesso aspecifica, può aiutare per identificare lesioni ossee non evidenziate alla SCT post  $^{131}\text{I}$ . La scintigrafia con  $^{111}\text{In}$ -pentetrotide (Octreoscan®) può essere positiva in un 30-40% dei casi e può essere utile sia a scopo diagnostico che nell'eventualità che si voglia tentare un approccio terapeutico di tipo radiorecettoriale con analoghi marcati della somatostatina, alternativo a quello con  $^{131}\text{I}$  (47). In questi ultimi anni, il ruolo della PET con FDG nel *follow-up* del paziente con CDT e le modalità di preparazione all'indagine sono stati ampiamente discussi in letteratura. Oggi sembra ormai appurato che la tecnica sia molto più sensibile se la somministrazione di FDG viene eseguita dopo stimolazione con TSH. In particolare, la PET ha la capacità di evidenziare lesioni non visibili alla SCT post  $^{131}\text{I}$  mentre, al contrario, lesioni visibili alla SCT post  $^{131}\text{I}$  potrebbero non essere evidenziate alla PET (cosiddetto meccanismo di *flip-flop*). L'FDG, infatti, viene captato preferenzialmente dalle neoplasie con minor grado di differenziazione e che spesso hanno perso la capacità di captare lo iodio. Per tale ragione, la positività della PET sembra rivestire un significato prognostico sfavorevole (48-50). Infine, per quanto riguarda la malattia locale avanzata con problematiche di infiltrazione tracheo-esofagea la broncoscopia interventistica ha un ruolo di notevole importanza non solo per l'identificazione del grado di infiltrazione o di compressione, ma anche per il temporaneo controllo della malattia locale (11).

## **Bibliografia**

1. Schlumberger M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Eng J Med* 1998;338:297-306
2. American Joint Committee on Cancer. Thyroid. In: Cancer Staging Manual. Thyroid. *Springer Verlag, NY,2002;77-87*
3. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71(2):414-24

4. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sanchez Franco F, Toft A, Wiersinga WM. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;15(2):105-112
5. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003;97(1):90-96
6. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, Valle G, Frusciante V, Bisceglia M, Filetti S, Schlumberger M, Trischitta V. Serum thyroglobulin and <sup>131</sup>I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. The role for neck ultrasonography. *Eur J Endocrinol* 2003;148(1):18-24
7. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(4):1433-1441
8. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A. rhTSH-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3668-3673
9. Schluter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative <sup>131</sup>I scan. *J Nucl Med* 2001;42(1):71-6
10. Palmedo H, Bucerius J, Joe A, Strunk H, Hortling N, Meyka S, Roedel R, Wolff M, Wardelmann E, Biersack HJ, Jaeger U. Integrated PET/CT in Differentiated Thyroid Cancer: Diagnostic Accuracy and Impact on Patient Management. *J Nucl Med* 2006;47(4):616-624
11. Ribechini A, Bottici V, Chella A, Elisei R, Vitti P, Pinchera A, Ambrosino N. Interventional bronchoscopy in the treatment of tracheal obstruction secondary to advanced thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2006;29:131-135

12. Van Herle AJ. Serum thyroglobulin levels in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Ann Radiol (Paris)* 1977;20(8):743-5
13. Pacini F, Pinchera A. Serum and tissue thyroglobulin measurement: clinical applications in thyroid disease. *Biochimie* 1999;81:463-7
14. Pacini F, Lippi F, Formica N, Elisei R, Anelli S, Ceccarelli C, Pinchera A. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987;28:1888-9
15. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, Pinchera A. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic <sup>131</sup>I whole body scan: comparison of patients treated with high <sup>131</sup>I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4092-4097
16. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. <sup>131</sup>I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997;7:273-276
17. Pineda J, Lee T, Ain K, Reynolds J, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1488-1492
18. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic Iodine-131 whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1499-1501
19. Pacini F, Mariotti S, Formica N, Elisei R, Anelli S, Capotorti E, Pinchera A. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;119:373-80
20. Mariotti S, Cupini C, Giani C, Lari R, Rolleri E, Falco A, Marchisio M, Pinchera A. Evaluation of a solid-phase immunoradiometric assay (IRMA) for serum thyroglobulin: effect of anti-thyroglobulin autoantibody. *Clin Chim Acta* 1982;123:347-55
21. Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (Tg) measurement in the presence of Tg autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3702-4
22. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(10):5566-75

23. Pacini F, Lari R, Mazzeo S, Grasso L, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985;23:405-11
24. Pacini F, Molinaro E, Lippi F, Castagna MG, Agate L, Ceccarelli C, Taddei D, Elisei R, Capezzone M, Pinchera A. Prediction of disease status by recombinant human TSH-stimulated serum Tg in the postsurgical follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5686-90
25. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P, Carayon P, Ericsson UB, Koutras DA, Lamas de Leon L, DeNayer P, Pacini F, Palumbo G, Santos A, Schlumberger M, Seidel C, Van Herle AJ, DeVijlder JJ. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 2nd Part: Physicochemical characterization and certification. *Ann Biol Clin (Paris)*1996;54(10-11):343-8
26. Mazzaferri EL & Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1490-1498
27. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:175-178
28. Tschammler A, Ott G, Schang T, Seelbach-Goebel B, Schwager K, Hahn D. Lymphadenopathy: differentiation of benign from malignant disease: color Doppler US assessment of intranodal angioarchitecture. *Radiology* 1998;208(1):117-23
29. Ahuja AT, Chow L, Chick W, King W, Metreweli C. Metastatic cervical nodes in papillary carcinoma of the thyroid: ultrasound and histological correlation. *Clinical Radiology* 1995;50(4):229-231
30. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R, Pinchera A. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74(6):1401-1404
31. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, Flora M, Caroggio A, Dotti C, Valcavi R. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 1999;9(2):105-111

32. Thotakura NR, Desai RK, Bades LG, Cole ES, Pratt BM, Weintraub BD. Biological activity and metabolic clearance of a recombinant human thyrotropin produced in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology* 1991;128:341-8
33. Huber GK, Fong P, Concepcion ES, Davies TF. Recombinant human thyroid-stimulating hormone: Initial bioactivity assessment using human fetal thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1328-1331
34. Braverman LE, Pratt BM, Ebner S, Longcope C. Recombinant human thyrotropin stimulates thyroid function and radioactive iodine uptake in the rhesus monkey. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1135-1139
35. Ramirez L, Braverman LE, White B, Emerson CH. Recombinant human thyrotropin is a potent stimulator of thyroid function in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2836-2839
36. Torres MST, Ramirez L, Simkin PH, Braverman LE, Emerson CH. Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on the thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1660-1664
37. Huysmans DA, Nieuwlaat WA, Erdtsieck RJ, Schellekens AP, Bus JW, Bravenboer B, Hermus AR. Administration of a single low dose of recombinant human thyrotropin significantly enhances thyroid radioiodine uptake in nontoxic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3592-3596
38. Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, Veronikis I, Daniels GH, Ross DS, Deraska DJ, Davies TF, Valentine M, DeGroot LJ. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (Phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab* 1994;76:188-96
39. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, Wondisford FE, Davies TF, DeGroot LJ, Daniels GH, Ross DS, Weintraub BD. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997;337:888-896



40. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR 3rd, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3877-85
41. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Task Force. *Thyroid* 2006;16 (2):1-33
42. Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JW, Sanchez Franco F, Lind P, Limbert E, Jarzab B, Jamar F, Duntas L, Cohen O, Berg G. Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma: a European perspective in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2004;151(5):539-48
43. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, Smith A, Drucker WD. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:619-625
44. David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, Busutti L, degli Uberti EC. Serum thyroglobulin concentrations and <sup>131</sup>I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Nucl Med* 2001;42:1470-1475
45. Vitale G, Lupoli Gelsy A, Ciccarelli A. The use of recombinant human TSH in the follow-up of differentiated thyroid cancer: experience from a large patient cohort in a single centre. *Clin Endocrinol* 2002;56:247-252
46. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA and McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002;12:37-43
47. Gorges R, Kahaly G, Muller-Brand J, Macke H, Roser HW, Bockisch A. Radionuclide-labeled somatostatin analogues for diagnostic and therapeutic purposes in nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2001;11(7):647-59

48. Stokkel MP, Duchateau CS, Dragoiescu C. The value of FDG-PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer: a review of the literature. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006;50(1):78-87
49. Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C, Ewertz M, Zeiger M, Ladenson PW, Wahl R, Tufano RP. The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2005;115(2):237-43
50. Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(1):91-5

## 8.0 TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA

### 8.1 Terapia con radioiodio

Il trattamento con  $^{131}\text{I}$  rappresenta la terapia di scelta per le recidive da carcinoma differenziato della tiroide (CDT), locoregionali e a distanza, iodocaptanti e non suscettibili di trattamento chirurgico. Nonostante il trattamento con  $^{131}\text{I}$  venga impiegato ormai da molti anni, restano margini di incertezza e frequenti controversie sull'ottimale attività di  $^{131}\text{I}$  da somministrare (1).

Esistono tre diversi approcci nel trattamento con  $^{131}\text{I}$  delle metastasi iodocaptanti:

- attività fisse stabilite su base empirica;
- attività stabilite in base alla dose massima assorbita dal sangue e quindi dal midollo osseo;
- attività decise in base alla dose assorbita dal tumore (2).

Poiché non esistono studi prospettici randomizzati che abbiano confrontato l'impiego di tali tecniche, né risulta agevole effettuare un confronto sul decorso post-trattamento negli studi pubblicati, non si può definire la superiorità di un metodo rispetto agli altri (1).

L'impiego del rhTSH non è al momento possibile nella preparazione del paziente, a differenza del trattamento ablativo, se non in casi selezionati e attraverso l'attivazione della procedura per "uso compassionevole", quando ad esempio, sia pericoloso o impossibile il ricorso all'ipotiroidismo o deleterio un ritardo nella somministrazione della  $^{131}\text{I}$  terapia (3).

Nel trattamento con  $^{131}\text{I}$  delle metastasi caratterizzate da rapida *clearance* del radioiodio è possibile impiegare il pre-trattamento con litio, farmaco in grado di inibire il rilascio di iodio dalla cellula senza interferire sul meccanismo di fissazione. Comunque, anche se è stato dimostrato che l'uso del litio in tumori a rapida *clearance* permette di raddoppiare la dose di radiazione al tessuto tumorale, non esistono dati sul decorso clinico che permettano con sicurezza di raccomandarne un uso sistematico (4).

### ***Metastasi polmonari***

La possibilità di cura con radioiodio delle metastasi polmonari da CDT dipende da diversi fattori quali dimensione delle lesioni (macronoduli evidenti allo studio Rx del torace; micronoduli evidenti allo studio TC del torace; lesioni al di sotto del potere di risoluzione della TC), capacità iodocaptante e stabilità o grado di evoluzione delle lesioni metastatiche (5).

Le micrometastasi polmonari intensamente captanti il radioiodio (*pattern* di tipo diffuso) e non evidenti allo studio Rx del torace sono quelle che meglio rispondono al trattamento con  $^{131}\text{I}$  (5,6,7).

L'attività da somministrare può essere scelta in maniera empirica (100-300 mCi) o stimata su base dosimetrica, in modo da non superare mai, nel singolo trattamento, un valore di ritenzione di 80 mCi nel corpo intero a 48 ore ed una dose assorbita di 200 cGy al midollo rosso (2). Il trattamento può essere ripetuto ogni 6-12 mesi, fino ad ottenere un'adeguata risposta terapeutica valutata su base scintigrafica o in termini di riduzione dei valori di Tg circolante.

Le metastasi polmonari macronodulari iodocaptanti possono essere trattate con attività analoghe alle forme micronodulari fino a quando viene dimostrato un beneficio valutato su base radiologica o attraverso l'andamento dei valori di Tg circolante, anche se la remissione completa è rara ed i tassi di sopravvivenza risultano bassi (6,7).

Metastasi polmonari non-iodocaptanti al Dx  $^{131}\text{I}$  SCT e metastasi polmonari intensamente positive allo studio PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG non mostrano benefici dal trattamento con radioiodio, rimanendo immutati i tassi di mortalità tumore-specifica (8,9). Comunque, è bene ricordare che in molti pazienti con metastasi iodio-negative, l'evoluzione radiologica delle lesioni avviene molto lentamente per cui è possibile seguirli in maniera conservativa con sola terapia TSH-soppressiva e con minima progressione clinica della malattia.

Nelle metastasi non-iodocaptanti ed in casi selezionati possono essere prese in considerazione altre modalità di trattamento come l'asportazione chirurgica di lesioni solitarie, l'ablazione laser endobronchiale, la radioterapia esterna a scopo palliativo di lesioni intratoraciche sintomatiche ed il drenaggio pleurico e pericardico di versamenti sintomatici (4).

