

## Due casi di carcinomi tiroidei sincroni di tipo midollare e papillifero

F.M. DI MATTEO, S. SORRENTI, S. PALERMO, M. DE STEFANO, A. BIANCAFARINA,  
L. DI BATTISTA, G. SAVINO, D. GIUSTI, L. CASALVIERI, A. CATANIA

**RIASSUNTO:** Due casi di carcinomi tiroidei sincroni di tipo midollare e papillifero.

F.M. DI MATTEO, S. SORRENTI, S. PALERMO, M. DE STEFANO, A. BIANCAFARINA, L. DI BATTISTA, G. SAVINO, D. GIUSTI, L. CASALVIERI, A. CATANIA

*Gli Autori descrivono due casi rari di associazione sincrona di carcinoma papillifero e carcinoma midollare della tiroide. Ne sottolineano in particolare i criteri terapeutici, tenendo conto che la gravità dell'associazione va ascritta, in grande prevalenza, alla presenza del tumore midollare.*

**SUMMARY:** Two cases of simultaneous association of papillary and medullary thyroid carcinoma.

F.M. DI MATTEO, S. SORRENTI, S. PALERMO, M. DE STEFANO, A. BIANCAFARINA, L. DI BATTISTA, G. SAVINO, D. GIUSTI, L. CASALVIERI, A. CATANIA

*The Authors describe two cases of simultaneous association of papillary and medullary thyroid carcinoma. They emphasize the treatment of these cases stressing the correlation between the therapeutic criteria and the malignancy of medullary carcinoma.*

KEY WORDS: Tiroide - Carcinoma - Midollare - Papillifero - Carcinoma sincrono.  
Thyroid - Carcinoma - Medullary - Papillary - Simultaneous carcinoma.

### Premessa

Il contemporaneo riscontro di neoplasie di diverso istotipo nello stesso organo è un'eventualità rara e questo vale anche per la tiroide. Infatti, due carcinomi sincroni nell'organo, l'uno di tipo midollare e l'altro papillifero, rappresentano un fenomeno del tutto singolare, derivando questi tumori da due linee cellulari embriologiche differenti: il primo dalle cellule C, parafollicolari, della tiroide, il secondo, anch'esso differenziato, dalle comuni cellule epiteliali molto più largamente rappresentate nella ghiandola.

Rios et al. riportano dalla letteratura soltanto 22 casi di doppio carcinoma, papillifero e midollare, nella stessa tiroide dal 1967 al 2004 (1).

Gli Autori descrivono le caratteristiche e il trattamento di due casi di carcinomi sincroni, midollare e papillifero, della tiroide, occorsi alla loro osservazione.

### Pazienti e metodi

Dal 1995 al 2005 nel nostro Dipartimento sono stati eseguiti 893 interventi operatori per carcinoma tiroideo, circa il 18,07% dell'intera casistica di tireopatie operate (4.943). Si trattava nel 94,4% dei casi di cancri differenziati. I carcinomi midollari (28 casi) ne rappresentavano il 3,14%, percentuale inferiore dunque a quella riportata in letteratura (5-10%) (2). In cinque casi erano associati, nella stessa ghiandola, carcinoma midollare e carcinoma papillifero; di questi, vengono dettagliatamente descritti due casi con documentazione e follow-up completi.

#### Caso n. 1

Donna di 42 anni, affetta da tireopatia nodulare monitorata con controlli ecografici ed esami di laboratorio. Un aumento della calcitonina (60 pg/ml), confermato da ulteriore dosaggio della calcitonina basale e sotto stimolo di pentagastrina, giustificava il ricovero nel nostro reparto per ulteriori indagini diagnostiche, tra le quali una tomografia computerizzata (TC) e uno studio genetico, che escludevano una neoplasia midollare come parte di una multiendocrinopatia.

