

Carcinoma midollare della tiroide: studio su 28 casi operati

F.M. DI MATTEO, S. SORRENTI, M. DE STEFANO, S. PALERMO, A. BIANCAFARINA,
S. GUARINO, D. GIUSTI, G. SAVINO, C. DI MARCO, A. CATANIA

RIASSUNTO: Carcinoma midollare della tiroide: studio su 28 casi operati.

F.M. DI MATTEO, S. SORRENTI, M. DE STEFANO, S. PALERMO,
A. BIANCAFARINA, S. GUARINO, D. GIUSTI, G. SAVINO, C. DI MARCO,
A. CATANIA

In questo studio su 28 casi operati, gli Autori dimostrano che la tiroidectomia totale, con linfettomia di principio del compartimento centrale (comprendendo il mediastino anterior-superiore) e linfettomia laterocervicale omolaterale, rappresenta il più adeguato trattamento chirurgico per il carcinoma midollare della tiroide.

Lo studio anatomopatologico sui linfonodi asportati dal comparto centrale e di quello laterocervicale ha infatti dimostrato una positività oncologica rispettivamente del 75% e del 70%. Il ruolo della linfettomia laterocervicale di principio rimane, tuttavia, ancora controverso.

SUMMARY: Medullary thyroid carcinoma: a study about 28 operated patients.

F.M. DI MATTEO, S. SORRENTI, M. DE STEFANO, S. PALERMO,
A. BIANCAFARINA, S. GUARINO, D. GIUSTI, G. SAVINO, C. DI MARCO,
A. CATANIA

In this study on 28 operated patients, the Authors show that total thyroidectomy with elective central neck dissection and ipsilateral neck dissection is the most appropriate surgical treatment for medullary thyroid carcinoma.

Pathologic study on lymph nodes removed in central and in laterocervical compartments showed malignancy respectively in 75% and in 70% of the cases. However the role of elective ipsilateral lateral neck dissection remains controversial.

KEY WORDS: Tiroide - Carcinoma midollare - Linfettomia - Prognosi.
Thyroid - Medullary carcinoma - Lymphadenectomy - Prognosis.

Premessa

Il carcinoma midollare è un tumore non epiteliale della tiroide abbastanza raro, di natura neuroendocrina. Origina dalle cellule C o parafollicolari di derivazione embriologica dalla cresta neurale; recentemente, però, ne sarebbe stata ipotizzata la loro origine da una cellula primitiva germinale, capace di evolvere sia verso le cellule follicolari che verso le parafollicolari. Le cellule C sono maggiormente rappresentate nel terzo medio e in quello prossimale della parte laterale dei lo-

bi tiroidei (1) e sintetizzano calcitonina, ormone adrenocorticotropo (ACTH), istamina e antigene carcinoembrionario (CEA), ormoni che fanno parte del sistema di captazione e/o decarbossilazione di precursori aminici (APUD, Amine Precursor Uptake and/or Decarboxylation).

Il carcinoma midollare rappresenta circa il 3-5% dei tumori della tiroide, con una prevalenza dello 0,4-1,37% ed è responsabile del 15% circa dei decessi per neoplasia tiroidea (2-4). Se ne distinguono due forme: una sporadica, di gran lunga prevalente, e una familiare. I marcatori immunoistochimici sono calcitonina, cromogranina, NSE, somatostatina, sinaptofisina e CEA (5-8). Le mutazioni puntiformi attivanti il gene *Ret* sono la base genetica di questo tipo di neoplasia (9).

La diagnostica per immagini si avvale dell'ecografia tiroidea con eventuale agoaspirato (10) della lesione e, in seconda istanza, di TC ed RMN con mezzo di contrasto (11).