### ***Metastasi ossee***

Gli aspetti da considerare nella scelta della modalità di trattamento delle metastasi scheletriche riguardano la loro presentazione, in forma solitaria o multipla, il rischio di frattura patologica o di compromissione neurologica, la presenza di dolore ed il grado di captazione del radioiodio (10).

La chirurgia deve sempre essere considerata come la prima opzione terapeutica nei pazienti di età inferiore a 45 anni e con metastasi scheletriche solitarie, in quanto permette un miglioramento della sopravvivenza (10,11).

Il trattamento con radioiodio viene utilizzato in caso di metastasi solitarie o multiple iodocaptanti, somministrando attività scelte in maniera empirica (150-300 mCi) o sulla base di una stima dosimetrica individualizzata (7,12). Nel caso in cui, per la sede delle metastasi, l'edema da radiazioni può causare complicanze neurologiche o dolore deve essere sempre considerato l'impiego di corticosteroidi prima del trattamento (3).

In caso di metastasi dolorose non resecabili, oltre alla terapia con  $^{131}\text{I}$  possono essere prese in considerazione altre forme di trattamento, come la radioterapia con fasci esterni, l'embolizzazione intra-arteriosa (13,14) l'ablazione con radiofrequenze (15) e l'infusione di difosfonati come il pamidronato (16).

### ***Metastasi cerebrali***

Le metastasi cerebrali da CDT non sono molto frequenti; si presentano in genere, in pazienti anziani, con malattia avanzata e sono associate a prognosi infausta (17). Quando possibile, nel caso di lesioni singole in sedi appropriate, vengono trattate con resezione chirurgica e radioterapia esterna ed esistono pochi dati riguardo l'efficacia del trattamento con radioiodio (18). La radioterapia panencefalica costituisce l'indicazione standard nel caso di lesioni multiple.

In caso di trattamento con  $^{131}\text{I}$  e prima della stimolazione per via esogena o endogena del TSH, allo scopo di minimizzare il possibile incremento dimensionale del tumore ed i fenomeni di flogosi attinica conseguenti al trattamento, è fortemente raccomandato l'impiego di corticosteroidi (4).

### ***Rischi ed effetti collaterali del trattamento con radioiodio***

Il trattamento con radioiodio può essere definito ragionevolmente sicuro, comunque associato ad un rischio basso di complicanze a breve e lungo termine, correlate alla dose di attività cumulativa somministrata, quali ad

esempio, il danno a carico delle ghiandole salivari (19), l'ostruzione dei dotti nasolacrimali (20) e l'induzione di secondi tumori (leucemie, tumori delle ghiandole salivari e del colon-retto) (21).

Non è possibile indicare con certezza un valore di singola dose o una dose cumulativa assolutamente sicura e, per questo, è sempre necessaria un'accurata giustificazione che tenga conto sia dei vantaggi che dei rischi del trattamento.

La prevenzione del danno a carico delle ghiandole salivari può essere effettuata mediante buona idratazione, succo o caramelle al gusto di limone e agenti colinergici; l'uso di preparati a base di limone deve essere ritardato di 24 ore dalla somministrazione del radioiodio, in quanto un suo uso precoce può aggravare il danno salivare (22).

Quando le attività somministrate impartiscono al midollo osseo una dose assorbita inferiore a 200 cGy, le alterazioni nei valori di leucociti e piastrine sono minime e di tipo transitorio, anche in pazienti che ricevono trattamenti multipli (4).

Il tasso di infertilità, aborto e malformazioni fetali dopo trattamento di donne in età fertile non risulta elevato, mentre nel 20% circa dei casi viene riportata una temporanea amenorrea o oligomenorrea, che si protrae per 4-10 mesi dopo il trattamento (23). Il danno alle ovaie dovuto a radioiodio può determinare un anticipo della menopausa di circa 1 anno rispetto alla popolazione generale, anche se tale dato non è correlato con l'età all'epoca della somministrazione o con l'attività cumulativa (24).

Nell'uomo, la terapia con radioiodio può essere associata a temporaneo aumento dell'ormone follicolo-stimolante (FSH) e ad una temporanea riduzione del numero di spermatozoi all'esame del liquido seminale, anche se non vengono segnalate alterazioni di fertilità e rischi di aborti o malformazioni congenite (4).

### ***Pazienti con tireoglobulina elevata e scintigrafia corporea globale con <sup>131</sup>I negativa***

Non è infrequente che pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e trattamento ablativo ed apparentemente guariti presentino, nel corso del *follow-up* a lungo termine, livelli dosabili di tireoglobulina ematica circolante con scintigrafia con <sup>131</sup>I a dosi diagnostiche negativa (25).

Allo scopo di escludere recidive loco-regionali e a distanza è necessario in primo luogo eseguire lo studio ecografico del collo e l'esame TC spirale del torace a strato sottile (5-7 mm), ricordando che

l'eventuale uso del m.d.c. organoiodato per lo studio del mediastino ritarda di alcuni mesi un successivo trattamento con  $^{131}\text{I}$ .

Qualora non risultino evidenti lesioni curabili con chirurgia, può essere presa in considerazione la somministrazione di un'elevata attività di  $^{131}\text{I}$  (100-200 mCi) a scopo diagnostico o terapeutico. Tale approccio può identificare malattia residua fino al 50% dei casi, a causa della maggiore disponibilità in circolo di radiofarmaco, del più alto accumulo intra-lesionale e del più elevato rapporto lesione/fondo (26,27).

L'effetto terapeutico, a volte dimostrato da riduzione dei valori di Tg e normalizzazione degli studi TC e scintigrafici, può dipendere dal fatto che la dose di radiazione al tumore dipende più dalla concentrazione radioattiva e dall'emivita effettiva che dall'accumulo totale di  $^{131}\text{I}$ . Inoltre, il trattamento è tanto più efficace quanto più è precoce, poiché le cellule neoplastiche tiroidee di piccole metastasi sono nel complesso più sensibili alle radiazioni di quelle di ampie metastasi (28).

Non esistono comunque evidenze che il decremento dei livelli di Tg ematica circolante, ottenuto dopo la somministrazione di attività di  $^{131}\text{I}$  su base empirica, determini un miglioramento della sopravvivenza ed esistono inoltre, segnalazioni di spontanea riduzione dei valori di Tg senza specifica terapia.

Non esistono univoci valori di Tg ematica circolante al di sopra dei quali somministrare un trattamento con attività empiriche di radioiodio, anche se recenti lavori riportano un valore di 10 ng/ml o superiore dopo sospensione di terapia ormonale e di 5 ng/ml dopo stimolazione con rhTSH (29,30).

Qualora un'attività empirica di  $^{131}\text{I}$  (100-200 mCi) non riesca a localizzare malattia residua, dovrebbe essere presa in considerazione l'esecuzione di uno studio PET con  $^{18}\text{F}$ -FDG, soprattutto in pazienti con valori di Tg non stimolata > 10-20 ng/ml. In caso di lesioni  $^{131}\text{I}$ -negative, ma PET-positive, non suscettibili di terapia chirurgica, possono essere prese in considerazione altre opzioni terapeutiche quali un trattamento radiante esterno, la chemioterapia, l'ablazione con radiofrequenze, la chemoembolizzazione o, in presenza di un quadro clinico stabile, osservazione e terapia ormonale soppressiva.

## 8.2 Trattamento con radioterapia esterna

Non esistono elevati livelli di evidenza scientifica, relativamente all'efficacia della radioterapia a fasci esterni (EBRT, *External Beam Radiation Therapy*) nelle neoplasie tiroidee. Le indicazioni attuali all'uso di questa modalità terapeutica sono generalmente empiriche. Esse si basano per lo più su analisi retrospettive delle casistiche di grandi istituzioni o di *data-base* di pazienti trattati secondo protocolli prestabiliti, ma non nell'ambito di studi prospettici randomizzati. Il trattamento con EBRT di pazienti affetti da neoplasie di derivazione epiteliale follicolare è stato proposto soprattutto quando le principali metodiche di cura (chirurgia, terapia radiometabolica con  $^{131}\text{I}$ ) non erano praticabili o hanno avuto scarsi presupposti di efficacia. Tale "storica" disaffezione per la EBRT trova diverse motivazioni. Anzitutto, il presupposto (di per sé opinabile, alla luce delle conoscenze attuali) della radioresistenza di queste forme. Dosi di 50-60 Gy in 25-30 sedute di trattamento su residui macroscopici dopo chirurgia ottenevano un controllo locale della malattia nel 40-60% dei casi a 5 anni (31,32,33); esse non sono inferiori a quelle ottenibili con le stesse dosi in altre neoplasie epiteliali come, ad esempio, nel cancro del polmone o in quello della prostata. L'altro principale motivo, strettamente correlato al precedente, era rappresentato dalla vicinanza della tiroide al midollo spinale, organo fortemente a rischio per gli effetti iatrogeni da irradiazione. Il volume di trattamento "elettivo", rappresentato dalle stazioni linfatiche di drenaggio, inoltre, si estende teoricamente dalla base cranica all'arco dell'aorta o addirittura al di sotto della biforcazione tracheale, se esistono metastasi nel mediastino superiore. Tale volume, morfologicamente complesso, si trova poi all'interno di sezioni corporee di spessore e conformazione assai differente: ciò rendeva molto difficile la programmazione e l'attuazione di una distribuzione di dose ottimale, tale da assicurare dosi efficaci al tumore e risparmiare adeguatamente gli organi a rischio. Le tecniche radioterapiche tradizionali non sono in grado di affrontare in modo soddisfacente questi problemi. Ciononostante, diverse esperienze documentano l'efficacia della EBRT, il più delle volte associata ad altri tipi di trattamento (chirurgia, terapia radiometabolica con  $^{131}\text{I}$ , chemioterapia antitumorale) in alcune situazioni cliniche ed in pazienti affetti da tumori di derivazione follicolare in fase avanzata di evoluzione:

- alto rischio di recidiva loco-regionale dopo chirurgia;



- malattia loco-regionale avanzata alla presentazione (tumore non operabile o residuo macroscopico all'intervento);
- neoplasia differenziata, non captante lo  $^{131}\text{I}$ ;
- carcinoma anaplastico;
- recidive loco-regionali;
- metastasi ematogene.

***Pazienti tecnicamente operabili, ma ad alto rischio di recidiva loco-regionale dopo chirurgia***

La massima parte dei pazienti affetti da carcinomi differenziati della tiroide viene attualmente sottoposta a intervento chirurgico, seguito da terapia radiometabolica con  $^{131}\text{I}$  ed a soppressione del TSH, in genere ottenendo guarigione definitiva. Tumori localmente avanzati, con invasione dei tessuti molli sottocutanei peritiroidei, della laringe, della trachea, dell'esofago, del nervo ricorrente laringeo (T4a) possono essere tecnicamente resecati, in genere, ma esiste praticamente la certezza di un residuo di malattia, anche se non macroscopicamente evidente. Una situazione analoga si verifica nel caso di metastasi linfonodali regionali con invasione extracapsulare. L'impostazione terapeutica standard, prima delineata, è di solito sufficiente ad ottenere un risultato terapeutico definitivo, ma alcuni dati della letteratura indicherebbero un ruolo per la EBRT anche in questi casi. Le esperienze più datate non forniscono risultati significativi a questo riguardo, perché lo standard attuale di chirurgia e terapia con radioiodio non era applicato in tutti i pazienti. Studi più recenti evidenziano risultati che si possono interpretare con maggior sicurezza. In uno studio condotto da Philips e coll. (34) su un totale di 94 pazienti con residuo microscopico o "minimo" di malattia o con invasione linfonodale extracapsulare, sottoposti a chirurgia ed a trattamento con  $^{131}\text{I}$ , 38 furono trattati con EBRT. Il tasso di recidiva loco-regionale fu rispettivamente del 3% dopo EBRT e del 21% negli altri casi. Faharati e coll. (35) condussero uno studio retrospettivo caso-controllo su 169 pazienti, tutti sottoposti ad un trattamento standard, alla luce delle attuali consuetudini (intervento chirurgico, seguito da due cicli di terapia radiometabolica con  $^{131}\text{I}$  e da soppressione del TSH).

Nei 99 casi in cui fu eseguita l'EBRT (50-70 Gy) si osservò una riduzione di incidenza delle riprese di malattia loco-regionali e a distanza, limitatamente però ai pazienti di età superiore a 40 anni, con istologia papillare, invasione extratiroidea e metastasi linfonodali.

