

Trattamento chirurgico del carcinoma midollare della tiroide. Esperienza personale

G. GERACI, F. PISELLO, A. TORNAMBÈ, L. PLATIA, C. SCIUMÈ, F. LI VOLSI,
F. CUPIDO, G. MODICA

RIASSUNTO: Trattamento chirurgico del carcinoma midollare della tiroide. Esperienza personale.

G. GERACI, F. PISELLO, A. TORNAMBÈ, L. PLATIA, C. SCIUMÈ,
F. LI VOLSI, F. CUPIDO, G. MODICA

Introduzione: il carcinoma midollare della tiroide (CMT) è una rara neoplasia delle cellule C o parafollicolari della tiroide. Scopo del nostro lavoro è l'analisi retrospettiva della nostra esperienza sul trattamento del CMT con particolare attenzione al ruolo della linfoadenectomia.

Pazienti e metodi: da gennaio 2000 a marzo 2006, sono state eseguite 546 tiroidectomie, 6 delle quali in pazienti con CMT (1.09%): 5 casi sporadici e 1 familiare. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a tiroidectomia totale e a follow-up endocrinologico e chirurgico clinico-strumentale.

Risultati: non si sono verificate complicanze precoci e tardive, quali emorragie, lesioni ricorrenti, ipoparatiroidismo, e la mortalità perioperatoria è stata nulla.

Discussione: il CMT si presenta sia sporadicamente che associato alla sindrome neoplastica multiendocrina di tipo 2 (MEN 2 A/B) in pazienti che hanno subito una mutazione del proto-oncogene RET. La diagnosi viene posta mediante biopsia con agoaspirato (FNAB) e con misurazione dei livelli plasmatici di calcitonina. Il trattamento chirurgico consiste nella tiroidectomia totale con linfoadenectomia del comparto centrale e dissezione funzionale delle stazioni linfonodali laterocervicali. Molti pazienti con tumore palpabile presentano una malattia già diffusa alle stazioni linfonodali regionali al momento del primo intervento e spesso tale coinvolgimento è bilaterale.

Conclusioni: una completa resezione del tumore primitivo e dei linfonodi cervicali rappresenta un momento fondamentale per garantire un buon risultato e ridurre il rischio di una recidiva del CMT. Successivamente al primo intervento, oltre la metà dei pazienti presenterà una recidiva di malattia con un persistente incremento dei livelli di calcitonina. Ad oggi, non esiste una terapia sistemica adeguata per la malattia recidiva. La resezione chirurgica o una osservazione conservativa rappresentano le migliori opzioni possibili.

SUMMARY: Surgical management of medullary thyroid carcinoma. Personal experience.

G. GERACI, F. PISELLO, A. TORNAMBÈ, L. PLATIA, C. SCIUMÈ,
F. LI VOLSI, F. CUPIDO, G. MODICA

Introduction: Medullary Thyroid Carcinoma (MTC) is a rare malignancy of the parafollicular C cells of the thyroid gland. Aim of our study is reporting retrospective analysis of our experience about the surgical treatment of MTC, especially pointing on lymphadenectomy.

Patients and methods: from January 2000 to March 2006, were performed 546 thyroidectomy, 6 of them for MTC (1.09%): 5 sporadic and 1 familiar. All the patients were operated with standard technique (total thyroidectomy) and submitted to endocrinologic and instrumental follow-up.

Results: in our experience, we do not registered early or late complications as bleeding, laryngeal nerves lesions and parathyroid lesions or intra-postoperative deaths.

Discussion: MTC occurs sporadically or as part of the multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN 2 A/B) syndromes in patients who have inherited a mutation in the RET proto-oncogene. The diagnosis is made by fine needle aspiration biopsy (FNAB) and by measuring calcitonin levels in the blood. Primary treatment consists of surgical resection including a total thyroidectomy, central neck nodal dissection and functional lateral neck nodal dissections. Most patients with a palpable primary tumour have nodal disease at the time of operation, and nodal involvement is often bilateral.

Conclusions: adequate resection of the primary tumour and cervical lymph nodes is important to optimize outcome and minimize the risk of recurrent disease. Following primary surgical resection, more than 50% of the patients will have recurrent disease with persistent elevation of calcitonin levels. Currently, there is no adequate systemic therapy for recurrent disease. Surgical reoperation or conservative observation are the best available options.

