



ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI
Presidente: MARCO RADICI

ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DELLA TIROIDE

a cura di

Domenico Tassone

A.O.O.I.

39

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO

A.O.O.I.

39



**ASSOCIAZIONE
OTORINOLARINGOLOGI
OSPEDALIERI
ITALIANI**
Presidente: MARCO RADICI

ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DELLA TIROIDE

a cura di

Domenico Tassone

QUADERNI MONOGRAFICI DI AGGIORNAMENTO

© Quaderni Monografici di Aggiornamento A.O.O.I.

ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DELLA TIROIDE

a cura di

Domenico Tassone

Dipartimento Onco-Ematologico e della Testa Collo
U.O.C. Otorinolaringoiatria
Az. Ospedaliera San Giovanni Addolorata, Roma
Direttore: Dr. Angelo Camaioni



La riproduzione di questo volume o di parte di esso e la sua diffusione in qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per mezzo di fotocopie, microfilm, registrazioni od altro, sono proibite senza il permesso scritto della A.O.O.I. (Associazione Otorinolaringologi Ospedalieri Italiani).

Responsabili della pubblicazione:

Domenico Tassone

Progetto grafico:

LINKS GRAFICA

www.linksgrafica.it

PRESENTAZIONE

La crescente incidenza della patologia tiroidea (come tanti studi epidemiologici documentano) ha determinato un grande movimento scientifico sia in ambito di ricerca di base sia nell'affinamento delle procedure diagnostiche sia, infine, nelle strategie terapeutiche (chirurgiche e non).

La nostra Scuola è sempre stata attenta e sensibile a tale tematica.

È pertanto con grande interesse ho sostenuto la iniziativa di Domenico Tassone nella proposta di fare il punto della situazione sul tumore della tiroide, nello spirito di praticità e di facile consultazione proprio dei Quaderni di Aggiornamento AOOI.

Un doveroso ringraziamento al Consiglio Direttivo AOOI che ha accolto tale progetto, in linea di una collaborazione multidisciplinare che vede coinvolti esperti di varie branche mediche (endocrinologi, radiologi, medici nucleari, anatomo-patologi, oncologi, radioterapisti), tutti colleghi che, a mio giudizio, hanno perfettamente interpretato il fine di tale volume.

La recente pubblicazione delle Linee guida europee (riprese da varie società scientifiche italiane in un Consensus) non fa che testimoniare la necessità di una attenta riflessione nell'approccio al tumore della tiroide.

Confido che l'impegno del dr. Tassone e di tutti gli altri Autori, cui va il mio personale ringraziamento, possa essersi concretizzato in uno strumento di aggiornamento concretamente utile nella nostra attività specialistica quotidiana.

Buona lettura.

Angelo Camaioni

INTRODUZIONE

L'idea di realizzare questo libro nasce dalla constatazione evidente che ormai la maggior parte dei reparti di otorinolaringoiatria si occupano di chirurgia tiroidea e che i numeri relativi alla patologia della tiroide sono in costante aumento. Il cancro della tiroide è una delle neoplasie per le quali si è osservato il maggior aumento di frequenza negli ultimi anni. Negli Stati Uniti, ad esempio, se ne erano diagnosticati 37200 casi nel 2009 e, nel 2014 sono diventati 63000. Tale incremento va attribuito quasi interamente alla maggiore frequenza del cancro papillare. Nell'introduzione alle Linee Guida dell'ATA si riportano i risultati di una recente ricerca che hanno riscontrato che la frequenza annuale di nuovi casi, rilevata fra il 2000 e il 2012, è stata doppia, rispetto a quella registrata nei dieci anni precedenti, e che, nella grandissima parte dei casi, la diagnosi, nel decennio più recente, è stata fatta sulla base di esami come l'ecografia e in totale assenza di segni o di sintomi clinici. Si stima che, nel 2019, il tumore papillare della tiroide genererà, negli Stati Uniti, costi per oltre 20 miliardi di dollari. Da una parte, quindi, c'è la necessità di individuare precocemente i noduli perché possono consistere in tumori, dall'altra è opportuno proporre protocolli che evitino l'esecuzione di esami inutili, per limitare la dispersione delle sempre più esigue risorse.

Le raccomandazioni delle Linee Guida si propongono, pertanto, di supportare i medici nel prendere le decisioni corrette.

In questa ottica tutte le società internazionali di endocrinologia hanno pubblicato nuovissime linee guida che ci impongono di cambiare in maniera significativa il nostro approccio al problema. Infatti, La Società Americana della Tiroide (American Thyroid Association: ATA) ha pubblicato, nel dicembre 2015, le nuove linee guida per la gestione dei noduli e dei cancri differenziati della tiroide. Come per le edizioni precedenti, tale pubblicazione è diventata un riferimento per i medici di tutto il mondo.

Nel mese di giugno 2016 sono state pubblicate le nuove linee guida

AACE/ACE/AME (American Association of clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, Associazione Medici Endocrinologi, per la diagnosi e gestione del nodulo tiroideo.

L'AIOM (Associazione Italiana Oncologia Medica) ha pubblicato le nuove linee guida sul carcinoma tiroideo nell'edizione del 2016.

L'associazione europea della tiroide (ETA) ha pubblicato nel 2017 le nuove linee guida relative alla diagnostica citologica (European Thyroid Association Guidelines regarding Thyroid Nodule Molecular Fine-Needle Aspiration Cytology Diagnostics.

Nel 2018 sei società italiane di endocrinologia hanno realizzato un consensus che chiarisce in maniera esemplare le linee guida italiane nel trattamento del nodulo tiroideo e vedremo il punto di vista di uno degli estensori di questo documento il dr. Enrico Papini che ha accettato di partecipare a questo libro e che per questo ringrazio personalmente.

In sostanza c'è un grande fermento intorno al tema del nodulo tiroideo ma in ambito SIO/AOOI si registrava l'ultima pubblicazione sul carcinoma tiroideo con la relazione ufficiale del 1994. Per queste ragioni ho proposto il tema di questo quaderno di aggiornamento al presidente e al consiglio direttivo AOOI che ringrazio per aver accettato e aderito con grande entusiasmo. Concludo estendendo i miei ringraziamenti a tutti gli autori che con spirito di amichevole collaborazione hanno partecipato a questo progetto e in particolare il mio maestro Angelo Camaioni per avermi sempre sostenuto e incoraggiato ad andare avanti anche nei momenti più difficili oltre a fornirmi sul campo un mirabile esempio di come si possa essere dei grandi chirurghi coniugando sempre rigore professionale, empatia e umanità.

Spero che soprattutto molti giovani chirurghi siano incoraggiati - leggendo queste pagine o guardando i video che l'interattività della pubblicazione online ci ha permesso di utilizzare a supporto delle varie trattazioni - a proseguire e insistere nel tentativo di realizzare il proprio sogno di diventare chirurghi della tiroide. D'altronde come diceva Shakespeare: "il carattere è il nostro destino".

Domenico Tassone

AUTORI

Salvatore Alfieri

SC Oncologia Medica 3 Tumori della Testa e Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Cristiana Bergamini

SC Oncologia Medica 3 Tumori della Testa e Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Daniela Bosco

UOSD Endocrinologia

Az. Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

dbosco@hsangiiovanni.roma.it

Angelo Camaioni

UOC Otorinolaringoiatria

Az. Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

Claudia Cipri

SOC Endocrinologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata Santa Maria della Misericordia, Udine

Leopoldo Costarelli

UOC Anatomia e Istologia Patologica

Az. Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

lcostarelli@hsangiiovanni.roma.it

Ugo De Paula

UOC Radioterapia Oncologica

Az. Osp San Giovanni - Addolorata, Roma

udepaula@hsangiiovanni.roma.it

Francesco Diaferia

UOC Otorinolaringoiatria

Az. Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

Arianna Di Paolo

Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare,
La Sapienza - Università di Roma.

Enrico Papini

UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche
Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Roma
papinie@gmail.com

Cosimo Durante

Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche
Università Policlinico Umberto I, La Sapienza, Roma
cosimo.durante@uniroma1.it

Rosa Falcone

Dipartimento Medicina Interna e Specialità Mediche
Università Policlinico Umberto I, La Sapienza, Roma

Anna Festa

Medicina Nucleare
Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma.

Franco Grimaldi

SOC Endocrinologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata
Santa Maria della Misericordia, Udine

Rinaldo Guglielmi

UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche
Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Roma
rinaldo.guglielmi@gmail.com

Maurizio Lalle

UOC Oncologia
Az. Osp San Giovanni - Addolorata, Roma
mlalle@hsangiovanni.roma.it

Laura Locati

Struttura di Oncologia Medica dei Tumori Testa e Collo
Istituto Nazionale Tumori Milano

Mauro Minnelli

UOC Oncologia

Az. Osp San Giovanni - Addolorata, Roma

m.minnelli@hsangiovanni.roma.it

Marco Minnetti

Servizio Radiologia

Az. Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

mminnetti@gmail.com

Enrico Papini

UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche

Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale, Roma

papinie@gmail.com

Marco Piemonte

UOC Otorinolaringoiatria Presidio Ospedaliero Universitario

“Santa Maria della Misericordia”, Udine

marco.piemonte@asuiud.sanita.fvg.it

Francesca Platini

SC Oncologia Medica 3 Tumori della Testa e Collo, Fondazione

IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Maria Gabriella Rugiu

UOC Otorinolaringoiatria Presidio Ospedaliero Universitario

“Santa Maria della Misericordia”, Udine

maryolyna@icloud.com

Emma Rullo

Scuola di specializzazione in Anatomia Patologica - Università la

Sapienza - Roma

Anna Sambito

UOC Orli ASL Viterbo

Elena Santini

Servizio Radiologia

Az, Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

elenasantini@tiscali.it

Assunta Santonati

UOSD Endocrinologia

Az. Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

asantonati@hsangiogiovanni.roma.it

Matteo Simone

UOC Otorinolaringoiatria

Az. Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

Antonio Spada

UOSD Endocrinologia

Az. Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

aspada@hsangiogiovanni.roma.it

Domenico Tassone

UOC Otorinolaringoiatria

Az. Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

dtassone@hsangiogiovanni.roma.it

Anna Tofani

Medicina Nucleare

Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma.

Mario Tombolini

UOC Otorinolaringoiatria

Az. Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

Emanuela Vesperini

UOC Otorinolaringoiatria

Az. Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

Claudio Viti

UOC Otorinolaringoiatria

Ospedale Belcolle, Viterbo

claudioviti2@tin.it

INDICE

| | | |
|----------------------------|-------------|-----------|
| Presentazione | pag. | 7 |
| A. Camaioni | | |
| Introduzione | » | 8 |
| D. Tassone | | |
| Autori | » | 10 |

CAPITOLI

| | | |
|--|----------|------------|
| IL RAZIONALE DEL RECENTE CONSENSUS ITALIANO SUI TUMORI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE | » | 19 |
| E. Papini, R. Guglielmi | | |
| ATTUALI EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE E NOVITÀ CLASSIFICATIVE: | | |
| • EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI DELLA TIROIDE | » | 27 |
| • CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI TIROIDEI | » | 33 |
| A. Santonati, D. Bosco, A. Spada | | |
| LA DIAGNOSI | | |
| • RUOLO DEL RADIOLOGO | | |
| - Ecografia E. Santini | » | 43 |
| - TC, RM, PET M. Minnetti | » | 81 |
| • CITOLOGIA PER AGOASPIRAZIONE (FNAC - Fine Needle Aspiration Cytology) NELLA DIAGNOSTICA DEI NODULI TIROIDEI | » | 109 |
| L. Costarelli, E. Rullo | | |

| | |
|--|-----------------|
| LA GESTIONE CLINICA DELLA CITOLOGIA INDETERMINATA | pag. 121 |
| R. Guglielmi | |
| IL CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE: INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO E RUOLO DELLA CHIRURGIA » | 143 |
| M.G. Rugu, M. Piemonte, C. Cipri, F. Grimaldi | |
| CARCINOMA ANAPLASTICO DELLA TIROIDE » | 163 |
| C. Durante, R. Falcone | |
| COME È CAMBIATA LA CHIRURGIA » | 179 |
| D. Tassone, F. Diaferia, M. Simone, M. Tombolini, E. Vesperini, A. Camaioni | |
| • CHIRURGIA MINI-INVASIVA VIDEO-ASSISTITA (MIVAT) » | 203 |
| M. Simone, F. Diaferia, D. Tassone, M. Tombolini, E. Vesperini, A. Camaioni | |
| • CHIRURGIA TIROIDEA ROBOTICA » | 211 |
| M. Tombolini, F. Diaferia, M. Simone, D. Tassone, E. Vesperini | |
| QUANDO LO SVUOTAMENTO DEL COLLO » | 233 |
| A. Sambito, C. Viti, D. Tassone | |
| IL TRATTAMENTO RADIANTE DEL CARCINOMA TIROIDEO » | 253 |
| A. Tofani, A. Festa, A. Di Paolo, U. De Paula | |
| IL RUOLO DELLA CHEMIOTERAPIA » | 267 |
| M. Minelli, M. Lalle | |
| NUOVE PROSPETTIVE DI CURA NELLA TERAPIA SISTEMICA DEI CARCINOMI DELLA TIROIDE: | |
| • CARCINOMA DIFFERENZIATO IODIO-RESISTENTE » | 283 |
| • CARCINOMA MIDOLLARE » | 283 |
| F. Platini, S. Alfieri, C. Bergamini, L. D. Locati | |
| CRITERI ORGANIZZATIVI DEL FOLLOW-UP DEI CARCINOMI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE (DTC). » | 297 |
| F. Diaferia, E. Vesperini, M. Simone, M. Tombolini, D. Tassone | |

CAPITOLI

————— *ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO* —————
DEI TUMORI DELLA TIROIDE

**IL RAZIONALE DEL RECENTE CONSENSUS ITALIANO
SUI TUMORI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE**

E. Papini, R. Guglielmi

*UOC Endocrinologia e Malattie Metaboliche
Ospedale Regina Apostolorum
Albano Laziale, Roma*

Il carcinoma differenziato della tiroide (DTC) è la più frequente neoplasia del sistema endocrino e rappresenta circa l'1% dei tumori diagnosticati ogni anno nella popolazione generale. Particolare interesse riveste il fatto che la frequenza delle diagnosi di DTC sta accrescendosi con rapidità nel corso degli ultimi decenni così da costituire, nelle proiezioni a breve termine, la seconda di causa di carcinoma nel sesso femminile e da indurre un rilevante impegno assistenziale per i sistemi sanitari ¹.