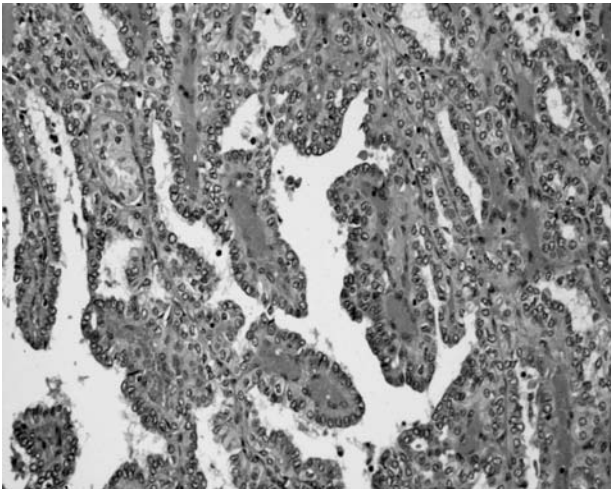


Fig. 1A - Caso n. 2: istologia dell'area papillifera e dell'area midollare.

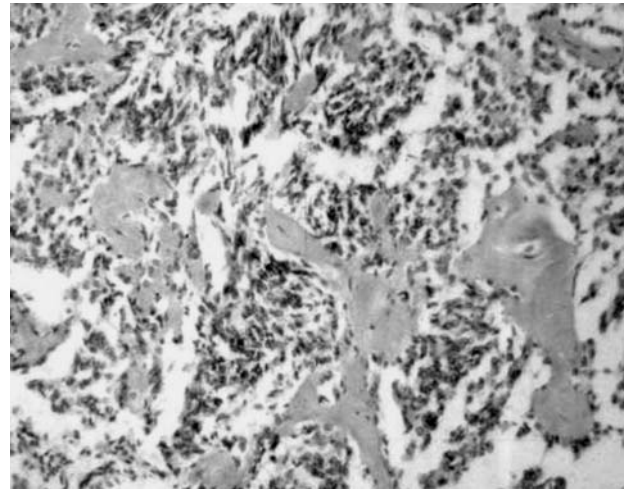


Fig. 1B - Caso n. 2: istologia dell'area papillifera e dell'area midollare a maggiore ingrandimento.

Veniva eseguita una tiroidectomia totale più linfectomia centrale di principio.

L'esame istologico dimostrava un carcinoma midollare ( $\varnothing$  1 cm), senza metastasi linfonodali, e un piccolo carcinoma papillifero ( $\varnothing$  0,5 cm), entrambi localizzati nel lobo destro della tiroide. Ad un controllo a quattro settimane dall'intervento la calcitonina risultava normale, sia al basale che sotto stimolo.

#### Caso n. 2

Donna di 50 anni, portatrice di tireopatia plurinodulare monitorata con controlli ecografici e dosaggi ormonali. La paziente assumeva 100 mcg/die di levotiroxina. Un recente profilo ormonale evidenziava un aumento della calcitonina, anche sotto stimolo di pentagastrina. Venivano eseguiti una TC e uno studio genetico, oltre al dosaggio di altri marcatori, tra cui CEA e cromogranina, tutti negativi.

Si praticava una tiroidectomia totale con linfectomia centrale. L'esame istologico deponesse per carcinoma midollare ( $\varnothing$  1,5 cm) nel lobo destro con piccolo carcinoma papillifero ( $\varnothing$  0,5 cm) nello stesso lobo (Figg. 1A e B). A un mese dall'intervento, il dosaggio della calcitonina, sia basale che sotto stimolo, risultava nei limiti.

Le due pazienti sono state sottoposte, con cadenza semestrale, a dosaggio degli ormoni tiroidei, della calcitonina, del CEA, ad ecotomografia del collo, e annualmente ad una scintigrafia ossea e TC total body (per i primi 5 anni). Nel primo caso il follow-up è stato condotto per sette anni, nel secondo per tre anni. In entrambe sono stati riscontrati livelli sierici di calcitonina, sia basale che sotto stimolo, nel range di normalità e negatività degli esami strumentali.

