

Lecture n. 10

Chirurgia della tiroide - Il cancro della tiroide

Non sono molti anni che si è cominciato a capire qualcosa sui tumori maligni della tiroide e non è detto che oggi si sia arrivati a capire tutto. Ad ogni modo ci siamo abbastanza distanziati da non del tutto remote, pittoresche definizioni e interpretazioni, che hanno costellato la letteratura medica e l'insegnamento della medicina negli ultimi decenni. Basti pensare all' "adenoma metastatizzante" e alle fantasiose interpretazioni avanzate da Autori stimati, compresi alcuni italiani, come, ad esempio, l'aver paragonato il parenchima tiroideo a quello endometriale e dunque la metastatizzazione di tiroide "normale", "tireosi", all'endometriosi; oppure l'altra teoria molto accreditata (forse ancora oggi) dell' interpretazione di tessuto tiroideo "normale" nei linfonodi latero-cervicali alla stregua di eterotopie disembrionogenetiche. E ancora la convinzione (citata ancora oggi su qualche libro di testo) della benignità dell' "adenoma papillare". Per non parlare dello "struma proliferante", dello "struma colloideo metastatizzante" e così via.

La complessità dell'attuale più precisa classificazione dell'oncologia tiroidea rende opportuno, soprattutto da un punto di vista didattico, dividere la materia in paragrafi, descrivendo non solo le diverse caratteristiche anatomico-patologiche, ma anche e soprattutto i differenti quadri nosografici secondo la varietà dei tipi istologici.

E' per tale motivo che la trattazione di questo argomento sarà divisa in sottocapitoli distinti secondo l' impostazione suddetta.

Il nodulo tiroideo singolo

Il nodulo tiroideo solitario potrebbe essere un cancro, ma noi, se non lo affrontiamo con un corretto iter diagnostico, non lo sappiamo a priori.

Del nodulo può essersi accorto il paziente oppure questo è riscontrato alla palpazione dal medico o infine esso è di evidenza ultrasonografica. Generalmente i noduli che maggiormente potrebbero avere natura maligna sono di consistenza dura e all'ecografia appaiono solidi e spesso con vascolarizzazione (ecocolordoppler) intraparenchimale; non si rilevano modificazioni dell'assetto ormonale (ad eccezione della calcitonina, se si trattasse di carcinoma midollare). Si è già detto (lettura n. 9

sugli ipertiroidismi) che, se il TSH ha valori bassi o se è addirittura azzerato, si può pensare ad un nodulo tossico. In tal caso la scintigrafia tiroidea ne dimostrerà la captazione esclusiva con assenza di captazione del radionuclide nel restante parenchima tiroideo.

L' anamnesi può avere importanza nella valutazione del nodulo riguardo ad una possibile natura maligna. Sono considerati fattori di rischio in tal senso:

- pregressa esposizione a radiazioni;
- qualcuno dice l'età (prevalenza fra 40 e 70 anni), ma tutte le età possono essere coinvolte anche quella pediatrica, nonché quella avanzata;
- anche se la regola generale considera il sesso femminile più interessato dalla patologia nodulare della tiroide, sta di fatto che a parità di condizioni un nodulo con le caratteristiche sopra dette ha più probabilità di essere di natura maligna nel maschio;
- condizioni di familiarità, in ispecie per malattie ad impronta genetica (carcinoma midollare, sindromi MEN, poliposi familiare del colon, ecc).

Sembra superfluo citare l'importanza di reperire linfonodi palpabili del collo ai fini dell'orientamento diagnostico.

La dimensione del nodulo è importante parametro di valutazione e di relativo comportamento. Infatti se le misure di esso superano il centimetro di diametro si dovrebbe comunque prevederne l'ablazione chirurgica con riscontro istologico peroperatorio.

La biopsia con ago sottile (FNA), da molti raccomandata in ogni caso di nodulo unico diventa, direi, obbligata nei noduli piccoli per i quali potrebbe essere possibile un trattamento conservativo di attesa monitorata, basata fundamentalmente sulla tendenza all'aumento volumetrico e sulla velocità di questo.

Mentre il grado di accuratezza di quest'esame nella diagnosi di malignità può essere elevato in molte forme tumorali, le caratteristiche citologiche delle quali possono essere riconosciute con tale mezzo, altrettanto non si può dire per le forme a struttura follicolare, perchè con questo esame non è possibile distinguere le forme benigne, che peraltro sono la maggioranza, da quelle maligne. Per la diagnosi in tali casi è necessario l'esame istologico, che solo è in grado di denunciare le stigmati patognomoniche dell' angioinvasività e dell'infiltrazione o superamento della capsula tumorale, elementi indispensabili nella maggioranza dei casi per il riconoscimento di un carcinoma follicolare.

Comunque sia, mentre alcuni gruppi pensano che l'agoaspirato preoperatorio possa sostituire l'esame al criostato peroperatorio nei casi che risultano preliminarmente positivi per cancro, molti altri, noi compresi, ritengono in ogni caso indispensabile l'istologia peroperatoria: l'eventualità non rara di falsi negativi o positivi con la FNA dà ragione a questo convincimento.

Generalità sulle lesioni maligne della tiroide

Il cancro della tiroide rappresenta, secondo le varie statistiche, da meno dell'1% fino all' 1,5% di tutte le neoplasie maligne con un'incidenza che oscilla da 10 a 40 nuovi casi per 1.000.000 per anno a seconda delle aree geografiche (tutta la patologia tiroidea risente di questo fattore). Si calcola che molto approssimativamente avvengono 6 decessi per milione per anno a causa di tale patologia.

La maggior parte (90-95%) di tali neoplasie appartiene ai cosiddetti tumori differenziati e cioè il carcinoma papillare, la sua variante follicolare, quello follicolare classico e la sua variante a cellule di Hürtle.

Dal punto di vista etiopatogenetico nel paragrafo sul nodulo sono stati elencati alcuni dei fattori che possono costituire elemento di rischio; tuttavia molti studi sembrano aver messo in discussione un gran numero di altre situazioni che potrebbero aver dimostrato un'influenza etiologica o al più una facilitazione all'insorgenza di tali neoplasie. Molte di queste sono probabilmente legate a condizioni ambientali o comunque geografiche, come s'è prima accennato. Se ne possono elencare alcune: l'ipertiroidismo, la carenza iodica e in contrapposizione, in altre zone e per alcune forme tumorali, addirittura la profilassi iodica e molte altre segnalazioni su cui non merita, a mio parere soffermarsi. Non credo che la maggior parte di queste possa trovare conferme ed evidenze attendibili sempre e per tutte le condizioni di studio applicate.

E' invece da prendere in seria considerazione il ruolo dei cosiddetti oncogeni attivatori, che oggi sono sempre più intensamente oggetto di studio e per alcuni dei quali è dimostrato un ruolo determinante nella patogenesi di certe neoplasie.

Anche per ciò che concerne la patologia neoplastica della tiroide molti studi su tali elementi sono in corso e già traspaiono alcune interessanti deduzioni.

Sembra che almeno il 40% di questi tumori abbia una o più mutazioni del gene RAS (codifica della proteina G di trasduzione del segnale) e alcune constatazioni sembrano aver acquisito un'accettabile evidenza. Tali mutazioni avrebbero incidenza minore in soggetti residenti in zone nelle quali l'apporto iodico è sufficiente e questo dato sarebbe presente insieme ad altri fattori genici in tali zone (disponibilità di Iodio); esse sono più frequenti nei carcinomi papillari indotti da radiazioni, ecc.

Anche il proto-oncogene RET (codifica di un recettore per la tirosin-chinasi sulla membrana cellulare) sembra coinvolto nell'oncologia tiroidea, anch'esso con ampie variazioni geografiche. Sembra che esso sia stato dimostrato nel cancro midollare della tiroide, come in altre forme neoplastiche quali il neuroblastoma, il feocromocitoma, alcuni tumori stromali; anche nel carcinoma papillare della tiroide è stato identificato il ruolo di questo oncogene; esso è considerato protagonista patogenetico associato ad altre mutazioni nelle sindromi MEN.

Non compete a queste pagine approfondire tale argomento, ma sembra opportuno sottolinearne l'attualità e l'importanza che riveste, foriero di ulteriori

progressi nella comprensione della patogenesi e nella terapia di molte neoplasie, come già sta avvenendo per altre manifestazioni neoplastiche in sedi diverse e altri istotipi.

Carcinoma papillare

Fra i tumori differenziati della tiroide questo è quello più rappresentato con una percentuale che oscilla secondo le casistiche tra il 50 e il 70%.

La frequenza di questa neoplasia, come in genere quella di tutti i tumori differenziati della tiroide, è andata aumentando negli ultimi 10-15 anni. A parte l'attenzione su tali neoplasie che è progressivamente aumentata in questo periodo insieme anche alle maggiori conoscenze, è possibile pensare anche ad un aumento di stimoli oncogeni specifici dovuti a condizioni ambientali di vario genere, come ad esempio inquinazione atmosferica, agenti chimici anche alimentari, irradiazione, ecc.

In modo particolare e ben documentato specialmente per il carcinoma papillare, si è dimostrata l'azione dell'esposizione a radiazioni. Così abbiamo assistito all'insorgenza della malattia, generalmente dopo 5 - 10 anni, in tiroidei che per vicinanza, da irradiazione esterna, avevano subito tale insulto. E' il caso dei soggetti, soprattutto in età pediatrica o puberale, che alcuni decenni fa venivano sottoposti a radioterapia per affezioni come l'iperplasia linfatica (il cosiddetto "*linfatisimo*"), per iperplasia timica e altre ancora. In soggetti adulti con malattia di Hodgkin o per altre localizzazioni neoplastiche del collo si è sviluppato con alta frequenza e a varia distanza di tempo un carcinoma tiroideo solitamente di tipo differenziato papillare. Sono ben note infine le conseguenze neoplastiche (ancora una volta frequenti in età pediatrica) dell'irradiazione nelle aree soggette a fall-out dopo incidenti nucleari: anche in tal caso la lesione più frequente si è dimostrato il carcinoma papillare.