L'incremento delle diagnosi di DTC è dovuto, con tutta probabilità, al combinarsi di vari fattori. In primo luogo, esiste una reale crescita della incidenza di questa neoplasia, dovuta a una serie di effetti concomitanti, e solo in parte conosciuti, quali l'inquinamento dell'ambiente, l'esposizione alle radiazioni ionizzanti e l'incremento della adiposità nella popolazione, soprattutto in età pediatrica e adolescenziale. In secondo luogo, la patologia nodulare tiroidea,

estremamente diffusa nella popolazione e nel sesso femminile, è stata sottoposta nel corso degli ultimi decenni a uno screening sistematico mediante l'ecografia del collo, indagine spesso eseguita di routine - ad esempio - nel corso delle visite ginecologiche.

Infine, un contributo alla accresciuta diagnosi di neoplasie tiroidee è legato ai risultati delle indagini che vengono condotte per motivazioni internistiche e oncologiche (eco-doppler dei vasi epiaortici, TAC-PET, RM) per circostanze non correlate a una sospetta patologia tiroidea iniziale.

Per questi motivi, una parte non trascurabile dei carcinomi tiroidei neodiagnosticati è costituita da tumori di piccole dimensioni, asintomatici e spesso dotati di scarso potenziale di crescita ed aggressività.

Una parte di questi tumori, in particolare i microcarcinomi papilliferi, non sarebbe probabilmente giunta nella propria storia naturale a livelli di significatività clinica. Per queste neoplasie incidentali sono ora disponibili, dopo il trattamento iniziale, modalità di follow-up a basso costo e di facile esecuzione, estremamente sensibili e specifiche nello svelare possibili persistenze/recidive di malattia.

È quindi necessario abbandonare il tradizionale schema terapeutico, basato su un aggressivo approccio iniziale di routine (costituito da tiroidectomia totale, con o senza linfadenectomia del compartimento centrale, seguita costantemente dalla ablazione dei residui con radioiodio) a favore di un trattamento la cui intensità è regolata sul rischio di mortalità e persistenza/recidiva di malattia.

Infatti, il rischio di complicanze legato alla tiroidectomia totale e, soprattutto, alla linfadenectomia del compartimento centrale del collo è basso ma non trascurabile mentre la necessità di una permanente terapia sostitutiva ha un costo sociale non trascurabile e può, in alcuni casi, avere un impatto sfavorevole sulla qualità della vita dei pazienti. Inoltre, la ablazione dei residui tiroidei con radioiodio è seguita, in alcuni registri, da un modesto ma rilevabile incremento del rischio di insorgenza di una nuova neoplasia a carico di altri organi e richiede, comunque, modalità radioprotezionistiche costose e tali da complicare le normali attività dei pazienti.

A fronte di queste considerazioni è necessario ricordare che il carcinoma differenziato tiroideo, con l'eccezione di una ristretta minoranza di varianti istologiche aggressive, è caratterizzato da una mortalità molto bassa e da recidive di malattia in genere ben gestibili con i diversi strumenti terapeutici a nostra disposizione.

È quindi necessario applicare nei diversi pazienti un intervento terapeutico che rappresenti il miglior bilanciamento fra minore invasività, costo e impatto sulla qualità della vita con la capacità di assicurare una sopravvivenza libera di malattia ottimale.

Per raggiungere questi obiettivi le maggiori linee guida internazionali e la Consensus Italiana, editata nel 2018 dalle Società Scientifiche del settore, hanno prodotto raccomandazioni sostanzialmente concordanti su una serie di aspetti dell'iter terapeutico che possono essere così sintetizzate:

- deve essere eseguita una accurata selezione, basata sulle dimensioni e sulle caratteristiche cliniche ed ecografiche, dei noduli tiroidei da inviare all'esame citologico con agoaspirato ecoguidato
- in tutti i pazienti con DTC è necessaria una accurata stadiazione pre-chirurgica condotta mediante l'ecografia del collo e da integrare, nei soli casi di sospetto carcinoma localmente avanzato, con lo studio mediante tecniche di imaging pesante (CT e MRI)
- in presenza di linfonodi sospetti all'esame ecografico è necessario effettuare un agoaspirato ecoguidato e il dosaggio della tireoglobulina sul liquido di lavaggio in modo da confermare la diagnosi di metastasi
- la lobo-istmectomia è il trattamento iniziale più adeguato nei casi con sospetto DTC < 10 mm, limitato a un lobo e senza evidenza di estensione extratiroidea
- la tiroidectomia totale è raccomandata nei DTC > 40 mm oppure con macroscopica estensione extratiroidea, con metastasi linfonodali clinicamente evidenti o con metastasi a distanza

- nei DTC di dimensioni intermedie senza evidenza clinica di estensione extratiroidea o metastasi l'estensione dell'intervento deve basarsi sul quadro clinico complessivo e sulle preferenze del paziente
- la stretta osservazione clinica ed ecografica può essere considerata in un ristretto numero di pazienti ad alto rischio chirurgico, o di età avanzata, con microcarcinomi papilliferi privi di fattori di rischio per comportamento aggressivo.
- la dissezione profilattica del compartimento centrale del collo non è indicata come trattamento di routine e deve essere condotta solo in caso di evidenza clinica o ecografica di interessamento metastatico di uno o più dei compartimenti cervicali
- la ablazione post-chirurgica deve essere basata sulla stadiazione post-operatoria - ottenuta considerando l'Initial Risk Stratification System della ATA, utile per predire il rischio di mortalità e di persistenza/recidiva di malattia - sul livello di Tg sierica e sullo studio ecografico post-operatorio del collo
 - nei DTC a basso rischio ATA (T1a-T1b, N0-Nx, M0-MX) la ablazione dei residui non è in genere raccomandata
 - nei DTC a rischio intermedio ATA (T1-T2, N1a-N1b, M0-X) la ablazione dei residui deve essere considerata, particolarmente nei pazienti di età avanzata, con tumori voluminosi, istologia aggressiva o evidenza di impegno linfonodale
 - nei pazienti ad alto rischio ATA (T3-T4, qualsiasi N, qualsiasi M o M1) la terapia ablativa è raccomandata di routine.

È ovviamente necessario che tutte le opzioni terapeutiche, soprattutto se collocate nelle "aree grigie", debbano essere discusse con i pazienti fornendo una piena informazione circa i vantaggi e i potenziali svantaggi delle scelte effettuate.

La appropriatezza di questo approccio terapeutico meno aggressivo sarà verificabile soltanto nel corso dei prossimi anni, sulla base del numero dei re-interventi chirurgici per persistenza/recidiva di malattia e del (poco probabile) incremento della mortalità tumore specifica.

Tuttavia, sulla base della ampia evidenza scientifica finora disponibile, l'adozione di un intervento terapeutico iniziale di intensità graduata in rapporto ai dati clinici, istologici e strumentali del singolo paziente è certamente necessaria. Nel prossimo futuro, l'analisi molecolare condotta sui campioni citologici e sul materiale istologico operatorio, sarà in grado di fornire un orientamento conclusivo per la condotta terapeutica da adottare.

BIBLIOGRAFIA

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* (26) 2016 DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
2. Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, Gilbert J, Harrison B, Johnson SJ, Giles TE, Moss L, Lewington V, Newbold K, Taylor J, Thakker RV, Watkinson J, Williams GR; British Thyroid Association. [Guidelines for the management of thyroid cancer](#). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 Jul;81 Suppl 1:1-122.
3. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Orlandi F, Palombini L, Papini E, Zini M, Pontecorvi A, Vitti P. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest*. 2014 Jun;37(6):593-9. doi: 10.1007/s40618-014-0062-0. Epub 2014 May 1. PMID: 24789536.
4. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA et al., American Thyroid Association Statement on Preoperative Imaging for Thyroid Cancer Surgery. *Thyroid* 2015; 25:3-13
5. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: long-term follow-up study of 1,088 cases. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, Nagahama M, Kitagawa W, Shibuya H, Ohkuwa K, Uruno T, Suzuki A, Magoshi S, Akaishi J, Masaki C, Kawano M, Suganuma N, Rino Y, Masuda M, Kameyama K, Takami H, Ito K 2014 *World J Surg* 38:68-79

6. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. Adam MA, Pura J, Gu L, Dinan MA, Tyler DS, Reed SD, Scheri R, Roman SA, Sosa JA 2014 *Ann Surg* 260:601-605.
7. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg.* 2010.
8. Glockzin G, Hornung M, Kienle K et al. Completion thyroidectomy: effect of timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with differentiated thyroid cancer. 2012 *World J Surg* 36:1168–1173.
9. Hartl DM, Mamelle E, Borget I, Leboulleux S, Mirghani H, Schlumberger M. Influence of prophylactic neck dissection on rate of retreatment for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2013;37:1951-8.
10. Viola D, Materazzi G, Valerio L, Molinaro E, Agate L, Faviana P, Seccia V, Sensi E, Romei C, Piaggi P, Torregrossa L, Sellari-Franceschini S, Basolo F, Vitti P, Elisei R, Miccoli P. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:1316-24.
11. Qu N, Zhang L, Ji QH, Chen JY, Zhu YX, Cao YM, Shen Q. Risk factors for central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: a meta-analysis. *World J Surg.* 2015;39:2459-70.
12. Tufano RP, Clayman G, Heller KS, Inabnet WB, Kebebew E, Shaha A, Steward DL, Tuttle RM; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task [Force Management of recurrent/persistent nodal disease in patients with differentiated thyroid cancer: a critical review of the risks and benefits of surgical intervention versus active surveillance.](#) *Thyroid.* 2015 Jan;25(1):15-27
13. Collini P, Sampietro G, Pilotti S 2004 Extensive vascular invasion is a marker of risk of relapse in encapsulated non-Hürthle cell follicular carcinoma of the thyroid gland: a clinicopathological study of 18 consecutive cases from a single institution with a 11-year median follow-up. *Histopathology* 44:35–39.
14. TNM Classification of malignant tumours (eight Edition). J.D. Brierley, M.K. Gospodarowicz, C. Wittekind eds. Wiley Blackwell, Oxford, 2017.
15. Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A 2010 Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 20:1341–1349.

16. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M 2005 Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5723–5729.
17. Lango M, Flieder D, Arrangoiz R, Veloski C, Yu JQ, Li T, Burtness B, Mehra R, Galloway T, Ridge JA 2013 Extranodal extension of metastatic papillary thyroid carcinoma: correlation with biochemical endpoints, nodal persistence, and systemic disease progression. *Thyroid* 23:1099–1105
18. Ganly I, Ibrahimasic T, Rivera M et al. Prognostic implication of papillary thyroid carcinoma with tall cell features. *Mod Pathol* 2012; 25:144A
19. Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, Lynch K, Dias-Santagata D, Faquin WC, Sadow PM 2014 Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile. *Thyroid* 24:958–965.
20. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, Lloyd RV, LiVolsi VA, Papotti M, Sobrinho-Simoes M, Bussolati G, Rosai J 2007 Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 31:1256–1264
21. Nikiforov YE, Erickson LA, Nikiforova MN, Caudill CM, Lloyd RV 2001 Solid variant of papillary thyroid carcinoma: incidence, clinical-pathologic characteristics, molecular analysis, and biologic behavior. *Am J Surg Pathol* 25:1478–1484
22. Lamartina L, Durante C et al. Low risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1748–1761, 2015.
23. Schwartz C, Bonnetain F et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 97:1526–1535, 2012.
24. Ruel E, Thomas S et al. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 100:1529–1536, 2015.
25. Molinaro E, Giani C, et al. 2013 Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity ¹³¹I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 98:2693–2700
26. Radiation Safety in the Treatment of Patients with Thyroid Diseases by Radioiodine ¹³¹I: Practice Recommendations of the American Thyroid Association. *THYROID* Volume 21, Number 4, 2011

————— *ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO* —————
DEI TUMORI DELLA TIROIDE

**ATTUALI EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE E NOVITÀ
CLASSIFICATIVE: EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI DELLA TIROIDE**

A. Santonati, D. Bosco, A. Spada

UOSD Endocrinologia

Az. Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

The International Agency of Research on Cancer (IARC) nel 2018 ha registrato, nel mondo, 567.233 nuovi casi di tumore della tiroide (tasso d'incidenza 7,4/100.000). I dati pubblicati dall'IARC mostrano un tasso di incidenza del 3,4/100.000 nell'uomo (130.889 nuovi casi) e di 11,5/100.000 nella donna (436.344 nuovi casi) evidenziando un'incidenza nel sesso femminile circa 4 volte più alta rispetto al sesso maschile. È raro prima dei 15 anni di età (0,39%) e presenta un'incidenza massima tra 45-50 anni. Un'ampia variabilità nei tassi d'incidenza si osserva nei diversi continenti con un massimo in Asia (59,8%) e un minimo in Oceania (0,9%) (Tab.1)

ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE

| | Numero di casi per continente | Impatto sulla percentuale mondiale |
|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------|
| Asia | 337.257 | 59,8% |
| Europa | 78.367 | 13,9% |
| Nord america | 70.526 | 12,5% |
| America Latina e centrale | 54.684 | 9,7% |
| Africa | 18.264 | 3,2% |
| Oceania | 4.951 | 0,9% |

Tab. 1 - Tasso di incidenza nei continenti.

Fonte GLOBOCAN 2018

Nell'ultima decade si è registrato un incremento del tasso di incidenza di circa il 4%. La spiegazione di tale incremento si pensa sia da attribuire all'intensificarsi dei programmi di screening e all'impiego di strumenti diagnostici più sensibili che consentono di identificare tumori di piccole dimensioni.

Nel 2018 la mortalità per tumore della tiroide è stata di 41.071 decessi (15.557 uomini e 25.514 donne). Nonostante le donne abbiano un tasso di incidenza di tumore della tiroide superiore agli uomini il tasso di mortalità è simile (0,40% negli uomini Vs 0,67% nelle donne). Questo suggerirebbe che negli uomini la prognosi sia peggiore rispetto a quella delle donne. La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di tumore della tiroide è del 98%.

