

CARCINOMA DELLA TIROIDE



Tiroide con Cancro



Tiroide Normale

Il **carcinoma della tiroide** è una neoplasia rara in quanto costituisce il 2% di tutti i tumori.

Si può manifestare a tutte le età, con massima incidenza tra i 25 e i 60 anni e con una maggiore prevalenza nel sesso femminile. **Tali neoplasie sono invece molto rare nei bambini.**

La sopravvivenza è molto elevata, superando il 90% a 5 anni nelle forme differenziate.

I **tumori della tiroide** originano nella maggior parte dei casi dalle cellule follicolari (*che compongono il tessuto tiroideo insieme alle cellule parafollicolari o C*) e si distinguono in:

carcinoma papillare: è la forma più frequente di carcinoma differenziato della tiroide (circa il 75%). Presenta una crescita lenta e può dare luogo a metastasi locoregionali che interessano i linfonodi del collo. In alcuni pazienti il tumore è multifocale e può interessare entrambi i lobi della tiroide.

carcinoma follicolare: rappresenta circa il 15% dei carcinomi differenziati della tiroide e può dare luogo a metastasi a distanza. Colpisce per lo più persone di età superiore ai 50 anni.

carcinoma anaplastico: è un tipo di tumore raro (<1% dei tumori della tiroide) ma particolarmente aggressivo e di difficile gestione, in quanto dà metastasi a distanza molto precocemente ed ha un decorso gravemente svavorevole.

carcinoma midollare: origina dalle cellule parafollicolari (o cellule C) e si caratterizza per la presenza di elevati livelli circolanti di calcitonina. Tale tumore può avere un andamento familiare e può essere la manifestazione di sindromi genetiche quali la sindrome neoplastica multiple tipo 2 (MEN2).

Un fattore di rischio accertato per il carcinoma differenziato della tiroide è l'esposizione a radiazioni.

Il tumore della tiroide è infatti più comune in persone sottoposte a radioterapia sul collo per altre neoplasie o esposte a ricadute di materiale radioattivo come accaduto dopo l'esplosione della centrale nucleare di Cernobyl.



Il **sintomo più comune del tumore della tiroide** è il riscontro alla palpazione o all'osservazione di un nodulo tiroideo, ossia di una tumefazione circoscritta, palpabile se a localizzazione anteriore.

Centro di Ecografia Tiroidea e Dietosystem

Via Autonomia Siciliana, 70/c - Palermo - tel. 091 6374849 - cell. 338 962 8857

www.vincenzopiazza.it

Solo il 3-5% di tutti i noduli della tiroide sono però forme tumorali maligne.

In alcuni casi, in presenza di un carcinoma tiroideo possono essere riscontrati in sede laterocervicale masse linfonodali anche di dimensioni e consistenza importanti.

Una volta accertata la presenza di noduli tiroidei, generalmente si effettuano ulteriori **approfondimenti diagnostici**, in particolare:

valutazione della funzione della ghiandola: si effettua misurando i livelli circolanti di TSH, FT4 ed FT3 come pure gli anticorpi anti Tireoglobulina e anti Tireoperossidasi. Di nessuna utilità è invece il dosaggio della tireoglobulina.

ecografia tiroidea: è l'esame radiologico di prima scelta. Di semplice esecuzione, consente di valutare sia le dimensioni sia le caratteristiche ecostrutturali dei noduli. Costituiscono segni di sospetto ecografico la presenza di microcalcificazioni, di vascolarizzazione intra-nodulare e l'irregolarità dei margini del nodulo, la durezza aumentata all'elastosonografia.

agoaspirato con ago sottile: è indicato in presenza di un nodulo singolo o di un nodulo sospetto nell'ambito di un gozzo multinodulare. Il campione di cellule così raccolto viene sottoposto ad esame citologico consentendo di distinguere, in un buon numero di casi, un nodulo benigno da un nodulo maligno.