Dal punto di vista anatomo-patologico questo tumore rappresenta l'oncotipo delle forme differenziate. Infatti per molti patologi ed oncologi tutti i tumori differenziati della tiroide, compreso il carcinoma follicolare deriverebbero in realtà dal papillare, essendone una varietà. Questa è un'ipotesi variamente accreditata e conviene pertanto citarla, ma in un'ottica di classificazione clinica e di chiarezza espositiva conviene mantenere separate le due entità, la papillare e la follicolare.

Macroscopicamente la lesione può avere dimensioni diverse: da pochi millimetri a molti centimetri può variare il suo diametro. Generalmente appartengono a questa forma neoplastica i cosiddetti *microcarcinomi* e i *carcinomi occulti*.

Non v'è chiarezza su questi termini, peraltro molto utilizzati perchè rappresentano manifestazioni tumorali della tiroide relativamente frequenti. Di regola si sente definirli

come sinonimi: lesioni molto piccole che sfuggono spesso all'evidenza clinica e strumentale.

La mia opinione è che essi esprimano invece due condizioni diverse, soprattutto da un punto di vista clinico. Resta fermo per entrambi il concetto di piccola dimensione, cioè diametro massimo inferiore al centimetro, più spesso inferiore ai 5 mm..

Ma il microcarcinoma è generalmente una lesione con caratteristiche evolutive: queste con maggior frequenza si manifestano come tumefazione latero-cervicale, espressione di metastatizzazione linfonodale, generalmente omolaterale, a fronte appunto di piccola neoplasia primitiva. **(vedi caso filmato)**

Il carcinoma occulto non ha di regola caratteristiche evolutive. Anch'esso di solito ha struttura papillare; spesso esso è ben capsulato, a volte del tipo sclerosante oppure cistico. In studi autoptici esso si riscontra in percentuali elevate, anche superiori al 30%, ovviamente estraneo alla causa di morte (l'incidenza percentuale dei noduli tiroidei nel settore è superiore al 50%). In circa il 10% esso è repertato alla verifica istopatologica post-operatoria in gozzi multinodulari. In tali casi, anche dopo tiroidectomia conservativa, la lesione non dimostra sequele a distanza (come confermato anche dalla nostra esperienza).

Il carcinoma papillare è un tumore solido, di consistenza sostenuta, ma non ligneo, generalmente indovato nel parenchima tiroideo, talora emergente sotto la capsula propria della ghiandola. Soltanto in casi molto avanzati, comunque rari, esso diventa extracapsulare. La superficie di taglio è biancastra, talora rosata, qualche volta dimostra calcificazioni, lacune cistiche, aree emorragiche e/o necrotiche.

Istologicamente le papille sono costituite da cellule epiteliali disposte intorno ad uno stelo fibrovascolare; non sono infrequenti le aree di agglomerati a struttura follicolare; i nuclei possono essere chiari, vitrei, talora con corpi di inclusione e "overlapping", con rapporto nucleo/citoplasmatico aumentato. La presenza di *corpi psammomatosi* caratterizza la diagnosi di carcinoma papillare. Sottotipi possono presentarsi in bassa percentuale: insulare, colonnare, *tall-cell*, sclerosante. Non è chiaro se queste forme abbiano maggiore aggressività. Quando la componente follicolare diventa maggiore si parla anche di variante follicolare. Non sono infrequenti accumuli linfocitari.

Il carcinoma papillare può essere multifocale e metastatizza preferibilmente nelle stazioni linfonodali regionali: ricorrenziali, tireotimiche, giugulari, latero-cervicali. Sono improbabili le metastasi a distanza e raramente esso acquista caratteristiche infiltrative extraghiandolari.

Dal punto di vista clinico.

Un nodulo palpabile in regione anteriore del collo riferibile a tiroide, soprattutto in soggetto maschile, unico e solido all'esame ultrasonografico, tanto più se il paziente è in età pediatrica o comunque giovane, deve essere considerato fino a prova contraria una lesione neoplastica maligna. Con altissima probabilità esso è un carcinoma papillare e l'esame citologico su agoaspirato (FNA) ne darà conferma. Tale esame è in questi casi patognomonico e pertanto obbligatorio. La citomorfologia individuale permette di riconoscere la natura papillare della lesione. La diagnosi si basa, oltre che sulle caratteristiche cellulari e nucleari prima descritte, sul reperto di elementi con grandi nuclei vuoti, chiari, "a vetro smerigliato" (*Orphan-Annie eyed*), con corpi inclusi e con "scandalature".

Altra frequente presentazione della malattia al medico è la grossa massa evidente a carico di un lobo tiroideo, che spesso è accompagnata da tumefazioni latero-cervicali, espressione di linfadenopatia metastatica.

Infine non infrequente è la comparsa di linfadenopatia laterocervicale, che con FNA sarà dimostrata essere metastasi di carcinoma tiroideo papillare, senza rilievo all'esame obiettivo di alterazioni palpabili a carico della ghiandola. In tali casi spesso nemmeno l'esame ultrasonografico è in grado di evidenziare il *microcarcinoma* responsabile e soltanto l'esame istologico seriato potrà riconoscerlo.

La terapia è chirurgica e consiste nella tiroidectomia totale con linfadenectomia detta "funzionale", cioè limitata ai distretti regionali (ricorrenziali, tireo-timici, giugulari, latero-cervicali) soltanto se metastatici. Senza questa evidenza è sufficiente un *pick-up* linfonodale nei vari centri con esame istologico peroperatorio. Questo concerne preliminarmente anche il tumore primitivo per ulteriore conferma diagnostica.

Tutta la tiroide asportata va poi esaminata istologicamente, più che per la definizione dei caratteri tissutali della neoplasia, per l'identificazione di eventuali foci neoplastici a distanza dal primitivo (possibili anche nel lobo controlaterale).

La tiroidectomia totale, da noi di norma impiegata per il trattamento del carcinoma tiroideo differenziato (non solo papillare), si basa sui seguenti presupposti:

- trattamento dell'eventuale multifocalità;
- tentativo di fare "carta bianca" per il medico nucleare o, per lo meno, consegnargli il paziente con minimi residui tiroidei (minor dose di radionuclide per ottenerne l'ablazione);
- permettere sicuro monitoraggio radio-metabolico (evidenza in ipotiroidismo di eventuali foci metastatici);
- consentire trattamento radio-nucleare selettivo dell'eventuale ripetizione di malattia;

- sfruttare l'impiego del dosaggio della tireoglobulina ematica nel follow-up (soltanto la presenza di tessuto tiroideo neoplastico recidivato o metastatizzato è in grado di fornire tireoglobulina).

E' per tali motivi che non concordiamo con coloro che eseguono tiroidectomia conservativa per il trattamento del carcinoma differenziato. Tuttavia non possiamo esimerci da qualche dubbio su questo convincimento, perchè qualche caso della nostra esperienza sembra, se non altro, confermare talora la relativa benignità di questi tumori. Innanzitutto, come già detto in precedenza, molti anni orsono si ammetteva l'esistenza di adenomi benigni della tiroide a struttura papillare e il trattamento chirurgico consisteva esclusivamente nella cosiddetta enucleo-resezione del nodulo.

Di questi soggetti così operati alcuni sono ancora da noi personalmente conosciuti e dopo non meno di trent'anni dall'intervento nessuna conseguenza oncologica si è in essi registrata.

Ancora un caso che fa riflettere: donna di circa trenta anni con piccolo nodulo di diametro inferiore al centimetro palpabile in sede istmica. Malgrado il parere negativo dei curanti, la paziente pretende l'ablazione del nodulo, il cui diametro preciso è di 5 mm. Si tratta di formazione a struttura papillare e si esegue istmectomia: guarigione senza postumi anche a distanza.

Questa esperienza dal valore del tutto aneddótico si raccorda peraltro con la nostra strategia riguardante i carcinomi occulti in gozzi multinodulari trattati conservativamente e anche con i risultati dei dati prognostici. Infatti nella maggior parte dei casi il carcinoma papillare offre una prognosi eccellente, che per gli stadi più favorevoli raggiunge il 95% di sopravvivenza a 10 anni. Tuttavia questa prognosi così favorevole può essere modificata da svariati fattori concernenti il quadro clinico e la stadiazione anatomo-patologica. Ecco perchè sono importanti le elaborazioni di scoring clinico-patologici con verifica pluriennale e costituzione di soggetti stratificati per gruppi di rischio. Questi i sistemi più noti:

- Cady e Coll.(1979-1988) della Lahey Clinic, **AMES** (Age, Metastasis, Extrathyroid invasion, Size);
- Hay e Coll.(1987) della Mayo Clinic, **AGES** (Age, histologic Grade, Extrathyroid invasion & distant metastasis, Size);
- **TNM** staging system (1987 - Intern. Union Against Cancer);
- International Staging System (1987-**AJCC**-Amer. Joint Committee on Cancer);
- Idem aggiornato al 2003.

Sembra evidente attualmente che l'età al momento della diagnosi sia il fattore più importante: al di sotto dei 40 anni è possibile una sopravvivenza a lungo termine.

Dall'analisi delle curve di sopravvivenza dei soggetti da noi operati si confermano tutti i fattori aggravanti (età, pT, stadio, metastasi a distanza) presi in considerazione dai sistemi prognostici sopra citati.

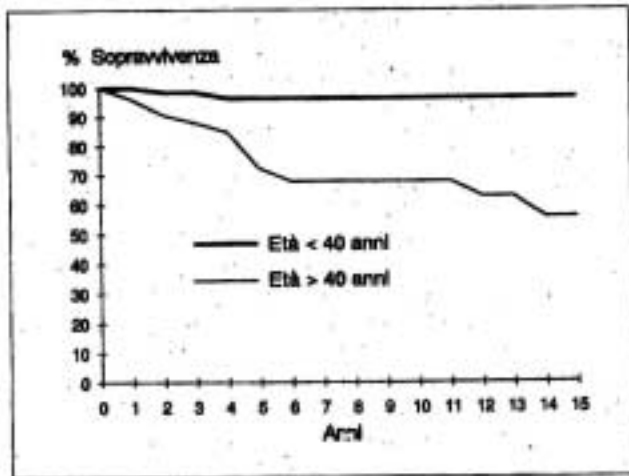


Fig. 1. — Curva di sopravvivenza per età. $p < 0,005$.