I risultati di diverse revisioni delle casistiche del Princess Margaret Hospital di Toronto hanno, anzitutto, confermato l'importanza dei fattori di rischio appena enunciati, ed il beneficio della EBRT sulla sopravvivenza causa-specifica e sull'incidenza di recidive loco-regionali nei pazienti ad alto rischio, identificati sulla base di questi. Nessun beneficio è stato dimostrato per l'istotipo follicolare. Lo studio più recente (36) riporta una casistica di 729 pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato, trattati fra il 1958 ed il 1998, con un *follow-up* medio di 11.3 anni. La sopravvivenza causa-specifica e la sopravvivenza causa-specifica libera da recidiva locale a 10 anni sono rispettivamente del 87,3% e del 84,9%. La casistica è abbastanza eterogenea, quanto a modalità di trattamento, considerato il lungo periodo del reclutamento: fu praticata la tiroidectomia totale o sub-totale nel 13% dei casi fino al 1971, nel 38% fino al 1985 e nel 84% successivamente; le percentuali di trattamento con  $^{131}\text{I}$  furono del 46%, del 64% e del 88%, rispettivamente nei tre periodi, mentre quelle relative alla effettuazione della EBRT del 56%, del 45% e del 38%. L'analisi multivariata del risultato terapeutico è stata effettuata tenendo conto dei molteplici fattori di storia naturale influenti sul tumore (istotipo, sesso, età, diametro e stadio del tumore, estensione extratiroidea, etc.) e di quelli relativi al trattamento (tipo di intervento, residuo post-chirurgico, terapia con  $^{131}\text{I}$ , EBRT, etc.). Nella casistica totale, un trattamento complessivamente "aggressivo" (chirurgia estensiva, terapia con  $^{131}\text{I}$ , EBRT) non dimostra un effetto significativamente positivo sulla sopravvivenza causa-specifica. La terapia con  $^{131}\text{I}$  è significativamente efficace nel ridurre le recidive locali, eccezion fatta per i pazienti di età < 45 anni e con tumore in Stadio I (AJCC), che non sembrano trarre beneficio. L'EBRT è significativamente efficace, sulla sopravvivenza libera da recidiva locale nei pazienti con istologia papillare e residuo microscopico post-chirurgico di età < 60 anni. Su 154 casi, 90 irradiati e 64 non irradiati, la sopravvivenza libera da recidiva è, rispettivamente, del 95,9% e del 85,4%. L'EBRT è significativamente efficace sia sulla sopravvivenza (81% contro 64,6%), che sulla sopravvivenza libera da recidive locali (86,4% contro 65,7%), nei pazienti con età > 60 anni. Gli Autori non forniscono dettagli su dosi e tecniche, impiegate per l'EBRT: si può ritenere, tuttavia, che la dose sia stata di 40-50 Gy (40 Gy in 15 frazioni più *boost* di 10 Gy) secondo la consuetudine del Princess Margaret Hospital, almeno per la massima parte della casistica. La tossicità dell'irradiazione esterna è definita "limitata".

E' difficile definire il ruolo della EBRT nei pazienti tecnicamente operabili, senza residuo tumorale macroscopico, ma ad alto rischio di recidiva loco-regionale per infiltrazione extratiroidea non macroscopica o estensione linfonodale extracapsulare. I risultati disponibili in letteratura concordano nel ritenere indispensabile la conduzione di studi clinici appropriati che consentano di formulare le indicazioni sulla base di fattori di rischio (età, istotipo, stadio, alto grado ed altri) (37). Inoltre, è opportuna un'estrema cautela nell'impiego di tecniche non attuali e di basse dosi. Le moderne tecniche di EBRT consentono di conformare la dose anche a volumi complessi senza incremento sostanziale di danni iatrogeni ai tessuti sani circostanti con la possibilità di erogare anche dosi più elevate. Questo può comportare un miglioramento del risultato terapeutico, almeno in termini di contenimento delle recidive loco-regionali, con allargamento dello spettro delle indicazioni.

***Pazienti con residuo macroscopico all'intervento o tumore non operabile***

L'estensione neoplastica alla cartilagine con crescita endoluminale, l'invasione della fascia prevertebrale (T4b), la malattia che ingloba la carotide o i vasi mediastinici (T4b), la presenza eventuale di metastasi linfonodali massive, pongono al chirurgo la necessità di considerare la menomazione funzionale che residuerà ad un intervento molto aggressivo. Anche quando questo si rivela tecnicamente praticabile, persisteranno residui macroscopici di malattia. In questi casi, è improbabile che la sola terapia radiometabolica con <sup>131</sup>I possa eradicarli, a meno di una dose di radioattività molto elevata, assorbita dal paziente. Considerazione analoghe valgono, a maggior ragione, nei casi di inoperabilità.

La letteratura in merito fornisce alcuni importanti contributi, per questo tipo di indicazioni. Tubiana e coll. (38) pubblicarono i risultati ottenuti con EBRT (50-60 Gy in 25-30 frazioni) in 97 pazienti. La sopravvivenza globale a 5 e 15 anni fu, rispettivamente, del 78% e del 57%, quella libera da recidive del 58% e del 39%. Nei pazienti non operabili, la sopravvivenza a 5 e 10 anni fu rispettivamente del 60% e del 27%; quella libera da recidive del 55% e del 22%. O'Connell e coll. (32) ottennero la remissione completa della neoplasia nel 37%, in 49 pazienti con residuo macroscopico post-chirurgico sottoposti ad EBRT (60 Gy in 30 sedute); la remissione parziale fu ottenuta in un ulteriore 25%. La sopravvivenza a 5 anni fu del 27%. L'esperienza del Princess

Margaret Hospital (33) riguarda 33 pazienti con residuo macroscopico, che ricevettero l'EBRT seguita da terapia con  $^{131}\text{I}$  e che presentarono, a 5 anni, tassi di sopravvivenza causa-specifica del 65% e di sopravvivenza libera da recidive locali del 62%. Nella più recente revisione della casistica complessiva di 729 pazienti (36), di cui 65 presentavano residui macroscopici, il risultato terapeutico a 10 anni dimostra percentuali di sopravvivenza causa-specifica del 60% ed analoghi valori di sopravvivenza libera da recidive locali. La tossicità da radioterapia esterna non è trascurabile, in questo tipo di pazienti, per le dosi elevate ed i volumi necessari, in genere ampi, ma non si è rivelata proibitiva in alcuna delle esperienze citate.

Sebbene non esistano studi randomizzati neanche per questo tipo di presentazioni, l'indicazione per l'EBRT risulta con evidenza maggiore, rispetto a quanto enunciato per i pazienti con residuo microscopico nel paragrafo precedente. L'indicazione, d'altronde, si pone comunque, visto che dopo un intervento macroscopicamente inadeguato non si prospettano alternative valide all'irradiazione con sorgenti esterne, sebbene Brierley e coll. (39) suggeriscano che la sola terapia radiometabolica con  $^{131}\text{I}$  possa essere sufficiente nei pazienti di età < 45 anni, con residui macroscopici ma "limitati", che dimostrino un buon *uptake* dello  $^{131}\text{I}$ . Allo stato attuale delle conoscenze, può ritenersi valida una condotta terapeutica che preveda, dopo la terapia radiometabolica, la somministrazione di 50-60 Gy con sorgenti esterne, con un sopradosaggio fino a 70 Gy limitatamente alle sedi delle lesioni massive. Le moderne tecniche consentono questa impostazione, con la prospettiva di livelli accettabili di tossicità.

### ***Pazienti con neoplasia differenziata, non captante lo $^{131}\text{I}$***

Circa due terzi dei carcinomi differenziati della tiroide dimostrano un sufficiente *uptake* dello  $^{131}\text{I}$ .

Se la captazione è scarsa, il tumore ha ridotte probabilità di risposta alla terapia radiometabolica. In questi casi, l'impostazione terapeutica non dovrebbe essere dissimile da quella di qualsiasi altra neoplasia epiteliale ed essere basata su chirurgia, EBRT e chemioterapia, integrate in maniera adeguata alla fase di evoluzione della malattia. Le esperienze al riguardo, purtroppo, sono scarse e poco dettagliate. Simpson e coll. (40) riportarono percentuali di controllo locale del 90% con EBRT post-operatoria (dosi di 35-50 Gy), contro il 26% dopo sola chirurgia, per l'istotipo papillare con residuo microscopico.

Le percentuali corrispondenti, per l'istotipo follicolare, furono del 53% e del 38%. Esistono anche limitate esperienze basate sull'integrazione chemio-radioterapica nella malattia localmente avanzata, non responsiva allo <sup>131</sup>I. Kim e coll. (41) trattarono 8 pazienti con EBRT (56 Gy) ed adriamicina concomitante: 7 pazienti ottennero la remissione completa ed uno, la remissione parziale.

Pur con livelli di evidenza clinica del tutto insufficienti, è ragionevole proporre l'indicazione alla EBRT in questo tipo di pazienti con malattia avanzata a livello loco-regionale, includendo nella categoria anche i casi con estensione minima al muscolo sternotiroideo o ai tessuti peritiroidei (T3), se la chirurgia e l'esame istologico del pezzo non danno garanzie di sicurezza in queste sedi, visto che le attuali tecniche di irradiazione esterna consentono la somministrazione di dosi significative (54-60 Gy) con il presupposto di una tossicità contenuta.

#### ***Pazienti con carcinoma anaplastico***

Questo istotipo è considerato per definizione allo stadio IV, a causa delle caratteristiche di elevatissima aggressività locale e sistemica. Ciò relega l'EBRT, di solito, all'indicazione di palliazione alla stessa stregua, d'altronde, degli altri metodi di cura. Nell'esperienza della Mayo Clinic (42), su una serie di 135 pazienti è stata impiegata l'integrazione della EBRT con la chemioterapia, con risultati complessivamente deludenti, dato che l'associazione ha consentito di migliorare solo marginalmente e non significativamente il risultato della sola irradiazione (mediana di sopravvivenza di 5 mesi contro 3). Appaiono tuttavia interessanti, almeno nei presupposti, le esperienze che hanno utilizzato l'EBRT con schemi di frazionamento non convenzionali, in associazione con chemioterapia. Wilson e coll. (43) hanno pubblicato recentemente una revisione della letteratura: il controllo locale, nel carcinoma anaplastico, varia tra il 22% ed il 76%, la sopravvivenza mediana fra i 2 ed i 6 mesi e la sopravvivenza a 2 anni tra il 9% ed il 20%. La disomogeneità dei dati è spiegata dalla varietà nei criteri di selezione fra le casistiche. La tossicità acuta dei regimi iperfrazionati o accelerati, associati alla chemioterapia (specie se con antracicline), è molto elevata. E' necessaria, quindi, estrema prudenza nel porre l'indicazione ad una condotta terapeutica aggressiva, specie tenendo conto del fatto che, anche se si riuscisse ad ottenere una "radicalità" locale, la maggior parte di questi pazienti morirebbe a seguito della diffusione sistemica. L'obiettivo da perseguire è quindi il miglioramento della qualità della vita. Una recente revisione su oltre 500 casi di carcinoma anaplastico ha

consentito di dimostrare, con analisi multivariata, che l'età inferiore a 60 anni, il tumore confinato alla ghiandola e l'associazione tra chirurgia e EBRT rappresentano fattori prognostici favorevoli e sono associati ad una riduzione della mortalità causa-specifica (44).

### ***Pazienti con recidiva loco-regionale***

In assenza di metastasi ematogene, questi pazienti possono essere trattati con EBRT alla stessa stregua dei casi con tumore ad alto rischio dopo chirurgia o di quelli inoperabili, posto che non sia stata eseguita una precedente radioterapia esterna. Nei casi in cui la recidiva è solo linfonodale, la chirurgia elettiva è la dissezione laterocervicale, con successiva EBRT, solo se esiste diffusione extracapsulare. La recidiva nella sede del tumore primitivo pone di solito un'indicazione per l'EBRT, dato che è presumibile un'infiltrazione dei tessuti anche al di là della lesione manifesta ed eventualmente asportabile con chirurgia. In genere, la possibilità che le recidive captino lo  $^{131}\text{I}$  è più elevata per le riprese linfonodali (che hanno anche una prognosi relativamente migliore) rispetto a quelle locali. L'integrazione della EBRT con la terapia radiometabolica, quindi, dovrà tener conto anche di questo dato. I pazienti con malattia progressiva, resistente alla terapia con  $^{131}\text{I}$ , hanno di solito una cattiva prognosi. L'EBRT è efficace nel controllo loco-regionale in questa situazione clinica, caratterizzata da assente *uptake* e livelli elevati di tireoglobulina. Pineda e coll. (45) hanno trattato 17 casi con queste caratteristiche, ottenendo la normalizzazione dei livelli di tireoglobulina nella metà di essi. Da segnalare che è stata riscontrata, contrariamente a quanto comunemente ritenuto, un'elevata radiosensibilità del carcinoma tiroideo a cellule di Hürthle. L'esperienza clinica (18 casi) condotta alla Mayo Clinic ha evidenziato, con un lungo periodo di osservazione, una notevole efficacia della EBRT nella palliazione delle metastasi a distanza, nel controllo della malattia localmente recidivante ed anche nella prevenzione delle recidive delle forme avanzate sottoposte a chirurgia (46).