Università degli Studi di Roma, "La Sapienza"
Dipartimento di Scienze Chirurgiche
Cattedra di Chirurgia Generale
(Direttore: Prof. E. De Antoni)

© Copyright 2008, CIC Edizioni Internazionali, Roma

Il trattamento fondamentale è chirurgico e ha come obiettivo l'exeresi dei focolai tumorali nell'organo e nei linfonodi per conseguire la guarigione o, comunque, ridurre le recidive. Le linee-guida 2005 del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) prescrivono come strategia terapeutica la tiroidectomia totale con linfettomia centrale di principio nei tumori di diametro inferiore a 1 cm e la tiroidectomia totale associata a linfettomia centrale e laterocervicale omolaterale di principio, bilaterale se il tumore è multifocale, nelle neoplasie di diametro > 1 cm (12).

Pazienti e metodi

Dal gennaio 1995 al dicembre 2005 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico nel Dipartimento di Scienze Chirurgiche dell'Università di Roma "La Sapienza", 4943 pazienti portatori di patologia tiroidea. Sono stati trattati 871 cancri differenziati della tiroide: 750 papilliferi (comprese varianti a prognosi sfavorevole: a cellule alte, insulari, con metaplasia ossifila, con metaplasia oncocitaria, a variante oncocitaria ed in sclerosi), 93 cancri follicolari, tra cui anche gli oncocitari e gli ossifili puri, e 28 carcinomi midollari. Per il carcinoma midollare è stata quindi riscontrata, nella nostra casistica, un'incidenza del 3,21% tra i carcinomi differenziati

I pazienti con carcinoma midollare sono stati divisi in due gruppi: il gruppo A, comprendente quelli la cui diagnosi di neoplasia era stata formulata o sospettata preoperatoriamente mediante esame citologico su agoaspirato e/o con il dosaggio della calcitonina (22 pazienti, di cui 2 con neoplasia familiare non MEN e uno con MEN 2B); il gruppo B, rappresentato da pazienti in cui la diagnosi era stata del tutto incidentale all'esame istologico definitivo (6 casi di tipo sporadico) e quindi operati secondo l'indicazione chirurgica originaria di patologia benigna tiroidea.

Non è stata evidenziata tra i due gruppi alcuna sostanziale differenza di incidenza per il sesso (M/F 1:1), in accordo con i dati della letteratura. L'età media dei pazienti era di 42,5 anni (45,25 nelle femmine e 39,3 nei maschi, range 10-78) nei pazienti del gruppo A; in quelli del gruppo B l'età media era di 60,6 anni, (femmine 56,8 anni e maschi 60,6, range 40-75 anni).

Per i pazienti del gruppo A l'iter diagnostico prevedeva:

- dosaggio ematico degli ormoni tiroidei;
- dosaggio ematico della calcitonina;
- ecografia tiroidea;
- agoaspirato ecoguidato (realizzato solo in 13 pazienti).

La nostra preferenza è per esami meno invasivi e a basso costo, senza tuttavia tralasciare altre moderne metodiche, quali la TC, la RM e la PET quando si sospetta un'invasione neoplastica loco-regionale.

Tutti i pazienti del gruppo A sono stati sottoposti ad intervento chirurgico di tiroidectomia totale con linfettomia centrale, compresa la bonifica del mediastino anterior-superiore (MAS), e laterocervicale omolaterale alla lesione, riservando a soli 7 casi la linfettomia laterocervicale bilaterale per la presenza di linfadenopatie clinicamente evidenti e con diametro del tumore superiore ad 1 cm. In tre casi è stato necessario un reintervento per la comparsa di linfadenopatie nel comparto centrale o/e in quello laterocervicale, con aumento dei valori della calcitonina basale e sotto stimolo, a distanza di due-tre anni dal primo intervento chirurgico.

Per quanto riguarda i pazienti del gruppo B, solo in due casi il

reperto intraoperatorio di formazione sospetta ha consigliato l'esecuzione di un esame istologico estemporaneo che, positivo per carcinoma midollare, ha permesso di modificare la tattica chirurgica, integrandola con una linfettomia centrale, comprendendo il MAS, e laterocervicale omolaterale di necessità nel primo caso, mentre nel secondo si è resa necessaria la linfettomia laterocervicale bilaterale.