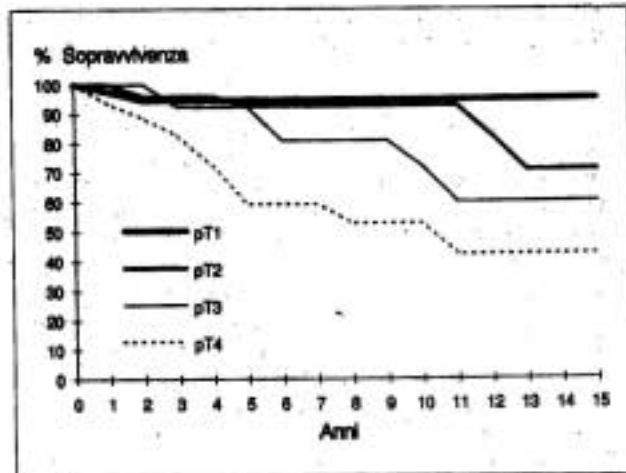


Fig. 3. — Curva di sopravvivenza per pT. pT1 vs pT2 ns; pT2 vs pT3 ns; pT3 vs pT4 $p < 0,001$; pT1 vs pT3 ns; pT2 vs pT4 $p < 0,001$; pT1 vs pT4 $p < 0,001$.

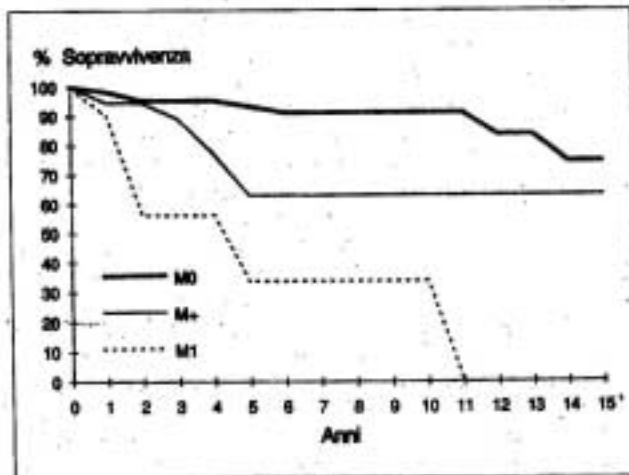


Fig. 2. — Curva di sopravvivenza per M. M0=non metastasi, M+ = metastasi dopo l'intervento, M1 = metastasi già prima dell'intervento. M0 vs M+ $p < 0,05$.

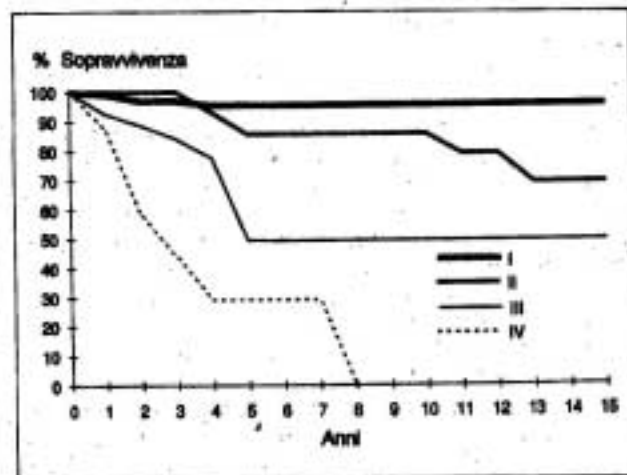


Fig. 4. — Curva di sopravvivenza per stadio. I vs II $p < 0,05$; II vs III $p < 0,001$; I vs III $p < 0,01$.

(da Mattioli FP., Torre G.C. e Coll. - Il trattamento del cancro differenziato della tiroide. Chirurgia 1993;6:348-355)

Carcinoma follicolare

Il carcinoma follicolare con quello papillare fa parte dei tumori differenziati della tiroide ed entrambi hanno molte cose in comune, delle quali abbiamo parlato e non vi ritorneremo sopra. Qui saranno descritti gli elementi caratterizzanti questa forma neoplastica. Esso è relativamente raro rispetto al carcinoma papillare e a tutti i tumori maligni della tiroide (5-10%). Colpisce una popolazione più anziana, soprattutto la sua variante a cellule di Hürtle, e sembra più frequente in regioni a carenza iodica.

Dal punto di vista anatomico-patologico esso può presentarsi come masse generalmente uniche, di dimensioni varie, la maggior parte delle quali ben capsulate, altre con aspetti invasivi, infiltranti le strutture circostanti.

Il quadro microscopico può simulare un'architettura e una funzione follicolare normali, che giustificano la secrezione tireoglobulinica delle metastasi (vedi monitoraggio tireoglobulinico postchirurgico), nonché le varie già citate antiche interpretazioni sul reperto di tiroide "normale" in sede eterotopica. Ma la struttura istologica può essere variamente modificata in aspetti trabecolari con aree solide fino a presentarsi gravemente sovvertita. Mentre è rara l'invasione dei vasi linfatici, da cui discende la nozione circa la rarità rispetto al papillare della metastatizzazione linfonodale, più frequente è il reperto dell'invasione vascolare ematica, da cui discende la constatazione della più frequente metastatizzazione per via ematogena (polmoni, ossa, cervello e altri organi solidi). La capsula, di cui spesso è dotato il tumore, può essere infiltrata e addirittura superata. Spesso questi due attributi, l'invasione vascolare e l'infiltrazione capsulare, sono gli unici elementi per differenziare istologicamente un carcinoma follicolare dall'adenoma follicolare, altrimenti non distinguibili nei casi di cancro a struttura pseudo-normale.

Dal punto di vista clinico, nelle forme non invasive la situazione è pressoché identica a quella relativa al carcinoma papillare. Se ne discosta nelle forme invasive, quando strutture contigue (nervi ricorrenti, trachea, ecc.) sono interessate, e quando compaiono eventuali metastasi: queste raramente interessano le strutture linfatiche regionali (in meno del 5%), mentre sono più frequenti a distanza. Naturalmente sia l'interessamento diretto di strutture vicine sia quello metastatico in strutture lontane si renderà responsabile delle relative sintomatologie specifiche.

Il carcinoma follicolare tende a colpire classi di età più avanzate e diventa sempre più a prognosi infausta in rapporto a questo fattore. Ad ogni modo questa neoplasia ha prognosi peggiore rispetto al papillare.

Il problema clinico più difficile è riconoscere la natura maligna del nodulo singolo: ora la FNA potrà dimostrare soltanto la presenza di elementi follicolari, ma nessun crisma citologico è allo stato attuale delle conoscenze valido a riconoscerne la vera natura. Da qui discende l'opportunità di intervenire chirurgicamente per tentare di individuare gli elementi caratteristici della malignità (invasione vascolare e/o infiltrazione capsulare). Poiché l'esame istologico al

criostato spesso non è in grado di definire questi dati, diventa imprudente l'ablazione limitata del nodulo. Questo perchè in fase successiva il patologo, esaminando più compiutamente la neoformazione, può arrivare a formulare la diagnosi di cancro. In tal caso si rende necessario il reintervento con maggiore rischio di morbilità (paratiroidi e ricorrente). Conviene allora eseguire almeno una lobectomia, riservandosi in un tempo successivo l'eventuale asportazione del lobo residuo non compromesso da manovre chirurgiche pregresse e pertanto con minor quota di conseguenze non desiderate.

Da quanto s'è detto si può intuire che a diagnosi confermata il trattamento chirurgico, direi, obbligato è la tiroidectomia totale, senza aggressione delle stazioni linfonodali satelliti nè pick-up esplorativo (tranne rare evidenze macroscopiche).

Restano valide tutte le motivazioni della tiroidectomia totale già elencate per il papillare, in prima istanza l'agevolazione di tutti i provvedimenti radio-metabolici. Da questo punto di vista, la maggiore affinità di questa cellula neoplastica al tireocita normale rende ancor più efficace il trattamento radio-nucleare.

Un caso della mia esperienza è molto istruttivo a tale riguardo. Paziente di circa 70 anni, che 10 anni prima in ospedale di altra città aveva subito asportazione di nodulo tiroideo giudicato adenoma follicolare benigno. Il paziente era giunto alla nostra osservazione per un quadro polmonare miliariforme, i cui micronoduli erano risultati captanti il radio-nuclide e pertanto giudicati metastatici di origine tiroidea, peraltro senza attuali apparenti alterazioni patologiche della ghiandola. In accordo con gli endocrinologi e i medici nucleari si decise di effettuare tiroidectomia totale, al fine di rendere il tessuto metastatico unico bersaglio della captazione, oltre che verificare le condizioni attuali della tiroide. Così fu fatto: lo studio istologico accurato e completo di tutto il parenchima ghiandolare non rivelava alcuna alterazione e il trattamento radio-metabolico successivo effettuato in condizioni di ipotiroidismo (intensa stimolazione tireotropica sul tessuto metastatico) induceva scomparsa completa e definitiva delle localizzazioni metastatiche polmonari (oltre che escludere la presenza di altri foci metastatici)

Questo caso conferma alcuni assunti:

- difficoltà di riconoscere la malignità del tumore follicolare;
- lenta progressività della malattia;
- efficacia della terapia radio-metabolica.

Il sottotipo del carcinoma follicolare a cellule ossifile o oncocitarie, carcinoma a cellule di Hürtle, non sembra differenziarsi di molto da quanto già detto. Per qualche autore esso sarebbe più frequente in età avanzata e dimostrerebbe maggiore aggressività.