La sopravvivenza dipende da molti fattori che includono il tipo istologico e lo stadio della malattia. Se il tumore è localizzato solo nella tiroide la sopravvivenza a 5 anni è superiore al 99%. Se il tumore si è diffuso ai tessuti circostanti o agli organi limitrofi e/o ai linfonodi regionali la sopravvivenza è del 98%. Se la diffusione del tumore interessa organi distanti dalla regione del collo la sopravvivenza a 5 anni scende al 56%.

Dati epidemiologici in Italia.

Nel territorio italiano, nel 2018, si è calcolata un'incidenza di 10.931 nuovi casi e si conferma anche in Italia una differenza di

genere. Nelle donne il tumore alla tiroide occupa il terzo posto tra le neoplasie più frequenti dopo quelle alla mammella e al colon-retto. Al contrario nell'uomo non entra nelle prime 10 sedi di tumore. Nelle donne il rischio di tumore della tiroide si osserva nella fascia di età giovanile (0-49 anni) e presenta un trend progressivamente decrescente con l'aumentare dell'età.

Secondo i dati statistici AIRTUM l'incidenza negli ultimi 5 anni risulta stabile nel sesso maschile e in aumento in quello femminile con una percentuale di aumento di 1,4% all'anno. Il trend in crescita è giustificato dall'aumento dei carcinomi papillari; i tumori a maggiore aggressività quali il tumore midollare o i tumori anaplastici non hanno mostrato variazioni degne di significatività.

Secondo i dati AIRTUM del periodo 2010-2014, i tumori della tiroide sono rappresentati da tumori differenziati inclusi i carcinomi papillari per l'82% (79% negli uomini e 84% nelle donne), follicolari per il 7% (9% negli uomini e 6% nelle donne), da tumori midollari per il 3% (4% negli uomini e 2% nelle donne), e da tumori anaplastici per l'1% (2% negli uomini e 1% nelle donne).

Relativamente alla distribuzione nazionale si registra una maggiore incidenza nelle regioni del Centro Italia rispetto a quelle del Nord e del Sud (Tab.2).

| Regioni | Numero di casi per continente | Impatto sulla percentuale mondiale |
|-------------|-------------------------------|------------------------------------|
| | Uomo | Donna |
| Nord | 9,6 | 26,0 |
| Centro | 11,6 | 28,6 |
| Sud e isole | 10,2 | 27,6 |

Tab. 2 - Incidenza (per 100.000 abitanti) nelle regioni italiane

In Italia, la mortalità per tumore della tiroide è statisticamente molto bassa. I decessi sono di 1 su 1334 uomini e 1 su 1235 donne. L'andamento dei decessi in base al sesso è significativamente in diminuzione nelle donne (-1,2% per anno) e stabile negli uomini.

I dati sulla mortalità, indipendentemente dal sesso, risultano uniformemente distribuiti su tutto il territorio nazionale.

La sopravvivenza a 5 anni è del 90% negli uomini e del 95% nelle donne. Non emergono significative differenze a livello territoriale se non un tasso di sopravvivenza lievemente superiore nelle regioni Centrali di Italia.

Fattori di rischio

L'aumento dell'incidenza dei tumori della tiroide è stato attribuito alla aumentata sensibilità verso tale patologia ed al miglioramento delle procedure diagnostiche che risultano più accurate e sensibili. Tuttavia il perfezionamento delle tecnologie non può spiegare in modo sufficiente tale fenomeno. Sembra infatti che all'aumento dell'incidenza concorrano anche altri fattori di carattere genetico, ambientale, nutrizionale e la presenza di comorbidità.

Il dato genetico è confermato in letteratura dall'aumento del rischio di circa 10 volte di ammalarsi nei soggetti con storia familiare nei parenti di primo grado di tumore della tiroide.

Ambiente

Il fattore di rischio maggiormente incriminato è l'esposizione a radiazioni ionizzanti, in particolare in età infantile. L'esposizione a radiazioni incrementa il rischio di malignità dal 5% al 50% ed è consolidata l'associazione con il carcinoma papillare della tiroide. Tale conclusione è il risultato dell'osservazione di soggetti adolescenti esposti dopo l'incidente di Chernobyl e della popolazione di Hiroshima e Nagasaki dopo il bombardamento atomico. L'intervallo di tempo tra l'esposizione e la comparsa di un tumore alla tiroide è di circa 15-19 anni e si protrae fino a 40 anni dopo l'esposizione. Anche una prolungata esposizione a radiazioni per radioterapia o radiodiagnostica eccessiva costituisce un fattore di rischio significativo per il tumore alla tiroide. Il meccanismo è ancora poco chiaro ma verosimilmente va ricercato nel riarrangiamento

genetico. Alcuni studi evidenziano una responsabilità anche da parte della radioattività naturale particolarmente presente in alcune aree geotermiche e vulcaniche. Questo spiegherebbe anche la differente distribuzione della patologia tumorale della tiroide nel territorio italiano. In particolare si è registrato un alto rischio di tumori differenziati della tiroide nelle Hawaii, Polinesia Francese, Islanda, Scozia e Sicilia. Si ritiene che gas, ceneri e lava delle aree vulcaniche contengano agenti cancerogeni e composti tossici (metalli pesanti) che, associati a un terreno genetico predisposto, possono aumentare il rischio di incidenza di tumori differenziati della tiroide. La diffusione di elementi cancerogeni e di metalli pesanti (cromo, nichel, manganese, zinco, piombo, ferro) nel suolo e la contaminazione dell'aria e dell'acqua da parte dei gas vulcanici (CO₂, zolfo, cloro) possono causare un inquinamento dei prodotti agricoli alla base della catena alimentare degli animali, uomini compresi.

Da non trascurare alcune sostanze chimiche che possono agire da interferenti endocrini: isolanti termici, pesticidi, repellenti. Tali sostanze sono spesso non degradabili e, accumulandosi nell'ambiente, raggiungono l'uomo attraverso la catena alimentare. L'effetto cancerogeno si esprime attraverso l'attivazione di oncogeni che inducono la proliferazione cellulare.

Alimentazione

Dati sull'associazione tra consumo di alcolici e prevalenza di tumori differenziati della tiroide non sono concordi mostrando addirittura, alcuni studi, un rischio più basso nei soggetti che consumano più di 15 g di alcool al giorno se confrontati con coloro che ne consumano 0,1-4,9 g/die. Ulteriori analisi hanno evidenziato che il rischio sarebbe superiore nei consumatori di birra e superalcolici rispetto ai consumatori di vino. Il meccanismo che sostiene questa associazione tra tumori differenziati ed alcool è del tutto sconosciuto.

Tra le associazioni di prevalenza avanzate ci sarebbe anche quella tra tumori differenziati e macronutrienti (carboidrati e proteine),

in particolare nelle donne. Sembra invece giocare un ruolo neutro il consumo di lipidi e fibre. Il meccanismo che sostiene l'associazione tumore e carboidrati è da ricercare nell'insulino-resistenza mentre l'associazione tumore e proteine è da attribuire al contenuto di nitrosamine. L'introduzione della profilassi iodica nelle regioni con carenza di iodio ha visto ridurre il tasso di incidenza dei tumori follicolari della tiroide ma contemporaneamente un aumento del tasso di incidenza di quelli papillari. Si ritiene che la stimolazione cronica da parte del TSH, indotta dai bassi valori delle frazioni libere degli ormoni tiroidei da carenza di iodio, provochi ipertrofia e iperplasia delle cellule follicolari. Questo fenomeno costituirebbe lo stimolo all'inizio del tumore. L'aumentata incidenza di tumori papillari nelle regioni con aumentato intake di iodio, è stata da parte di alcuni lavori associata a mutazioni BRAF. Tuttavia gli attuali dati a disposizione sono ancora discordanti.

I fattori di rischio per il tumore anaplastico sono sconosciuti. È un tumore molto raro che può insorgere come evoluzione di un tumore differenziato oppure de novo. La diagnosi è quasi sempre tardiva, può manifestarsi come localmente invasivo o già con metastasi a distanza e la sopravvivenza alla diagnosi è di circa 5 mesi.

BIBLIOGRAFIA

- International Agency of Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr>
- I numeri del cancro in Italia 2018. <https://www.aiom.it>
- AIOM. Linee guida tumore della tiroide 2017. <https://www.aiom.it>
- Roman B. R, Morris L. G., and Davies L. The Thyroid Cancer Epidemic, 2017. Perspective. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017 October ; 24(5): 332–336.
- La Vecchia C et al. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. Int. J. Cancer. 2015; 136: 2187–2195.
- Nettore I. C, Colao A and Macchia P. E. Nutritional and Environmental Factors in Thyroid Carcinogenesis. Int. J. Environ. Res. Public Health 2018; 15: 1735.
- Seib C. D., Sosa j. A. Evolving Understanding of Epidemiology of Thyroid Cancer. Endocrinol Metab Clin N Am. 2018
- Tang et al. Racial disparities of differentiated thyroid carcinoma: clinical behavior, treatments, and long-term outcomes. World Journal of Surgical Oncology. 2018; 16:45

**ATTUALI EVIDENZE EPIDEMIOLOGICHE E NOVITÀ
CLASSIFICATIVE: CLASSIFICAZIONE DEI TUMORI TIROIDEI**

A. Santonati, D. Bosco, A. Spada

UOSD Endocrinologia

Az. Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

1. CLASSIFICAZIONE ANATOMOPATOLOGICA

Il primo sistema classificativo dei carcinomi tiroidei è certamente quello anatomo-patologico, perché la determinazione dell'istotipo è il fattore prognostico che maggiormente correla con la sopravvivenza, consente immediatamente di identificare la gravità di malattia e fare considerazioni prognostiche. Il tasso di sopravvivenza a 20 anni è circa pari al 98-99% per i carcinomi papillari e 80-90% per i carcinomi follicolari (insieme costituiscono il 90% dei carcinomi tiroidei, con rapporto papillare/follicolare pari a circa 10/1). In generale, trascorsi 5 anni liberi da malattia dalla diagnosi di carcinoma tiroideo, considerando tutti gli istotipi, la probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni è del 95% per i maschi e del 99% per le femmine.

Classificazione anatomico-patologica dei carcinomi della tiroide:

a. NIFTP

b. Ben differenziati

- Papillare
 - o Variante classica
 - o Variante follicolare
 - o Varianti aggressive: hobnail, tall cells, solid, columnar cells, diffuse sclerosing
- Follicolare
 - o Minimamente invasivo
 - o Fortemente invasivo

c. Poco differenziati

- Oncocitico (a cellule di Hurtle)
- Scarsamente differenziato (insulare)
- Anaplastico
- Midollare
- Linfoma tiroideo
- Sarcoma tiroideo
- Metastasi

Fattori istopatologici che influenzano sulla prognosi tumorale:

- Invasione capsulare
- Invasione vascolare (\pm 4 vasi)
- Minima invasione muscolare
- Invasione extratiroidea: tessuto sottocutaneo, laringe, trachea, esofago, nervo ricorrente, fascia pre-vertebrale, muscoli del collo, grossi vasi
- Analisi immunoistochimica e molecolare, se eseguita

Impegno linfonodale

- Numero totale
- Numero dei LN metastatici
- Dimensioni della maggiore area metastatica intra-linfonodale (≤ 2 mm): micro-macro-metastasi
- Invasione extra-linfonodale

NIFTP è una nuova definizione per un particolare tipo di tumore della tiroide. L'acronimo sta a indicare "Non Invasive Follicular Thyroid neoplasia with Papillary-like nuclear features", per indicare tumori capsulati, non invasivi, costituiti da cellule follicolari ben differenziate, con architettura follicolare ma con alcune atipie nucleari tipiche del carcinoma papillare. Vanno considerati come tumori con comportamento tendenzialmente benigno, almeno fino al rinvenimento di malignità, quali trasformazioni cellulari, invasione vascolare, ripetizioni linfonodali, durante il follow up.

La diagnosi di NIFT è solo istologica, quindi non determinabile con esame citologico mediante FNA, che spesso corrisponde ad un TIR3 o ad una diagnosi di carcinoma papillifero variante follicolare.

Il NIFTP, inoltre, presenta le alterazioni molecolari (mutazioni RAS, riarrangiamenti PPARgamma) tipiche delle lesioni follicolari e non esprime BRAF V600E. Questa nuova entità anatomo-patologica dovrebbe indurre ad un comportamento meno aggressivo nel trattamento chirurgico, anche se mancano ancora studi prospettici che permettano di definire con certezza il corretto follow up per i pazienti con NIFTP.

Questa attenzione dell'anatomopatologo prima ai caratteri di invasività di una lesione, poi alle caratteristiche nucleari, per determinare il grado di malignità di un tumore tiroideo, ha proposto dei criteri classificativi diversi.

Tenendo conto dell'aggressività, è possibile distinguere le neoplasie tiroidee, in tumori a:

- **comportamento maligno** (a crescita invasiva):
 - *Carcinoma papillifero classico,*
 - *Carcinoma papillifero con struttura prevalentemente follicolare,*
 - *Carcinoma papillifero con struttura esclusivamente follicolare ma invasivo,*
 - *Carcinoma Follicolare.*
- **comportamento benigno** (senza invasione):
 - *Carcinoma papillifero con struttura esclusivamente follicolare ma capsulato,*
 - *adenoma follicolare*
- **tumori a potenziale maligno incerto (UMP) capsulati ma con possibile invasione (capsulare o vascolare), con architettura follicolare, a prescindere dalla presenza di caratteristiche nucleari tipiche del carcinoma papillare della tiroide.**

Tra i carcinomi papilliferi con struttura esclusivamente follicolare, ma capsulati (tumori a comportamento generalmente benigno), è possibile ulteriormente distinguere, in base alla presenza di invasione capsulare, le seguenti forme:

- **NIFTP:** in caso di non invasione
 - **WDT-UMP** (Well Differentiated Tumor of Uncertain Malignant Potential): in caso di invasione dubbia. Sono tumori con cellule follicolari ben differenziate, ma con atipie nucleari tipiche del carcinoma papillifero
 - **PTCVF** (variante follicolare del carcinoma papillare della tiroide: in caso di invasione capsulare o vascolare
- Tra le lesioni follicolari (adenomi/carcinomi follicolari), è possibile ulteriormente distinguere le seguenti forme:
- **Adenoma Follicolare:** in caso di non invasione
 - **FT-UMP** (Follicular Tumor of Uncertain Malignant Potential): adenomi o carcinomi follicolari con dubbia invasione
 - **Carcinoma Follicolare:** in caso di invasione capsulare o vascolare

2. CLASSIFICAZIONE AJCC/TNM

Se la classificazione anatomopatologica permette la differenziazione fra tumori tiroidei ben differenziati, con prognosi generalmente favorevole, da altri gravati da prognosi peggiori, anche per i tumori della tiroide è stata applicata la classificazione TNM che consente di valutare la mortalità del singolo tumore, applicato al singolo paziente.