scintigrafia tiroidea: fornisce importanti informazioni sul comportamento funzionale della tiroide e dei noduli tiroidei, in particolare nei casi in cui il nodulo all'esame citologico venga considerato dubbio. E' un esame molto semplice, basato sulla somministrazione per via endovenosa di un tracciante radioattivo (99mTc-pertecnetato) che viene elettivamente captato dalle cellule tiroidee misurazione dei livelli di calcitonina, procalcitonina, rapporto procalcitonina/calcitonina, sostanza che rappresenta il marker specifico del carcinoma midollare della tiroide. In caso di livelli dubbi di calcitonina, può essere indicato un test di stimolo con calcio o con penta gastrina, in regime di Day Hospital.

test genetici: l'esecuzione può essere indicata nel caso di un carcinoma midollare della tiroide, dal momento che questo tipo di tumore può avere un andamento familiare ed essere parte di sindromi genetiche quali la sindrome neoplastica endocrina tipo 2 (MEN2).

TAC, RMN e PET/CT: consentono la stadiazione del tumore identificando le possibili sedi di diffusione della malattia.

La **Medicina Nucleare** è inoltre in grado di eseguire la PET/CT con 18F-DOPA: questa nuova metodica si basa sulla caratteristica delle cellule neoplastiche di captare e accumulare aminoacidi.

Sono in corso studi per determinare l'affidabilità diagnostica di questa metodica, che ha tuttavia già dimostrato buona sensibilità e accuratezza.

Centro di Ecografia Tiroidea e Dietosystem

Via Autonomia Siciliana, 70/c - Palermo - tel. 091 6374849 - cell. 338 962 8857

www.vincenzopiazza.it

Quali sono i trattamenti per il carcinoma della tiroide?

Esistono vari tipi di trattamenti, che si possono dividere in chirurgici e non chirurgici.

Trattamenti chirurgici

In tutti i casi di carcinoma della tiroide, la **chirurgia** rappresenta la prima opzione terapeutica. Generalmente, in presenza di un tumore della tiroide viene eseguita di routine la tiroidectomia totale.

La linfadenectomia del compartimento centrale è sempre eseguita in presenza di un carcinoma midollare, mentre in presenza di un carcinoma differenziato (*follicolare o papillare*) è eseguita solo se intraoperatoriamente si evidenziano linfonodi sospetti per metastasi o di dimensioni aumentate. Particolare attenzione viene dedicata anche al risultato estetico, grazie all'utilizzo di suture intradermiche con materiale riassorbibile e alla raccomandazione di massaggi postoperatori della ferita con creme dedicate per ridurre l'incidenza di cicatrici ipertrofiche.

Nei centri di eccellenza viene effettuata anche la chirurgia mininvasiva video assistita, anche se la sua indicazione è limitata a casi selezionati: pazienti con tiroide di piccole dimensioni, con un piccolo tumore e in assenza di concomitanti patologie tiroidee (tiroidite, pregressi interventi, voluminoso gozzo).

Trattamenti non chirurgici

Dopo l'intervento di tiroidectomia è generalmente indicata l'ablazione del residuo tiroideo mediante iodio-131, specie per i carcinomi tiroidei a rischio medio-severo.

Lo scopo della **Terapia Radiometabolica** con iodio 131 è distruggere il tessuto tiroideo normale che quasi sempre residua anche dopo una tiroidectomia totale ed eliminare eventuali microfocoli neoplastici presenti all'interno dei residui tiroidei o in altre sedi. Un secondo obiettivo di questa terapia è rendere più efficace il follow-up mediante il dosaggio della tireoglobulina sierica e l'eventuale esecuzione della scintigrafia total-body con iodio 131.

La terapia radiometabolica può essere eseguita solamente in strutture autorizzate all'impiego terapeutico dello iodio 131 e deve essere eseguita in regime di "ricovero protetto", in particolari stanze dedicate alla Medicina Nucleare.

La terapia radiante e la chemioterapia sono infine indicate nel caso di tumori altamente aggressivi e inoperabili o in quelli caratterizzati da de-differenziazione.