Carcinoma midollare

Il carcinoma midollare della tiroide (MTC) non appartiene all'istotipo tiroideo, ma deriva dalle cellule parafollicolari o cellule C, che secernono calcitonina. Questi elementi derivano dalla cresta neurale e fanno pertanto parte del sistema **APUD** (Amine Precursor Uptake and Decarboxylation). Questo tumore pertanto appartiene al gruppo dei tumori neuroendocrini. Le cellule del MTC producono inoltre una serie di altre sostanze di cui la più importante, anche ai fini diagnostici, è l'antigene carcinoembrionario (CEA). Esso rappresenta il 5-10% dei carcinomi tiroidei e si presenta in due forme: sporadica e ereditaria.

La prima può esordire come massa palpabile oppure come elevazione del tasso di calcitonina nel sangue. Nel primo caso la FNA scoprirà facilmente la citologia propria del tumore, nel secondo un'ecografia potrà rivelare un nodulo solitamente singolo e solido nella tiroide.

La seconda forma può avere caratteristiche di familiarità ed essere espressione di una **MEN** (Multiple Endocrine Neoplasia):

- MEN 2A = MTC + Feocromocitoma surrenalico + Iperplasia paratiroidea
- MEN 2B = MTC + Feocromocitoma surrenalico + neuromi e ganglioneuromi multipli.

In tali casi il tumore può essere multifocale coinvolgendo spesso entrambi i lobi tiroidei con atteggiamento tendenzialmente aggressivo ed infiltrante. Esso in questa forma ereditaria si esprime per trasmissione autosomica dominante.

Il carcinoma midollare è più aggressivo rispetto ai carcinomi differenziati della tiroide ed è multicentrico almeno nel 20% nello sporadico e nel 90% in quello ereditario; in più del 50% dei casi sono presenti metastasi linfonodali.

Dal punto di vista anatomico-patologico il MTC si presenta come una massa di volume vario, circoscritta o diffusa-infiltrante, di colorito giallo-scuro. L'aspetto microscopico è quello di cellule di tipo epiteliale, raccolte in trabecole con capsule ricche di amiloide; variazioni comprendono differenti tipi istologici come papillari, ghiandolari, a cellule piccole o giganti o fusate.

Il trattamento del MTC consiste nella tiroidectomia totale con linfadenectomia del compartimento centrale; l'allargamento ai linfocentri laterali dipende dall'evidenza ultrasonografica e/o palpatoria di linfonodi ingrossati: a volte può essere opportuno controllo a pick-up in tali settori.

Secondo alcuni Autori il rilievo di ipercalcitoninemia e di iperplasia delle cellule C senza evidenza di neoplasia consiglierebbe comunque la tiroidectomia.

Per le forme ereditarie (MEN 2A e MTC familiare) nei membri delle famiglie a rischio, che hanno ereditato la mutazione del gene RET, per i quali c'è la certezza

(almeno relativa) di sviluppare nel corso della vita (di solito prima dei 30 anni) il MTC, da molti si consiglia la tiroidectomia preventiva.

Il follow-up dei soggetti sottoposti ad asportazione di MTC prevede monitoraggio con controlli periodici della calcitonina nel sangue, eventualmente anche con stimolazione (test provocato con pentagastrina o calcio).

Quando la malattia è o diventa metastatica la prognosi è molto grave. Esistono protocolli di trattamenti radiologici e/o chemio-antiblastici con incerti risultati. Sono attualmente in corso trials di terapia genica (target therapy) che potrebbero aprire la strada alla risoluzione di questo e altri pesanti problemi oncologici.

Carcinoma anaplastico

Fortunatamente questa forma neoplastica è rara rispetto agli altri tumori tiroidei, perchè essa è di estrema gravità. Rispetto ad anni passati sembra in diminuzione, non superando l'1% dei carcinomi tiroidei. Questo probabilmente dipende dall'estendersi della profilassi iodica e soprattutto dal migliorato trattamento delle malattie tiroidee non tumorali. Infatti il carcinoma anaplastico, che predilige le età superiori ai 70 anni, insorge spesso su un gozzo iperplastico benigno datante da molto tempo e non correttamente trattato, anche se non è infrequente l'esordio in una tiroide normale.

La malattia può manifestarsi con diverse modalità. Un soggetto, portatore di gozzo da molto tempo rimasto finora stabile e asintomatico, si accorge che lo struma sta improvvisamente aumentando di volume e di consistenza, diventa doloroso e possono comparire disfonia, dispnea, a volte disfagia. Un altro modo di insorgenza è la comparsa di questi sintomi da compressione senza precedenti patologici a carico della ghiandola. All'esame obiettivo la tiroide appare aumentata di volume ed è di consistenza lignea, spesso dando alla palpazione la sensazione di piastrone. L'ultrasonografia conferma la sostituzione della ghiandola da parte di tessuto solido non delimitato, spesso debordante dai confini ghiandolari e interessante le strutture viciniori; frequente e precoce l'aumento di volume di linfocentri cervicali. Generalmente il tumore si presenta come una massa di colorito biancastro, dura e friabile, raramente contenuta nella capsula propria tiroidea, ma più spesso debordante da questa anche in modo vistoso e in tal caso infiltrando e sostituendo le strutture che incontra. Ovviamente le prime fra queste sono i nervi laringei inferiori ricorrenti, la trachea, i grossi vasi del collo, l'esofago.

Istologicamente esso è costituito generalmente da cellule giganti con spiccato pleiomorfismo, con nuclei ipercromatici, spesso multipli, di forme bizzarre e con molte mitosi. Le varianti sono numerose e fantasiose: quella squamosa simula il carcinoma spino-cellulare formando addirittura perle cornee; quella fusata simula il

sarcoma e, quando è ricco di stroma collagene e fascicolare, sembra un fibrosarcoma. Sono spesso presenti aspetti flogistici con aree necrotiche, dove grandi cellule, forse con funzione reattiva, hanno aspetti come di osteoclasti e qui il quadro istologico evoca il fibro-istiocitoma maligno o, se abbonda la vascolarizzazione, assume una struttura simil-emangioendoteliomatosa. Questi aspetti citologici rendono valida la diagnostica con FNA.

Poichè è noto che qualsiasi trattamento, chirurgico o no, non è in grado di arrestare l'iter della malattia, è necessario essere molto cauti nel decidere sul da farsi. Sarà bene cercare di stadiare il processo morboso: la radiologia standard e la TC saranno in grado di evidenziare l'estensione della lesione primitiva e le eventuali ripetizioni a distanza. In molti casi sarà opportuno procedere soltanto a provvedimenti chirurgici palliativi: tracheostomia, stomie nutrizionali, ecc. per avviare il paziente a terapie alternative (radio-chemio-terapia). Se la neoplasia sembra limitata alla tiroide o nelle sue immediate vicinanze, la tiroidectomia totale con linfadenectomia è scelta in una remota speranza dell'eccezione o nel tentativo comunque di ottenere qualche vantaggio circa la sopravvivenza e migliore qualità di vita residua.

Il pessimismo che scaturisce da quanto detto si fonda sui risultati della chirurgia e delle terapie alternative documentati in ogni casistica. La maggior parte dei soggetti sottoposti a tiroidectomia giudicata radicale non sopravvive più di sei mesi. Solo eccezionalmente si hanno sopravvivenze maggiori. L'exitus avviene o per ripresa locale di malattia o per metastatizzazione a distanza. Questi dati trovano conferma anche nella casistica del nostro gruppo (Clinica Chirurgica-Genova).

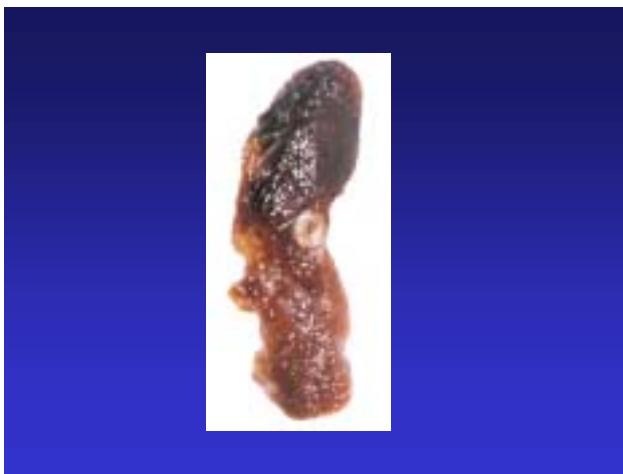
L'ultimo caso di cancro anaplastico della tiroide da me operato poco tempo fa è paradigmatico. Uomo di 70 anni, aitante e sportivo malgrado l'età, da tempo indeterminato portatore di piccolo gozzo poco visibile e asintomatico. Improvvisamente egli diventa afono e per un certo periodo è trattato come laringitico. Quando arriva alla mia osservazione, la regione anteriore del collo è ingombra da una specie di piastrone duro; la laringoscopia dimostra paralisi della corda vocale di destra; l'ecografia osserva massa solida del lobo destro della tiroide a limiti incerti con linfonodi aumentati di volume. Gli esami radiologici non dimostrano altre alterazioni visibili. Si esegue tiroidectomia totale con linfadenectomia del comparto centrale: la neoplasia (ca anaplastico al criostato) presenta espansione extratiroidea destra e il ricorrente di destra è inglobato in essa e non più riconoscibile nel suo tragitto intratumorale. L'intervento chirurgico appare come "radicale". Il paziente, precocemente dimesso, è avviato alla radio-chemio-terapia. Tre mesi dopo si manifestano metastasi cerebrali che conducono all'exitus.

Nella lecture dedicata al gozzo benigno si era sottolineata questa temibile complicanza, quando lo struma non viene asportato e lo si lascia, esponendolo pertanto alla trasformazione in cancro anaplastico in età avanzata.