### ***Pazienti con metastasi ematogene***

La principale risorsa terapeutica nella diffusione sistemica di tumori differenziati della tiroide è la terapia con  $^{131}\text{I}$ , dopo ablazione della tiroide. Le localizzazioni polmonari, in particolare, mostrano una soddisfacente risposta terapeutica, meno quelle scheletriche (spesso non adeguatamente captanti) ed encefaliche, per le quali può essere considerata l'EBRT. La metastatizzazione ossea è associata ad un

deterioramento della qualità della vita e la radioterapia esterna, assieme ad interventi ortopedici in casi selezionati, può contribuire ad una buona palliazione dei sintomi. Ciò è importante, considerando che questi pazienti possono avere un'aspettativa di vita relativamente lunga.

Le metastasi encefaliche sono rare (1% dei casi) e di solito associate a disseminazione sistemica all'esordio clinico del tumore. Alcune esperienze (47) dimostrerebbero come l'*uptake* di  $^{131}\text{I}$  non sia frequente e che, quindi, la terapia radiometabolica abbia scarsa indicazione. Può essere ipotizzato, talvolta, un decorso indolente di queste localizzazioni: ciò fa ritenere praticabile la resezione chirurgica, in presenza di fattori prognostici favorevoli (numero limitato di lesioni, sedi encefaliche aggredibili chirurgicamente, esordio metacrono rispetto al primitivo, restante malattia sistemica assente o controllata). Negli altri casi, può essere posta l'indicazione per l'EBRT panencefalica. Essa può ottenere la palliazione dei sintomi, se presenti. Non esiste alcuna dimostrazione scientifica dell'utilità di superare dosi di 30 Gy; dosi più elevate, d'altronde, potrebbero aumentare la tossicità acuta del trattamento (sintomi da ipertensione endocranica, dovuta all'edema cerebrale) e quella cronica (leucoencefalopatia, con deterioramento neurocognitivo). Le indicazioni alla radiochirurgia stereotassica (trattamento EBRT altamente collimato ed a dosi elevate, in un'unica seduta) sono le stesse della resezione chirurgica, con qualche limite in meno, rappresentato dalla possibilità di attuare la metodica anche in sedi chirurgicamente non aggredibili. Alcuni pazienti, nei quali è stata impiegata la metodica, hanno presentato valori di sopravvivenza non inferiori a quelli ottenuti con resezione chirurgica (18). La necrosi focale che può essere dimostrata nella sede irradiata è di solito asintomatica, ma possono verificarsi delle complicanze (peggioramento o comparsa di crisi comiziali o di altri disturbi neurologici).

#### ***Note sull'evoluzione tecnico-clinica della EBRT***

I risultati della maggior parte delle esperienze citate in questo capitolo sono stati ottenuti con tecniche di trattamento che oggi appaiono rudimentali, anche se sono spesso tuttora in uso, e talvolta con apparecchi subottimali (telecobaltoterapia). La tecnica di irradiazione avveniva, di solito, attraverso due campi contrapposti, anteriore e posteriore, estesi dalla estremità inferiore delle mastoidi fino alla carena tracheale (o al di sotto di essa), fino al raggiungimento della dose di tolleranza del midollo spinale (44-46 Gy). L'introduzione della EBRT conformazionale con calcolo tridimensionale della distribuzione di dose

consente, come già detto sopra, una migliore distribuzione della dose e maggior risparmio degli organi sani circostanti. Può comunque talvolta essere insufficiente e si può dover ricorrere ad una tecnica più sofisticata per il risparmio di organi critici quali il midollo spinale. L'impiego della IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) consente una distribuzione di dose più idonea ad irradiare un volume bersaglio di forma complessa con spessori diversi al proprio interno e permette un risparmio agli organi critici che vengono posti fin dall'inizio come *constraints* nella valutazione del trattamento stesso.

La dose che si considera oggi appropriata per una radioterapia post-operatoria, con frazionamento convenzionale, corrisponde a 50 Gy al CTV (*Clinical Target Volume*) iniziale, con un sovradosaggio a volumi ridotti di 10-16-20 Gy, secondo l'entità del rischio e del residuo di malattia; pertanto, per ogni singolo paziente deve essere scelta la tecnica ottimale per il trattamento radioterapico a fasci esterni.

L'impiego di metodiche avanzate di EBRT soprattutto nelle presentazioni T4 e nelle recidive loco-regionali è promettente. Sarebbe opportuno, comunque, che una consapevolezza più diffusa delle possibilità e delle potenzialità della EBRT portasse all'avvio di sperimentazioni randomizzate multicentriche, dissipando le attuali incertezze sul suo ruolo nel trattamento multidisciplinare dei carcinomi tiroidei differenziati.

Quanto al trattamento delle lesioni metastatiche, le attuali tecniche di radioterapia stereotassica consentono il trattamento con alte dosi ed elevata selettività topografica, come accade, ad esempio, nella radiochirurgia delle metastasi cerebrali e nel trattamento (frazionato o no) di altre localizzazioni che interessano per compressione il sistema nervoso centrale (base cranica, rachide). Anche metastasi in altri distretti corporei possono essere trattate con questa tecnica di trattamento.

### **8.3 Trattamento chirurgico**

#### ***Aspetti preliminari ed obiettivi chirurgici***

I carcinomi differenziati della tiroide sono caratterizzati da una storia naturale molto lunga, coerentemente con il grado di differenziazione della neoplasia. L'anatomia topografica della loggia tiroidea e del mediastino antero-superiore comporta frequentemente il coinvolgimento delle vie aero-digestive superiori (VADS) per compressione, dislocazione o infiltrazione, sia all'insorgenza della malattia, che in caso



di recidiva. L'incidenza di questa sfortunata evenienza varia dall'1% al 13% di tutti i pazienti con carcinoma tiroideo (48). Le sedi più frequentemente interessate dall'estrinsecazione del carcinoma tiroideo sono i muscoli del collo (8,1%), la trachea (7,7%), l'esofago (3%) e la laringe (2,2%) (49).

Negli ultimi anni, l'evoluzione delle tecniche ricostruttive, nonché il miglioramento della gestione anestesiológica perioperatoria del paziente hanno consentito un progressivo ampliamento delle possibilità demolitive, conferendo nuove potenzialità e ridefinendo il ruolo della chirurgia allargata (Tab. 1). Oltre ai provvedimenti urgenti a garanzia della funzione respiratoria ed alimentare, il ruolo della chirurgia deve essere valutato nel quadro della strategia terapeutica oncologica per precisare se e quando sono indicati interventi ampiamente demolitivi (chirurgia oncologica e non solo di salvataggio) (50,51).

In considerazione delle sedi di estrinsecazione della neoplasia tiroidea in stadio avanzato, è possibile una pianificazione delle opzioni chirurgiche: è chiaramente essenziale un'attenta ed accurata valutazione pre-operatoria con la diagnostica per immagini tradizionale (ECO/TC/RMN), una valutazione endoscopica delle VADS e una EGDS (esofago-gastro-duodenoscopia) (52).

I parametri-guida per candidare un paziente con carcinoma differenziato della tiroide in stadio avanzato al trattamento chirurgico allargato sono i seguenti:

- *performance status* del paziente;
- estensione locale della malattia;
- istologia.

Nella formulazione del giudizio di operabilità vanno altresì tenuti in considerazione l'aspettativa e la qualità di vita.

Nei casi avanzati di carcinomi differenziati della tiroide gli obiettivi della chirurgia sono i seguenti: garantire la funzione respiratoria ed alimentare, conferire un beneficio sintomatico, ottenere un controllo locale della malattia ed infine, di grande importanza, recuperare la praticabilità di altri presidi terapeutici (RT metabolica e RT convenzionale dall'esterno).

In caso di resezioni tiroidee allargate, principio essenziale è la modularità: a seconda delle varietà di estrinsecazione, il chirurgo studia un progetto chirurgico e realizza un intervento che coinvolge i diversi distretti interessati dall'estrinsecazione della malattia, con entità di demolizione e ricostruzione modulata a seconda della necessità.

### ***Indicazioni***

Il ruolo della chirurgia nel trattamento dei casi avanzati di carcinoma differenziato della tiroide è molto attuale, grazie sia al miglioramento, alla standardizzazione ed alla diffusione, nelle ultime due decadi, della chirurgia ricostruttiva con lembi microvascolari, sia alle nuove tecniche chirurgiche toraco-vascolari che hanno permesso un ampliamento delle possibilità demolitive sino alla faringo-laringo-esofagectomia totale o alla resezione dei grossi vasi mediastinici con applicazione protesica (53,54,55).

La diffusione extratiroidea, in particolar modo alle VADS, dei carcinomi differenziati della tiroide costituisce una problematica non comune e di difficile approccio. Non esiste in letteratura un consenso unanime sul ruolo della chirurgia e sulla sua estensione (48,56,57,58).

Tuttavia, prevale una tendenza all'indicazione della chirurgia allargata, anche se demolitiva e mutilante (50,56,59,60,61). D'altra parte, provvedimenti chirurgici comunque invalidanti sarebbero imposti d'urgenza dall'evoluzione della malattia, al fine di garantire le funzioni vitali.

Un interessamento tracheale ad estensione superficiale è passibile di trattamento chirurgico che comprenda, oltre alla tiroidectomia totale, una *shaving resection* tracheale; se l'estensione è limitata, ma infiltrante la trachea, il trattamento chirurgico indicato è la resezione tracheale a tassello con successiva eventuale ricostruzione mediante muscolo sternocleidomastoideo o sternoioideo. Un interessamento circolare rende necessaria una resezione a manicotto con anastomosi termino-terminale tracheo-cricoidea o tracheo-tracheale (47,61,62,63).

Se invece la neoplasia tiroidea si estrinseca in sede laringea, la resezione parcellare della cartilagine tiroidea e cricoidea o la laringectomia parziale costituiscono le opzioni demolitive in caso di estensione limitata; ricostruzioni soddisfacenti sono assicurate con la rotazione di lembi muscolari (sternocleidomastoideo o sternoioideo). Un'ampia estrinsecazione laringea o tracheale candida invece il paziente ad una laringectomia totale con ricostruzione mucosa standard del faringe (58,64).

Un interessamento faringeo con ampia estensione rende necessaria un'emifaringo-laringectomia totale con differenti opzioni ricostruttive, in relazione alle caratteristiche proprie del paziente e della neoplasia, che vanno dalla ricostruzione mucosa standard, al lembo miocutaneo pettorale, all'utilizzo di lembi liberi microvascolarizzati (ansa digiunale) (59).

Una limitata estensione neoplastica al tubo esofageo rende necessaria una resezione longitudinale con ricostruzione mediante sutura diretta della parete esofagea; invece una localizzazione estesa od anulare impone una faringo-laringo-esofagectomia totale e successiva ricostruzione con *pull-up* gastrico (50,63,65).

Nell'inquadramento della strategia chirurgica, un capitolo a parte è rappresentato dal coinvolgimento linfonodale. La presenza di adenopatie metastatiche laterocervicali rende necessaria una *lateral neck dissection* (*selective, radical* o *modified*) e, nei casi di coinvolgimento massivo delle parti molli del collo, una *extended radical neck dissection* con possibilità di asportazione della muscolatura lunga del collo, del nervo vago, del nervo frenico, della catena del simpatico cervicale. L'interessamento della sede sopra o retro-claveare e/o mediastinica rende necessario uno svuotamento succlavio e mediastinico, associato o meno a disarticolazione clavicolare o a sternotomia (55,66,67,68,69).

### ***Complicanze e sequele***

Temibile complicanza della chirurgia mediastinica è la mediastinite; in presenza di un paziente tracheotomizzato, il rischio di un coinvolgimento infettivo mediastinico è elevatissimo e la prognosi, in caso di mediastinite, è pessima con una letalità altissima.

Il rischio di mediastinite può essere limitato differendo il tempo mediastinico da quello cervicale o realizzando un diaframma cervico-mediastinico con un lembo miocutaneo pettorale o con un lembo rivascularizzato (53,54,65). La chirurgia allargata è quindi giustificata dalla lunga storia naturale delle forme differenziate e dai vantaggi che essa apporta per le terapie adiuvanti.