KEY WORDS: Tiroide - Carcinoma midollare - Tiroidectomia - Linfoadenectomia.
Thyroid - Medullary carcinoma - Thyroidectomy - Lymphadenectomy.

Introduzione

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) origina dalle cellule C della tiroide, le quali producono sia la calcitonina (CT) sia l'antigene carcinoembrionico (CEA). Rappresenta il 3-10% dei carcinomi tiroidei ed è presente nello 0.5% dei noduli tiroidei solitari.

Il CMT si presenta sia come forma sporadica (75-80%) che familiare (20-25%), secondario ad una mutazione della linea germinativa con un pattern di penetrazione autosomico dominante. Il 90% dei soggetti portatori di tale mutazione genica può sviluppare il CMT con una mortalità cancro-correlata del 20%. La forma familiare (CMT-f) si presenta nel contesto di una malattia neoplastica multiendocrina nella variante tipo MEN 2A (CMT, feocromocitoma ed iperplasia paratiroidea) e MEN 2B (CMT, feocromocitoma, neurinomi mucosi ed intestinali, aspetto marfanoidi), oppure, da sola, senza altre neoplasie endocrine (CMT familiare non MEN).

Scopo del lavoro è l'analisi retrospettiva della nostra esperienza sul trattamento del CMT con particolare attenzione al ruolo della linfadenectomia.

Pazienti e metodi

Nella Sezione di Chirurgia Generale ad Indirizzo Toracico (Direttore: Prof. Giuseppe Modica) dell'Università degli Studi di Palermo, da gennaio 2000 a marzo 2006 sono state eseguite 546 tiroidectomie, 6 delle quali in pazienti con CMT (1.09%), che costituisce la quarta neoplasia tiroidea per incidenza nella nostra casistica (papillare 60%, follicolare 25%, anaplastico 10%, midollare 5%); 5 casi si sono dimostrati sporadici e uno familiare. I pazienti con la forma sporadica erano due donne di 61 e di 52 anni e due uomini di 45 e 38 anni (età media 51 anni).

Caso n. 1

Donna di anni 61 con dispnea acuta ed interessamento del lobo tiroideo sinistro, infiltrazione della trachea e metastasi ai linfonodi latero-cervicali omolaterali; è stata eseguita una tiroidectomia totale (TT) palliativa (debulking) con linfadenectomia latero-cervicale sinistra e tracheostomia definitiva. Il lobo destro, all'esame istologico, è risultato indenne da neoplasia, il lobo sinistro sede di CMT.

Caso n. 2

Donna di anni 60 con aumento della calcitonina e gozzo multinodulare. È stata eseguita una TT con linfadenectomia del comparto centrale. L'esame istologico ha confermato la presenza di CMT nel lobo di destra e linfonodi esenti da malattia.

Caso n. 3

Donna di 52 anni con gozzo multinodulare e recenti episodi di disfagia e disфония. È stata eseguita una TT. L'esame istologico del pezzo operatorio ha evidenziato la presenza di CMT (incidentaloma) e la paziente è stata sottoposta a linfadenectomia radicale modificata (negativi i linfonodi all'esame istologico).

Caso n. 4

Uomo di 45 anni con neoplasia che interessava entrambi i lo-

bi, a sviluppo extracapsulare e con metastasi ai linfonodi latero-cervicali di destra. È stata eseguita una TT con linfadenectomia latero-cervicale bilaterale.

Caso n. 5

Uomo di 38 anni con neoplasia in gran parte del lobo destro della tiroide, senza invasione extracapsulare e senza metastasi linfonodali. È stata eseguita una TT con linfadenectomia radicale modificata.

Caso n. 6

Maschio di 17 anni con forma familiare di CMT in una condizione clinica di MEN 2B. Il paziente è stato sottoposto in prima istanza ad una surrenectomia destra e poi, a distanza di 2 mesi, a TT con linfadenectomia del comparto centrale (linfonodi metastatici all'esame istologico). Successivamente (dopo 3 mesi) il paziente è stato sottoposto a linfadenectomia radicale modificata.