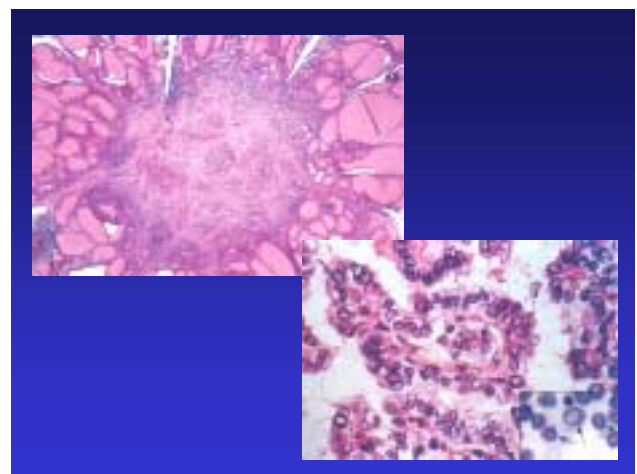
Per concludere c'è da notare la peculiarità dell'oncologia tiroidea che comprende due estremi ben diversi fra loro. Da un lato il carcinoma differenziato, che, come quello papillifero, può essere così poco maligno da essere creduto un tumore benigno; dall'altro un cancro la cui aggressività, almeno allo stato attuale delle conoscenze, non può essere domata con alcun mezzo.

Iconografia

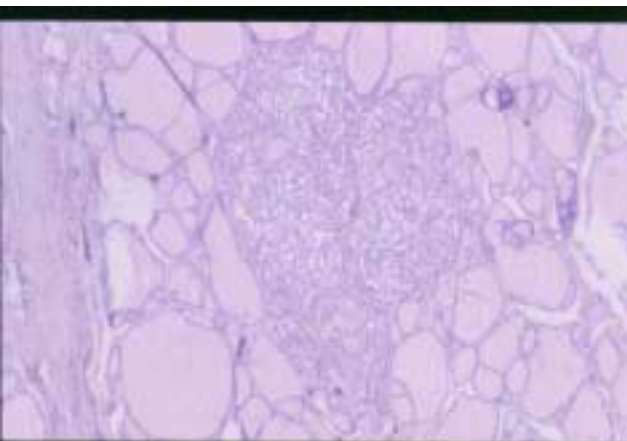
Carcinoma papillare



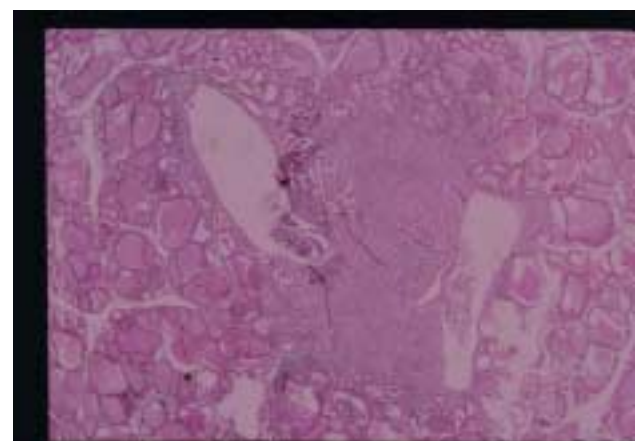
a



b



c



d

Fig. 1-Microcarcinomi. Struttura papillifera: in b) si notino i caratteristici nuclei "vuoti".

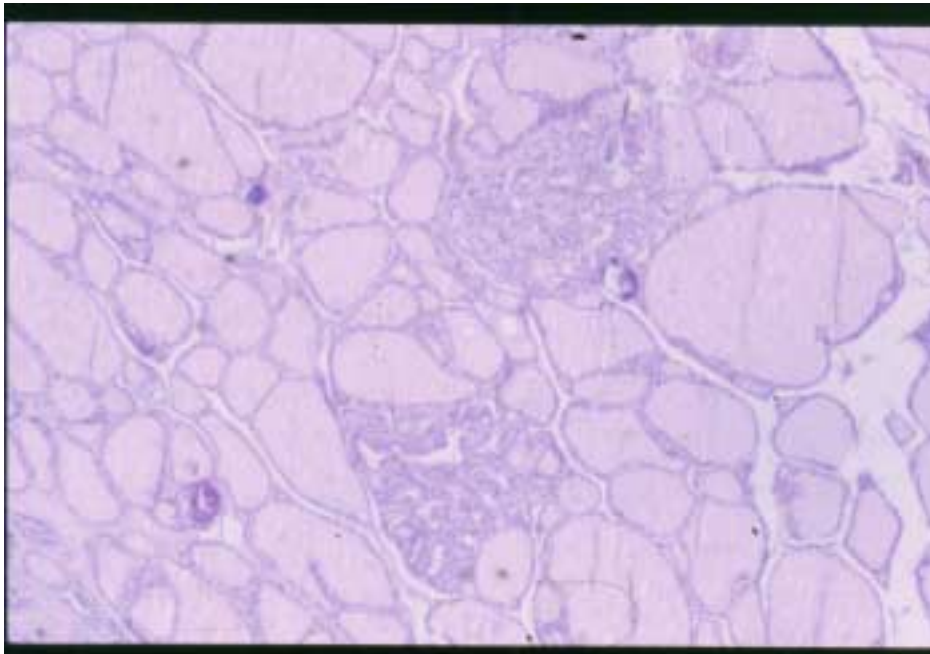


Fig. 2 - Microcarcinoma papillare multifocale

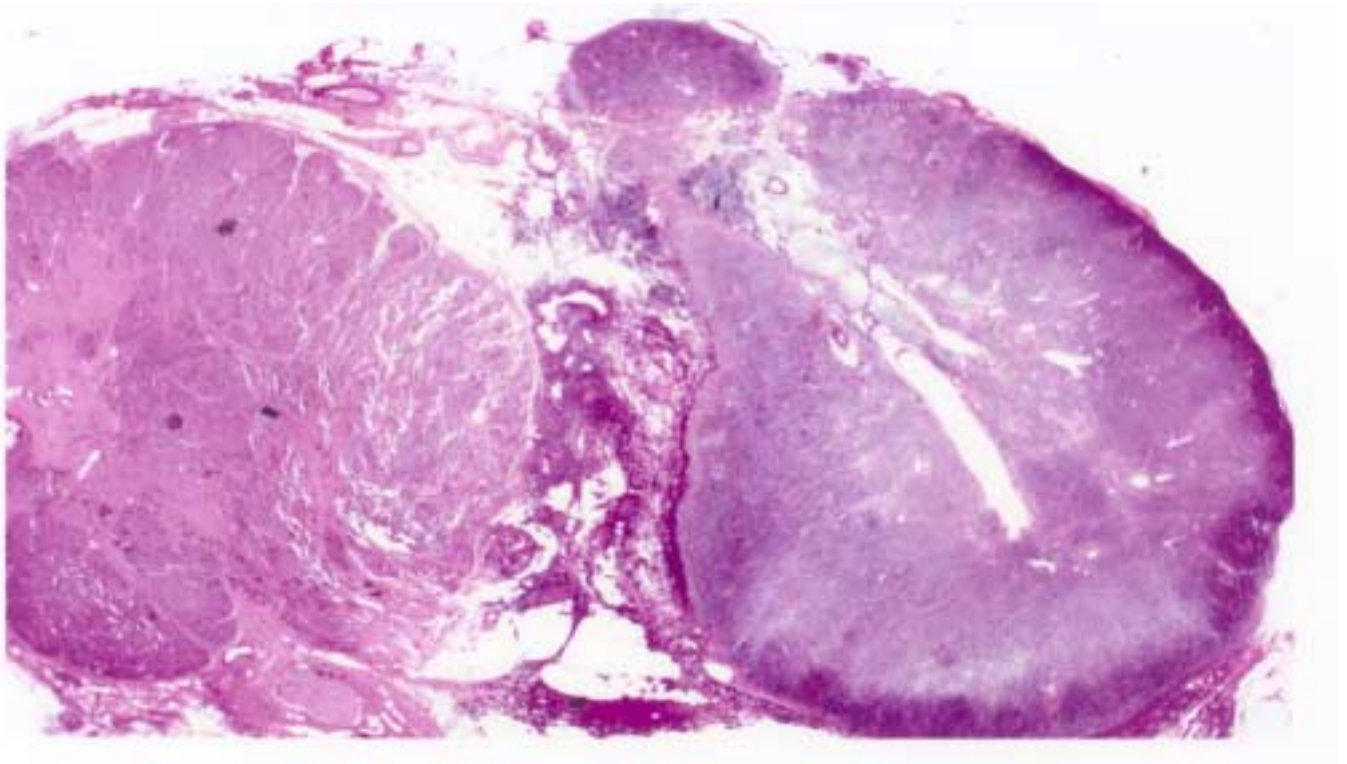


Fig. 3 - Metastasi linfonodale di carcinoma papillare

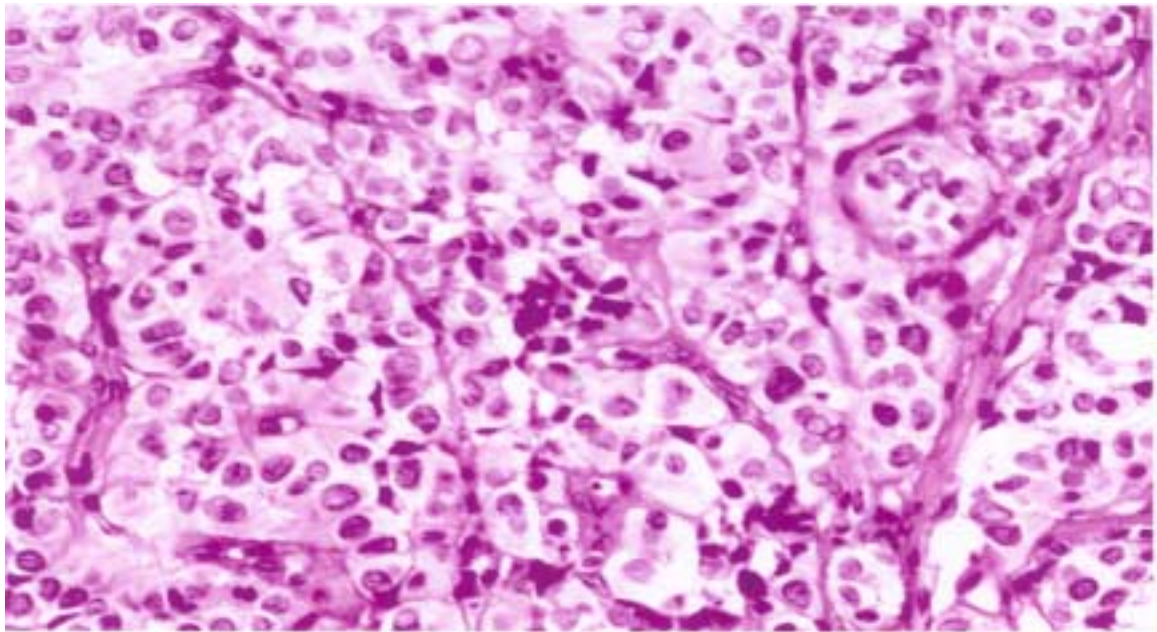


Fig. 4 - La struttura del carcinoma papillare è evidente nella metastasi linfonodale.