**Tabella 1: Opzioni chirurgiche**

<b>SEDE</b>	<b>ESTENSIONE TUMORALE</b>	<b>CHIRURGIA</b>	<b>RICOSTRUZIONE</b>
TRACHEA	Superficiale	<i>Shave resection</i>	Non richiesta
	Limitata	Resezione a tassello	Lembo di rotazione muscolare (sternocleidomastoideo o sternoioideo)
	Anulare	Resezione anulare	T-T anastomosi (tracheo-tracheale o tracheo-cricoidea)
LARINGE	Limitata	Resez. limitata cartilagine tiroidea o cricoidea	Lembo di rotazione muscolare (sternocleidomastoideo o sternoioideo)
	Ampia	Laringectomia totale	Sutura mucosa faringe standard
FARINGE	Ampia	Emifaringo-laringectomia totale	Sutura mucosa faringe standard Lembo miocutaneo pettorale Lembo libero rivascularizzato
	Anulare	Faringo-laringectomia totale	<i>Pull-up</i> gastrico o limbo libero di digiuno
ESOFAGO	Limitata	Resezione longitudinale	Sutura diretta
	Ampia o circolare	Faringo-laringo-esofagectomia circolare	<i>Pull-up</i> gastrico
LINFONODI	Latero-cervicali	- <i>Selective neck dissection</i> - <i>Radical o Modified neck dissection</i> - <i>Extended radical neck dissection</i>	Ev. Lembo miocutaneo pettorale
	Succlavi o mediastinici	Svuotamento succlavio o mediastinico +/- disarticolazione claveare e/o sternotomia	Ev. lembo miocutaneo pettorale

#### 8.4 Trattamento con chemioterapia

Nelle forme differenziate in progressione, e quindi non più responsive al trattamento con radioiodio, il ricorso alla chemioterapia fornisce nel complesso risultati deludenti. In monochemioterapia, il farmaco di scelta è l'adriamicina alla dose di 60-75 mg/m<sup>2</sup> e.v. ogni 3-4 settimane. Questo farmaco è in grado di dare una risposta clinicamente e radiologicamente dimostrabile in circa il 25-30% dei casi. Esperienze positive nel controllo locale della neoplasia utilizzano l'adriamicina a bassi dosaggi settimanali (10 mg/m<sup>2</sup>) in associazione alla radioterapia iperfrazionata (70).

I risultati ottenuti con varie polichemioterapie non sono sufficienti per un giudizio definitivo, anche se alcune di esse, specie se comprendenti adriamicina, sembrano presentare una discreta efficacia. L'associazione terapeutica oggi consigliabile comprende adriamicina, (60 mg/m<sup>2</sup>) e cisplatino (40 mg/m<sup>2</sup>) ogni 3 settimane. Le risposte obiettive sono nell'ordine del 25-30% dei casi, ma di entità superiore a quelle ottenute con la sola adriamicina (71).

Nelle forme anaplastiche sono stati proposti regimi di monochemioterapia (con adriamicina) o di polichemioterapia. In uno studio clinico di fase II condotto su 15 pazienti si sono ottenuti discreti risultati con l'associazione di cisplatino (100 mg/m<sup>2</sup>), mitoxantrone (20 mg/m<sup>2</sup>) e vincristina (1.5 mg/m<sup>2</sup>) (72).

Da questi dati emerge chiaramente come le chemioterapie al momento disponibili non costituiscano un presidio efficace nel controllare l'evoluzione di una neoplasia in progressione. Sono attualmente in fase di sviluppo e di valutazione nuovi approcci farmacologici, che sembrano promettere interessanti possibilità di successo (vedi cap. 9).

#### Bibliografia

1. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of <sup>131</sup>I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005;46:28S-37S
2. Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, Acio E, Bursaw R, Wartofsky L. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002;12:121-134

3. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: A comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:49-64
4. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos T, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Muttel R. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. *Thyroid* 2006;16:1-33
5. Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, Atac GK, Arslan N, Ozturk E, Gynalp B, Ozguven MA. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;3:825-830
6. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Tralascio L, Ventroni G, Antonaci A, Vestri AR. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004;48:12-19
7. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli J-P, Gardet P, Lumbroso J-D, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996;37:598-605
8. Fatourechi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA. Lack of impact of radioiodine therapy in thyroglobulin-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1521-1526
9. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, Robbins RJ. Resistance of [18f]-fluoro-deoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 2001;11:1169-1175
10. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Saillant G, Hejblum G. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1568-1573

11. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, Niederle B. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. Surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol* 2002;56:377-382
12. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, Saenger EL. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983;309:937-941
13. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, Pereira AM, Smit JW. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3184-3189
14. Van Tol KM, Hew JM, Jager PL, Vermey A, Dullaart RP, Links TP. Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2002;52:653-659
15. Posteraro AF, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Related radiofrequency ablation of bony metastatic disease. *Clin Radiol* 2004;59:803-811
16. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, Abbruzzese A, Lupoli G. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer* 2001;84:1586-1590
17. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3637-3642
18. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: A study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003;98:356-362
19. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003;13:1638-1644
20. Burns JA, Morgenstern KE, Cahill KV, Foster JA, Jhiang SM, Kloos RT. Nasolacrimal obstruction secondary to <sup>131</sup>I therapy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004;20:126-129
21. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003;89(9):1638-44

22. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, Zhao S, Tamaki N, Noguchi Y, Noguchi S. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005;46:261-266
23. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995;36:21-27
24. Ceccarelli C, Benicivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. <sup>131</sup>I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: Results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3512-5
25. Mazzaferri EL. Empirically Treating High Serum Thyroglobulin Levels. *J Nucl Med* 2005;46:1079-1088
26. Ma C, Kuang A, Xie J, Ma T. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and <sup>131</sup>I whole-body scanning. *J Nucl Med* 2005;46:1473-80
27. Ma C, Xie J, Kuang A, Ma T. Is empiric <sup>131</sup>I therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative <sup>131</sup>I whole-body scanning results? *J Nucl Med* 2005;46:1164-70
28. van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, Piers DA, Boezen HM, Sluiter WJ, Dullaart RP, Links TP. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol* 2003;148:589-596
29. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, Pinchera A. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic <sup>131</sup>I whole body scan: Comparison of patients treated with high <sup>131</sup>I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4092-4097
30. Kabasakal L, Selcuk NA, Shafipour H, Ozmen O, Onsel C, Uslu I. Treatment of iodine-negative thyroglobulin-positive thyroid cancer: Differences in outcome in patients with macrometastases and patients with micrometastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1500-1504
31. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985;55(9S):2062-71



32. O'Connell ME, A'Hern RP, Harmer CL. Results of external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study from the Royal Marsden Hospital. *Eur J Cancer* 1994;30A(6):733-9
33. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;82(2):375-88
34. Philips P, Hanzen C, Andry G, et al. Postoperative irradiation for thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 1993;19:399-404
35. Farahati J, Reiners C, Stuschke M, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 1996;77(1):172-80
36. Brierley JD, Tsang RW, Panzanella T, Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clinical Endocrinology* 2005;63,418-427
37. Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk group in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope* 2004;114 (3): 393-402
38. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier C. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;55(4):794-804
39. Brierley JD, Tsang RW. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Semin Surg Oncol* 1999;16(1):42-9 Review
40. Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988;14(6):1063-75
41. Kim JH, Leeper RD. Treatment of anaplastic giant and spindle cell carcinoma of the thyroid gland with combination Adriamycin and radiation therapy. A new approach. *Cancer* 1983;52(6):954-7

42. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001;130(6):1028-34
43. Wilson PC, Millar BM, Brierley JD. The Management of Advanced Thyroid Cancer. *Clinical Oncology* 2004;16:561-568
44. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;103(7):1330-5
45. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(5):1488-92
46. Foote RL, Brown PD, Garces YI, McIver B, Kasperbauer JL. Is there a role for radiation therapy in the management of Hurthle cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):1067-72
47. Samuel AM, Shah DH. Brain metastases in well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Tumori* 1997;83(2):608-10
48. Park CS, Suh KW, Min JS. Cartilage-shaving procedure for the control of tracheal cartilage invasion by thyroid carcinoma. *Head Neck* 1993;15(4):289-912
49. Hay ID, McConaley WM, Goellner JR. Managing patients with papillary thyroid carcinoma: insights gained from the Mayo Clinic's experience of treating 2,512 consecutive patients during 1940 through 2000. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 2002;113:241-60
50. Fujimoto Y, Obara T, Ito Y, et al. Aggressive surgical approach for locally invasive papillary carcinoma of the thyroid in patients over forty-five years of age. *Surgery* 1986; 100:1098-1107
51. Nishida T, Nakao K, Hashimoto T. Local control in differentiated thyroid carcinoma with extrathyroidal invasion. *Am J Surg* 2000;179:86-91
52. Takashima S, Matsushita T, Takayama F, et al. Prognostic significance of magnetic resonance findings in advanced papillary thyroid cancer. *Thyroid* 2001;11(12):1153-9
53. Bordigoni L, Blin D, Magnan PE, et al. Ectatic tumoral thrombosis of the superior vena cava revealing thyroid cancer. *Ann Chir* 1992;46(2):194-8
54. Perez D, Brown L. Follicular carcinoma of the thyroid appearing as an intraluminal superior vena cava tumor. *Arch Surg* 1984;119(3):323-6

55. Russo F, Veneziani A, Rossi P, et al. The surgical treatment of a differentiated thyroid carcinoma infiltrating the large mediastinal veins. *G Chir* 1993;14(1):31-6
56. Ballantyne AJ. Resection of the upper aerodigestive tract for locally invasive thyroid cancer. *Am J Surg* 1994;168:636-639
57. Friedman M, Danielzadeh JA, Caldarelli DD. Treatment of patients with carcinoma of the thyroid invading the airway. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994;120:1377-1381
58. Kim KH, Sung MW, Chang KH, Kang BS. Therapeutic dilemmas in the management of the thyroid cancer with laryngotracheal involvement. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122(5):763-7
59. Grillo HC, Zannini P. Resectional management of airway invasion by thyroid carcinoma. *Ann Thorac Surg* 1986;42(3):287-98
60. Ishiara T, Kobayashi K, Kikuchi K, et al. Surgical treatment of advanced thyroid carcinoma invading the trachea. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:717-720
61. Nakao K, Miyata M, Izukura M, et al. Radical operation for thyroid carcinoma invading the trachea. *Arch Surg* 1984;119:1046-1049
62. Grillo HC, Suen HC, Mathisen DJ, Wain JC. Resectional management of thyroid carcinoma invading the airway. *Ann Thorac Surg* 1992;54:3-9
63. McCaffrey TV, Lipton RJ. Thyroid carcinoma invading the upper aerodigestive system. *Laryngoscope* 1990;100:824-830
64. Czaja JM, Mc Caffrey TV. The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;226:85-91
65. Lee CJ, Kim CW, et al. The use of omentum as a free flap to reconstruct the upper portion of the mediastinum without a substernal tract. *Ann Plast Surg* 2001;47(1):93-5
66. Andersen PE, Kinsella J, Loree TR, et al. Differentiated carcinoma of the thyroid with extrathyroidal extension. *Am J Surg*, 1995;170:467-470
67. Hutter RVP, Frazell EL, Foote FW. Elective radical neck dissection: an assessment of its use in papillary thyroid cancer. *Cancer* 1970;20:86-93
68. Robbins KT et al. The use and misuse of neck dissection for head and neck cancer. *J Am Coll Surg* 2001;193(1):91-102
69. Sivanandan R, Soo KC. Pattern of cervical lymph node metastases from papillary carcinoma of the thyroid. *Br J Surg* 2001;88(9):1241-4

70. Ahuja S, Ernest H. Chemotherapy of thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 1987;10:303-310
71. Shimaoka K, Schoenfeld DA, Dewys WD, Creech RH, DeConti R. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985;56:2155-2160
72. Kober F, Heiss A, Keminger K, Depisch D. Chemotherapy of highly malignant thyroid tumours. *Wein Klin Wochenschr* 1990;102:274-276

## 9.0 NUOVE TERAPIE

I progressi nella comprensione dei meccanismi molecolari che controllano la crescita e la sopravvivenza cellulare hanno portato in campo oncologico allo sviluppo di nuovi agenti farmacologici aventi meccanismi di azione più selettivi e mirati a bersagli specifici.

Verranno qui descritte le principali classi di composti che hanno dimostrato di possedere, almeno nelle loro applicazioni pre-cliniche, interessanti potenzialità terapeutiche nei confronti delle neoplasie dell'epitelio follicolare della tiroide (1). Sono in corso studi clinici finalizzati alla valutazione dell'efficacia di vari agenti descritti in questo capitolo. E' tuttavia probabile che il futuro impiego di tali molecole sia la terapia di combinazione, poiché sono state evidenziate interazioni sinergiche con altri agenti di potenziale interesse terapeutico.

### 9.1 Inibitori delle tirosino-chinasi

Come è noto, le tirosino-chinasi rappresentano una famiglia di proteine ad attività enzimatica capaci di trasferire gruppi fosfato su residui di tirosina di proteine bersaglio modificandone, generalmente attivandone, l'attività biologica. Specifiche tirosino-chinasi sono implicate nei fenomeni che sostengono lo sviluppo di una neoplasia maligna come proliferazione e perdita della differenziazione cellulare, resistenza all'apoptosi, invasione, angiogenesi e metastatizzazione.