Risultati

La durata media dell'intervento chirurgico di TT è stata di 129 minuti (range 116-141); le perdite ematiche medie intraoperatorie sono state inferiori ai 100 ml. In tutti i pazienti è stato posizionato un drenaggio in aspirazione nella loggia residua, rimosso a 24 ore dall'intervento chirurgico. Non si sono verificate complicanze precoci e tardive, quali emorragie, lesioni ricorrenti, ipoparatiroidismo, e la mortalità perioperatoria è stata nulla. Il follow-up clinico-strumentale è stato demandato al Reparto di Endocrinologia del nostro ospedale.

In due casi si è reso necessario un secondo intervento per l'esecuzione di una linfadenectomia radicale modificata (casi n. 3 e n. 6). In un caso (caso n. 1) la presenza di residuo di malattia primitiva coincideva con la persistenza di livelli plasmatici elevati di calcitonina; nonostante ciò, la paziente è tuttora, a 4 anni dall'intervento, vivente ed in buone condizioni cliniche generali. In 4 casi gli esami post-operatori hanno documentato un decremento dei valori di CT fino ad una loro normalizzazione (in atto non segni di ripresa di malattia). Un paziente (caso n. 5) è stato perso al follow-up a 2 anni, ma fino ad allora non vi erano segni di recidiva clinica o laboratoristica.

Discussione

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) è una neoplasia rara che origina dalle cellule parafollicolari C della tiroide (1, 2). Riconosciuto per la prima volta come entità clinica nel 1958 da Hazard, in precedenza era sempre stato associato ai tumori anaplastici, dai quali si differenziava esclusivamente per la migliore prognosi. Nel 1961 Sipple riconobbe l'associazione del CMT con il feocromocitoma e l'iperplasia paratiroidei-

dea e un anno più tardi Cushman osservò la familiarità di questa combinazione (5). Si vide dunque che il CMT poteva presentarsi sia in forma sporadica sia in associazione nelle MEN di tipo 2 che in forma familiare non MEN (1, 2). Negli anni Ottanta è stata individuata nel cromosoma 10 la sede del difetto genetico alla base delle suddette sindromi, consistente in mutazioni del proto-oncogene *RET* (2).

La presenza di amiloide nello stroma tissutale costituisce l'elemento peculiare di questa patologia, ma ciò che diversifica il CMT da tutte le altre neoplasie tiroidee è proprio la sua origine dalle cellule C derivanti dalla cresta neurale (1), carattere questo che lo accomuna ai tumori a cellule APUD (2). Altre caratteristiche del CMT sono rappresentate dalla produzione di calcitonina, dall'elevata incidenza di metastasi linfonodali e dal variabile comportamento biologico (1, 3, 4). Pur potendo interessare qualsiasi età, nella maggior parte dei casi si manifesta dopo i 40 anni (4, 5). In circa l'80% dei casi si presenta in forma sporadica, mentre il restante 10-20% è rappresentato dalle forme familiari, in alcune delle quali è possibile l'associazione con altre neoplasie endocrine (5). Il CMT in forma sporadica insorge generalmente intorno alla V-VI decade di vita come un nodulo solitario, non associato ad altre endocrinopatie, in cui manca la multicentricità, ma sono frequenti le metastasi linfonodali loco-regionali (6). Le forme familiari, trasmesse secondo un tratto autosomico dominante a penetranza completa, si manifestano in soggetti con età inferiore, come lesioni bilaterali, multicentriche e multifocali con precoci metastasi ai linfo-

nodi regionali; si distinguono le MEN 2A e 2B e il FMTC (CMT familiare non MEN) (7, 8). Recenti studi hanno permesso di identificare alcune mutazioni puntiformi a carico del proto-oncogene *RET* come responsabili delle forme familiari (9-11); tali mutazioni inducono un'attivazione costitutiva del recettore, il che spiega la trasmissione autosomica dominante della malattia (12-15). Inoltre, nel 25-50% dei casi sono state identificate mutazioni somatiche del proto-oncogene *RET* anche nella forma sporadica (16).

Ad oggi, la chirurgia rappresenta l'unica forma di trattamento possibile per il CMT poiché questo tumore non è aggredibile con terapia medica (radio-iodoterapia) (17, 18). Di fronte ad una forma familiare MEN, in cui è presente un feocromocitoma, è imperativo trattare chirurgicamente la neoplasia surrenalica prima di eseguire una TT (19). Inoltre, nel caso in cui si associ anche una iperplasia paratiroidea con ipercalcemia, questa è da affrontare contemporaneamente alla TT (20).