Recentemente il SORAFENIB (Nexavar 200 mg cpr) è stato approvato alla dose di 800 mg die (2 cpr da 200 mg mattino e sera) per il trattamento dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide (papillare/follicolare/a cellule di Hürthle) localmente avanzato o metastatico, in progressione, refrattario al radioiodio.

Il sorafenib è un inibitore di molti recettori con attività chinasi (VEGFR e PDGFR) e delle Raf chinasi (con maggiore avidità di C-Raf e B-Raf)

Queste chinasi sono iperesprese in molte "pathway" molecolari coinvolti nella trasformazione delle cellule normali in cellule tumorali. Queste pathway includono Raf chinasi, PDGF (fattore di crescita derivato dalle piastrine), VEGF e c-Kit il recettore per il fattore di staminalità cellulare.

Il sorafenib è in grado di bersagliare ed inibire la pathway Raf/Mek/Erk (o pathway delle MAP chinasi).

Il sorafenib inibisce anche alcune chinasi intracellulari in serina/treonina (ad esempio C-Raf, B-Raf sia wild type che mutato, eccetera)

Cosa succede dopo la fine delle terapie?

Il follow up è differenziato a seconda del tipo di carcinoma della tiroide che è stato trattato e dalla classe di rischio.

Carcinoma differenziato della tiroide: i pazienti, trattati con ormone tiroideo (L-Tiroxina) ad un dosaggio tale da mantenere ridotti livelli di TSH, vengono periodicamente sottoposti ad ecografia del collo e alla

Centro di Ecografia Tiroidea e Dietosystem

Via Autonomia Siciliana, 70/c - Palermo - tel. 091 6374849 - cell. 338 962 8857

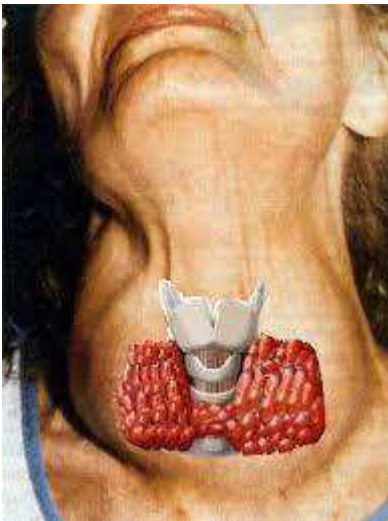
www.vincenzopiazza.it

determinazione dei livelli circolanti di TSH, FT4, FT3, anticorpi anti tireoglobulina e **tireoglobulina** (*che costituisce un buon marker neoplastico di malattia nel paziente tiroideomizzato*).

In casi selezionati anche può essere indicato valutare la risposta della tireoglobulina dopo stimolo con TSH ricombinante umano o procedere ad una Scintigrafia totale corporea con I131.

Carcinoma midollare della tiroide: dopo l'intervento i pazienti effettuano una terapia con ormone tiroideo (L-Tiroxina) al fine di ovviare all'ipotiroidismo conseguente alla rimozione della tiroide, e vengono periodicamente rivalutati previo dosaggio di TSH, FT4, FT3 e calcitonina.

GENETICA DEI TUMORI DELLA TIROIDE



La **diagnosi genetica-molecolare**, invece, si basa sul riscontro di alcune mutazioni genetiche che si associano ai tumori tiroidei.

Alcune **mutazioni genetiche** possono essere caratteristiche e specifiche di un particolare istotipo di tumore tiroideo.

Basandosi su queste scoperte è attualmente possibile valutare nel materiale prelevato con un **agoaspirato** tiroideo se nel nodulo analizzato sono presenti, o meno, le mutazioni genetiche che si riscontrano nel tumore.

La presenza della mutazione, ovviamente, indica con probabilità quasi certa che il nodulo tiroideo è un tumore.

Ovviamente si tratta di tecniche innovative la cui diffusione sul territorio italiano non è ancora ubiquitaria.

L'attuale diagnosi molecolare per i noduli tiroidei prevede lo studio delle mutazioni di alcuni geni, fra cui ricordiamo: **mutazione BRAF**, **riarrangiamento RET/PTC**, **riarrangiamento PAX8/PPAR gamma**, **mutazione RAS**, **mutazione RET**.