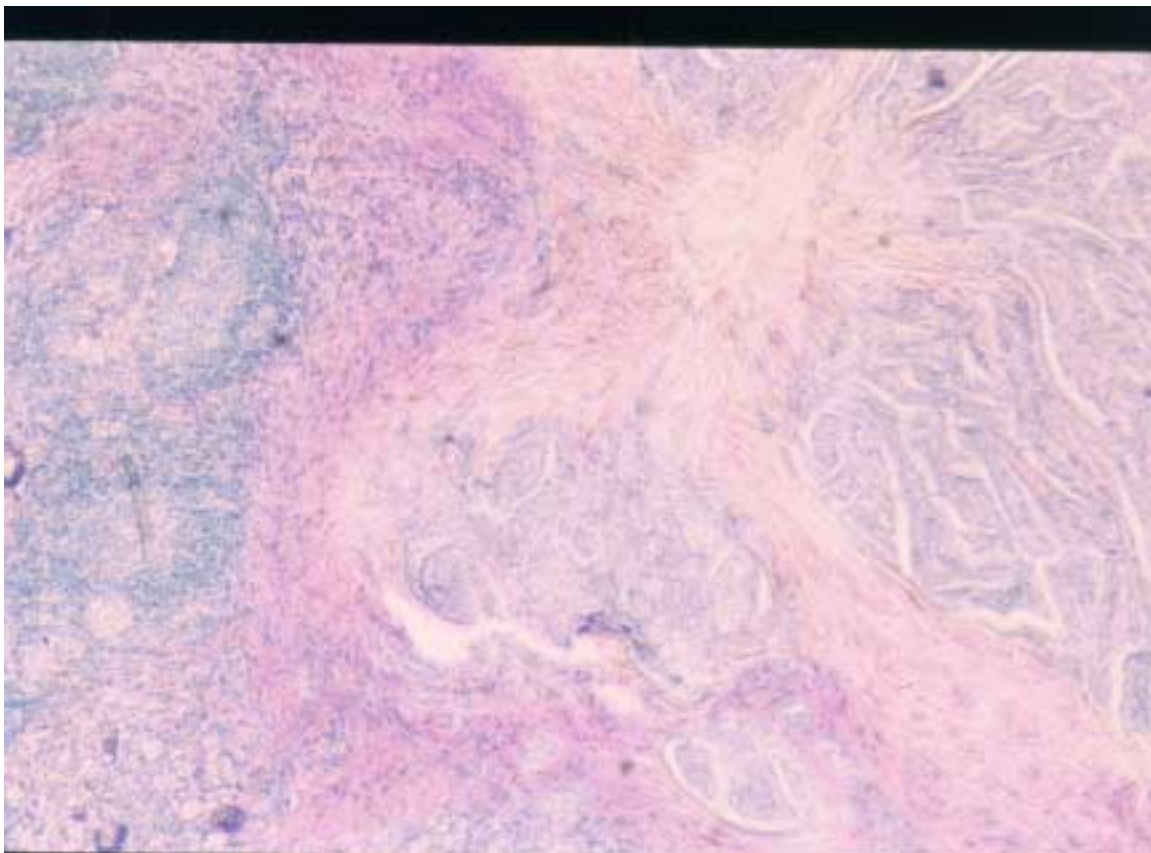


Fig. 5 - Carcinoma papillare con diffusa componente fibro-sclerotica e infiltrati linfocitari.

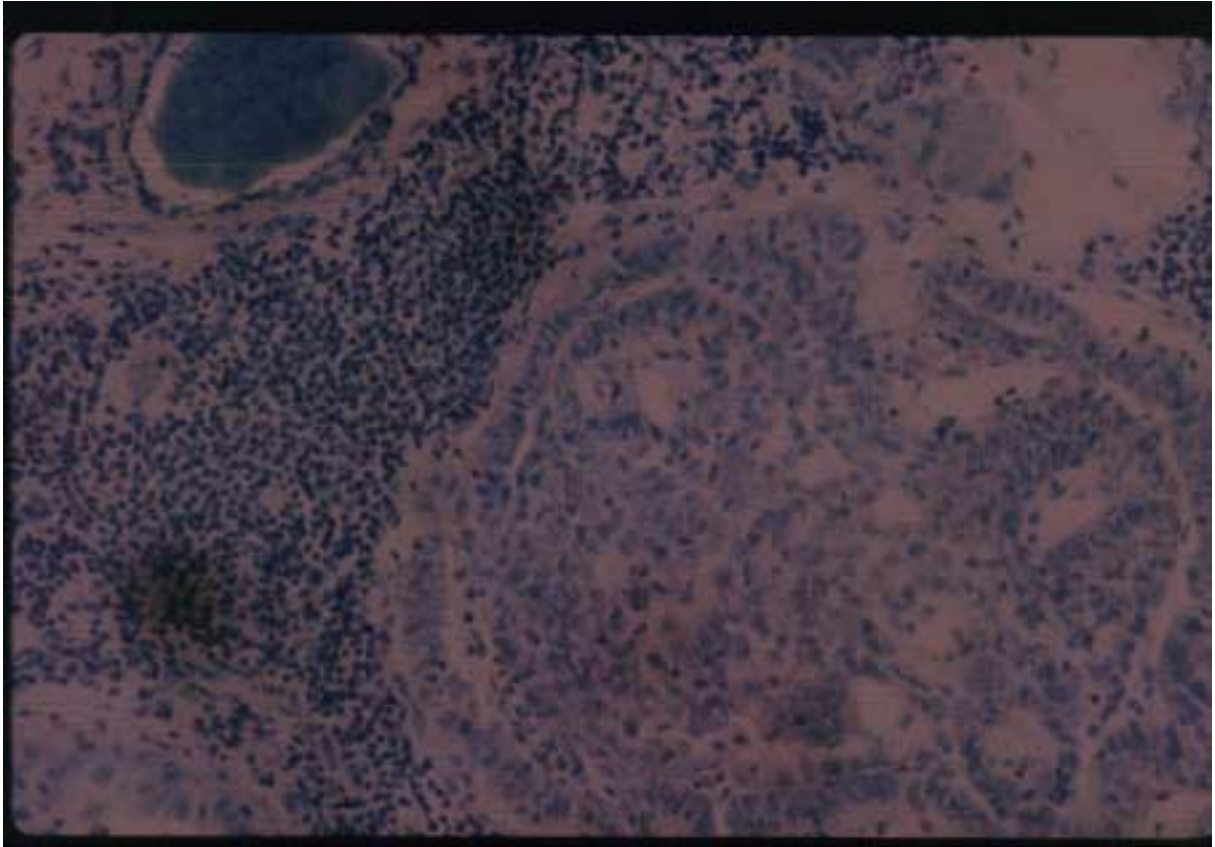


Fig. 6 - Carcinoma papillare con densi infiltrati linfocitari

Trattamento di carcinoma papillare con intensa metastatizzazione linfonodale



Fig. 7 - Il tumore



Fig. 8 - Estrinsecazione della neoplasia



a

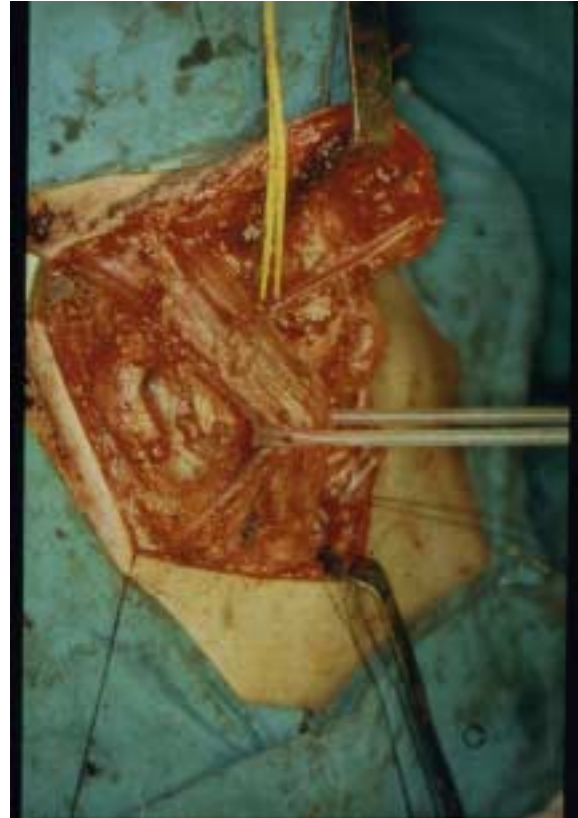


b

Fig. 9 - a) la neoplasia è infiltrante e appare in continuità con i linfonodi latero-cervicali
b) spostato medialmente lo sterno-cleido-mastoideo, è evidente l'intensa metastatizzazione linfonodale.



a

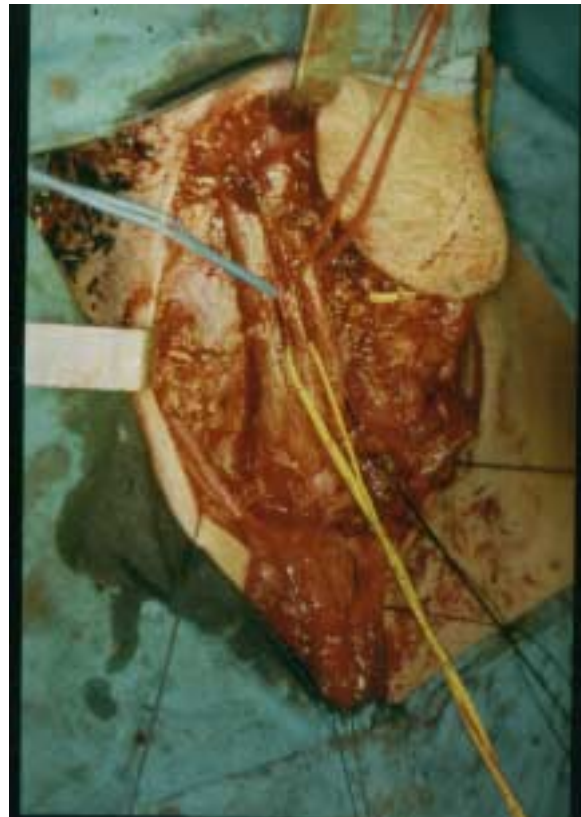


b

Fig. 10 - a) si vede bene la continuità con i linfonodi; b) mobilizzato il blocco neoplastico ghiandolare e linfonodale, si affrontano i linfonodi del fascio vascolare



a



b

Fig. 11 - a) catena giugulare metastatica a tiroidectomia totale completata (si noti a destra la trachea e il nervo ricorrente; b) il fascio vascolo-nervoso dopo linfadenectomia.



