

Il microcarcinoma midollare della tiroide: esperienza di Scuola

S. PALERMO, F.M. DI MATTEO, G. SAVINO, C. DI MARCO, A. CATANIA, E. DE ANTONI

RIASSUNTO: Il microcarcinoma midollare della tiroide: esperienza di Scuola.

S. PALERMO, F.M. DI MATTEO, G. SAVINO, C. DI MARCO, A. CATANIA, E. DE ANTONI

Il riscontro di un microcarcinoma midollare è un evenienza rara ed occasionale, solitamente correlata al dosaggio della calcitonina, che ormai è divenuto il punto cardine nella diagnosi di questo tumore. In altri casi la diagnosi di tumori subcentimetrici è l'esito di tiroidectomie effettuate per patologie tiroidee benigne. In realtà quale sia il trattamento chirurgico più adeguato per questi tumori non è ben chiaro, sia perché il numero di casi presenti in letteratura è esiguo sia perché l'approccio chirurgico è vario. In questo studio su 17 pazienti operati per microcarcinoma midollare della tiroide, gli Autori hanno riscontrato un'incidenza del 33,3% di metastasi linfonodali centrali. Gli Autori alla luce dei risultati ottenuti affermano che in presenza di microcarcinoma sporadico l'intervento di scelta è la tiroidectomia totale con linfadenectomia centrale di principio, mentre la sola tiroidectomia totale è sufficiente nel trattamento dei microcarcinomi incidentali.

SUMMARY: Micromedullary thyroid carcinoma: School experience.

S. PALERMO, F.M. DI MATTEO, G. SAVINO, C. DI MARCO, A. CATANIA, E. DE ANTONI

Medullary microcarcinomas occurrence are rare and fortuitous, it's usually related to the calcitonin measurement, that's the gold standard for the diagnosis. In other cases performing a thyroidectomy for a benign thyroid disease it's found a sub-centimeter tumor. Actually it's not clear the most appropriate surgical treatment for those kind of tumors because the number of cases in literature is limited and because there are different surgical approaches. In this study 17 patients were operated for medullary thyroid microcarcinoma and the Authors found central lymph node metastases in 33.3% of cases. The Authors, analyzing those results, think that total thyroidectomy with lymphadenectomy of the central compartment is the best choice in a sporadic microcarcinoma, while a total thyroidectomy without lymphadenectomy should be performed when the microcarcinomas are incidentals.

KEY WORDS: Tiroide - Microcarcinoma midollare - Linfadenectomia - Prognosi.
Thyroid - Medullary microcarcinoma - Lymphadenectomy - Prognosis.

Premessa

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) è un raro tumore neuroendocrino, derivato dalle cellule C o parafollicolari migrate durante l'embriogenesi dalla cresta neu-

rale alla tiroide. Le cellule parafollicolari sono diffuse in tutta la tiroide, rappresentano l'1% del tessuto ghiandolare la cui maggiore concentrazione si rileva a livello del terzo postero superiore dei lobi tiroidei, sede in cui si riscontra frequentemente il CMT (1). Le cellule parafollicolari secercono calcitonina (CT), ormone adrenocorticotropo, istamina, cromogranina e antigene carcinoembrionario (CEA), ormoni che fanno parte del sistema di captazione e/o decarbossilazione di precursori aminici (APUD). La CT è un polipeptide di 32 amminoacidi, il cui dosaggio gioca un ruolo centrale nella diagnosi e nel follow-up dei pazienti affetti da CMT. Valori di CT nel range di normalità a distanza di 72 ore dall'intervento chirurgico sono indicatori di una corretta exeresi chirurgica. La percentuale di incidenza del CMT varia dal 5 al 10% rispetto a tutti i tumori maligni della tiroide, rappresentando il 13,4% dei de-

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

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

© Copyright 2010, CIC Edizioni Internazionali, Roma

cessi per carcinoma tiroideo e un individuo su 30.000 è affetto da una forma eredo-familiare (2). Clinicamente il CMT si presenta in forma sporadica, di gran lunga la più frequente, in circa l'80% dei casi ed in forme eredo-familiari, nel 20% dei casi. Le forme ereditarie sono classificate in diversi sottotipi: la MEN2A, la più frequente, 80% dei casi, si caratterizza per la presenza di CMT, multifocale e bilaterale, con penetranza del 100%, feocromocitoma con il 42% di penetranza ed iperparatiroidismo primitivo con penetranza del 10-30%. Il fenotipo MEN2B è costituito dal CMT, dal feocromocitoma, da ganglioneuromatosi del tratto gastrointestinale, dal megacolon e dai neuromi mucosi diffusi. Il carcinoma midollare familiare (FMTC) rappresenta una variante delle forme eredo-familiari fenotipicamente caratterizzata dal solo CMT (3). La radioterapia e le terapie mediche complementari hanno un ruolo marginale nella cura del CMT. Per tale motivo la tiroidectomia totale con linfadenectomia centrale associata o meno a linfadenectomia laterocervicale è considerata l'unico trattamento realmente efficace.