Attualmente queste mutazioni si associano ad alcuni specifici tumori tiroidei come sottoelencati:

Si associa al carcinoma papillare della tiroide (PTC):

mutazione BRAF;

riarrangiamento RET/PTC;

riarrangiamento PAX8/PPAR gamma;

mutazione RAS;

Si associa al carcinoma midollare della tiroide (MTC):

mutazione RET;

Mutazione BRAF

La mutazione del BRAF è stata riscontrata in oltre il 45% dei **tumori papillari** della tiroide e nel 95% dei casi si tratta della mutazione **BRAF-V600E**.

La mutazione del BRAF, tuttavia, è stata riscontrata anche in alcuni tumori **tiroidei anaplastici o scarsamente differenziati** (*verosimilmente derivanti da un papillare*).

Centro di Ecografia Tiroidea e Dietosystem

Via Autonomia Siciliana, 70/c - Palermo - tel. 091 6374849 - cell. 338 962 8857

www.vincenzopiazza.it

La mutazione del BRAF non è stata mai riscontrata nei carcinomi follicolari o nei noduli benigni, pertanto viene considerata tipica del carcinoma papillare ed è solitamente indicativa di una maggior aggressività ed invasività del tumore.

Riarrangiamento RET/PTC

Il **riarrangiamento RET/PTC** è stato riscontrato nel 20% dei **carcinomi papillari** della tiroide.

Esistono diversi riarrangiamenti: RET/PTC1 (70%), RET/PTC3 (25%), RET/PTC2 (5%) e nei bambini con **tumore tiroideo dopo Chernobyl** prevale il RET/PTC3.

Tale riarrangiamento si riscontra più frequentemente in età giovanile e si associa solitamente ad una minor progressione verso le forme sdifferenziate più aggressive.

Mutazione RAS

La *mutazione del RAS* è stata riscontrata nel 20% dei **carcinomi papillari della tiroide** (*spesso varianti follicolari, fvPTC*) e nel 40% dei carcinomi follicolari (FTC).

Tuttavia una mutazione del RAS è stata riscontrata anche nei noduli benigni, in cui sembra indicare una maggior propensione alla crescita.

Riarrangiamento PAX8/PPAR gamma

Il *riarrangiamento PAX8/PPAR gamma* è stato riscontrato nel 40% dei carcinomi follicolari della tiroide (FTC). Più frequentemente in età giovanile, nei noduli di minor dimensioni e con maggior tendenza a metastatizzare per via ematica.

Mutazione RET

La *mutazione del gene RET* si associa al carcinoma midollare della tiroide (MTC).

Tale mutazione è sempre presente nelle forme familiari (**Neoplasie Endocrine Multiple, MEN**) e può esserlo nelle forme sporadiche di **carcinoma midollare tiroideo**.

Esistono, tuttavia, dei limiti nella diagnostica molecolare tiroidea.

Infatti, per esempio, dei riarrangiamenti RET/PTC sono stati riscontrati anche nelle **tiroiditi croniche di Hashimoto** e dei riarrangiamenti di PAX8/PPAR gamma in degli adenomi tiroidei benigni.

Nonostante ciò, in virtù di quanto sopra riportato, alcuni studi recenti hanno proposto l'uso di un pannello che valuti la presenza di tutte queste mutazioni nel materiale prelevato dopo un agoaspirato tiroideo.

La presenza di una mutazione è di sicuro ausilio nella diagnosi, e secondo alcuni, soprattutto nella diagnosi di alcuni noduli che risultano indeterminati alla valutazione citologica (**proliferazione follicolare**, lesione follicolare o TIR3).

Alcuni studiosi, pertanto, suggeriscono l'intervento di asportazione della tiroide (**tiroidectomia totale**) nel caso in cui la diagnosi molecolare rilevi la presenza di alcune mutazioni (*BRAF, RET/PTC, PAX8/PPAR gamma, RET*) in quanto queste indicano con certezza la presenza di neoplasia.