La maggior parte degli autori concorda sulla necessità di attuare in prima istanza una TT con linfadenectomia del comparto centrale (Fig. 1) in considerazione del frequente coinvolgimento neoplastico di queste stazioni linfonodali e dei rischi legati ad un successivo intervento per il completamento della linfadenectomia (21, 22). Concordano altresì sul fatto che i familiari con positività al test alla pentagastrina dovrebbero essere sottoposti a TT profilattica (23-25). Per eseguire una corretta dissezione del comparto centrale, la linfadenectomia deve essere condotta inizian-

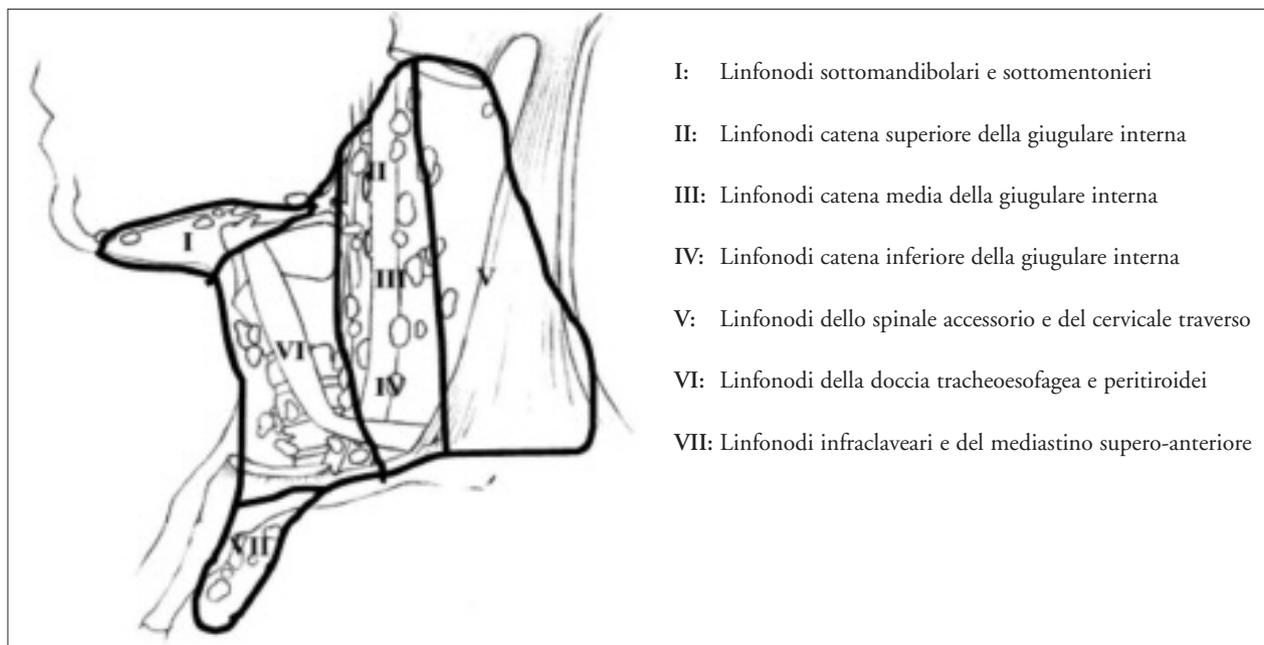


Fig. 1 - Comparti linfonodali del collo.

do, superiormente, al di sotto dell'osso ioide, inferiormente sino al tronco dell'arteria anonima, mentre lateralmente il limite è segnato dal bordo della vena giugulare interna. Il limite posteriore della dissezione è rappresentato dalla fascia prevertebrale. La dissezione deve coinvolgere anche la doccia tracheo-esofagea e devono essere compresi i linfonodi pretracheali, paratracheali, precricoidi, delfico e peritiroidei.