Fig. 12 - Il quadro anatomico-chirurgico a fine intervento

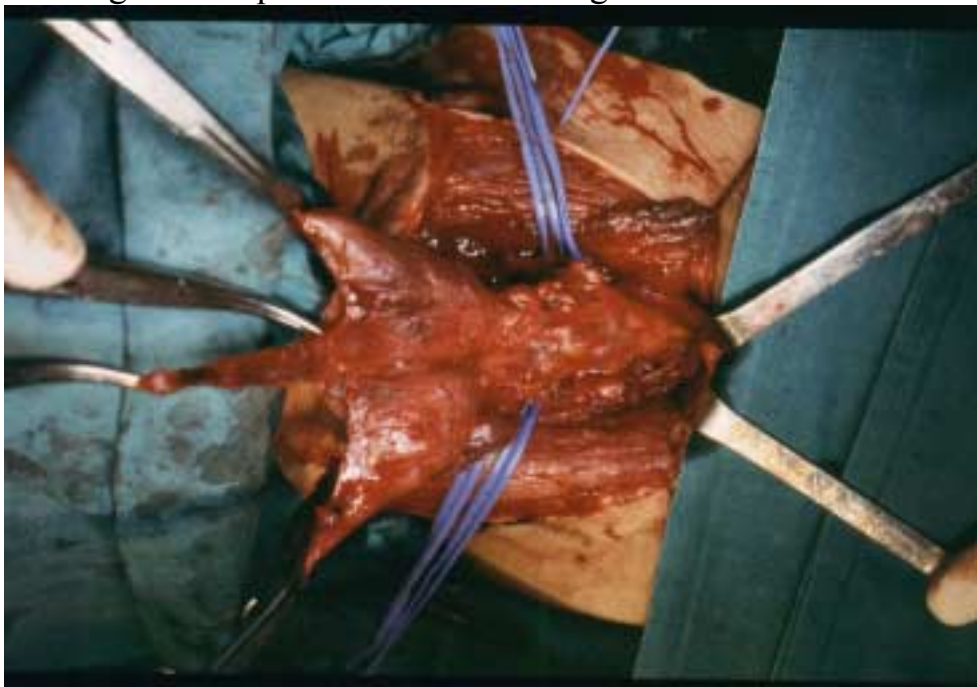


Fig. 13 -Altro caso ad espansione tireo-timica. Tutta la ghiandola è stata mobilizzata ed è trattenuta ancora dalla componente mediastinica del tumore.

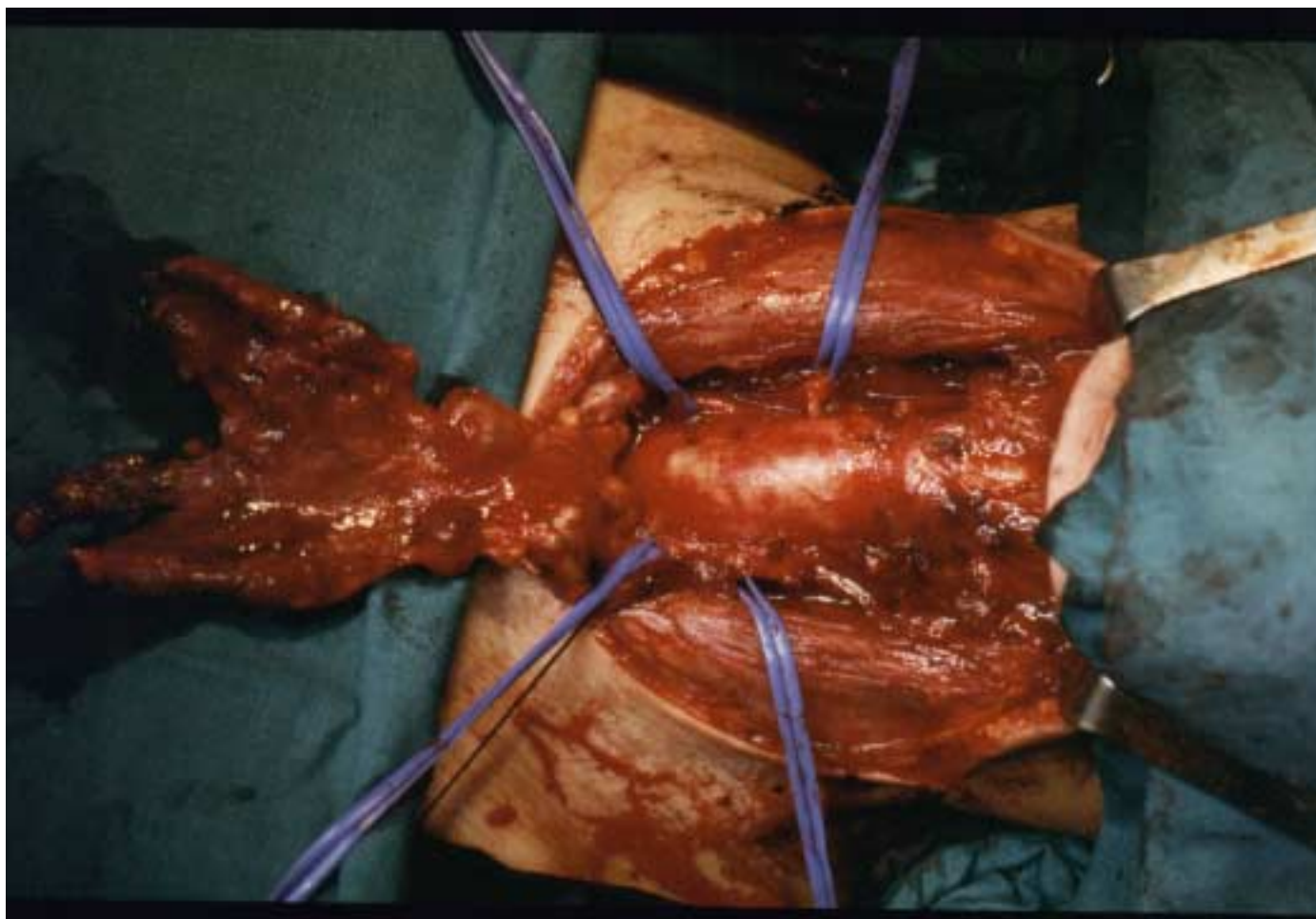
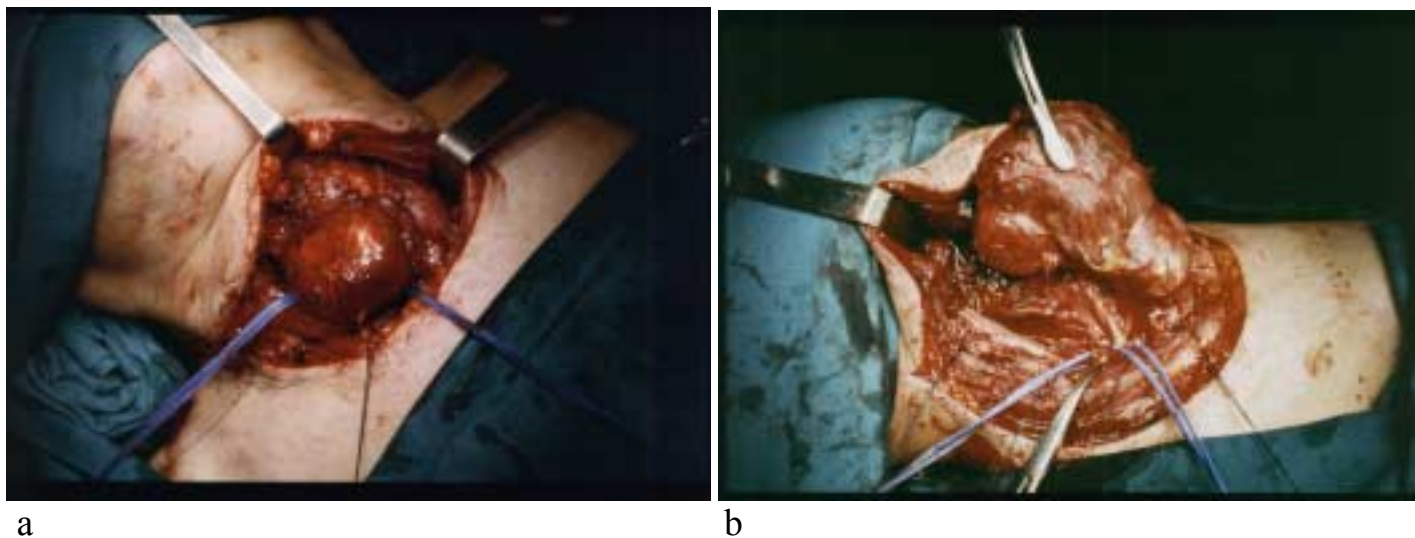


Fig. 14 - Si prosegue in basso la rimozione del tumore. I ligalooop indicano le arterie tiroidee inferiori e i ricorrenti.