Anche il riscontro di una *mutazione di RAS* pone indicazione, per alcuni, all'intervento chirurgico in quanto pur potendo essere presente in noduli benigni, in questi casi è indicativa di una tendenza alla crescita dimensionale del nodulo.

In tutti questi casi, inoltre, la presenza di mutazioni potrà fornire informazioni in merito all'entità dell'estensione dell'intervento di tiroidectomia in termini di asportazione linfonodale.

Centro di Ecografia Tiroidea e Dietosystem

Via Autonomia Siciliana, 70/c - Palermo - tel. 091 6374849 - cell. 338 962 8857

www.vincenzopiazza.it

IL FOLLOW-UP DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE SECONDO LE LINEE GUIDA ATA 2016

Il **follow-up diagnostico del carcinoma differenziato della tiroide** (CDT) è caratterizzato dal mantenimento di un'adeguata terapia con ormoni tiroidei ed è finalizzato alla precoce individuazione di persistenza/recidiva di malattia

Follow-up iniziale

Un primo controllo ormonale, finalizzato a verificare se il paziente assume una dose corretta di levotiroxina (LT4), è indicato a distanza di circa 3 mesi dal trattamento iniziale (chirurgia ± terapia ablativa con ¹³¹I). Il TSH *target*, in questa fase, andrà modulato sulla base della classe di rischio del paziente (*Tab.1*).

A distanza di circa 6-12 mesi dal trattamento iniziale si esegue il dosaggio della tireoglobulina (Tg) in corso di terapia ormonale e/o dopo stimolo con TSH (*endogeno o ricombinante*) associato al dosaggio degli anticorpi anti-tireoglobulina (AbTg) ed all'ecografia del collo.

L'impiego della scintigrafia diagnostica con ¹³¹I non è routinariamente indicata e trova una possibile applicazione solo in casi selezionati. Alla luce dei dati disponibili in questa fase, la risposta al trattamento verrà definita come:

- **risposta eccellente** (non evidenza clinica, biochimica e strumentale di malattia)
- **risposta indeterminata** (persistenza di valori dosabili di Tg stimolata e/o positività degli AbTg e/o alterazioni morfologiche aspecifiche)
- **risposta biochimica incompleta** (persistenza di valori dosabili di Tg in terapia e dopo stimolo, progressivo incremento degli AbTg in assenza di alterazioni strutturali)
- **risposta strutturale incompleta** (malattia metastatica documentata) (*Tab, 2*).

Follow-up a lungo termine

La gestione successiva del paziente dovrà essere inizialmente modulata sulla risposta al trattamento iniziale e, successivamente, sui dati clinici disponibili ad ogni controllo, ridefinendo quindi in maniera dinamica lo stato di malattia del paziente con CDT (*Tab. 2*).

I pazienti con "**risposta eccellente**" hanno un bassissimo rischio di recidiva in corso di follow-up (1-4%), possono essere riclassificati come aventi un rischio molto basso di recidiva di malattia e non necessitano di controlli frequenti.

I pazienti con "**risposta indeterminata**" hanno una minima possibilità di evoluzione verso una persistenza di malattia per cui non necessitano di controlli frequenti e il trattamento con LT4 dovrà essere di tipo semi-soppressivo.

I pazienti con "**risposta incompleta biochimica**" hanno una buona prognosi con un tasso di remissione clinica in corso di follow-up di circa il 50-70%, spesso in assenza di ulteriori interventi terapeutici. In questi pazienti i controlli endocrinologici dovranno essere più frequenti modulando la rivalutazione strumentale sul base del trend della Tg sierica.

I pazienti con "**risposta strutturale incompleta**", nonostante ulteriori trattamenti terapeutici continuano ad avere persistenza (strutturale o biochimica) con un tasso di mortalità di circa il 15% e costituiscono il gruppo di pazienti con CDT che necessitano di un follow-up intensivo e di un trattamento con LT4 di tipo soppressivo.

