

## Associazione tra tiroidite e cancro tiroideo: nostra esperienza

D. VENDETTUOLI, G. DI ROCCO, G. PATRIZI, D. GIANNOTTI, A. SANTORO, A. REDLER

**RIASSUNTO:** Associazione tra tiroidite e cancro tiroideo: nostra esperienza.

D. VENDETTUOLI, G. DI ROCCO, G. PATRIZI, D. GIANNOTTI, A. SANTORO, A. REDLER

*Abbiamo analizzato un campione omologo di 671 pazienti sottoposti a tiroidectomia totale per diverse patologie valutandone la diagnosi istologica definitiva e ricercando l'associazione tra le tiroiditi ed il cancro. Come è noto in letteratura la coincidenza della patologia autoimmune con il carcinoma non è eccezionale. Nella nostra casistica, l'abbiamo riscontrata in 39 casi (18,6%). Inoltre abbiamo considerato il background genetico RET/PTC che è prevalente in caso di carcinoma papillare in ambiente infiammatorio; potrebbe essere stimolante lo studio di particolari marcatori molecolari al fine di identificare bersagli per inibire lo status infiammatorio tiroideo in un'ottica di prevenzione oncologica.*

**SUMMARY:** Association between thyroiditis and cancer. Our experience.

D. VENDETTUOLI, G. DI ROCCO, G. PATRIZI, D. GIANNOTTI, A. SANTORO, A. REDLER

*We analyzed a homogeneous sample of 671 patients underwent total thyroidectomy for various pathologies evaluating the final histological diagnosis and seeking the association between thyroiditis and cancer. As is known to the literature the incidence of association between autoimmune disease and cancer is not exceptional. In our experience, we have shown it in 39 cases (18.6%). We also considered the genetic background RET/PTC which is more prevalent in cases of papillary carcinoma in an inflammatory environment; could be stimulant the study of specific molecular markers to identify targets to inhibit the inflammatory status in thyroid cancer prevention.*

**KEY WORDS:** Tiroidite - Cancro tiroideo - Ambiente infiammatorio.  
Thyroiditis - Thyroid cancer - Inflammatory environment.

### Premessa

I tumori differenziati sono le principali neoplasie della ghiandola tiroidea. L'incidenza annuale negli USA ed in Europa dimostra un trend in crescita continua; i moderni supporti strumentali hanno permesso di identificare precocemente le lesioni tanto che l'87% delle neoplasie presenta un diametro medio  $\leq 2$  cm (T1) (1, 2). La diagnosi precoce, l'istotipo differenziato e un tem-

pestivo trattamento medico e chirurgico specifico, garantiscono una ottima prognosi a distanza (3, 4). Il ruolo cardine dell'ultrasonografia permette il riconoscimento precoce di noduli, anche piccoli, su cui eseguire l'agoaspirato eco-guidato.

La patologia tiroidea autoimmune, includendo la tiroidite di Hashimoto ed il morbo di Graves, è la malattia autoanticorpale prevalente, essendone affetto il 5-6% della popolazione. Il suo pattern ecografico occupa un ruolo chiave nell'identificazione di una quota di malattie autoimmuni clinicamente silenti (5). Nella pratica clinica è comune lo studio di pazienti affetti da tiroidite la cui ecografia evidenzia nodularità. È evidente che le due patologie abbiano un grado di correlazione (6).

Sapienza Università di Roma  
Dipartimento di Scienze Chirurgiche  
Divisione di Chirurgia Generale G  
(Direttore: Prof. A. Redler)

Relazione presentata in occasione del "XXIX Congresso Nazionale della Società Italiana di Endocrinochirurgia"  
Palermo, 24-26 giugno 2010

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

### Pazienti e metodi

Da gennaio 2001 a dicembre 2008, abbiamo selezionato 671 pazienti omologhi per équipe operatoria e patologo. Abbiamo confrontato i rilievi ecografici e citologici preoperatori con la diagnosi istologi-

ca definitiva, soprattutto focalizzando l'attenzione sull'associazione tra neoplasia e infiammazione. Il campione era costituito da 533 (79,4%) donne e 138 (20,6%) uomini; l'età media delle donne era di 50,7 anni (18-84 anni), quella degli uomini era di 50,2 anni (30-82 anni). Lo studio preoperatorio prevedeva un dosaggio ormonale ed anticorpale ed ecocolordoppler.

## Risultati

L'esame istologico definitivo eseguito sui 671 casi ha evidenziato 103 carcinomi: 93 papilliferi, 6 follicolari, 3 midollari, 1 a cellule ossifile. In 210 casi (31,3%) è stata accertata la presenza di una tiroidite cronica ed in 39 casi (18,6%) la contestuale presenza di carcinoma papillare e tiroidite. Di questi, 20 presentavano una diagnosi preoperatoria di tireopatia uninodulare, 19 plurinodulare; in 33 casi, i referti citologici risultavano: non diagnostico (Thy1) 3 casi; non neoplastico (Thy2) 6 casi; proliferazione follicolare (Thy3) 19 casi; sospetto per neoplasia tiroidea (Thy4) 5 casi. Il Doppler evidenziava sempre una vascolarizzazione di tipo intralesionale. L'esame istologico documentava 25 pT1 e 15 pT2.