Partendo dai concetti di mortalità per malattia e recidiva di malattia che, pur essendo tra loro connessi, rappresentano due entità diverse e distinte, il TNM è il sistema che valuta la mortalità di un tumore o, meglio, che cerca di predire la possibilità che un paziente affetto da un tumore possa morire a causa di questo. Il rischio di recidiva, invece, può variare nel tempo e va rivalutata in modo seriale.

L'American Joint Committee on Cancer (AJCC) ha pubblicato nell'ottobre 2016 l'ottava edizione del sistema di stadiazione TNM per i carcinomi tiroidei differenziati, scarsamente differenziati, a cellule di Hürtle e anaplastici. Viene così sostituita la precedente versione in uso dal 2009, con piena applicazione operativa nella pratica clinica a partire dal 1 gennaio 2018.

Andiamo a valutare nel dettaglio il nuovo sistema di classificazione AJCC/TNM VIII edizione.

Il primo parametro che si prende in considerazione sono le dimensioni della massa tumorale: **T**

T1

T1a tumore < 1cm

T1b 1cm < tumore < 2 cm, limitato alla tiroide

T2

2cm < tumore < 4 cm, limitato alla tiroide

T3

T3a tumore > 4 cm, limitato alla tiroide

T3b tumore di qualsiasi dimensione, con grossolana invasione dei soli muscoli

T4

T4a tumore di qualsiasi dimensione, con invasione tessuti molli, laringe, trachea, esofago, nervo ricorrente

T4b tumore di qualsiasi dimensioni, con invasione fascia prevertebrale, carotide, vasi mediastinici

Rispetto alla precedente classificazione TNM, il termine “limitato alla tiroide” include anche la minima estensione nel connettivo peritiroideo e la microscopica infiltrazione dei muscoli peritiroidei. La minima estensione extratiroidea (ovvero la minima estensione attraverso la capsula visibile solo all’esame istologico) non viene più considerata come pT3, e non influenza né il T né lo stadio.

È stata quindi suddivisa la categoria T3 in T3a e T3b. Pertanto, la mini-invasione del tessuto adiposo o dei muscoli, nervi o vasi non fa più parte della categoria T3b. La macroscopica invasione extratiroidea individuata con l’ecografia o durante l’intervento può rientrare nel T3b (muscoli peritiroidei), nel T4a (laringe, trachea, muscoli del collo, esofago, ricorrente), nel T4b (fascia prevertebrale, carotide, vasi mediastinici).

Il secondo parametro riguarda il coinvolgimento linfonodale: **N**

Nx Linfonodi locoregionali non valutati

N0 Non evidenza di metastasi linfonodali

N0a Uno o più linfonodi confermati negativi alla citologia/istologia

N0b Non evidenza radiologica o clinica di linfonodi metastatici

N1 Presenza di metastasi linfonodali

N1a Metastasi al livello VI o VII

N1b Metastasi ai linfonodi laterali del collo o ai linfonodi retrofaringei

Il terzo parametro riguarda le eventuali metastasi a distanza: **M**

M0 Assenza di metastasi a distanza

M1 Presenza di metastasi a distanza

Per la definizione N e M devono essere considerati tutti i dati pre, intra- e post-operatori fino ai primi 4 mesi dalla tiroidectomia: non serve più la conferma cito-istologica, ma basta la negatività radiologica, clinica preoperatoria e clinica intraoperatoria. Rispetto alla classificazione precedente, le metastasi linfonodali del VII livello sono state inserite nella categoria N1a.

La seguente tabella 1 raggruppa gli stadi in funzione della nuova classificazione AJCC/TNM

| Età alla diagnosi | T | N | M | Stadio | sopravvivenza a 10 anni tumore-specifica |
|-------------------|-------------|-------------|----|--------|--|
| <55 | Qualsiasi T | Qualsiasi N | M0 | I | 98-100% |
| | Qualsiasi T | Qualsiasi N | M1 | II | 85-95% |
| >55 | T1-T2 | N0-Nx | M0 | I | 98-100% |
| | T1-T2 | N1 | M0 | II | 85-95% |
| | T3a-T3b | Qualsiasi N | M0 | II | 85-95% |
| | T4a | Qualsiasi N | M0 | III | 60-70% |
| | T4b | Qualsiasi N | M0 | IVA | <50% |
| | Qualsiasi T | Qualsiasi N | M1 | IVB | <50% |

Tab. 1

Da notare come sia stato modificato il limite d'età che determina il passaggio agli stadi III e IV: non più 45 anni, bensì 55; è stato inoltre eliminato il criterio del coinvolgimento linfonodale per il passaggio allo stadio tre. È stato eliminato lo stadio IVC per i carcinomi differenziati.

Per il carcinoma anaplastico:

- per definire T viene utilizzata la stessa classificazione dei carcinomi differenziati;
- la malattia intra-tiroidea definisce lo stadio IVA, l'evidente estensione extra-ghiandolare e/o le metastasi linfonodali lo stadio IVB e le metastasi a distanza lo stadio IVC.

L'effetto dei cambiamenti introdotti nella nuova classificazione TNM sarà quello di riclassificare un elevato numero di pazienti affetti da carcinoma differenziato tiroideo ad uno stadio di rischio di mortalità più basso. In modo particolare, la suddivisione in due soli stadi per i pazienti con età inferiore ai 55 anni, mette insieme pazienti con situazioni cliniche molto diverse, dal microcarcinoma a carcinomi più voluminosi, più o meno estesi nei tessuti extra-tiroidei, con o senza diffusione linfonodale. Questo naturalmente andrà a riflettersi

ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE

sulle strategie terapeutiche adottate per questi pazienti, in termini di indicazione all'estensione della chirurgia, all'indicazione alla terapia eradicante con I-131, ai livelli di soppressione del TSH durante terapia ormonale sostitutiva. Al fine di non trasformare questo nuovo inquadramento clinico dei pazienti, decisamente più rassicurante, nel rischio di sottovalutare il problema, è opportuno considerare che, se è vero che un numero sempre maggiore di pazienti confluirà nello stadio I, con prognosi migliore, è altrettanto vero che è stata abbassata la sopravvivenza degli stadi II (85-95% vs 95-99% sotto i 45 anni e 97-100% sopra i 45 anni), III (60-70% vs 88-95%) e IV (< 50% vs 50-75%), innalzando quindi i livelli di attenzione per il follow up. Per quanto riguarda poi i limiti d'età, il cut-off rigido di 55 anni, andrebbe in realtà inteso come un progressivo incremento della mortalità in relazione con l'età del paziente già a partire dai 35 anni.

Il sistema TNM, come già detto, non misura il rischio di recidiva di malattia, che è invece oggetto di studio del sistema di classificazione dell'American Thyroid Association (ATA), anche se alcuni parametri di valutazione sono comuni.

| Classi di rischio ATA | |
|------------------------------|---|
| Basso | PTC con tutti i seguenti requisiti: <ul style="list-style-type: none"> • N0; o N1 (N0 clinico) con ≤ 5 micro-metastasi (< 2 mm diametro massimo) • resezione completa del tumore primitivo • assenza di invasione delle strutture loco-regionali • assenza di istologia aggressiva • in caso di terapia con radio-iodio (RAI), non captazioni al di fuori della loggia tiroidea alla WBS • non invasione vascolare PTC variante follicolare incapsulato intra-tiroideo FTC intra-tiroideo e ben differenziato con invasione capsulare ma invasione vascolare assente o minima (< 4 foci) microPTC intra-tiroideo, mono- o pluri-focale (anche BRAF mutato) |
| Intermedio | Invasione microscopica dei tessuti molli peri-tiroidei Captazione cervicale alla WBS post RAI Istologia aggressiva PTC con invasione vascolare N1 clinico o > 5 linfonodi patologici con diametro massimo < 3 cm PTC intra-tiroideo 1-4 cm se BRAF mutato microPTC multi-focale con estensione extra-tiroidea e BRAF mutato |
| Elevato | Invasione macroscopica dei tessuti molli peri-tiroidei Resezione chirurgica incompleta MTS a distanza (M1) Livelli sierici di Tg suggestivi di MTS a distanza |

Tab. 2 - PTC: carcinoma papillare tiroideo - FTC: carcinoma follicolare tiroideo

Uno studio effettuato al Memorial Sloan Kettering Cancer Center ha cercato di verificare se la classificazione ATA possa essere utilizzata per una più precisa definizione del rischio di mortalità stimato con il sistema TNM nei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide con età inferiore ai 55 anni, la categoria con maggior rischio di sottostima. Si tratta di uno studio retrospettivo che ha valutato 4881 pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide di età inferiore ai 55 anni. I pazienti sono stati classificati sia secondo la nuova classificazione AJCC/TNM, sia secondo le classi di rischio ATA. L'end-point finale è stata la sopravvivenza libera da malattia, stratificata in base a stadio TNM, classe di rischio ATA e gruppo di età. I risultati dello studio dimostrano che sia la stadiazione TNM VIII edizione, che le classi di rischio ATA possono stimare in maniera adeguata la sopravvivenza libera da malattia. L'integrazione tra i due sistemi classificativi permette una stima del rischio molto più definita e personalizzata: si ricavano sei categorie, ciascuna con una propria sopravvivenza.

| Stadio TNM | Rischio ATA | <45 anni | 45-55 anni |
|------------|-------------|----------|------------|
| I | Basso | 100% | |
| I | Intermedio | 98% | |
| I | Alto | 95% | 89% |
| II | Alto | 78% | 61% |

Nei pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato con età inferiore ai 55 anni, la valutazione più accurata del rischio di mortalità si ottiene integrando stadiazione TNM, classi di rischio ATA ed età. La stadiazione TNM, che raggruppa questi pazienti in due sole categorie, rischia davvero di essere grossolana e di sottostimare alcuni di questi pazienti: l'applicazione delle classi di rischio ATA consente di migliorare la precisione della definizione del rischio. A tal fine, bisogna comunque considerare che la valutazione prognostica delle classi di rischio ATA è un sistema dinamico, che va continuamente riaggiornato, durante il follow up, attraverso gli esami diagnostici e clinici.

BIBLIOGRAFIA

- Attanasio R., et al: manuale per la valutazione e l'inquadramento delle patologie della tiroide. AME 2011
- Nikiforov YE, et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol.* 2016 Aug 1;2(8):1023-9. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.0386.
- Tallini G, et al. The History of the Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017 Jan 1;102(1):15-22. doi: 10.1210/jc.2016-2976.
- Xu B, et al. Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features: Historical Context, Diagnosis, and Future Challenges. *Endocr Pathol.* 2017 Jun;28(2):128-138. doi: 10.1007/s12022-017-9478-3.
- Bongiovanni M, Giovanella L, Romanelli F, Trimboli P. Cytological diagnoses associated with non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features, (NIFTP) according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 2018, DOI: 10.1089/thy.2018.0394.
- Ghaznavi SA, et al. Using the American Thyroid Association risk-stratification system to refine and individualize the AJCC VIII edition disease-specific survival estimates in differentiation thyroid cancer. *Thyroid* 2018;28:1293-300
- Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid* 2017, 27: 751-6.

**LA DIAGNOSI
IL RUOLO DEL RADIOLOGO: L'ECOGRAFIA
E. Santini**

*Responsabile U.O.S.D. presso il Dipartimento di Servizi Diagnostici e Medicina
Trasfusionale. Azienda Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma*

Ecografia ed Epidemiologia

Il cancro tiroideo è la più comune neoplasia endocrina, più frequente nelle donne rispetto agli uomini con un rapporto 3:1 e quinto più comune cancro nella donna^{1,2} che, in particolare nell'istotipo papillifero (PTC), ha registrato un incremento del 300%, nelle ultime tre decadi.^{1,2}

Storicamente si riporta che la valutazione clinica di un nodulo tiroideo in una popolazione eutiroidea è compresa fra il 4% ed il 7%;^{1,3,4} peraltro i Clinici riscontrano che una percentuale molto elevata di Pazienti (68%) è portatrice di noduli tiroidei occulti.⁵

I dati¹ supportano che il notevole incremento nella diagnosi dei noduli tiroidei, quindi anche del cancro tiroideo, sia sostenuto da un reale incremento di incidenza, verosimilmente sostenuto da

esposizione ambientali, ma soprattutto da un maggior uso dei mezzi di diagnostica per immagini anche per ragioni indipendenti dalla patologia tiroidea

(i cosiddetti incidentalomi).^{6,7}

In particolare l'ecografia è responsabile del 65% di tali rilievi,⁷ seguita dalla TC ed RM nel 15% dei casi;⁸ da esami ecodoppler carotidei nel 9%⁹ mentre nel 1-2% dei casi il rilievo avviene con la PET.^{1,10}

Il cancro tiroideo incide fra l'1.6% ed il 12.5% dei noduli tiroidei rinvenuti accidentalmente attraverso la diagnostica per immagini;^{2,12} tale percentuale può arrivare fino al 55% se nella PET emerge un focale uptake del reperto nodulare.^{1,10}

Tali dati sottostimano, peraltro, la reale incidenza di questa patologia che può essere clinicamente occulta; studi autoptici hanno infatti documentato PTC occulti in più del 35% degli adulti sopra i 60 anni.¹² L'incremento nella diagnosi di noduli tiroidei determina un aumento di esami citologici con ago sottile sotto guida ecografica (FNAC) necessari per una tipizzazione ed una eventuale programmazione chirurgica. Peraltro il risultato degli esami citologici depone molto frequentemente per la presenza di patologie benigne.¹³

Ecografia e rischio di malignità

L'ecografia rappresenta l'indagine di primo approccio nella valutazione della tiroide per le sue caratteristiche di esame non invasivo e quindi ripetibile nel tempo, largamente diffuso ed a costo contenuto. Tale indagine può consentire una iniziale stratificazione del rischio di malignità del nodulo tiroideo e porre indicazione ad una FNAC.