Centro di Ecografia Tiroidea e Dietosystem

Via Autonomia Siciliana, 70/c - Palermo - tel. 091 6374849 - cell. 338 962 8857

www.vincenzopiazza.it

Indicazioni conclusive

Nella gestione del follow-up, l'obiettivo del clinico dovrà essere quello di assicurare al paziente con CDT una gestione sempre più personalizzata, basata sul suo reale rischio di persistenza/recidiva che andrà ridefinito ad ogni passaggio del suo follow-up. Tutto ciò escluderà da inutili procedure diagnostiche i pazienti con rischio di recidiva pressoché nullo, ma allo stesso tempo permetterà di individuare quella minoranza di pazienti ancora a rischio di persistenza/recidiva di malattia.

Tabella 1: Definizione della classe di rischio proposta dall'American Thyroid Association (ATA) e TSH *target* nel *follow-up* a breve termine in accordo con la classe di rischio ATA

Classi di rischio ATA	Basso rischio	Rischio intermedio	Rischio alto
	Tumore intratiroideo Non metastasi loco-regionali o a distanza < 5 linfonodi documentati all'istologia (<0.2 cm) Tumore intratiroideo < 1 cm BRAF+ Se terapia con ¹³¹ I assenza di captazione patologica	Minima estensione extratiroidea Varianti istologiche aggressive, invasione vascolare Metastasi linfonodali clinicamente evidenti o >5 linfonodi documentati alla istologia (<3.0 cm) PTC intratiroideo (1-4 cm) BRAF + Micro-PTC multifocale BRAF+	Metastasi a distanza Metastasi linfonodali > 3 cm Tg elevata al momento
TSH target nel follow-up a breve termine	± ablazione con ¹³¹ I: Tg indosabile, e TSH 0.5–2 mU/L. Bassi valori di Tg, TSH 0.1–0.5 mU/L	TSH 0.1-0.5 mU/l	TSH <0.1 mU/l

Table 2. Gestione del follow-up del CDT basato sulla risposta al trattamento

Risposta alla terapia	Criteri di risposta	Outcome a lungo termine	Gestione del follow-up
Risposta eccellente	LT4-Tg <0.2 ng/ml S-Tg <1 ng/ml AbTg negativi Indagini strumentali: negative	Rischio di recidiva: 1-4%	Controlli: 12-18 mesi TSH <i>target</i> : 0.5-2.0 mU/L
Risposta indeterminata	LT4-Tg <1.0 ng/ml e/o S-Tg 1-10 ng/ml e/o AbTg stabili o in riduzione e/o Indagini strumentali: alterazioni aspecifiche	Eccellente risposta: 80% Persistenza biochimica: 20% Malattia metastatica: 0% Mortalità: 0%	Controlli: 12 mesi TSH <i>target</i> 0.5- 1.0 mU/L Rivalutazione strumentale (ecografia del collo): 12-24 mesi
Risposta biochimica incompleta	LT4-Tg >1.0 ng/ml e/o S-Tg > ng/ml e/o AbTg in aumento e Indagini strumentali: negative	Eccellente risposta: 56-68% Persistenza biochimica : 10-27% Malattia metastatica: 8-17% Mortalità: 0%	Controlli: 6-12 mesi TSH <i>target</i> 0.1-0.4 mU/L Rivalutazione strumentale basata sul trend della Tg
Risposta strutturale incompleta	Malattia metastatica documentata	Risposta eccellente: 4% Persistenza di malattia: 45% Mortalità: 12%	TSH <i>target</i> <0.1mU/L Trattamenti terapeutici personalizzati

Legenda: LT4-Tg : tireoglobulina in terapia ormonale; S-Tg: tireoglobulina dopo stimolo con TSH esogeno o endogeno

Bibliografia

- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. (2016) **American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.** *Thyroid* 26 1:1-133
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al: **Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the DRS American Thyroid Association staging system.** *Thyroid*, 20 1341-1349, 2010.
- Castagna MG, Maino F, Cipri C, et al: **Delayed Risk Stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients.** *Eur J Endocrinol* 165:441-6, 2011.