Questo atteggiamento terapeutico, potenzialmente adeguato in forme familiari con lesioni subcliniche, può essere invece insufficiente nei casi in cui vi sia un elevato rischio di metastasi linfonodali (nodulo con diametro > 2 cm). Pertanto la linfoadenectomia laterocervicale, di norma attuata con criteri di linfoadenectomia radicale 'funzionale' (modificata) - che prevede il risparmio di strutture anatomiche presenti nel distretto da esplorare, quali il vago, l'accessorio spinale, lo sternocleidomastoideo e la giugulare interna - a meno di una documentata infiltrazione neoplastica, in genere con estensione bilaterale ed allargamento al mediastino antero-superiore, è da alcuni autori sostenuta di principio (26). Altri la propongono solo di necessità in caso di sospetto clinico-strumentale macroscopico, o positività istologica al *sampling* linfonodale intraoperatorio, nelle neoplasie di dimensioni superiori ai 2 cm o in presenza di un evidente interessamento macroscopico dei linfonodi del comparto centrale (26). Il trattamento mono- o bilaterale deve tenere conto anche dell'espressione mono- o plurifocale della neoplasia (27). Nell'eseguire una corretta dissezione radicale modificata bisogna conservare il muscolo sternocleidomastoideo, la vena giugulare interna ed il nervo spinale accessorio (Fig. 1). L'effettuazione della linfoadenectomia radicale è proponibile senza dubbio nei casi di coinvolgimento della vena giugulare e dello sternocleidomastoideo (28, 29).

Anche se l'aspettativa di vita nei pazienti affetti da CMT è soddisfacente (88% e 78% a 5 e 10 anni), sono stati individuati dei fattori prognostici negativi (Tab. 1) ed in particolare si è osservata una aggressività crescente dalla forma FMTC alla MEN 2B (FMTC < MEN 2A < MEN 2B).

La fase successiva di follow-up nei pazienti operati in maniera oncologicamente opportuna e con test di stimolo negativo prevede controlli ad un anno e suc-

TABELLA 1 - FATTORI PROGNOSTICI NEGATIVI NEL CMT (SECONDO DUKES).

Elevati valori di calcitonina
Età > 40 anni
Dimensioni del tumore > 2 cm
Estensione extracapsulare
Interessamento linfonodale mediastinico
Estensione neoplastica extralinfonodale
Resezione chirurgica incompleta
Metastasi ai linfonodi regionali

cessivamente ogni 2 anni (esame clinico, Rx torace, test di stimolo con pentagastrina e dosaggio CEA). Nei pazienti operati in maniera oncologicamente opportuna e con CT post-operatoria leggermente elevata è sufficiente un controllo dopo 6 mesi e poi ogni anno.

Conclusioni

Il CMT si pone in una situazione intermedia tra le forme neoplastiche differenziate ed indifferenziate; è un tumore raro e si caratterizza per la variabilità del suo decorso clinico.

La chirurgia è l'unico presidio terapeutico disponibile, a condizione che la diagnosi venga effettuata in fase precoce, preclinica o addirittura preneoplastica (iperplasia delle cellule C).

Il dosaggio della calcitonina (basale e sotto stimolo) e del CEA è determinante nella diagnosi dei singoli casi, nello screening e nel follow-up. Attualmente lo studio delle mutazioni del proto-oncogene *RET* elimina la necessità di ripetuti test alla pentagastrina e di falsi positivi e di eseguire TT non necessarie.

La prognosi del CMT è maggiormente infausta rispetto a quella del carcinoma tiroideo papillare o follicolare e direttamente proporzionale all'estensione della malattia, alla diagnosi, alla biologia del tumore ed alla qualità del trattamento chirurgico, che deve prevedere di base la TT con linfoadenectomia delle stazioni regionali. La continuazione di malattia viene svelata dalla mancata riduzione post-operatoria dei valori del CEA e della CT, mentre la ripresa di malattia da un loro incremento ai periodici controlli.

Bibliografia

1. Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966;19:114-118.
2. Williams ED. Medullary carcinoma of the thyroid gland. *J Clin Pathol* 1967;20:395-398.
3. Brunt LM, Wells SA Jr. Advances in the diagnosis and treatment of medullary carcinoma. *Surg Clin N Am* 1987;67: 263-279.
4. Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, Klar E, Senninger N, Weber T, Rondot S, Hoppner W, Raue F. Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma af-