#### *Inibitori di RET*

Le oncoproteine risultanti da riarrangiamenti somatici del proto-oncogene RET, in particolare le proteine derivanti dai riarrangiamenti RET/PTC, rappresentano interessanti bersagli molecolari verso i quali sviluppare specifici inibitori, in quanto studi recenti ne hanno dimostrato sia la loro elevata frequenza nei tumori ad istotipo papillare, che la loro capacità di intervenire nelle fasi precoci del processo di trasformazione neoplastica (2,3) (vedi cap. 3). Sono stati individuati e sviluppati diversi inibitori dell'attività enzimatica di RET, alcuni di origine naturale come l'erbimicina A (4) e i clavilattoni (5) ed altri di sintesi. Per la maggior parte di questi composti, il meccanismo d'azione è quello di interferire con il sito di legame dell'ATP a livello

del dominio catalitico della molecola. La specificità d'azione di questi composti è variabile, in quanto oltre a RET vengono inibite con diverso grado di efficacia, anche altre tirosino-chinasi. Viceversa, molecole sviluppate per inibire specifiche tirosino-chinasi si sono dimostrate successivamente attive anche nei confronti di RET. Tra i composti di sintesi quelli maggiormente efficaci nell'inibire l'attività enzimatica di RET appartengono alla classe degli idrolocarbazoli (CEP-701, CEP 751) (6), pirazolo-pirimidine (PP1, PP2) (7,8), quinazoline (ZD6474) (9,10) ed indolinoni (RPI-1) (11-13). Questi composti, oltre ad inibire direttamente l'attività di RET, possono agire anche su altre chinasi distalmente coinvolte dall'attivazione di RET come ad esempio, l'inibizione di FAK da parte di PP2. Le molecole in fase più avanzata di sperimentazione sono rappresentate da ZD6474 e da AMG 706. La prima è stata originariamente selezionata e sviluppata in virtù della sua potente inibizione dell'attività tirosino-chinasica di VEGFR e per l'ottima bio-disponibilità dopo somministrazione orale (14). Successivamente, studi *in vitro* hanno dimostrato che ZD6474 è in grado di inibire anche l'attività tirosino-chinasica dell'EGFR (15) e di RET (9). Per valutarne l'efficacia terapeutica, è attualmente in corso una sperimentazione clinica di fase II in pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule in fase avanzata (16). AMG 706, molecola di cui non è nota la formula chimica, possiede uno spettro di inibizione tirosino-chinasica che comprende, oltre RET, anche i recettori per VEGF e PDGF e la bi-aril-urea BAY 43-9006 (17). La sua efficacia terapeutica è allo studio attraverso una sperimentazione clinica di fase II, in pazienti con carcinoma midollare della tiroide in fase avanzata o portatori di neoplasie dell'epitelio follicolare della tiroide non più responsivi ai trattamenti convenzionali con radioiodio. Recentemente, è stato dimostrato un nuovo ed interessante meccanismo di inattivazione di RET che coinvolge la chaperonina Hsp90 (18). Questa lega le oncoproteine RET, ad esempio RET/PTC1 e le protegge nei confronti della degradazione proteasomica. Oltre a RET, Hsp90 lega diverse altre proteine coinvolte nel processo oncogenetico (come cRAF, AKT) e per questo motivo può rappresentare un *target* interessante per terapie mirate. E' stato dimostrato che il composto 17-N-allilamino-17-demetossigeldanamicina (17-AAG) è in grado di inibire la funzione chaperonina di Hsp90 e di condurre alla degradazione proteasomica ubiquitina-dipendente di diverse oncoproteine, RET compreso (19). Con questo composto è attualmente in corso una sperimentazione clinica di fase II in pazienti portatori di neoplasie

maligne, compresi i tumori della tiroide. L'oncogene RET può rappresentare un bersaglio anche per interventi di terapia genica. Attualmente sono in fase di sperimentazione diverse modalità di inattivazione dell'oncogene che fanno ricorso a geni mutati o dominanti negativi, ribozimi, aptameri o ai siRNA (*small interfering RNA*) (20-23). Inoltre, è in corso una sperimentazione clinica di fase II in pazienti con carcinoma midollare familiare della tiroide per valutare l'efficacia clinica di ZD6474 come inibitore di RET.

### ***Inibitori di BRAF***

Mutazioni di BRAF si rinvencono nel 40-70% dei tumori papillari con le più elevate percentuali di positività nelle varianti più aggressive quali la forma "a cellule alte" e nelle forme dedifferenziate (24). (vedi cap. 3). Essendo le alterazioni di BRAF ampiamente rappresentate in numerose neoplasie solide, quali ad esempio il melanoma maligno, è evidente il notevole interesse rivolto allo sviluppo di inibitori specifici (25). Tra questi, quello più noto è la bi-aril urea BAY 43-9006 (26). Studi *in vitro* hanno dimostrato che anche questo composto si comporta come inibitore *multitarget*, avendo come bersaglio altri recettori ad attività tirosino-chinasica come VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR-B. BAY 43-9006 è attualmente oggetto di uno studio clinico di fase II in pazienti con carcinoma della tiroide in fase avanzato.

### ***Inibitori di EGFR***

Costituiscono la classe di composti di cui esiste, al momento, la maggior esperienza clinica in ambito oncologico. Infatti, inibitori dell'attività tirosino-chinasica come gefitinib (Iressa) o erlotinib (Tarceva), stanno trovando ampia diffusione nei pazienti portatori di neoplasie polmonari non a piccole cellule. Questi farmaci, tuttavia, non sono ancora stati studiati nelle neoplasie tiroidee. Interessanti risultati sono stati ottenuti in modelli pre-clinici con il composto pirrolo-pirimidinico AEE788 (27). Tale molecola, singolarmente ed in associazione al paclitaxel, si è rivelata in grado di inibire, in modelli murini, lo sviluppo di tumori follicolari ed anaplastici della tiroide (28,29). Il controllo della neoplasia avverrebbe sia attraverso l'inibizione della crescita cellulare (inibizione attività TK di EGFR) che interferendo con l'angiogenesi tumorale (inibizione attività tirosino-chinasica di VEGFR dell'endotelio neoplastico).

E' stato inoltre dimostrato che BAY 43-9006 ha effetti citostatici *in vitro* in cellule di carcinoma anaplastico della tiroide positive per mutazioni di

BRAF (30). Altri composti in grado di inibire BRAF, le isochinoline NVP-AAL881-NX e NVP-LBT613-AG-8, hanno mostrato efficacia *in vitro* su cellule di carcinoma tiroideo (31).

### ***Inibitori di VEGFR***

Molti dei composti descritti in precedenza (ZD6474, AMG 706, BAY 43-9006, AEE788) sono in grado di inibire l'attività tirosino-chinasica dei recettori per VEGF presenti sugli endoteli tumorali con conseguente riduzione dei fenomeni neo-angiogenetici che sostengono il mantenimento della proliferazione tumorale attraverso l'apporto di ossigeno, fattori nutrizionali e fattori di crescita.

Un ulteriore composto in grado di inibire l'attività tirosino-chinasica di VEGFR è il PTK/ZK (32). Somministrata *per os* in topi atimici xenotrapiantati con la linea di carcinoma follicolare umano ML-1, la molecola si è dimostrata efficace nel ridurre significativamente lo sviluppo della neoplasia (33). Sono attualmente in corso studi di fase III per valutare l'efficacia di questo nuovo farmaco come trattamento di prima o seconda linea in pazienti portatori di neoplasie colo-rettali.

### ***Inibitori di PDGFR e di c-abl***

L'attività tirosino-chinasica del recettore del PDGF e di c-abl è stata dimostrata nelle neoplasie tiroidee e, in particolar modo, nelle forme anaplastiche. Come è noto l'imatinib mesilato (Glivec), capostipite della classe degli inibitori delle tirosino-chinasi ad esser stato introdotto nella pratica clinica, possiede una potente attività inibitoria nei confronti di PDGFR e di c-abl. L'efficacia dell'imitinib nel controllare lo sviluppo di un tumore anaplastico della tiroide è stata dimostrata in modelli pre-clinici (34) ed il suo possibile utilizzo nei pazienti portatori di questa forma aggressiva di neoplasia tiroidea è attualmente oggetto di uno studio di fase II.

## **9.2 Agenti differenzianti**

La perdita di funzioni differenziate e specializzate quali ad esempio, la capacità di captare e trattenere lo iodio rappresenta un evento che frequentemente si associa allo sviluppo di neoplasie tiroidee biologicamente aggressive e clinicamente a prognosi severa. Un aspetto interessante ed attualmente oggetto di numerose ricerche è quello di



sviluppare ed utilizzare composti in grado di ricondurre la cellula neoplastica ad un fenotipo maggiormente differenziato. Verranno brevemente riportati gli approcci fino ad ora seguiti.

### ***Retinoidi/rexinoidi***

Tra i retinoidi, che legano i recettori per l'acido retinoico (RARs), il composto più utilizzato è l'acido 13-*cis*-retinoico. Diversi studi clinici hanno dimostrato che il farmaco è in grado, sia pur in percentuali non elevate, di re-indurre la capacità di captazione del radioiodio o, comunque, di garantire lunghe stabilizzazioni di malattia in pazienti con carcinomi tiroidei in fase avanzata e clinicamente in progressione (35,36). E' da tenere presente, tuttavia, che tali studi sono stati condotti senza un adeguato controllo. Attualmente, il retinoico di sintesi LGD1550 è in fase di sperimentazione clinica, con interessanti risultati preliminari (37).

I rexinoidi (RXRs) sono ligandi specifici per i recettori X dell'acido retinico. Sono composti di particolare interesse in quanto formando eterodimeri con numerosi recettori nucleari quali, oltre a RAR, PPAR, VDR, LXR etc., è ipotizzabile una loro più ampia attività biologica. Il prototipo di questa classe di composti è LG 1069 o bexarotene (Targretin) registrato nella terapia dei linfomi a cellule T. Molti composti sono in fase di sperimentazione pre-clinica, ma al momento nessuno è stato sperimentato nei pazienti con neoplasie tiroidee.

### ***Tiazolidinedioni***

Costituiscono una classe di molecole che agiscono come ligandi selettivi per il recettore nucleare PPAR $\gamma$  che risulta espresso in numerose linee di carcinoma tiroideo. In clinica vengono utilizzati nella terapia del diabete di tipo II come agenti in grado di ridurre l'insulino-resistenza dei tessuti periferici. Studi su linee cellulari e in modelli murini hanno dimostrato che diversi tiazolidinedioni (traglitazone, rosiglitazone, ciglitazone, pioglitazone) sono in grado di inibire la crescita di neoplasie tiroidee e di aumentare la captazione di radioiodio nelle cellule bersaglio (38,39).

### ***Analoghi della vitamina D***

Studi condotti in modelli murini di carcinoma prostatico e mammario ed iniziali studi di fase I e II in pazienti con neoplasie prostatiche hanno dimostrato che la forma attiva in senso ormonale della vitamina D, l'1 $\alpha$ ,25-didrossicolecalciferolo o calcitriolo, è in grado di inibire lo

sviluppo della neoplasia e di indurre la comparsa di aspetti di maggior differenziazione. Incoraggianti evidenze preliminari, ottenute in topi atimici portatori di xenotrapianti di neoplasie tiroidee umane, lasciano intravedere la possibilità di utilizzare questo approccio anche in clinica (40).

#### ***Inibitori dell'istone deacetilasi***

Se gli agenti differenzianti descritti in precedenza agiscono attraverso il controllo dell'attività trascrizionale dei rispettivi recettori, un meccanismo d'azione differente è ascrivibile a questa classe di molecole. Infatti, queste agiscono principalmente alterando la struttura cromatinica e consentendo la trascrizione e l'espressione di geni in grado di determinare un fenotipo cellulare maggiormente differenziato. Tra questi composti, due sono le molecole in fase di valutazione nei pazienti portatori di neoplasie tiroidee: la molecola FR901228 o depsipeptide e l'acido suberoilanylidico idrossamico (41).

#### ***DNA demetilanti***

Come la precedente, anche questa classe di farmaci viene utilizzata partendo dal presupposto che le modificazioni epigenetiche riscontrate nei tumori, in questo caso metilazione del DNA con conseguente inibizione di geni oncosoppressori, siano reversibili (42). Il composto maggiormente studiato, sia nelle neoplasie solide che in quelle ematologiche, è la decitabina. L'azione differenziante della decitabina è attualmente in corso di valutazione in uno studio di fase II in pazienti portatori di neoplasie tiroidee che hanno perso la capacità di accumulare il radioiodio.

### **9.3 Altri farmaci in fase di valutazione**

Diversi farmaci di nuova generazione sono attualmente in fase di sperimentazione nei pazienti con neoplasie tiroidee in fase avanzata. In questo capitolo saranno presi in considerazione i principali composti o le classi di composti che al momento sembrano essere più promettenti.

#### ***Agenti anti-angiogenici o anti-vascolari***

Il farmaco attualmente in valutazione in uno studio di fase I-II in pazienti con tumori tiroidei anaplastici è la combretastatina A4 fosfato. Analogamente alle altre combretastatine, anche per questa molecola il

bersaglio è rappresentato dagli endoteli e dai vasi tumorali, che vengono rapidamente disorganizzati attraverso l'interazione della molecola con la tubulina ed il citoscheletro cellulare (43). In tale contesto è opportuno segnalare che vari agenti citotossici convenzionali (tassani, camptotecine) hanno effetti antiangiogenici a basso dosaggio attraverso meccanismi presumibilmente differenti che potrebbero contribuire all'effetto terapeutico di agenti di questa classe.