Le linfettomie laterocervicali omo- e bilaterali sono state invece praticate di principio, in considerazione dell'alto tasso di recidive, nei pazienti sottoposti in un primo tempo all'asportazione dei soli linfonodi microscopicamente colpiti. Nei reperti operatori si è osservata una positività del 75%, dei linfonodi nel comparto centrale, del 70% in quello laterocervicale omolaterale, con una media di 18,5 linfonodi, e del 40% nel laterocervicale controlaterale. Questi dati sono in accordo con i dati della letteratura.

Tutti i pazienti hanno presentato una normalizzazione della calcitonina sia basale che sotto stimolo dopo circa quattro settimane dall'intervento chirurgico, così come descritto da altri Autori per i tumori radicalmente operati. Alla dimissione tutti i pazienti sono stati indirizzati a centri di endocrinologia. In ogni paziente sono stati effettuati con cadenza semestrale il dosaggio degli ormoni tiroidei, della calcitonina e del CEA e l'ecografia del collo. Sono state inoltre prescritte una TC total body e una scintigrafia ossea ogni anno per i primi 10 anni.

Il follow-up è compreso tra i 2 e i 10 anni. È stato possibile controllare 22 pazienti su 28: 18 del gruppo A e 4 del gruppo B.

Risultati

Quindici pazienti (68%), di cui 13 del gruppo A e 2 del gruppo B, a distanza di 2 e 10 anni dall'intervento erano in completa remissione della malattia, con normali concentrazioni del dosaggio della calcitonina e assenza di recidive. I 3 casi del gruppo A nei quali si è reintervenuti per la comparsa in tempi successivi di recidive linfonodali centrali, laterocervicali e in un caso del mediastino, attualmente non manifestano evidenza di recidiva né di laboratorio né diagnostico-strumentale. In due casi di questo stesso gruppo un incremento dei valori sierici di calcitonina, rispettivamente 212 pg/ml e 1800 pg/ml, corrispondeva al riscontro di formazioni cervicali clinicamente evidenti. Il paziente con valori più elevati di calcitonina è stato dichiarato inoperabile per diffusione della malattia.

In 2 casi del gruppo B è stata effettuata una linfettomia a due anni dal primo intervento per la comparsa di recidive linfonodali laterocervicali; in uno di questi pazienti si osserva attualmente un rialzo della calcitonina ancora in fase di valutazione.

Nei due gruppi è stato possibile diagnosticare ben tre casi di sindrome multiendocrina. In due pazienti, infatti, si è dimostrata la presenza di un tumore endocrino surrenalico tipo feocromocitoma e un'iperplasia delle paratiroidi, confermata dall'aumento sierico del paratormone intatto (MEN 2A), mentre nel terzo si è riscontrata l'associazione del carcinoma midollare con feocromocitoma e ganglioneuromatosi cutanea (MEN 2B).

In due casi, inoltre, è stata riscontrata familiarità per carcinoma midollare, per cui sono stati consigliati screening periodici ai consanguinei; in un altro l'analisi cromosomica è stata utile per confermare una familiarità già accertata all'anamnesi in 4 membri della famiglia, fra loro parenti di primo grado.

È stata riscontrata l'associazione di carcinoma midollare e carcinoma papillifero in 5 pazienti: 2 donne, rispettivamente di 42 e di 50 anni, di cui una con una MEN 2; 3 uomini, rispettivamente di 67, 73 e 78 anni. In due di questi 5 pazienti il sospetto diagnostico di carcinoma midollare è stato posto preoperatoriamente mediante il dosaggio della calcitonina e l'esame istologico definitivo con immunoistochimica ha confermato la diagnosi, evidenziando un piccolo carcinoma papillifero nel lobo tiroideo controlaterale. In un caso la diagnosi è stata occasionale, in quanto il paziente era stato sottoposto a tiroidectomia totale per tireopatia plurinodulare: l'esame istologico definitivo evidenziava infatti la presenza incidentale di un papillifero (Ø 0,5 cm). Negli ultimi due casi, in cui gli esami ematochimici preoperatori dimostravano comunque livelli di calcitonina elevati, è stata riscontrata all'esame istologico definitivo l'associazione di carcinoma midollare e di un microfocolaio di carcinoma papillifero nello stesso lobo, associati a tiroidite autoimmune.