- ter prophylactic thyroidectomy: impact of individual RET genotype. *Eur J Endocrinol* 2006;155(2):229-236.
5. You YN, Lakhani V, Wells SA Jr, Moley JF. Medullary thyroid cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2006;15(3):639-660.
 6. Favia G, Iacobone M. Medullary thyroid carcinoma: state of the art. *G Chir* 2005;26(11-12):405-9.
 7. Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KH, Toshima K, Laimore TC. Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN2A and FMTC. *Hum Mol Genet* 1993; 2:851-856.
 8. Hofstra RNW, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y. A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia syndrome type 2b and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature* 1994;367:375-376.
 9. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND, Cote GJ, Gagel RF, Hoff AO, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid*. 2005;15(6):531-44.
 10. Pasini B, Ceccherini I, Romeo G. RET mutations in human disease. *Trends Genet* 1996;12:138-142.
 11. Eng C. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. The RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2 and Hirschsprung's disease. *N Engl J Med* 1996;335:943-951.
 12. Landsvater RM, de Wit MJ, Zewald RA, Hofstra RM, Buys CH, Ploos van Amstel HK, Hoppener JW, Lips CJ. Somatic mutations of RET proto-oncogene are not required for tumor development in multiple endocrine neoplasia type2 (MEN2) gene carriers. *Cancer Res* 1996;56:4853-4855.
 13. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107(9):2134-2142.
 14. Mulligan LM, Eng C, Healey CS, Clayton D, Kwok JB, Gardner E, Ponder MA, Frilling A, Jackson CE, Lehnert HS. Specific mutations of the RET proto-oncogene are related to disease phenotype in MEN 2A and FMTC. *Nat Genet* 1994;6(1):70-4.
 15. Gimm O, Dziema H, Brown J, de la Puente A, Hoang-Vu C, Dralle H, Plass C, Eng C. Mutation analysis of NTRK2 and NTRK3, encoding 2 tyrosine kinase receptors, in sporadic human medullary thyroid carcinoma reveals novel sequence variants. *Int J Cancer* 2001;92(1):70-74.
 16. Marsh DJ, Learoyd DL, Andrew SD, Krishnan L, Pojer R, Richardson AL, Delbridge L, Eng C, Robinson BG. Somatic mutations in the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 1996;44:249-257.
 17. Duh QY, Sancho JJ, Greenspan FS, Hunt TK, Galante M, deLorimier AA, Conte FA, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: the need for early diagnosis and total thyroidectomy. *Arch Surg* 1989;124:1206-1210.
 18. Riccabona G, Ladurner D, Schmid K. When is medullary thyroid carcinoma a medullary thyroid carcinoma? *World J Surg* 1986;10:745-752.
 19. Falvo L, Catania A, Grilli P, Di Matteo FM, De Antoni E. Treatment of "locally advanced" well-differentiated thyroid carcinomas. *Ann Ital Chir* 2004;75(1):17-21.
 20. Groot JW, Kema IP, Breukelman H, Veer E, Wiggers T, Plukker JT, Wolffenbuttel BH, Links TP. Biochemical markers in the follow-up of medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16(11):1163-1170.
 21. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, Nibale O, Rampin L, Muzzio PC, Rubello D. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol* 2006 Nov 22; [Epub ahead of print].
 22. Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P. Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1996;20:88-93.
 23. Shaha A. Treatment of thyroid cancer based on risks groups. *J Surg Oncol* 2006;94(8):678-682.
 24. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA Jr, Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 87(6):5658-5671.
 25. Wells SA Jr, Skinner MA. Prophylactic thyroidectomy, based on direct genetic testing, in patient at risk for multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1998;106:29-34.
 26. Gosnell JE, Sywak MS, Sidhu SB, Gough IR, Learoyd DL, Robinson BG, Delbridge LW. New era: prophylactic surgery for patients with multiple endocrine neoplasia-2A. *ANZ J Surg* 2006;76(7):586-590.
 27. Baum JL, Adler ME. Pheochromocytoma, medullary carcinoma, multiple mucosal neuroma. A variant of the syndrome. *Arch Ophthalmol* 1972;87:574-584.
 28. Block MA, Jackson CE, Greenwald KA, Yott JB, Tashjan AH. Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic medullary thyroid carcinoma. *Arch. Surg* 1980;115:142-148.
 29. Ellenhorn JD, Shah JP, Brennan MF. Impact of therapeutic regional lymph node dissection for medullary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery* 1993;114:1078-1082.