### ***Inibitori delle topoisomerasi***

Come è noto, le topoisomerasi sono enzimi che intervengono durante la replicazione del DNA inducendo delle rotture transitorie a singola (topoisomerasi 1) o a doppia elica (topoisomerasi 2) della molecola necessarie per ridurre lo stress di torsione a monte delle forchetta replicativa. Le camptotecine costituiscono una classe di farmaci capaci di inibire la topoisomerasi 1 (44). Tra queste, l'Irinotecan è attualmente in valutazione in pazienti con neoplasie tiroidee in fase avanzata.

### ***Inibitori del proteasoma***

Il Bortezomib rappresenta un nuovo inibitore del proteasoma, che si è dimostrato estremamente efficace nell'inibire la proteolisi ubiquitina-dipendente di numerosi bersagli coinvolti nei processi oncologici quali regolatori del ciclo cellulare (p21 e p27), oncosoppressori (p53) e regolatori della farmacoresistenza (I $\kappa$ B $\alpha$ ) (45). Il Bortezomib è in sperimentazione in pazienti con neoplasie dell'epitelio follicolare della tiroide metastatizzate e non più responsive ai trattamenti con radioiodio.

Da questa breve esposizione emerge chiaramente come questo periodo della ricerca oncologica sia fortemente caratterizzato dallo sviluppo di nuovi approcci farmacologici. Diversi composti sono in fase attiva di sperimentazione anche nel paziente con neoplasie della tiroide. Nel volgere di pochi anni saranno a disposizione i risultati degli studi clinici al momento in corso, ma già da oggi l'idea di considerare come resistenti alle terapie mediche tutte le forme avanzate dei tumori tiroidei sembra vacillare.

## Bibliografia

1. Fagin JA. How thyroid tumors start and why it matters: kinase mutants as targets for solid cancer pharmacotherapy. *J Endocrinol* 2004;183:249-256
2. Kodama Y, Asai N, Kawai K, Jijwa M, Murakumo Y, Ichihara M, Takahashi M. The RET proto-oncogene: a molecular therapeutic target in thyroid cancer. *Cancer Sci* 2005;96:143-148
3. Lanzi C, Cassinelli G, Cuccuru G, Zunino F. Targeting RET for thyroid cancer treatment. In "Progress in thyroid cancer research" Nova Science Publishers, NY (In press)
4. Taniguchi M, Uehara Y, Matsuyama M, Takahaschi M. Inhibition of RET tyrosine kinase activity by herbimycin A. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;195:208-214
5. Cassinelli G, Lanzi C, Pensa T, Gambetta RA, Nasini G, Cuccuru G, Cassinis M, Pratesi G, Polizzi D, Tortoreto M, Zunino F. Clavilactones, a novel class of tyrosine kinase inhibitors of fungal origin. *Biochem Pharmacol* 2000;59:1539-1547
6. Strock CJ, Park JI, Rosen M, Dionne C, Ruggeri B, Jones-Bolin S, Denmeade SR, Ball DW, Nelkin BD. CEP-701 and CEP-751 inhibit constitutively activated RET tyrosine kinase activity and block medullary thyroid carcinoma cell growth. *Cancer Res* 2003;63:5559-5563
7. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Napolitano M, Vecchio G, Fusco A, Gazit A, Levitzki A, Santoro M. The kinase inhibitor PP1 blocks tumorigenesis induced by RET oncogenes. *Cancer Res* 2002;62:1077-1082
8. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Basolo F, Castellone MD, Melillo RM, Fusco A, Santoro M. Efficient inhibition of RET/papillary thyroid carcinoma oncogenic kinases by 4-amino-5-(4-chloro-phenyl)-7-(t-butyl)pyrazololo[3,4-d]pyrimidine (PP2). *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1897-1902
9. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardello F, Tortora G, Vecchio G, Ryan AJ, Fontanini G, Fusco A, Santoro M. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res* 2002;62:7284-7290
10. Vidal M, Wells S, Ryan A, Cagan R. ZD6474 suppresses oncogenic RET isoforms in a Drosophila model for type 2 multiple endocrine neoplasia syndromes and papillary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2005;65:3538-3541

11. Lanzi C, Cassinelli G, Pensa T, Cassinis M, Gambetta RA, Borrello MG, Menta E, Pienotti MA, Zunino F. Inhibition of transforming activity of the ret/ptc1 oncoprotein by a 2-indolinone derivative. *Int J Cancer* 2000;85:384-390
12. Lanzi C, Cassinelli G, Cuccuru G, Zaffaroni N, Supino R, Vignati S, Zanchi C, Yamamoto M, Zunino F. Inactivation of Ret/Ptc1 oncoprotein and inhibition of papillary thyroid carcinoma cell proliferation by indolinone RPI-1. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1449-1459
13. Cuccuru G, Lanzi C, Cassinelli G, Pratesi G, Tortoreto M, Petrangolini G, Seregini E, Martinetti A, Laccabue D, Zanchi C, Zunino F. Cellular effects and anti-tumor activity of RET inhibitor RPI-1 on MEN2A-associated medullary thyroid carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1006-10014
14. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA, Boffey SJ, Valentine PJ, Curwen JO, Musgrove HL, Graham GA, Hughes GD, Thomas AP, Stokes ES, Curry B, Richmond GH, Wadsworth PF, Bigley AL, Hennequin LF. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res* 2002;62:4645-4655
15. Arao T, Fukumoto H, Takeda M, Tamura T, Saijo N, Nishio K. Small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptors as a target for ZD6474. *Cancer Res* 2004;64:9101-9104
16. Heymach JV. ZD6474-clinical experience to date. *Br J Cancer* 2005;92(S1):S14-20 Review
17. Carlomagno F, Anaganti S, Guida T, Salvatore G, Troncone G, Wilhelm SM, Santoro M. BAY 43-9006 inhibition of oncogenic RET mutants. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(5):326-34
18. Marsee DK, Venkateswaran A, Tao H, Vadysirisack D, Zhang Z, Vandre DD, Jhiang SM. Inhibition of heat shock protein 90, a novel RET/PTC1-associated protein, increases radioiodide accumulation in thyroid cells. *J Biol Chem* 2004;279:43990-43997
19. Workmann P. Altered states: selectively drugging the Hsp90 cancer chaperone. *Trends Mol Med* 2004;10:47-51
20. Drosten M, Frilling A, Stiewe T, Putzer BM. A new therapeutic approach in medullary thyroid cancer treatment: inhibition of oncogenic RET signaling by adenoviral vector-mediated expression of a dominant-negative RET mutant. *Surgery* 2002;132:991-997

21. Parthasarathy R, Cote GJ, Gagel RF. Hammerhead ribozyme-mediated inactivation of mutant RET in medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 1999;59:3911-3914
22. Panta GR, Nwariaku F, Kim LT. RET signals through focal adhesion kinase in medullary thyroid cancer cells. *Surgery* 2004;136:1212-1217
23. Cerchia L, Ducongè F, Pestourie C, Boulay J, Aissouni Y, Gombert K, Tavitian B, De Franciscis V, Libro D. Neutralizing aptamers from whole-cell SELEX inhibit the RET receptor tyrosine kinase. *Plos Biol* 2005;3:697-704
24. Nikiforova MN, Kimura ET, Gandhi M, Biddinger PW, Knauf JA, Basolo F, Zhu Z, Giannini R, Salvatore G, Fusco A, Santoro M, Fagin JA, Nikiforov YE et al. BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinoma and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5399-5404
25. Karasarides M, Chiloehes A, Hayward R, Niculescu-Duvaz D, Scanlon I, Friedlos F, Ogilvie L, Hedley D, Martin D, Marshall CJ, Springer CJ, Marais R. B-RAF is a therapeutic target in melanoma. *Oncogene* 2004;23:6292-6298
26. Lyons JF, Wilhelm S, Hibner B, Bollag G. Discovery of a novel Raf kinase inhibitor. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:219-225
27. Traxler P, Allegrini PR, Brandt R, Brueggen J, Cozens R, Fabbro D, Grosios K, Lane HA, McSheehy P, Mestan J, Meyer T, Tang C, Wartmann M, Wood J, Caravatti G. AEE788: a dual family epidermal growth factor receptor/ErbB2 and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor with antitumor and antiangiogenic activity. *Cancer Res* 2004;64:4931-4941
28. Kim S, Shiff BA, Yigitbasi OG, Doan D, Jesser SA, Bekele BN, Mandal M, Myers JN. Targeted molecular therapy of anaplastic thyroid carcinoma with AEE788. *Mol Cancer Ther* 2005;4:632-640
29. Younes MN, Yigitbasi OG, Park YW, Kim SJ, Jasser SA, Howthorne VS, Yazici YD, Mandal M, Bekele BN, Bucana CD, Fidler IJ, Myers JN. Antivascular therapy of human follicular thyroid cancer experimental bone metastasis by blockade of epidermal growth factor receptor and vascular growth factor receptor phosphorylation. *Cancer Res* 2005;65:4716-4727

30. Salvatore G, De Falco V, Salerno P, Nappi TC, Pepe S, Troncione G, Carlomagno F, Melillo RM, Wilhelm SM, Santoro M. BRAF is a therapeutic target in aggressive thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006;12(5):1623-9
31. Ouyang B, Knauf JA, Smith EP, Zhang L, Ramsey T, Yusuff N, Batt D, Fagin JA. Inhibitors of Raf kinase activity block growth of thyroid cancer cells with RET/PTC or BRAF mutations in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2006;12(6):1785-93
32. Wood JM, Bold G, Buchdunger E, Cozens R, Ferrari S, Frei J, Hofmann F, Mestan J, Mett H, O'Reilly T, Persohn E, Rosel J, Schnell C, Stover D, Theuer A, Towbin H, Wenger F, Woods-Cook K, Menrad A, Siemeister G, Schirner M, Thierauch KH, Schneider MR, Dreves J, Martiny-Baron G, Totzke F. PTK787/ZK 222584, a novel and potent inhibitor of vascular endothelial growth factor tyrosine kinases, impairs vascular endothelial growth factor-induced responses and tumor growth after oral administration. *Cancer Res* 2000;60:2178-2189
33. Schenberger J, Grimm D, Kossmehl P, Infanger M, Kurth E, Eilles C. Effects of PTK787/ZK 222584, a tyrosine kinase inhibitor, on the growth of a poorly differentiated thyroid carcinoma: an animal study. *Endocrinol* 2004;145:1031-1038
34. Podtcheko A, Ohtsuru A, Tsuda S, Namba H, Saenko V, Nakashima M, Mitsutake N, Kanda S, Kurebayashi J, Yamashita S. The selective tyrosine kinase inhibitor, STI571, inhibits growth of anaplastic thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1889-1896
35. Simon D, Koehrlé J, Reiners C, Boerner AR, Schmutzler C, Mainz K, Goretzki PE, Roehrer HD. Redifferentiation therapy with retinoids: therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1998;22:569-574
36. Boerner AR, Petrich T, Weckesser E, Fricke H, Hofmann M, Otto D, Weckesser M, Langen KJ, Knapp WH. Monitoring isotretinoin therapy in thyroid cancer using <sup>18</sup>F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:231-236
37. Soignet SL, Miller VA, Pfister DG, Bienvenu BJ, Ho R, Parker BA, Amyotte SA, Cato A 3rd, Warrell RP. Initial clinical trial of a high-affinity retinoic acid receptor ligand (LGD1550). *Clin Cancer Res* 2000;6:1731-1735

38. Martelli ML, Iuliano R, Pera IL, Samà I, Monaco C, Cammarota S, Kroll T, Chiariotti L, Santoro M, Fusco A. Inhibitory effects of peroxisome proliferator-activated receptor gamma on thyroid carcinoma cell growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;86:4728-4735
39. Frohlich E, Machicao F, Wahl R. Action of thiazolidinediones on differentiation, proliferation and apoptosis of normal and transformed thyrocytes in culture. *Endocr Relat Cancer* 2005;12;291-303
40. Dackiw APB, Ezzat S, Huang P, Liu W, Asa SL. Vitamin D3 administration induces nuclear p27 accumulation, restores differentiation, and reduces tumor burden in a mouse model of metastatic follicular thyroid cancer. *Endocrinol* 2004;145:5840-5846
41. Furuya F, Shimura H, Suzuki H, Taki K, Ohta K, Haraguchi K, Onaya T, Endo T, Kobayashi T. Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by expression of the sodium/iodide symporter, thyroperoxidase and thyroglobulin. *Endocrinol* 2004;145:2865-2875
42. Das PM, Singal R. DNA methylation and cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4632-4642
43. Tozer GM, Kanthou C, Baguley BC. Disrupting tumour blood vessels. *Nat* 2005;5:423-435 *Review*
44. Pizzolato JF, Saltz LB. The camptothecins. *Lancet* 2003;361:2235-42
45. Adams J, Palombella VJ, Sausville EA, Johnson J, Destree A, Lazarus DD, Maas J, Pien CS, Prakash S, Elliott PJ. Proteasome inhibitors: a novel class of potent and effective antitumour agents. *Cancer Res* 1999;59:2615-2622



## 10.0 RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG)

Il medico di medicina generale (MMG) ha un ruolo centrale in tutte le fasi della malattia perché è chiamato alla prima impostazione diagnostica del nodulo tiroideo e deve seguire il paziente in tutte le fasi della malattia dalla diagnosi, alla terapia e al *follow-up*. Il suo apporto a tutto il percorso di cura del paziente è essenziale sia per la conoscenza che ha del paziente, del suo contesto familiare e sociale, sia del rapporto nel tempo che gli permette di fornire al paziente le informazioni utili a favorire la *compliance*, a gestire l'ansia ed i dubbi, ma anche ai fini dello sviluppo di un percorso di cura integrato e coerente che permetta a tutto il sistema curante di fornire prestazioni appropriate. Questo è insito nella specificità epidemiologica, metodologica e clinica della medicina generale, secondo la definizione che ne ha dato WONCA (*World Organization of Family Doctors*) 2002 e nel ruolo della medicina generale nel sistema curante nel suo complesso e nelle Cure Primarie in particolare.