## Discussione

La diagnosi preoperatoria di neoplasie sincrone di istotipo diverso in uno stesso organo non è comune per varie ragioni. Merchant et al. riportano un caso nel quale la biopsia su agoaspirato aveva consentito di diagnosticare due neoplasie – carcinomi papillifero e midollare – nella tiroide (3).

Le pazienti da noi trattate non si erano sottoposte ad agoaspirato preoperatorio in quanto portatrici di una tireopatia caratterizzata dalla presenza di numerosi noduli bilaterali: (indagata anche con color-Doppler). Solo l'aumento della calcitonina, sia basale che sotto stimolo, aveva fatto sospettare la possibilità di un midollare.

Nella tiroide sono presenti due popolazioni cellulari distinte, l'una, follicolare, che produce ormoni tiroidei e l'altra, C o para-follicolare, che sintetizza tireocalcitonina. Il carcinoma papillifero e il carcinoma follicolare originano dalle cellule epiteliali, mentre dalle cellule para-follicolari deriva il carcinoma midollare. Il reperto simultaneo dei due tumori nella stessa ghiandola potrebbe essere spiegato ipotizzando una cellula progenitrice pluripotente che dia origine sia alla proliferazione follicolare che a quella para-follicolare. Questa ipotesi è sostenuta dalla conoscenza che le cellule para-follicolari presentano una immunoreattività sia alla tireoglobulina che alla calcitonina e che lo stimolo tireotropinico comporta la crescita sia delle cellule follicolari che di quelle para-follicolari.

Papotti et al. (1997) hanno isolato il recettore per l'oncogene MET, legato al recettore del fattore di crescita degli epatociti, anche nelle cellule tumorali di carcinoma follicolare e papillifero della tiroide. Alterazioni dell'oncogene MET sembrano implicate nella trasformazione neoplastica delle cellule follicolari e para-follicolari (4).

La risposta di alcuni tumori midollari al trattamento con radioiodio, così come riportato da González-Cámpora et al. e da Pistolero et al., rafforza l'ipotesi dell'origine delle cellule tiroidee da un'unica cellula staminale pluripotente (5, 6).

La prognosi di questi pazienti, portatori di due

istotipi neoplastici della tiroide, è ovviamente correlata prevalentemente al carcinoma midollare. Data l'elevata incidenza di metastasi linfonodali da questo tumore, è corretto quindi un approccio chirurgico "aggressivo" che comprenda, oltre alla tiroidectomia totale, una linfectomia del compartimento centrale del

collo e, se necessaria, anche una linfectomia laterocervicale. È indicato uno studio completo degli organi addominali e toracici perché il riscontro di metastasi a distanza è, in questi casi, di circa il 25% (7). È importante lo studio genetico del malato per escludere la familiarità della neoplasia.

## **Bibliografia**

1. Ríos A, Rodríguez JM, Ferri B, Balsalobre MD, Parrilla P. Association of medullary and differentiated thyroid carcinomas. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;135:473-5.
2. Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: including MEN 2A and MEN 2B syndromes. *J Surg Oncol.* 2005;89:122-9.
3. Merchant FH, Hirschowitz SL, Cohan P, et al. Simultaneous occurrence of medullary and papillary carcinoma of the thyroid gland identified by fine needle aspiration: a case report. *Acta Cytol* 2002;46:762-6.
4. Papotti M, Negro F, Carney JA, et al. Mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid: a morphological, immunohistochemical and in situ hybridization analysis of 11 cases. *Virchows Arch* 1997;430:397-405.
5. González-Cámpora R, López J, Martín I, et al. Concurrence of a symptomatic encapsulated follicular carcinoma, an occult papillary carcinoma and a medullary carcinoma in the same patient. *Histopathology* 1992;21:380-2.
6. Pastolero GC, Coire CI, Asa SL. Concurrent medullary and papillary carcinomas of thyroid with lymph node metastases: a collision phenomenon. *Am J Surg Pathol* 1996;20:245-50.
7. Quayle FJ, Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *Curr Treat Options Oncol.* 2005;6:347-54.