Discussione

La sintomatologia del carcinoma della tiroide può essere varia e aspecifica, comune ad altre tireopatie. La presenza di linfadenopatia laterocervicale può essere il primo segno della malattia; infatti, circa il 50% dei pazienti al momento della diagnosi presenta metastasi laterocervicali e nel 10-20% dei casi si scoprono metastasi a distanza.

La maggiore aggressività con netta linfofilia dei carcinomi midollari rispetto ai più comuni carcinomi differenziati della tiroide comporta che la sola tiroidectomia non vada considerata un trattamento sufficiente. L'incidenza di metastasi linfonodali laterocervicali nel carcinoma midollare varia, secondo le diverse casistiche, dal 25% al 63% (13, 14).

Tiroidectomia totale e linfadenectomia cervicale centrale di principio sono accettate dalla gran parte degli Autori come trattamento di base per il carcinoma midollare; rimane controversa l'indicazione alla linfettomia laterocervicale. Le linee guida della *Practice Guidelines for Major Cancer Sites*, validate dalla *Society of Surgical Oncology*, prevedono, in presenza di carcinoma midollare sporadico, una tiroidectomia totale con linfadenectomia centrale di principio e linfadenectomia laterocervicale omolaterale in presenza di metasta-

si evidenti, oppure quando all'esame istologico estemporaneo risultino colpiti i linfonodi del compartimento centrale (13-15).

La terapia chirurgica per il carcinoma midollare, sia sporadico che familiare, rimane di assoluta indicazione (16). L'utilizzo di agenti chemioterapici nel trattamento delle recidive non fornisce, al momento, risultati soddisfacenti; anche la radioterapia ha un'azione limitata. Sono in studio terapie biologiche e geniche (17, 18).

Conclusioni

La tiroidectomia totale con linfettomia del compartimento centrale di principio e laterocervicale di necessità (secondo alcuni anche quest'ultima di principio, considerata l'elevata frequenza di metastasi, e anche in tumori che non superino il centimetro di diametro) rappresenta il trattamento chirurgico più adeguato per il carcinoma midollare della tiroide. Tale strategia terapeutica, cui ci siamo da tempo attenuti nella nostra esperienza, è risultata efficace in considerazione dei risultati ottenuti.

Un nostro studio anatomopatologico sui linfonodi asportati nel comparto centrale e in quello laterocervicale ha dimostrato una positività oncologica rispettivamente del 75% e del 70%. Al follow-up, con periodo d'osservazione minimo di due anni e massimo di dieci, abbiamo riscontrato, utilizzando questa strategia chirurgica, una guarigione clinica nel 72% dei casi.

Da quanto abbiamo esposto rimane comunque ancora controverso il ruolo della linfettomia laterocervicale di principio. In considerazione delle elevate percentuali, circa il 70%, di metastasi laterocervicali, sembrerebbe opportuno eseguire in questi pazienti la linfettomia laterocervicale di principio e non di necessità, per prevenire le frequenti recidive laterocervicali.

La prognosi del carcinoma midollare non è risultata influenzata dall'età, ma essenzialmente legata allo stadio della neoplasia: alcuni pazienti con tumori confinati alla tiroide senza metastasi hanno avuto un lungo periodo di sopravvivenza. Gli aspetti istologici correlati ad una cattiva prognosi sono risultati essere la presenza di necrosi nel contesto tumorale, un elevato numero di mitosi e la variante a piccole cellule, mentre le forme capsulate con abbondante sostanza amiloide hanno presentato un andamento meno aggressivo.