### 10.1 Gestione del nodulo tiroideo

Il MMG si trova a gestire due situazioni:

- nodulo tiroideo palpabile;
- nodulo tiroideo non palpabile, di riscontro casuale in corso di indagini ultrasonografiche ed in particolare Ecocolordoppler dei TSA.

Noduli tiroidei palpabili sono riscontrabili nel 4-7% della popolazione generale, con una maggiore frequenza nella popolazione femminile (1).

Una particolare attenzione deve avere il MMG nel collaborare con i colleghi dei centri specialistici per tenere sotto stretto controllo le famiglie di pazienti affetti da MEN 2 a rischio per il carcinoma midollare della tiroide.

Un livello di attenzione elevato va comunque rivolto ai pazienti adulti che sono stati sottoposti durante l'infanzia a terapia radiante nella parte superiore del corpo (collo e testa).

In questi pazienti, la palpazione periodica della tiroide deve essere particolarmente attenta (2).

Il fattore di rischio legato alla carenza iodica ha perso gran parte del suo peso nella popolazione italiana per le modificate abitudini alimentari che hanno operato una profilassi iodica anche inapparente (maggiore varietà della provenienza degli alimenti).

Maggiore attenzione va dedicata all'esposizione a iodio radioattivo in occasione di incidenti nucleari non tanto per il rischio sulla popolazione italiana, ma per la maggiore circolazione di persone tra i vari stati europei, per cui il MMG può trovarsi ad avere tra i suoi assistiti permanenti o temporanei persone a maggior rischio, provenienti ad esempio dalla Bielorussia o dall'Ucraina.

Poiché la maggior parte dei noduli tiroidei è asintomatica, occorre che il MMG esegua la palpazione della tiroide durante una visita medica ambulatoriale, anche se eseguita per altri motivi e che annoti sulla cartella clinica del paziente il dato relativo alla presenza o meno di gozzo o di noduli tiroidei, con l'indicazione della eventuale sede, dimensione e caratteristiche cliniche o di linfonodi loco-regionali palpabili.

I noduli palpabili sono di solito  $> 1$  cm, noduli  $< 1$  cm sono palpabili solo se localizzati nella parte anteriore della ghiandola ed in individui con conformazione del collo favorevole.

Tuttavia, la diffusione delle indagini ultrasonografiche ed in particolare dell'Ecocolor Doppler dei TSA ha comportato un aumento della rilevazione di noduli tiroidei non palpabili rilevati come reperto occasionale (dal 19 al 67% della popolazione ) (1).

### ***Nodulo tiroideo palpabile***

Il MMG che riscontra un nodulo tiroideo palpabile durante una visita per altri motivi o a cui il paziente segnala la comparsa di un nodulo nella parte anteriore del collo, deve impostare l'*iter* diagnostico che prevede:

- valutazione dello stato funzionale tiroideo mediante la determinazione del livello di TSH circolante
- valutazione ecografica delle caratteristiche del nodulo che, anche se non consente di discriminare in maniera certa i noduli benigni da quelli sospetti o maligni, fornisce un elemento ulteriore oltre alla clinica per definire la priorità della richiesta dell'esame citologico mediante FNA

Le seguenti caratteristiche orientano verso il sospetto di malignità:

- presenza di microcalcificazioni intranodulari;
- margini irregolari;
- spiccata ipoecogenicità;

soprattutto se accompagnati da un quadro clinico di allarme:

- fissità del nodulo, irregolarità della superficie, consistenza dura;
- presenza di linfonodi loco-regionali palpabili.

Le seguenti caratteristiche orientano verso la benignità:

- noduli iperecogeni;
  - presenza di orletto ipoecogeno;
  - margini ben definiti;
  - noduli cistici;
- l'esame citologico mediante FNA: la percentuale di noduli maligni è bassa (dal 3 al 5%), ma è indispensabile per la diagnosi.

Il compito del MMG in questa fase deve tener conto sia di un aspetto clinico che relazionale.

Sul versante clinico deve condividere con i colleghi specialisti:

- criteri di allarme;
- percorso del paziente con nodulo tiroideo;

per gestire la priorità dell'esame citologico mediante FNA.

Sul versante relazionale il suo compito è importante per fugare le possibili ansie ingiustificate del paziente e permettere un consenso consapevole all'esecuzione degli approfondimenti diagnostici in quanto il MMG, tenendo conto del vissuto del paziente e del suo contesto, è nelle condizioni ideali per fornire una attenta informazione su:

- *iter* diagnostico;
- motivazione clinica che sottende la richiesta degli esami di completamento diagnostico;
- modalità di esecuzione, potenzialità diagnostiche e reali possibili complicanze del FNA.

Un'esperienza di questo tipo è stata iniziata nella provincia di Reggio Emilia attraverso un tavolo di lavoro sull'appropriatezza clinica nella gestione delle principali patologie tiroidee, composto da MMG, da endocrinologi della rete endocrinologica provinciale comprendente endocrinologi della ASL e dell'azienda ospedaliera e specialisti ambulatoriali e rappresentanti delle direzioni sanitarie delle due aziende sanitarie, con l'obiettivo di condividere nell'ambito della gestione del nodulo tiroideo i criteri di priorità della richiesta dell'esame e l'*iter* diagnostico successivo con una forte integrazione tra Cure Primarie e rete ospedaliera.

### ***Nodulo tiroideo non palpabile***

L'altra condizione che si può trovare a gestire il MMG è il riscontro casuale di un nodulo non palpabile di dimensioni < 1-1.5 cm segnalato nel corso di una indagine ecografica eseguita per altre motivazioni cliniche e in particolare l'Ecocolordoppler dei TSA.

Il MMG dovrà concordare l'*iter* diagnostico successivo con il paziente tenendo conto anche del suo vissuto.

Anche in questo caso è indispensabile un esame citologico mediante FNA sotto ecoguida (3) per definire la diagnosi.

La discussione è aperta sulla necessità di richiedere un esame citologico per noduli < 1 cm oppure proporre un *follow-up* ecografico e procedere all'esame citologico nel caso di aumento di volume, in assenza di altre indicazioni cliniche o anamnestiche.

Se, in assenza di carenza iodica, sembra ragionevole ritenere che il microcarcinoma papillare abbia un rischio di diffusione graduato a seconda delle dimensioni:

- in presenza di noduli < 1 cm si può proporre un *follow-up* ecografico;
- in noduli > 1 cm è bene richiedere l'esame citologico mediante FNA ecoguidata (4).

Nell'assumere questa decisione si devono tenere in considerazione l'ansia del paziente su cui interviene sicuramente una corretta comunicazione ed informazione, il suo vissuto ed inoltre, i limiti di rilevazione della ecoguida (noduli < 0.2 cm).

## **10.2 Diagnosi citologica e indicazione alla terapia chirurgica**

In questa fase il ruolo del MMG è di condividere con i colleghi specialisti l'informazione e il *counselling* soprattutto nei casi dubbi all'esame citologico.

Infatti, il paziente spesso si rivolge al MMG per discutere con lui l'*iter* terapeutico proposto dallo specialista, soprattutto per valutare il rapporto tra benefici attesi e possibili complicanze della tiroidectomia.

La comunicazione con il paziente assume in questa fase un valore primario, soprattutto per favorire un consenso veramente consapevole del paziente. Per questo è essenziale la condivisione tra MMG e specialista.

### **10.3 Terapia chirurgica e terapia radiometabolica con Iodio-131**

Nella fase post-operatoria il MMG deve gestire due tipi di problematiche, cliniche e relazionali.

Le problematiche cliniche riguardano soprattutto la gestione delle possibili complicanze:

- ipoparatiroidismo, che spesso è transitorio soprattutto nel controllo della calcemia ed il monitoraggio della terapia sostitutiva;
- riconoscimento precoce delle lesioni del nervo laringeo ricorrente e del nervo laringeo superiore, per condividere con i colleghi foniatrici le possibilità riabilitative.

Le problematiche relazionali sono di solito relative alle prospettive future, dal risultato estetico della cicatrice chirurgica, all'*iter* terapeutico successivo.

In particolare, per la terapia radiometabolica con Iodio-131, il ruolo del MMG è fornire un rinforzo alle raccomandazioni fornite dal medico nucleare sulla radioprotezione, soprattutto nelle famiglie in cui ci sono bambini o donne in gravidanza, e la gestione delle possibili complicanze, soprattutto la frequente scialoadenite, per fornire un rinforzo riguardo alla benignità e transitorietà del disturbo.

### **10.4 *Follow-up***

Il ruolo del MMG è condividere con lo specialista il *follow-up* clinico-strumentale per favorire un'adesione consapevole del paziente, aiutandolo a considerare nella giusta prospettiva gli effetti della necessaria sospensione della terapia con Tiroxina, per permettere l'esecuzione della scintigrafia *total body*.

Ma soprattutto è importante una gestione della terapia soppressiva con Tiroxina e delle sue possibili complicanze, in particolare le complicanze aritmiche, soprattutto per quanto riguarda la comunicazione con il cardiologo.

## 10.5 Gestione della malattia avanzata

Il ruolo del MMG nella gestione della malattia avanzata consiste soprattutto nell'accompagnamento del paziente in un percorso condiviso con l'endocrinologo, l'oncologo ed il radioterapista per fornire al paziente un ulteriore supporto per un consenso consapevole alle terapie proposte, ma soprattutto la gestione delle complicanze.

Nei casi in cui non esistono più possibilità né di guarigione, né di controllo della malattia, ed in particolare nel carcinoma anaplastico, quando ci si avvia verso la fase terminale, il MMG ha un ruolo importante nella gestione delle cure palliative per il controllo dei sintomi.

I sintomi prevalenti sono legati alla ostruzione delle vie respiratorie, alla difficoltà alla deglutizione e alla gestione del dolore, soprattutto in presenza di metastasi ossee.

In questa fase, il MMG ha il ruolo di condividere con i colleghi specialisti l'indicazione e le opportunità offerte e le possibili complicanze degli interventi volti al controllo dei sintomi soprattutto per garantire la pervietà delle vie aeree (5) sempre nel rispetto di una corretta comunicazione col paziente per garantire il rispetto della sua volontà.

Il presupposto dell'efficacia delle cure palliative in questa come in tutte le situazioni di terminalità, si gioca infatti molto su una comunicazione efficace e continua con il paziente prima di tutto, e con il suo contesto familiare, e su una integrazione molto stretta tra le varie professionalità che operano nelle *équipe* territoriali (MMG ed infermieri territoriali) e specialisti ospedalieri al fine di garantire al paziente il massimo di qualità di vita possibile, salvaguardando le sue scelte soprattutto quella di rimanere a domicilio.

## Bibliografia

1. Welker MJ, Orlov D. Thyroid Nodules. *Am Fam Physician* 2003;67:559-566
2. Screening per il carcinoma della tiroide. *Guida ai servizi clinici di prevenzione. Parte B. Neoplasie* [www.pnlg.it](http://www.pnlg.it)
3. Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of Thyroid Nodules *Ann Intern Med* 2005;142:926-931

4. Pearce EN, Braverman LE. Papillary Thyroid Microcarcinoma Outcomes and Implications for Treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(8):3710-3712
5. Noppen M, et al. Interventional Bronchoscopy for Treatment of Tracheal Obstruction secondary to Benign or Malignant Thyroid Disease. *Chest* 2004;125:723-730