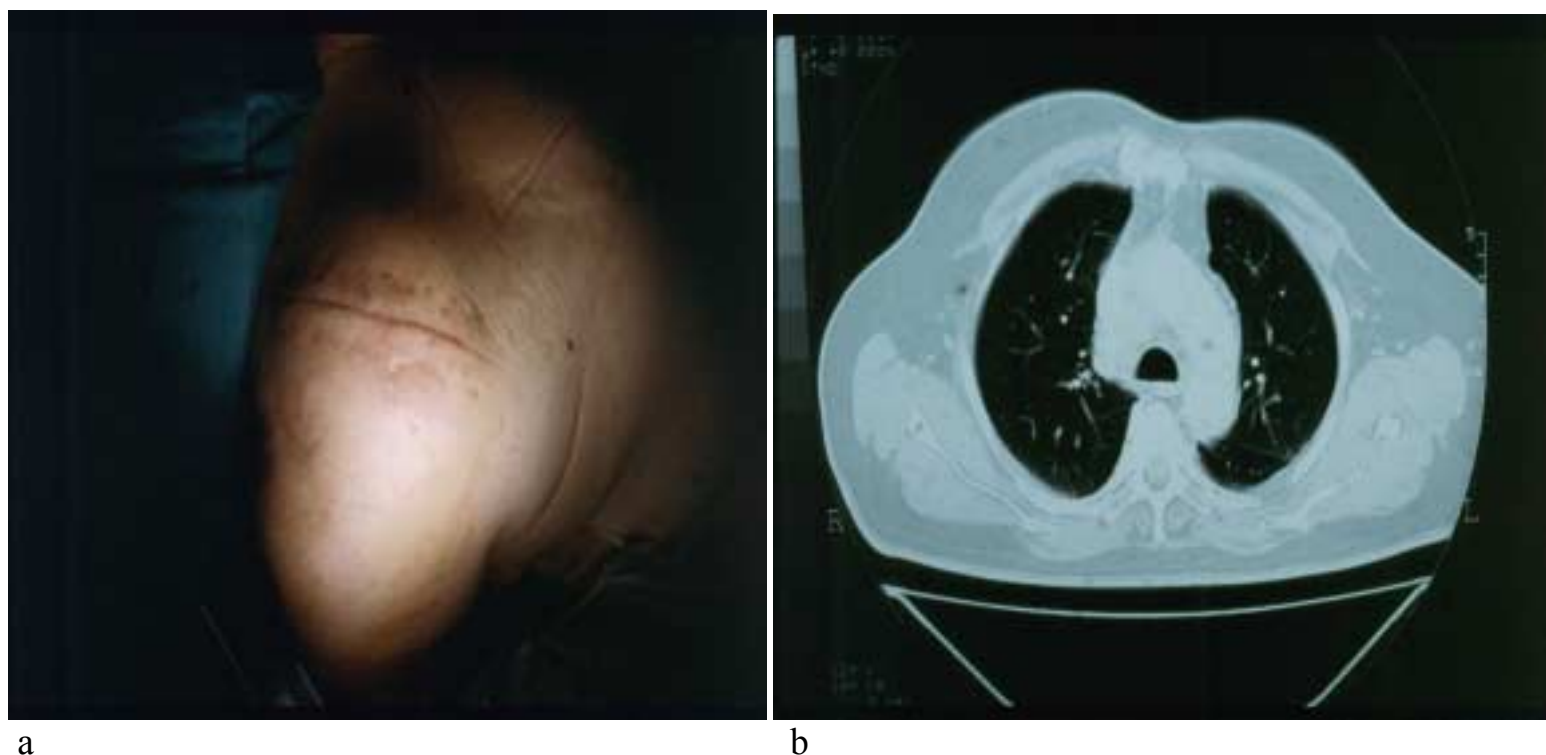


Fig. 15 - Il pezzo anatomico

Carcinoma follicolare



a b
Fig. 16 - Ca follicolare del lobo dx. In b) mobilizzazione del lobo; il ricorrente è sottopassato da ligalloop.



a b
Fig. 17 - a) metastasi scapolare: la cicatrice cutanea si riferisce a precedente esplorazione bioptica (la localizzazione scapolare era stata la prima manifestazione della malattia).
b) metastasi polmonari: il paziente era stato operato 10 anni prima per “adenoma follicolare” giudicato benigno (vedi descrizione del caso nel testo)

Carcinoma midollare

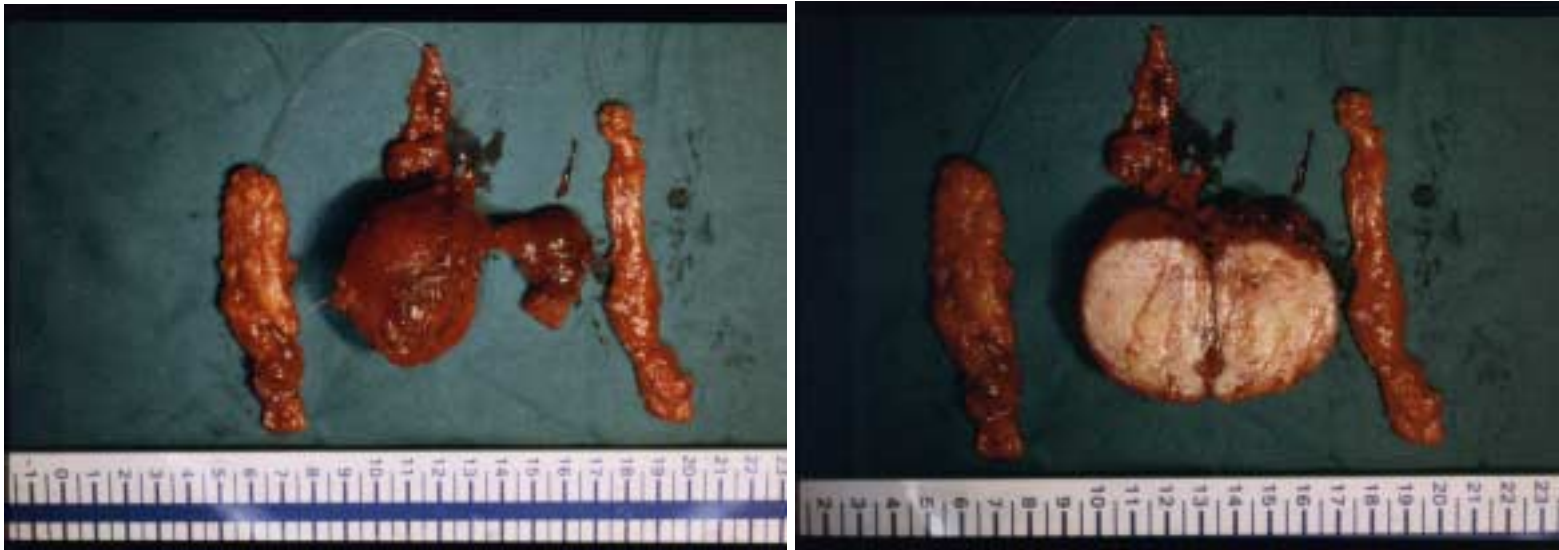


Fig. 18 - Carcinoma midollare. Il pezzo anatomico: la ghiandola con il tumore e le catene linfatiche

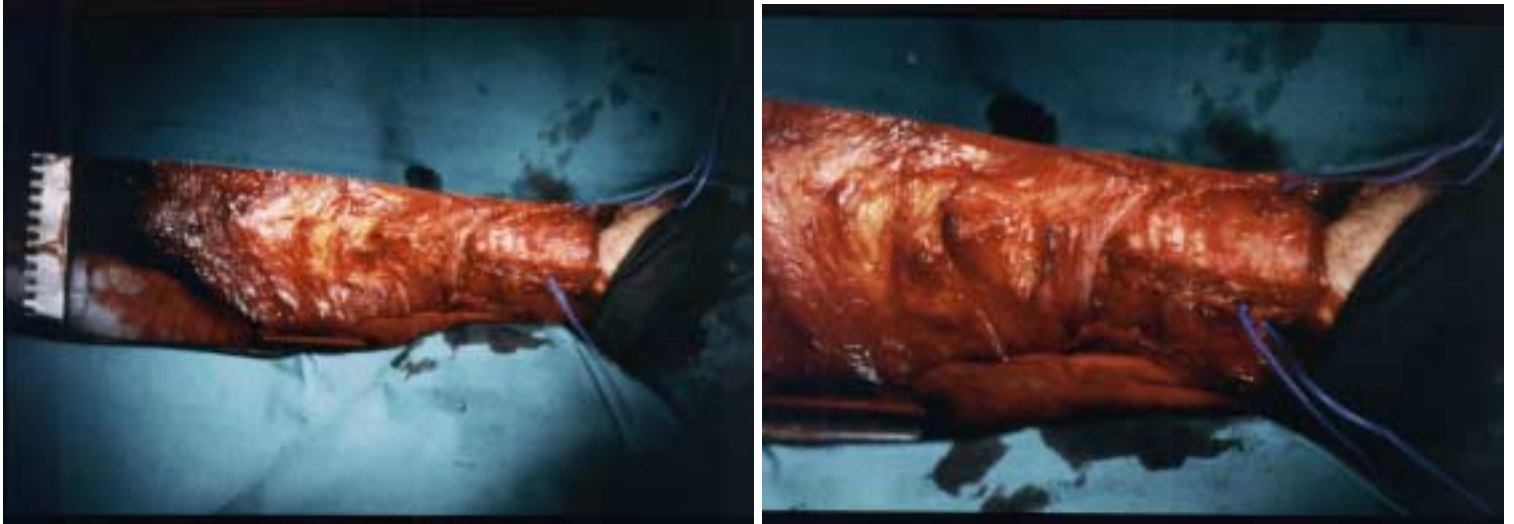


Fig. 19 - Asportazione per via sternotomica di ripresa di malattia in mediastino dopo pregressa tiroidectomia



Fig. 20 - Metastasi epatiche da ca midollare