Le forme familiari tipo MEN 2B sono risultate, invece, particolarmente aggressive. La forma familiare comporta, attualmente, una prognosi migliore perché la diagnostica genetica e/o quella biochimica consentono uno screening tempestivo e un trattamento precoce.

Bibliografia

1. De Antoni E. Il carcinoma differenziato della tiroide. Collana monografica della Società Italiana di Chirurgia, 2006; Torino UTET: 209-216.
2. Kim IJ, Kang HC, Park JH, et al. RET oligonucleotide microarray for the detection of RET mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Clin Cancer Res* 2002; 8:457-63.
3. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma. Recommendations for extent of Node Dissection *Annals of Surgery* 1999; 229:880-8.
4. Sizemore GW, Carney JA, Heath H III. Epidemiology of medullary carcinoma of the thyroid gland: a 5-year experience (1971-1976). *Surg Clin North Am* 1977; 57:633-45.
5. Harach HR, Wilander E, Grimelius L, et al. Chromogranin A immunoreactivity compared with argyrophilia, calcitonin immunoreactivity, and amyloid as tumour markers in the histopathological diagnosis of medullary (C-cell) thyroid carcinoma. *Pathol Res Pract* 1992; 188:123-30.
6. Pacini F, Basolo F, Elisei R, et al. Medullary thyroid cancer. An immunohistochemical and humoral study using six separate antigens. *Am J Clin Pathol* 1991; 95:300-8.
7. Brauchoff M, Gimm O, Brauchoff O, et al. Calcitonin kinetics in the early postoperative period of medullary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2001; 386:434-9.
8. Rosai J. Immunohistochemical markers of thyroid tumors: significance and diagnostic applications. *Tumori* 2003; 89:517-9.
9. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, et al. Efficient inhibition of RET/papillary thyroid carcinoma oncogenic kinases by 4-amino-5-(4-chloro-phenyl)-7-(*t*-butyl)pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine (PP2). *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1897-902.
10. Forrest CH, Frost FA, de Boer WB, et al. Medullary carcinoma of the thyroid: accuracy of diagnosis of fine-needle aspiration cytology. *Cancer* 1998; 84:295-302.
11. Biscontini G, Possa M, Sara R, et al. Diagnostic modalities in patients affected by differentiated thyroid carcinoma with high thyroglobulin levels and total body Iodine-131 negative: PET/CT use after recTSH. *Minerva Endocrinol* 2004; 29:151-60.
12. Mazzaferri EL. NCCN thyroid carcinoma practice guidelines. *Oncology* 1999; 13 (Suppl 11A):391-442.
13. Beressi N, Campos JM, Beressi JP, et al. Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid: a retrospective analysis of eighty cases. *Thyroid* 1998; 8:1039-44.
14. Kebebew E, Clark OH. Medullary thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2000; 1:359-67.
15. Saha AR. Management of the neck in thyroid cancer. *Otolaryngol Clin North Am* 1998; 31:823-31.
16. Rosato L, Pinchera A, Bellastella A, De Antoni E, Martino E, Miccoli P, Pontecorvi A, Torre G, Vitti P, Pelizzo MR, Avenia N, Nasi PG, Bellantone R, Lampugnani R, De Palma M, Pezzullo L, Ardito G, De Toma G. Diagnostic, therapeutic and healthcare management protocols in thyroid surgery. *Chir Ital* 2006; 58:141-50.
17. Chatal JF, Champion L, Kraeber-Bodere F, et al. Survival improvement in medullary thyroid carcinoma patients who undergo pretargeted anticarcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: A study by the French Tumor Endocrine Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:1-7.
18. Hoefnagel CA, Delprat CC, Valdes Olmos RA. Role of [131I] metaiodobenzylguanidine therapy in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Biol Med* 1991; 35:334-6.