## Discussione

Diversi studi suggeriscono un linkage tra infiammazione cronica e tumorigenesi. Più del 20% di tutti i tumori insorgerebbe in una condizione di infiammazione persistente. Alcuni meccanismi della relazione tra infiammazione e tumore sono stati chiariti, come per TNE, IL1 e IL6 prodotti da cellule tumorali, leucociti e piastrine in un contesto tumorale, e abili a mantenere un fenotipo invasivo.

Riguardo al carcinoma papillare, gli oncogeni responsabili della trasformazione (RET/PTC, BRAF, RAS) determinano un microambiente infiammatorio protumorigenico (7-9), come dimostrato da studi molecolari di prevalenza di RET/PTC, in grado non solo di trasformare i tireociti ma anche di promuovere geni infiammatori e di invasione tumorale. RET codifica per un recettore transmembrana tirosino-kinasico (TK). Nel

carcinoma differenziato, in caso di tiroidite consensuale, si verificano in percentuale variabile specifiche mutazioni del cromosoma 10 causando il riarrangiamento di RET con altri geni (RET/PTC), determinando delle varianti, tutte contenenti il dominio TK legato a geni "partners". Dopo la fusione, la trascrizione passa sotto il controllo dei promotori dei geni partners, determinandone l'espressione anomala nelle cellule follicolari. Tale riarrangiamento, oltre ad essere specifico del carcinoma tiroideo, determina l'espressione di geni infiammatori e di invasione tumorale tra cui le chemochine CCL2, CCL20, CXCL8 e CXCL12, il recettore per le chemochine CXCR4, le citochine IL1B, CSF-1, GM-CSF e G-CSF, enzimi proteolitici della matrice e molecole chemotattiche come la L-selectina. Il riarrangiamento di RET/PTC avviene comunque anche in lesioni benigne come la tiroidite di Hashimoto, i noduli iperplastici e gli adenomi follicolari (10-12). Nell'associazione tra tiroidite e cancro, va considerato il peso della profilassi iodica attuata in diversi paesi, che ha determinato un aumento di incidenza della tiroidite e dei tumori differenziati ed un decremento del tumore indifferenziato (13-15).

L'esame ultrasonografico in corso di tiroidite mostra una disomogeneità strutturale con lesioni pseudonodulari ad ecogenicità mista. L'agoaspirato eco-guidato risulta pertanto dirimente circa le lesioni sospette (lesioni solide, ipoecogene con vascolarizzazione intralesionale e micro calcificazioni). L'infiammazione confonde talvolta il quadro citologico rendendo necessario l'intervento chirurgico per la tipizzazione istologica.

## Conclusioni

Studi genetici e molecolari hanno evidenziato una correlazione tra tiroidite cronica e tumore differenziato. In particolare il background genetico RET/PTC è prevalente in caso di carcinoma papillare in ambiente infiammatorio. Questa evidenza getta le basi per la futura ricerca di marcatori molecolari per l'identificazione di bersagli che inibiscano la flogosi ghiandolare come elemento di profilassi oncologica.

## Bibliografia

1. Kent WD, Hall SF et al. Increased incidence of differentiated thyroid carcinoma and detection of subclinical disease. *CMAJ* 2007;177:1357-1361.
2. Colonna M, Guizard AV et al. A time trend analysis of papillary and follicular cancers as a function of tumor size: a study of data from six cancer registries in France (1983-2000). *Eur J Cancer* 2007;43:891-900.
3. Mantovani A, Allavena P et al. Cancer related inflammation. *Nature* 2008;54:436-444.
4. Coussens LM, Werb Z. inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-867.
5. Borrello MG, Alberti L et al. Induction of a proinflammatory program in normal human thyrocytes by the RET/PTC1 oncogene. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. 2005;102:14825-30.
6. Kimura ET, Nikiforova MN et al. High prevalence of BRAF mu-

- tations in thyroid cancer: Genetic evidence for consecutive activation of the RET/PTC-RAS-BRAF signalling pathway in papillary thyroid carcinoma. *Cancer research* 2003;63:1454-57.
7. Kang DY, Kim KH et al. High prevalence of RET, RAS and ERK expression in Hashimoto's thyroiditis and in papillary carcinoma in the Korean population. *Thyroid* 2007;17:1031-37.
  8. Nikiforova MN, Caudill CL et al. Prevalence of RET/PTC rearrangements in Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinomas. *Int J Surg Pathol* 2002;10:15-22.
  9. Harach HR, Escalante DA et al. Thyroid cancer and thyroiditis in Salta, Argentina: a 40-yr study in relation to iodine prophylaxis. *Endocr Pathol* 2002;13:175-81.
-