Alcuni reperti ecografici come l'aspetto cistico o spongiforme del nodulo tiroideo orientano quasi certamente per una benignità mentre altri reperti come la natura solida, l'ipoecogenicità, i margini irregolari e le microcalcificazioni, possono suggerire l'opportunità di una valutazione citologica.

Il principale limite della metodica è rappresentato da un basso livello di riproducibilità dovuta alla diversa esperienza degli operatori

e diversa performance delle apparecchiature utilizzate. Al fine di standardizzare i reperti degli esami ecografici negli ultimi anni sono state pubblicate delle consensus per definire minimi ma comuni requisiti tecnologici ed una corretta terminologia.

Diverse società scientifiche e gruppi professionali^{14,15,16} hanno identificato criteri sostanzialmente simili, ma non identici, di rischio di malignità del nodulo tiroideo attraverso l'insieme dei reperti di semeiotica ecografica dando anche raccomandazioni in merito alla FNAC.

La Tabella 1 riporta i principali sistemi standardizzati di stratificazione ecografica di noduli tiroidei proposti o approvati da linee guida pratiche per rischio basato su FNAC.

Tab. 1 - Sistemi standardizzati di stratificazione ecografica di noduli tiroidei proposti o approvati da linee guida pratiche per rischio basato su FNAC (C. Durante et al., in "TheDiagnosis and Management of Thyroid Nodules: A Review" JAMA.2018;319(9):914-924. (modificata).

| AACE, ACE, and AME 2016 | ATA, 2015 | EU-TIRADS, 2017 | ACR TIRADS, 2017 |
|--|--|---|--|
| Rischio basso | Rischio basso | Rischio basso | Rischio basso |
| Rischio di malignità, 1% -FNAC>20mm [a].(noduli selezionati) | -Rischio di malignità, 1% -FNAC non indicata | (EU_TIADS 2) -rischio di malignità = 0% -FNAC non indicata | (TR1) Rischio di malignità < 2% FNAC non indicata |
| Semeiotica ecografica -cisti (componente fluida >80%) -noduli prevalentemente cistici con foci iperriflettenti in assenza di reperti ecografici di sospetto -noduli spongiformi isoecogeni al circostante parenchima o confluenti o con alone regolare | sospetto molto basso Rischio di malignità, < 3% FNAB => 20 mm o osservazione Semeiotica ecografica -noduli spongiformi/ parzialmente cistici senza alcun aspetto ecografico suggestivi di rischio basso-intermedio o alto sospetto basso -rischio di malignità, 5%-10% FNAC= > 15 mm Semeiotica ecografica -nodulo isoecogeno/ iperecogeno parzialmente cistico con componente solida eccentrica senza microcalcificazioni, margini irregolari, estensione extratiroidea, crescita prevalentemente verticale | Semeiotica ecografica -cisti anecogene -noduli interamente spongiformi basso rischio (EU-TIRADS 3) -rischio di malignità, 2%-4% -FNAB > 20 mm Semeiotica ecografica -forma ovale, margini regolari, isoecogeno o iperecogeno senza alcun reperto di alto rischio | Semeiotica ecografica -noduli spongiformi -cisti pure Definizione di Non sospetto (TIR2) Rischio di malignità, 2% FNAC non indicata Semeiotica ecografica -noduli misti solido/liquidi -non senza calcificazioni con margini lisci e forma ovale sospetto medio (TIR 3) Rischio di malignità, 5% FNAB =>25 mm Semeiotica ecografica -nodulo isoecogeno o ipoecogeno - nodulo cistico senza calcificazioni con margine liscio e forma ovale |

ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE

| AACE, ACE, and AME 2016 | ATA, 2015 | EU-TIRADS, 2017 | ACR TIRADS, 2017 |
|--|--|---|---|
| Rischio intermedio o moderato | Rischio intermedio o moderato | Rischio intermedio o moderato | Rischio intermedio o moderato |
| <p>Rischio di malignità 5%-15% FNAB > 20 mm</p> <p>Semeiotica ecografica -noduli isoecogeni o lievemente ipoecogeni con forma da ovale a tonda -può essere presente vascolarizzazione intranodulare. -elevata durezza all'elastografia -macrocalcificazioni o calcificazioni periferiche continue – spot iperecogeni indeterminati</p> | <p>Rischio di malignità 10%-20% FNAC=> 10 mm</p> <p>Semeiotica ecografica Nodulo solido ipoecogeno Con margini lisci, senza microcalcificazioni estensione extratiroidea o crescita prevalentemente verticale</p> | <p>(EU-TIRADS 4) Rischio di malignità 6%-17% FNAC> 15 mm</p> <p>Semeiotica ecografica -forma ovale -margini lisci -echi di media intensità -assenza di reperti di alto rischio</p> | <p>(TR4) Rischio di malignità 5%-20%, FNAC<15 mm</p> <p>Semeiotica ecografica -nodulo solido ipoecogeno, non calcificato -forma ovale -margini o lisci , regolari o lobulati -struttura solida isoecogena o mista, non orientamento "tallerthan wide" -non margini lobulati o irregolari o microcalcificazioni</p> |
| Rischio alto | Rischio alto | Rischio alto | Rischio alto |
| <p>Rischio di malignità 55%-90% [b] FNAC:10mm(5mm, selettivamente) [c]</p> <p>Semeiotica ecografica Noduli con >=1 dei seguenti reperti: -marcata ipoecogenicità -margini spiculati o lobulati -microcalcificazioni -forma tallerthan wide -diffusione extratiroidea -crescita patologica -adeonopatie patologiche</p> | <p>Rischio di malignità >70%-90% FNAC≥10mm</p> <p>Semeiotica ecografica Modulo solido ipoecogeno o con componente solida ipoecogena o nodulo parzialmente cistico con >01 dei seguenti reperti: -margini irregolari (infiltrativi o microlobulati) -microcalcificazioni -forma tallerthan wide -calcificazioni periferiche con quota di tessuto all'esterno -estensione extratiroidea</p> | <p>(EU-TIRADS5) Rischio di malignità 26%-87% FNAC>= 10 mm</p> <p>Semeiotica ecografica Noduli con >= dei seguenti reperti: -forma non ovale -margini irregolari -microcalcificazioni -marcata ipoecogenicità</p> | <p>(TR5) Rischio di malignità >=20% FNAC: 10 mm</p> <p>Semeiotica ecografica Noduli solidi ipoecogeni con ciascuno dei seguenti reperti: -orientamento tallerthan wide -estensione extratiroidea -foci ecogeni puntiformi -noduli solidi isoecogeni con: -margini irregolari o lobulati -e o calcificazione periferica ad anello o foci ecogeni puntiformi.</p> |

Legenda

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; **ACE:** American College of Endocrinology; **AME:** associazione medici endocrinologi; **ATA:** American Thyroid Association;

EU-TIRADS: European Thyroid Association Thyroid Imaging, Reporting and Data System

ACR-TIRADS: American college radiologists Thyroid Imaging, Reporting and Data System.

[a]: nodulo in crescita, storia di alto rischio, prima di terapia chirurgica o locale

[b]: in accordo con la presenza di uno o più reperti ecografici di sospetto

[c]: una FNAC è raccomandata per noduli piccoli, a localizzazione sottocapsulare, vicino al nervo ricorrente o alla trachea; per linfonodi sospetti o diffusione extratiroidea della lesione; storia familiare di cancro tiroideo; storia di irradiazione regione testa-collo; concomitanti reperti clinici sospetti.

Ecografia e potenzialità diagnostiche

Dal punto di vista ecografico il nodulo tiroideo è definito come una lesione nel contesto della ghiandola tiroidea, distinta rispetto al circostante parenchima.

La sede della lesione, in presenza di altri elementi di semeiotica ecografica a sostegno della malignità, può assumere una relativa importanza.

Infatti è riportata in letteratura, anche di recente,¹⁷ una maggior frequenza di malignità nel polo superiore dei lobi (22.2%) rispetto al polo inferiore (4.7%) e al terzo medio (15.4%).

Il numero dei noduli non si associa ad un rischio più alto di cancro.^{18,19,20}

L'ecografia consente di stratificare la classe di rischio del nodulo tiroideo attraverso la valutazione di alcuni reperti semeiologici quali le dimensioni, la struttura, le caratteristiche dei margini, la presenza di alone ipoecogeno alla periferia, la presenza di microcalcificazioni e/o macrocalcificazioni e di foci iperecogeni.

Reperti di semeiotica ecografica

Dimensioni

Le dimensioni non costituiscono un criterio di distinzione fra noduli benigni e noduli maligni.^{13,18,19,20,21,22}

Peraltro di recente MinJi Hong et al,²³ su un totale di 2000 noduli tiroidei consecutivi ha documentato che, nei noduli ad alto sospetto di malignità, non vi era associazione con le dimensioni del nodulo ($p = 0.467$) mentre, nei noduli a sospetto intermedio o basso, c'era un trend verso un incremento della malignità all'aumentare delle dimensioni del nodulo ($p = 0.004$ e 0.002 , rispettivamente).

La percentuale di malignità dei noduli grandi ($\Rightarrow 30.0$ mm) era più alta rispetto a noduli più piccoli (<30.0 mm) nelle forme a sospetto intermedio (40.3% vs. 22.6%, rispettivamente; $p = 0.001$) ed a basso sospetto (11.3% vs. 7.0%, rispettivamente $p = 0.035$).

Emergerebbe quindi che l'impatto delle dimensioni del nodulo sul rischio di malignità differisce in accordo con il tipo istologico di tumore e/o con il pattern ecografico.

Struttura

In relazione alla struttura del nodulo è necessario valutare la sua composizione e quindi la proporzione di tessuto solido e componente fluida in base alle quali si distinguono alcune tipologie.^{24,25,26}

La Tabella 2 riporta le diverse tipologie di nodulo tiroideo in relazione alla struttura ed alla corrispondente caratteristiche ecografiche.

| STRUTTURA | CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE |
|--------------------------------------|--|
| nodulo solido | quasi interamente solido con una componente fluida < 10% |
| nodulo misto prevalentemente solido | con componente fluida > 10% ma < 50% del volume del nodulo |
| nodulo misto prevalentemente cistico | con componente fluida >50% ma < 90% |
| nodulo cistico | interamente o pressochè interamente fluido |
| nodulo spongiforme | con minuscoli spazii cistici separati da sottili setti solidi. |

Tab. 2 - *Tipologia del nodulo tiroideo e corrispondenti caratteristiche ecografiche.*

I **noduli cistici** o quasi totalmente cistici sono praticamente sempre benigni²⁷ in assenza di ispessimento parietale o componente solida e indipendentemente dalle dimensioni. (Fig. 1)

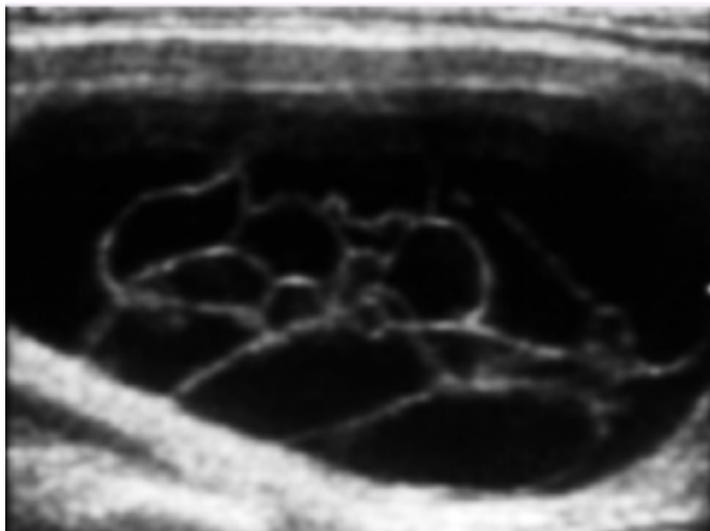


Fig. 1:
Nodulo tiroideo benigno quasi totalmente fluido con sottili sepimenti che lo suddividono in concamerazioni di ineguale grandezza.

I **noduli spongiformi** sono composti prevalentemente da piccole aree cistiche.²⁸

L'aspetto spongiforme del nodulo (anche detto a "honey-comb" or "puffpastry")²⁹ è caratterizzato solitamente da spazi microcistici adiacenti separati da sottili sepimenti ecogeni.

In letteratura emergono alcune valutazioni non del tutto sovrapponibili relativamente a tale struttura nodulare.

Moon et al., nel 2008²² definiva il nodulo come spongiforme quando la componente microcistica occupava più del 50% dell'intero volume dello stesso e tale aspetto ecostrutturale, in associazione con una ecogenicità sovrapponibile al circostante parenchima, era specifico per nodularità benigna.

Ma già nel 2009 Bonavita et al.,¹⁹ suggerivano che l'intero nodulo

dovesse avere aspetto totalmente spongiforme e non avere vascolarizzazione all'ecocolordoppler per inquadrarlo in ambito di benignità.

Nel 2015 Jee Young Kim ed al.,²⁹ hanno cercato di realizzare una differenziazione fra noduli benigni e noduli maligni confrontando la porzione spongiforme del nodulo, apprezzabile ecograficamente, con il suo corrispettivo istologico. Il lavoro, gravato da alcuni limiti espressi dagli autori (campione ridotto; provenienza da unica istituzione; diagnosi in gran parte dei casi proveniente da FNAC; unico interprete di immagini ecografiche) ha peraltro documentato l'assenza di malignità quando > 75% del nodulo era occupato da aree spongiformi. (Fig. 2)



Fig. 2: *Nodulo benigno con aspetto globalmente spongiforme.*

I noduli misti possono essere prevalentemente solidi (Fig. 3) o prevalentemente cistici.¹⁵ La componente solida di questi noduli misti deve essere valutata con attenzione maggiore rispetto alle dimensioni globali o al rapporto solido-liquido.