Pazienti e metodi

Dal gennaio 1995 al dicembre 2009 sono stati sottoposti ad intervento chirurgico nel Dipartimento di Scienze Chirurgiche della "Sapienza" Università di Roma, 6.049 pazienti portatori di patologia tiroidea. Sono stati trattati 1.111 cancri differenziati: 941 papilliferi (comprese varianti a prognosi sfavorevole: a cellule alte, insulari, con metaplasia ossifila e oncocitaria, a variante oncocitaria ed in sclerosi), 129 follicolari, tra cui anche oncocitari e ossifili puri, e 41 midollari. Per il CMT è stata riscontrata, nella nostra casistica, un'incidenza tra i carcinomi differenziati del 3,69%, lievemente inferiore alle percentuali riportate in letteratura. L'incidenza dei cancri papilliferi è stata dell'84,69% e quella dei carcinomi follicolari dell'11,61%. In questo studio sono stati presi in considerazione 17 casi di cancro midollare sporadico con diametro ≤ 1 cm, cosiddetti microcarcinomi, ed esclusi 24 casi (4) con un diametro > 1 cm. I pazienti affetti da microcarcinoma midollare della tiroide (mCMT) sono stati divisi in due gruppi: gruppo A, costituito da 10 pazienti, con diagnosi o sospetta diagnosi preoperatoria formulata mediante esame citologico su ago aspirato e/o tramite dosaggio della CT; gruppo B, di 7 pazienti, con diagnosi post operatoria. Non è stata evidenziata differenza di incidenza tra i due sessi (M/F = 1:1). L'età media dei pazienti del gruppo A era di 54,7 anni (range 10 - 75) (60,2 anni nelle femmine con un range di 41 - 75 anni e 49,2 anni con un range di 10 - 73 anni nei maschi); quella del gruppo B era di 57,8 anni (range 36 - 69) (62,3 anni nelle femmine, range 50 - 69, e 54,5 anni nei maschi con un range di 36 - 69). Quattro pazienti del gruppo A che presentavano CT moderatamente elevata con una media di 101,3 pg/ml (range 29,9 - 176) ed un diametro medio tumore di 0,50 cm (range 0,40 - 0,60) sono stati sottoposti alla sola tiroidectomia totale. Sei pazienti con CT elevata, con una media di 412 pg/ml (range 91,1 - 733) e diametro medio del tumore di 0,70 cm (range 0,30 - 1) sono stati sottoposti a tiroidectomia totale e linfadenectomia centrale. Di questi, due sono stati trattati anche con linfadenectomia laterocervicale: in un caso, monolaterale, per la positività ad un ago aspirato preoperatorio su un linfonodo laterocervicale; nell'altro, bilaterale, a seguito di un esame istologico intraoperatorio di un nodulo del lobo controlaterale macroscopicamente sospetto. Tutti i pazienti del gruppo B sono stati sottoposti alla sola tiroidectomia totale. I pazienti, al momento della dimissione, sono stati indirizzati presso specialisti endocrinologi e dopo

circa quattro settimane dall'intervento chirurgico presentavano un valore di CT basale e sotto stimolo nella norma. Il follow-up prevedeva il dosaggio degli ormoni tiroidei, calcitonina, CEA ed ecografia del collo ogni sei mesi; ogni anno TC e scintigrafia ossea nei casi con metastasi linfonodali. Il follow-up è stato di un minimo di un anno ed un massimo di 14 anni. È stato possibile controllare 10 pazienti: 6 pazienti del gruppo A e 4 del gruppo B.

Risultati

Tutti i pazienti presi in esame in questo studio sono risultati al follow-up in completa remissione della malattia, con normali valori di CT e CEA. Non sono state evidenziate complicanze permanenti. Nel gruppo A è stato riscontrato un caso di CMT familiare non MEN, mentre un altro paziente mostrava la presenza di un carcinoma papillifero sincrono. Dei pazienti del gruppo A sottoposti a linfadenectomia centrale nel 33,3% è stato evidenziato l'interessamento dei linfonodi. In un caso del gruppo B concomitava l'associazione di un CMT con iperplasia delle cellule C.