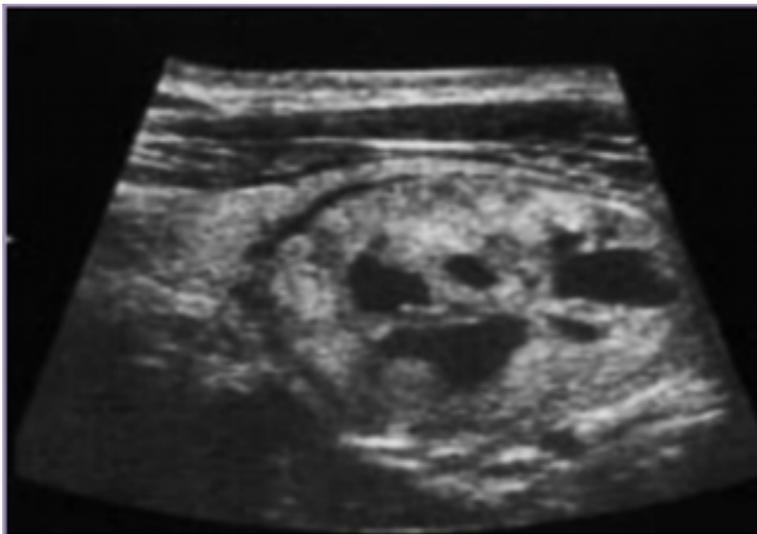


Fig. 3: *Nodulo benigno misto prevalentemente solido lievemente iperecogeno e con alcune lacune fluide nel contesto.*

La componente solida può essere sostenuta da un aggregato di fibrina o da un vero tessuto solido ed in questo caso l'ecocolordoppler, sebbene abbia dimostrato di non essere in grado di distinguere noduli maligni da noduli benigni,³⁰ può essere utile in quanto distingue la componente solida, caratterizzata da flusso, da eventuali emorragie e depositi fibrinici che ne risultano privi.

Caratteri sospetti per patologia neoplastica della componente solida del nodulo misto sono descritti da Kim DW1 et al.,³¹ come :

- posizione eccentrica e ad angolo acuto rispetto alla parete del nodulo
- ecogenicità ridotta rispetto agli standards presi a riferimento
- superficie lobulata
- vascolarizzazione centripeta del peduncolo
- foci puntiformi calcifici.

Nel loro studio Kim DW1 et al.,³¹ sostenuti anche successivamente da altri Autori,³² riportano che una disposizione eccentrica della componente solida ad angolo acuto rispetto alla parete

del nodulo insieme con la presenza di microcalcificazioni, era significativamente associata con rischio di cancro mentre una disposizione concentrica, unitamente al margine libero liscio, alla vascolarizzazione periferica, l'aspetto spongiforme e la presenza di cristalli di colloidale densa, mostrano una associazione statisticamente significativa con comportamento di benignità.

Questo risultato sarebbe confermato da studi precedenti³³ che descrivono come le cellule maligne si localizzerebbero molto più facilmente nel peduncolo intracistico e/ o in regione pericistica.

Quindi i noduli maligni parzialmente cistici tenderebbero a manifestarsi come massa protrudente dalla parete entro la componente cistica piuttosto che come lesione a diffusione circonferenziale lungo la parete che assumerebbe una configurazione concentrica.³³

In un nodulo parzialmente cistico Li W1 et al.,³⁴ riportano che i seguenti reperti ecografici mostrano una associazione statisticamente significativa con cancro della tiroide: struttura (porzione solida $\geq 50\%$), posizione eccentrica della componente solida, superficie irregolare, microcalcificazioni e vascolarizzazione intranodulare.

Ecogenicità

Per ecogenicità di un reperto si intende il livello degli echi la cui intensità varia secondo una scala di grigi: il bianco corrisponde al massimo dell'intensità mentre il nero all'assenza di echi; le sfumature intermedie rappresentano i vari livelli di intensità di echi.

L'ecogenità di un nodulo o della componente solida di un nodulo misto si valuta in relazione al tessuto tiroideo circostante.²⁴

Nel caso di ecogenicità ridotta del tessuto tiroideo circostante, quale si apprezza nella tiroidite di Hashimoto, l'ecogenicità viene descritta in relazione alle ghiandole salivari o ai tessuti muscolari circostanti.^{24,28}

La Tabella 3 riporta i livelli di ecogenicità del nodulo e le corrispondenti caratteristiche ecografiche.

| ECOGENICITÀ | CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE |
|---------------------------------|---|
| Nodulo isoecogeno | ecogenicità simile a quello del circostante parenchima |
| Nodulo moderatamente ipoecogeno | ecogenicità modestamente ridotta, quindi aspetto modestamente più scuro, rispetto al circostante parenchima ma meno scuro rispetto ai muscoli circostanti |
| Nodulo marcatamente ipoecogeno | ecogenicità marcatamente ridotta (nodulo o porzione solida del nodulo) |
| Nodulo iperecogeno | ecogenicità superiore al circostante parenchima. |

Tab. 3 - *Ecogenicità del nodulo tiroideo e corrispondenti caratteristiche ecografiche.*

Tra i reperti ecografici molti studi hanno menzionato l'ipoecogenicità come reperto altamente suggestivo per malignità,^{35,36,37} ma dati di letteratura più recenti documentano che approssimativamente anche il 30-55% dei noduli benigni presenta carattere di ipoecogenicità e che la maggior parte dei noduli ipoecogeni è benigno.

Queste considerazioni hanno ridotto la valenza dell'ipoecogenicità come reperto significativo per patologia evolutiva.^{19,22,38}

Di contro una marcata ipoecogenicità può essere un criterio più specifico ed affidabile di malignità per tutte le neoplasie tiroidee con una specificità del 92-94%.^{19,20,39} (Fig. 4; 5; 6; 7).

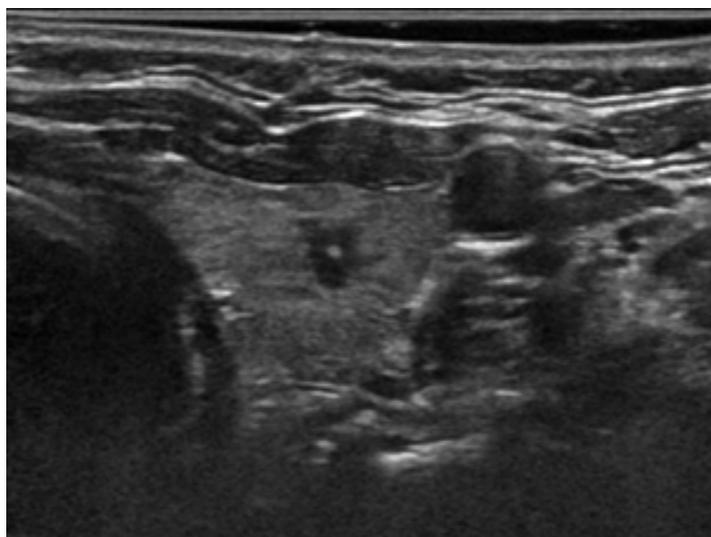


Fig. 4: *PTC di 5.0 mm del lobo tiroideo sinistro: nodulo solido marcatamente ipoecogeno a crescita prevalentemente verticale. L'immagine iperecogena centrale rappresenta la punta dell'ago del prelievo citologico.*

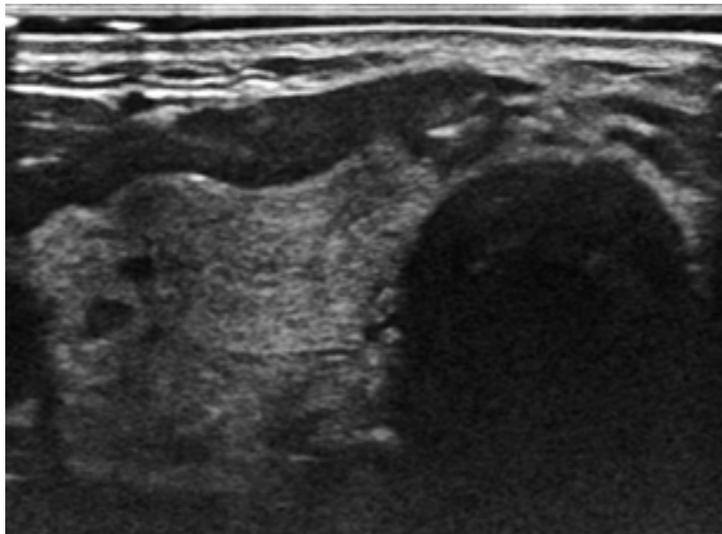


Fig. 5: PTC di 6.0 mm della regione paraistmica destra: nodulo solido marcatamente ipoecogeno deformante il contorno tiroideo. L'immagine iperecogena centrale rappresenta la punta dell'ago del prelievo citologico.



Fig. 6: PTC di 8.5 mm del lobo tiroideo destro: nodulo solido marcatamente ipoecogeno che interrompe il contorno capsulare. L'immagine iperecogena centrale rappresenta la punta dell'ago del prelievo citologico.



Fig. 7: PTC di 6.0 mm del lobo tiroideo sinistro: nodulo solido marcatamente ipoecogeno ed a limiti sfumati. L'immagine iperecogena centrale rappresenta la punta dell'ago del prelievo citologico.

In particolare noduli tiroidei maligni come il carcinoma anaplastico ed il linfoma appaiono tipicamente solidi e marcatamente ipoecogeni quando comparati con il normale parenchima tiroideo.³⁹

Il linfoma primitivo tiroideo ed il carcinoma tiroideo anaplastico insieme, rappresentano una componente numericamente molto modesta nell'ambito delle neoplasie tiroidee ma hanno prognosi e trattamento molto diversi e quindi si impone una diagnosi differenziale.⁴⁰

All'esame ecografico il carcinoma tiroideo anaplastico si presenta come lesione nodulare solitamente interessante un lobo tiroideo mentre il linfoma ha forma nodulare nel 66.7% e diffusa nei restanti casi con occupazione dell'intera tiroide o di gran parte di essa.⁴⁰

Molto caratteristico ed elemento di diagnosi ecografica differenziale fra le due patologie, è l'aspetto ecografico di tessuto solido marcatamente ipoecogeno e con striature ecogene nel contesto, che caratterizza, nella quasi totalità, i linfomi mentre è molto raro nei carcinomi anaplastici.⁴⁰

Alcuni studi suggeriscono che il particolare aspetto ecografico riscontrabile nel linfoma sia correlato al suo substrato anatomicopatologico. Orita ed al.,⁴¹ indicano che la componente ipoecogena del linfoma sia costituita da lesioni linfoepiteliali contenenti cellule neoplastiche, mentre le striature ecogene all'interno o intorno alla lesione, siano costituite da tessuto fibroso e da normale tessuto tiroideo. (Fig. 8).



Fig. 8: Linfoma tiroideo primitivo. La tiroide risulta aumentata di dimensioni in toto, a superficie lobulata, marcatamente e disomogeneamente ipoecogena e con alcuni sottili tratti iperriflettenti.

Altro elemento semeiologico diverso nelle due patologie è rappresentato dal rinforzo posteriore degli echi frequentemente apprezzato nel linfoma (85.2% dei casi) e solo modestamente nel carcinoma anaplastico (33.3 % dei casi).⁴¹

Tale rinforzo posteriore di echi potrebbe essere sostenuto dalla proliferazione diffusa e uniforme delle cellule del linfoma, mentre sarebbe meno rappresentato nel carcinoma indifferenziato in relazione al suo pleomorfismo cellulare.⁴¹

Morfologia di crescita

Uno sviluppo prevalentemente verticale del nodulo (detta anche crescita taller than wide) è un indicatore specifico di malignità.^{21,42,43} (Fig. 9; 10).

Questo aspetto va valutato comparando l'altezza con la larghezza del nodulo misurato parallelamente e perpendicolarmente al fascio di ultrasuoni.

Lo sviluppo prevalentemente verticale è dovuto alla tendenza centrifuga della crescita tumorale che non si manifesta uniformemente in tutte le direzioni .

Samir et al,⁴⁴ riportano infatti che le cellule tumorali, disposte nel nodulo in direzione antero posteriore, sono in divisione mitotica durante la fase iniziale del cancro tiroideo, mentre le cellule disposte secondo altri assi sono in condizioni di riposo durante la stessa fase. Tale comportamento determina un diametro antero-posteriore prevalentemente maggiore se comparato con il diametro trasverso ed il diametro longitudinale, e rappresenta un pattern di crescita completamente diverso da quello dei noduli benigni.

Peraltro la sensibilità e la specificità del rapporto diametro antero-posteriore/ diametro trasverso >1 per diagnosi di malignità è estremamente variabile da studio a studio.

Moon et al.,⁴⁵ riportano per tale morfologia di crescita del nodulo una sensibilità del 68% ed un valore predittivo negativo (VPN) del 87.7% per neoplasia tiroidea.

Cappelli et al.,⁴⁶ riportano che la sensibilità della forma taller than wide è del 76% e non vi sono differenze statisticamente significative tra noduli grandi e piccoli.

Uno studio retrospettivo di Moon WJ1 et al.,²² comprendente 831 pazienti, ha dimostrato che tale modalità di crescita ha una specificità molto elevata (91.4%) ed una sensibilità media (40%) ma leggermente diversa in relazione alle dimensioni della lesione neoplastica (37.3 % per noduli grandi rispetto a 42.9% per noduli più piccoli).

Ren J1 et al.,⁴⁷ riportano che un rapporto diametro antero-posteriore/

diametro trasverso >1 è un reperto ecografico molto accurato nel prevedere il PTC nei noduli piccoli (< 10 mm.) con una sensibilità del 81.4 % ed una specificità del 96% ma non è così accurato in noduli di dimensioni superiori ai 10 mm.

Pertanto, sebbene con percentuali discretamente diverse, la crescita taller than wide è un pattern frequentemente associato a lesioni tumorali ed in particolare a noduli di piccole dimensioni.

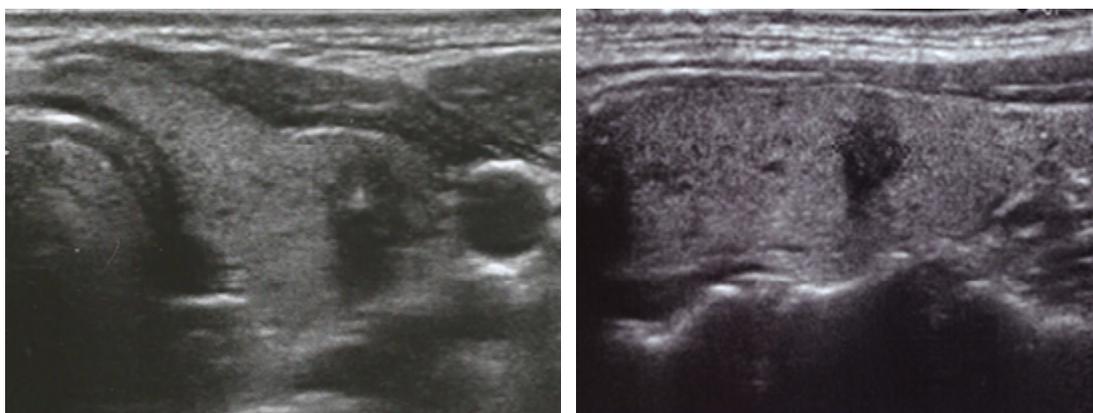


Fig. 9: Lobo tiroideo sinistro: **A:** scansione trasversale e **B** scansione longitudinale.
PTC: nodulo solido subcentimetrico ipoecogeno ed a limiti sfumati con crescita nettamente prevalente in altezza che in larghezza. L'immagine iperecogena centralmente al nodulo in A rappresenta la punta dell'ago del prelievo citologico.

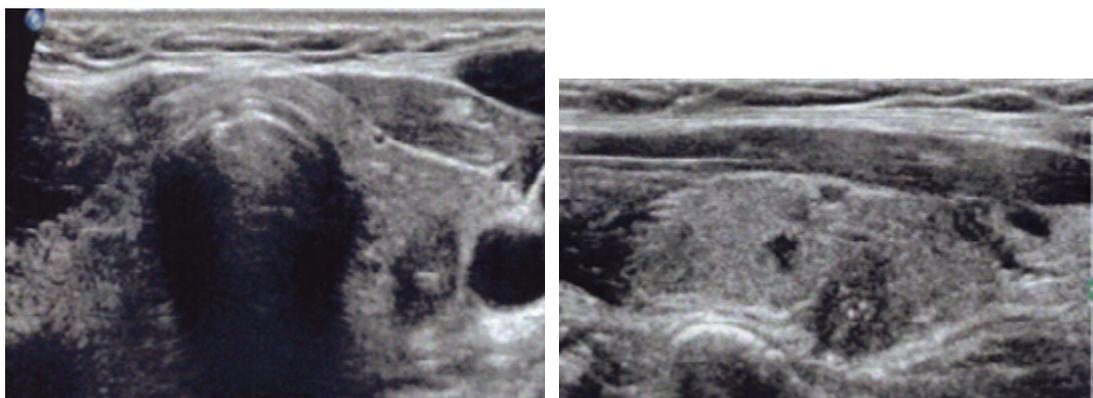


Fig. 10: Lobo tiroideo snistro: **A:** scansione trasversale e **B** scansione longitudinale
PTC: nodulo solido subcentimetrico ipoecogeno, con microcalcificazioni centrali, limiti sfumati e con crescita di tipo prevalentemente verticale.

Margini

I margini descrivono il contorno esterno del nodulo tiroideo. La Tabella 4 riporta le diverse tipologie di margine e la corrispondenti caratteristiche ecografiche.²⁴

| MARGINI | CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE |
|-----------------------|---|
| Margini lisci | chiara demarcazione dal circostante parenchima |
| Margini mal definiti | mancanza di chiara demarcazione con il circostante parenchima; si distinguono da quelli irregolari e non alterano la categoria di rischio del nodulo |
| Margini irregolari | possono essere spiculati o microlobulati |
| Margini spiculati | presenza di uno o più angoli acuti o spiculationi |
| Margini microlobulati | una o più protrusioni lisce, focali, tondeggianti |

Tab. 4 - Margini del nodulo tiroideo e corrispondenti caratteristiche ecografiche

Un nodulo tiroideo è considerato a margini mal definiti quando più del 50% del suo contorno non è chiaramente demarcabile dal tessuto circostante.³⁹ (Fig. 11).

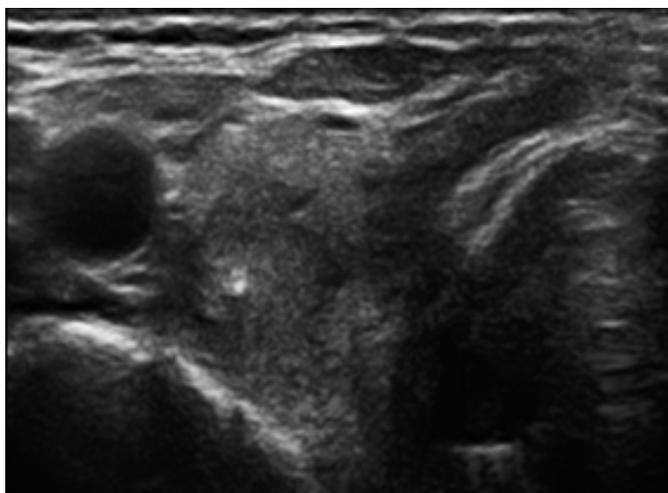


Fig. 11: PTC terzo superiore lobo tiroideo sinistro: nodulo solido marcatamente e disomogeneamente ipoecogeno ed a contorni notevolmente sfumati verso il circostante parenchima. L'immagine iperecogena centralmente rappresenta la punta dell'ago del prelievo citologico.

In un tumore tiroideo un margine mal definito ed irregolare è suggestivo per infiltrazione neoplastica del circostante parenchima in assenza di formazione di pseudocapsula. (Fig. 12).

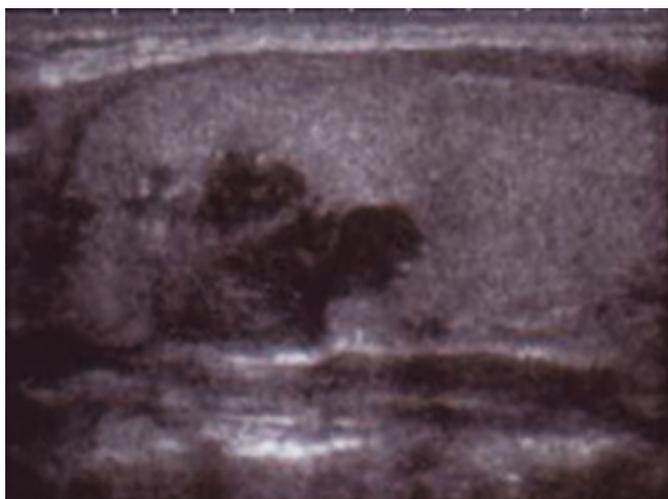


Fig. 12: PTC terzo superiore lobo tiroideo sinistro: nodulo solido marcatamente e disomogeneamente ipoecogeno ed a contorni notevolmente irregolari, lobulati.

Nella diagnosi di margini mal definiti ed irregolari l'ecografia ha una sensibilità ampiamente variabile (53%-89%).⁴⁸

Peraltro la specificità dell'ecografia per margini mal definiti è variabile in quanto anche noduli benigni, in percentuale compresa fra il 15-59%, hanno margini scarsamente definiti con micro e macrolobulature.

Inoltre, eccetto i casi in cui è dimostrata una franca invasione oltre i confini tiroidei, la semeiotica ecografica dei margini da sola non è un indice affidabile relativamente alla benignità o malignità.^{48,49}

Talora è difficile stabilire correttamente le caratteristiche dei margini soprattutto se la lesione è immersa in una ghiandola molto disomogenea o se diffusamente nodulare.

La lesione nodulare può avere una estensione minima o ampia^{48,49} oltre il margine tiroideo. (Fig. 13).

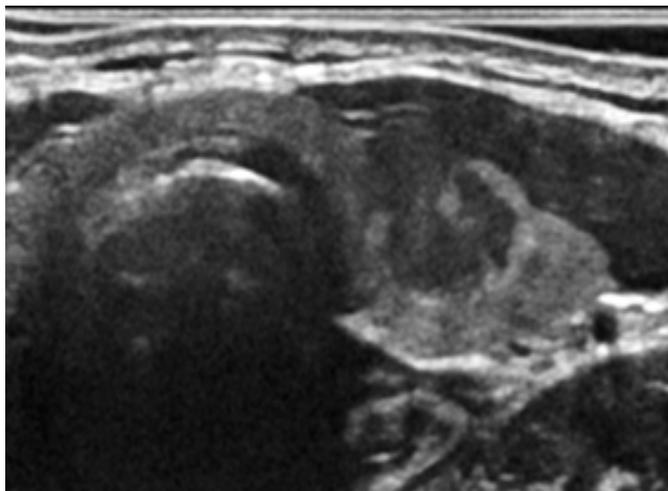


Fig. 13: PTC terzo medio lobo tiroideo sinistro: nodulo solido marcatamente e disomogeneamente ipoecogeno, a contorni lobulati, modestamente esteso, anteriormente, oltre il margine tiroideo.

L'estensione ampia extratiroidea si caratterizza per una franca invasione del tessuto adiacente e/o delle strutture vascolari ed è un reperto altamente suggestivo di malignità ed un segno prognostico sfavorevole.⁵⁰

Lee CY et al.,⁵¹ in un esteso lavoro su 275 Pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per PTC e con diagnosi istologica di infiltrazione del parenchima tiroideo circostante, hanno documentato che l'esame ecografico, in fase prechirurgica, nella indicazione di infiltrazione, una accuratezza diagnostica del 75.9%, una sensibilità del 83.3% una specificità del 68.9 %, un valore predittivo positivo (VPP) del 71.6% ed un VPN del 81.5%.

La presenza di una porzione di parenchima superiore a 2.0 mm fra il nodulo ed il margine tiroideo riduce il rischio di estensione microscopica a meno del 6% con possibilità assolutamente minime di invasione macroscopica.^{51,52}

L'estensione minima al tessuto circostante può essere sospettata ecograficamente quando il nodulo raggiunge il bordo, quando il contorno diviene focalmente sporgente o quando si documenta perdita del contorno ecogeno della tiroide.^{53,54} Peraltro in questi casi il consenso anatomopatologico per identificazione di minima infiltrazione è scarso ed il significato clinico controverso.^{55,56}

Alone ipoecogeno

L'alone ipoecogeno periferico è considerato corrispondere o alla capsula del nodulo o a vasi che circondano la capsula o, talora, al parenchima adiacente compresso.²⁴

Nel nodulo benigno l'alone ipoecogeno è sottile e completo perché la crescita delle cellule tiroidee, più o meno rapida ma controllata, induce una compressione sostanzialmente uniforme del parenchima circostante che si manifesta come anello ipo-anecoico intorno al nodulo. Peraltro l'alone è assente agli ultrasuoni in più della metà di tutti i noduli benigni.⁵⁷ Un alone sottile riduce il rischio di malignità mentre un alone spesso, un alone parziale o l'assenza di alone, lo incrementa.⁵⁸ (Fig. 14).

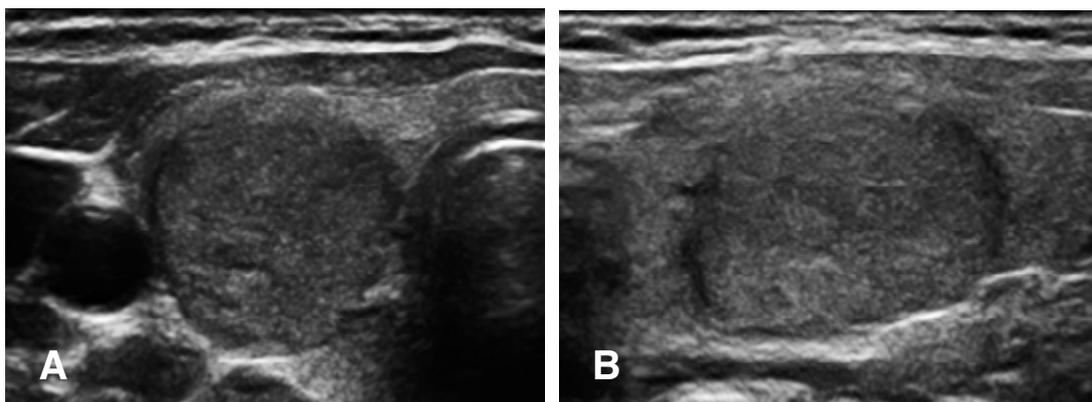


Fig. 14: Lobo tiroideo destro: **A:** scansione trasversale e **B** scansione longitudinale PTC:nodulo solido modestamente ipoecogeno e con alone ipoanecoico alla periferia solo parziale in quanto non apprezzabile sul versante anteriore ove la lesione sfuma verso il circostante parenchima.

Nel lavoro di Prasad P. et al,³⁹ è emerso che il 94% dei noduli benigni ed il 31.8% dei noduli maligni aveva alone.

Peraltro alcuni Autori^{57,59,60} sostengono che i carcinomi papilliferi della tiroide posseggano nel 10%-24% dei casi un alone completo e pertanto l'assenza di alone non è un indicatore tipico di malignità.

Calcificazioni

Le calcificazioni si distinguono in macro e micro calcificazioni in relazione alle dimensioni.

Le macrocalcificazioni possono essere definite come foci ecogeni di dimensioni > 1mm. con attenuazione posteriore degli echi: si descrivono tre diversi pattern:^{61,62,63,64}

- macrocalcificazioni centrali intranodulari; non associate significativamente a malignità
- macrocalcificazioni isolate: a basso rischio di malignità
- calcificazioni ad anello (periferiche o curvilinee) o calcificazioni a guscio di uovo sul contorno del nodulo: a rischio variabile ma che cresce se il contorno si interrompe e, soprattutto, se il nodulo si sviluppa all'esterno della calcificazione.

Macrocalcificazioni

Mentre è nota, nei noduli tiroidei, l'associazione fra le microcalcificazioni e la malignità; la relazione fra le macrocalcificazioni e la malignità è controversa.⁶⁵

Macrocalcificazioni centrali, calcificazioni ad anello periferico o a guscio di uovo, sono state associate a gozzi multinodulari e sono state generalmente repute indici di nodulo benigno.^{66,67,68} (Fig. 15)



Fig. 15: Nodulo benigno solido, lievemente ipoecogeno, a contorni regolari e con macrocalcificazione centrale.

Peraltro alcuni studi suggeriscono che, in un numero non trascurabile di noduli tiroidei, le macrocalcificazioni, anche quelle periferiche, possano essere un indicatore di malignità del nodulo.