Discussione

Nella diagnosi del CMT vanno individuati precocemente tutti quei pazienti che presentano una prognosi sfavorevole per poter adottare un trattamento precoce ed adeguato per prevenire, in alcuni casi ridurre, le recidive. La sperimentazione di cure complementari per la terapia delle recidive di CMT e per gli stadi avanzati della malattia, prosegue con nuovi sviluppi, pur rimanendo come assoluta indicazione sia nelle forme sporadiche che in quelle eredo-familiari di CMT la chirurgia. Le linee guida per la cura delle forme ereditarie sono da tutti accettate, rimane ancora aperta la controversia su quale sia il trattamento chirurgico più adeguato per mCMT (≤ 1 cm) sporadici. La sopravvivenza dei pazienti affetti da CMT è correlata allo stadio della malattia al momento della diagnosi. Il tasso di sopravvivenza, con follow up di 10 anni, negli stadi I e II è del 90-100%, per lo stadio III è del 55-85%, per lo stadio IV scende al 20-55% (2). Nel CMT la presenza di metastasi linfonodali è un evento precoce e frequente. Alcuni Autori riportano tassi di metastatizzazione linfonodali, prendendo in considerazione tutti gli stadi, compresi tra il 54% ed il 75% (4, 5). Nell'ambito delle patologie tiroidee il sospetto di CMT è legato al riscontro di elevati valori di CT, anche se, valori elevati di CT, possono essere correlati a insufficienza renale, pseudoiperparatiroidismo, età, iperplasia delle cellule C, tiroiditi autoimmuni e uso di farmaci inibitori della pompa protonica. È da considerare fondamentale il dosaggio della CT in presenza di noduli tiroidei, in quanto una diagnosi e un trattamento precoci di questi tumori, nella maggior parte dei casi, portano il paziente a guarigione completa. Va

comunque considerato che, mentre in Europa è valutato positivamente il costo-beneficio del dosaggio della CT nello screening delle patologie nodulari tiroidee, negli Stati Uniti non è da tutti accettato (6, 7). Il CMT si presenta come un nodulo, che all'esame clinico è duro, fisso alle strutture sottostanti; molto spesso il primo segno è l'evidenza di linfadenopatie laterocervicali. Infatti la presenza di metastasi linfonodali laterocervicali è superiore al 50% in quei pazienti che presentano una neoplasia palpabile e nel 10-20% di questi casi sono evidenti metastasi a distanza (8, 9). La presenza di disfagia, tosse, disfonia, e dispnea sono corteo sintomatologico di malattia localmente avanzata, mentre la diarrea ed il rossore facciale sono dovuti agli alti livelli ormonali liberati dal tumore. In presenza di CMT è opportuno il dosaggio della CT sia basale che sotto stimolo, del CEA, del calcio e l'analisi del protooncogene RET, per escludere patologie eredo-familiari. La presenza di mutazioni RET sono state evidenziate in almeno il 40-60% delle forme sporadiche (10). Il sospetto clinico di CMT deve essere sempre confermato da un esame citologico su ago aspirato con immunoistochimica, mentre l'ecografia, ed in particolar modo la risonanza magnetica e la TC sono utili nel dimostrare l'estensione locale della malattia e l'eventuale presenza di metastasi a distanza. La tiroidectomia totale associata a linfadenectomia centrale è da alcuni considerata un trattamento sufficiente del CMT, purchè i livelli della CT nel post operatorio siano rientrati nella norma e l'imaging negativo per linfadenopatie (9, 11). L'ipercalcitoninemia postoperatoria è indicativo di persistenza di malattia, in letteratura vengono riportate percentuali che vanno dal 30% al 55%. Circa il 5-12% dei pazienti con valori normali di CT a distanza di molti anni dal primo intervento possono presentare una recidiva di malattia (12). Per tale motivo, alcuni Autori ritengono che la sola tiroidectomia con linfadenectomia centrale sia un trattamento insufficiente, raccomandando di estendere la linfadenectomia al compartimento laterocervicale in presenza di un tumore palpabile (13). Il trattamento chirurgico dei mCMT è vario e controverso, tanto che mentre alcuni Autori ritengono curativa la sola tiroidectomia totale o addirittura la lobectomia, altri sottolineano la necessità di una linfadenectomia centrale di principio. I mCMT sia essi sporadici o ereditari solitamente non presentano alcuna sintomatologia e risultano essere diagnosticati occasionalmente dopo tiroidectomia totale per altra patologia, dopo do-

saggio della CT o dopo riscontro autoptico con un incidenza dello 0,15% (14). L'incidenza di metastasi linfonodali dei mCMT differisce nelle diverse casistiche presenti in letteratura, con percentuali che oscillano dal 10 al 33% (15-17). Henry e Peix riportano l'assenza di metastasi linfonodali nei mCMT (18, 19). Molti Autori ritengono obbligatoria anche nel trattamento dei mCMT una tiroidectomia totale con linfadenectomia centrale, poiché la presenza di singoli o multipli foci tumori possono essere dimostrati sia nelle forme ereditarie che sporadiche di mCMT. Altri Autori affermano che pazienti con livelli di CT moderatamente elevati, devono essere obbligatoriamente sottoposti a linfadenectomia centrale.

Conclusioni

Il riscontro di un mCMT è un'evenienza rara ed occasionale, solitamente correlata al dosaggio della CT, che ormai è divenuto il punto cardine nella diagnosi di questo tumore. In altri casi il riscontro di tumori subcentimetrici è l'esito di tiroidectomie effettuate per patologie tiroidee benigne. In realtà quale sia il trattamento chirurgico più adeguato per questi tumori non è ben chiaro, sia perché il numero di casi presenti in letteratura è esiguo sia perché l'approccio chirurgico è vario. Come è stato precedentemente sottolineato alcuni Autori riportando la loro esperienza affermano che la sola tiroidectomia totale sia un trattamento sufficiente, altri sottolineano l'obbligatorietà di estendere l'intervento alla linfadenectomia centrale o ancora report riferiscono di interventi di sola lobectomia tiroidea. Limitare l'intervento alla sola tiroidectomia totale può essere sostenuto in quanto spesso il sospetto di metastasi a distanza sorge in presenza di valori elevati di CT, infatti in uno dei nostri casi l'evidenza di valori di CT di 733 pg/ml pur in presenza di un nodulo di 0,90 cm è stato predittivo di metastatizzazione linfonodale laterocervicale confermata ad un esame citologico preoperatorio che ci ha consentito di modificare la tattica chirurgica. La limitata aggressività dei microcarcinomi incidentali rilevata dalla percentuale di sopravvivenza dei pazienti consentono di poter affermare che il trattamento chirurgico può essere limitato alla tiroidectomia totale, mentre nel caso di diagnosi preoperatoria è opportuno eseguire una linfadenectomia centrale di principio.

Bibliografia

1. Khurana R, Agarwal A, Bajpai VK, et al. Unraveling the amyloid associated with human medullary thyroid carcinoma. *Endocrinology* 2004;145(12):5465-70.
2. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000;88:1139-48.
3. Proye C, Marmousez T, Modigliani E. Strategie diagnostique et conduite a` tenir dans les hypercalcitoninemies apres traitement chirurgical du cancer medullaire de la thyroide. *Rev Fr Endo-*

- crinol Clin 1993;34:549-62.
4. Di Matteo FM, Sorrenti S, De Stefano M, Palermo S, Biancafarina A, Guarino S, Giusti D, Savino G, Di Marco C, Catania A. Medullary thyroid carcinoma: a study about 28 operated patients. *G Chir* 2008;29(6-7):291-4.
 5. Samman N, Schultz PN, Hickey RC. Medullary thyroid carcinoma: prognosis of familial versus sporadic disease and the role of radiotherapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:801-5.
 6. TA Moo-Young, AL Traugott, JF Moley. Sporadic and familial medullary thyroid carcinoma: state of the art. *Surg Clin N Am* 2009;89(5):1193-204.
 7. Mayr B, Brabant G, von zur Muhlen A. Incidental detection of familial medullary thyroid carcinoma by calcitonin screening for nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol* 1999;141(3):286-9.
 8. Randolph GW, Maniar D. Medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer Control* 2000; 7:253-61.
 9. Moley JF, Fialkowski EA. Evidence-based approach to the management of sporadic Medullary Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 2007; 31: 946-956.
 10. Carney JA. Familial multiple endocrine neoplasia. The first 100 years. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:254-74.
 11. Van Veelen W, de Groot JW, Acton DS, Hofstra RM, Höppener JW, Links TP, Lips CJ. Medullary thyroid carcinoma and biomarkers: past, present and future. *J Intern Med* 2009; 266(1):126-40.
 12. Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer* 2003; 88: 1537-42.
 13. 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.
 14. Guyetant S et al. Medullary thyroid microcarcinoma: a clinicopathologic retrospective study of 38 patients with no prior familial disease. *Hum Pathol* 1999;30:957-63.
 15. Fleming JB, Lee JE, Bouvet M, Schultz PN, Sherman SI, Selin RV, et al. Surgical strategy for the treatment of medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1999;230:697-707.
 16. Gimm O, Ukkat J, Dralle H. Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1998; 22:562-8.
 17. Beressi N, Campos JM, Beressi JP, Franc B, Niccoli-Sire P, Conte-Delvox B, et al. Sporadic medullary of microcarcinoma the thyroid: a retrospective analysis of eighty cases. *Thyroid* 1998;8:1039-44.
 18. Henry JF, Denisot A, Puccini M, Gramatica L, Kvachenyuk A, Conte-Delvox B, et al. Latent subclinical medullary thyroid carcinoma: diagnosis and treatment. *World J Surg* 1998;22: 752-7.
 19. Peix JL, Braun P, Saadat M, Berger N, El Kahzen M, Mancini F. Occult micromedullary thyroid carcinoma: therapeutic strategy and follow-up. *World J Surg* 2000;24:1373-6.
-