Calcificazioni grandi con margini irregolari possono essere espressione di necrosi tissutale e possono essere presenti in noduli benigni e maligni.^{13,22,30,31,43}

Taki et al.,⁵⁹ hanno riportato che il 43% di noduli con calcificazioni periferiche erano istopatologicamente carcinomi papilliferi.

Più di recente Ren J1 et al.,⁷⁴ ha dimostrato che macrocalcificazioni isolate avevano da un basso ad un intermedio rischio di malignità e non dovrebbero essere considerate a priori benigne.(Fig. 16)

Inoltre diversi Autori⁷² riportano che le macrocalcificazioni, includenti calcificazioni periferiche, possono anche essere un indicatore di malignità del nodulo.^{13,22,30,31}

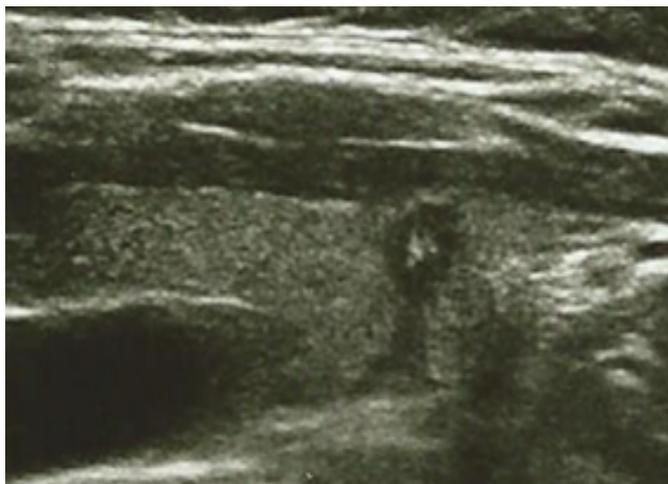


Fig. 16: PTH: nodulo solido marcatamente ipoecogeno, a prevalente sviluppo verticale e con macrocalcificazione centralmente.

Kim, et al.,⁷¹ hanno evidenziato che 66, dei 174 noduli con macrocalcificazioni esaminati, erano rappresentati da noduli maligni. Gli autori hanno inoltre classificato le macrocalcificazioni in tre tipi (solitarie, a guscio d'uovo e grossolane non altrimenti specificabili)

e non hanno riportato differenze nella prevalenza di malignità in relazione a ciascun tipo di macrocalcificazioni.

Yoon, et al.,⁷³ hanno distinto le macrocalcificazioni periferiche in: calcificazioni punteggiate, morbide curvilinee e curvilinee irregolari, ma anche in questo caso non è emersa alcuna differenza nel rischio di malignità.

Calcificazioni grossolane possono coesistere con microcalcificazioni nei tumori papilliferi e sono il più comune tipo nei carcinomi midollari.^{22,76} (Fig. 17)

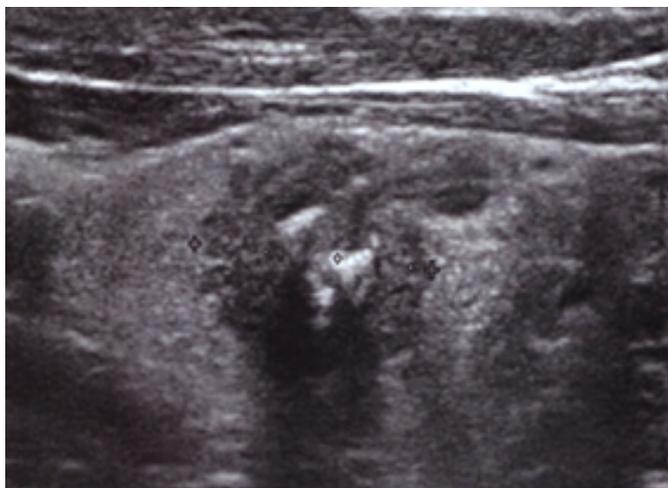


Fig. 17: Carcinoma midollare terzo medio lobo tiroideo di sinistra: nodulo solido marcatamente ipoecogeno, a contorni notevolmente irregolari e con macrocalcificazioni ed alcune microcalcificazioni, centralmente.

Macrocalcificazioni insieme a microcalcificazioni nello stesso nodulo o localizzate al centro di un nodulo ipoecogeno, hanno più alta probabilità di malignità.^{48,75}

Caratteristiche ecografiche delle macrocalcificazioni come ispessimento irregolare, interruzione e presenza di anello di tessuto molle all'esterno, sono state associate a malignità.⁷² (Fig. 18) YunJoo

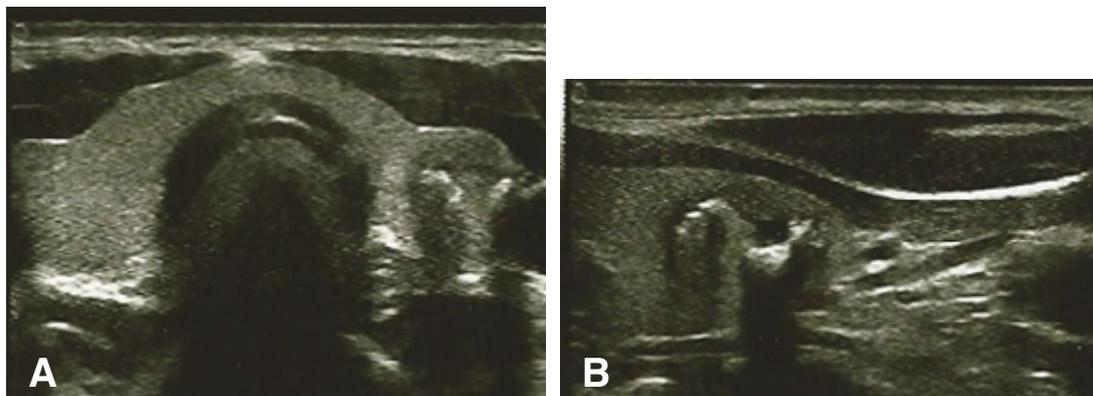


Fig. 18: Lobo tiroideo sinistro: **A:** scansione trasversa e **B:** scansione longitudinale. PTC: nodulo solido con calcificazioni periferiche grossolane interrotte, sul versante anteriore, con evidenza di tessuto solido ipoecogeno all'esterno.

Park,⁷² nel suo lavoro su 649 noduli tiroidei con macrocalcificazioni tipizzati mediante FNAC di cui 179 (27.6%) erano maligni, ha distinto le macrocalcificazioni in base al loro spessore, evidenza di interruzione del contorno e di tessuto nodulare all'esterno delle calcificazioni.

Spessori irregolari delle macrocalcificazioni mostravano sensibilità, specificità, VPN ed accuratezza diagnostica per malignità rispettivamente del 77.7%, 85.7%, 91.0%, and 83.5%.

L'aspetto interrotto delle macrocalcificazioni periferiche mostrava i più alti indici di accuratezza diagnostica (72.1%), specificità (81.5%) e VPN (88.5%). Questo risultato può essere interpretato alla luce dei risultati istologici là dove una interruzione della calcificazione periferica dimostra un'infiltrazione neoplastica in grado di distruggere, almeno focalmente, il contorno calcifico.

La presenza di tessuto nodulare al di fuori del contorno calcifico era un reperto di malignità con una sensibilità del 92.2%, un VPN del 88.8 % ma una bassa specificità (23.6%).

Microcalcificazioni

Le microcalcificazioni sono corpi psammomatosi che contengono, con disposizione concentrica, aggregati di 10-100 μ m, calcifici, tondi, lisci e brillanti.^{77,78,79}

All'esame ecografico si manifestano come foci ecogeni tondeggianti di circa 1mm, senza attenuazione posteriore degli echi, localizzati nella componente solida del nodulo; sono altamente suggestivi di malignità in particolare quando associate a macrocalcificazioni. (Fig. 19).



Fig. 19: nodulo solido pericentimetrico, marcatamente ipoecogeno ed a superficie lobulata con alcune microcalcificazioni nel contesto.

Microaggregati di colloide spessa in lesioni benigne possono mimare le microcalcificazioni dei noduli maligni, ma si distinguono per la presenza dell'artefatto da riverberazione.^{24,69}

L'analisi della letteratura mostra che i corpi psammomatosi possono essere distinti, istologicamente, dalle calcificazioni di colloide spessa in quanto questa ultima manca delle laminazioni concentriche.

La presenza di microcalcificazioni è stata descritta in carcinomi follicolari ed anaplastici (Fig. 20) ma anche in condizioni di benignità come nell'adenoma follicolare e la tiroidite di Hashimoto⁸⁰.



Fig. 20: Carcinoma anaplastico regione paraistmica destra: nodulo solido marcatamente ipoecogeno, a contorni lobulati e notevolmente sfumati verso il circostante parenchima, con numerosissime microcalcificazioni all'interno. L'immagine iperecogena centrale rappresenta la punta dell'ago del prelievo citologico.

Khoo ML et al.,⁸¹ considerano le microcalcificazioni l'indicatore ecografico maggiormente specifico nella diagnosi di PTC.

Il meccanismo di formazione delle microcalcificazioni nel PTH, che si pensava legato al coinvolgimento del supporto ematico al centro del nodulo determinante una necrosi con successiva calcificazione,⁸² più recentemente è stato attribuito alla osteopontina una proteina prodotta dal gene SPP1 che, legandosi alla idrossiapatite, fornisce la matrice per l'osso come anche per depositi di calcio.^{83,84}

BuKyung et al,⁸⁵ hanno realizzato un importante studio valutando la relazione fra le microcalcificazioni apprezzabili all'ecografia e gli aspetti patologici delle calcificazioni.

Dallo studio emerge che corpi psammomatosi erano presenti in tutte le microcalcificazioni ecografiche e che i tumori con microcalcificazioni avevano un aspetto patologico peggiore se comparati con analoghi tumori ma senza microcalcificazioni.

Quindi la presenza di microcalcificazioni all'ecografia è consistente con la presenza di corpi psammomatosi e questo studio, confermato da altri,⁷⁹ suggerisce che la loro identificazione ecografica può

essere un utile indicatore prognostico di aggressività del carcinoma papillifero.

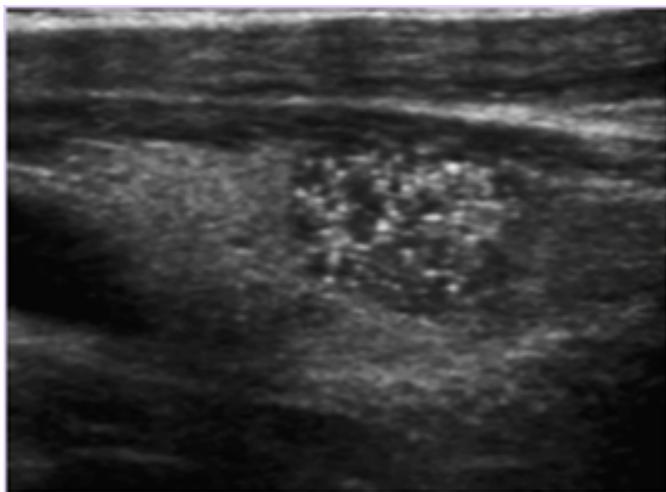


Fig. 21: PTC: nodulo solido ipoecogeno, a contorni lobulati e con numerosissime microcalcificazioni all'interno.

In uno studio recentissimo Carolina Whittle,⁸⁶ sebbene con i limiti di un campione limitato, suggerisce che la presenza di microcalcificazioni in assenza di nodulo, autorizzi il sospetto per PTC, soprattutto in Pazienti giovani; particolarmente in un substrato di tiroidite di Hashimoto.

Foci ecogeni con artefatto da riverberazione

I foci ecogeni corrispondono ad immagini ecografiche iperecogene perimillimetriche che possono essere causate da:

- cristalli di colloide o depositi di fibrina in una componente cistica, che generano artefatti a “coda di cometa” e sono suggestivi di benignità¹⁹
- incremento acustico posteriore di parete di area microcistica apprezzabile con sonde ecografiche ad alta frequenza, anche esso suggestivo di benignità¹⁹

- ogni deposito calcifico che all'esame istologico è sostenuto da struttura collagene, corpi estranei, amilode, calcificazione di colloide spessa, calcificazioni distrofiche ,corpi psammomatosi.⁸⁷

La colloide spessa è distinguibile dalle microcalcificazioni maligne per la presenza dell'artefatto di riverberazione detto anche "a coda di cometa" così detto in quanto ne ricorda molto da vicino la morfologia.⁶⁹ (Fig. 22 e Fig. 23).



Fig. 22: nodulo misto lobo tiroideo sinistro caratterizzato da molteplici puntiformi foci iperecogeni con morfologia a "coda di cometa" a carico delle pareti di alcune delle componenti cistiche, verosimilmente sostenuti da cristalli di colloide densa.

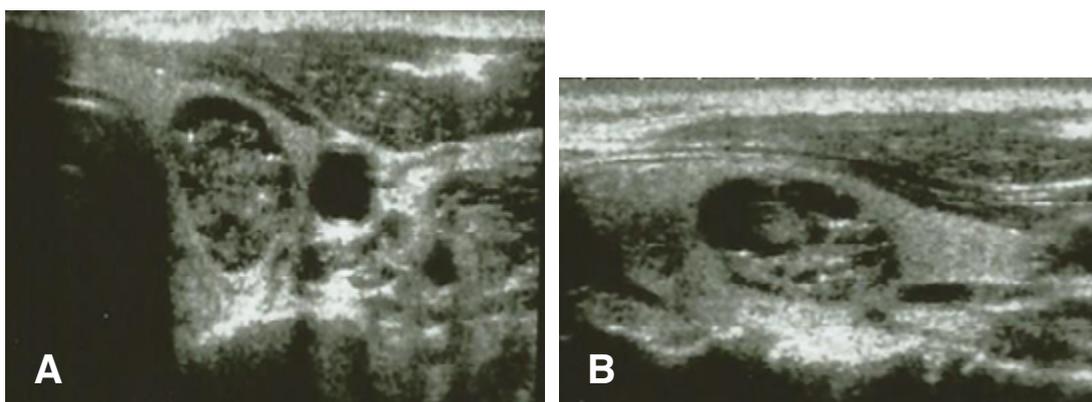


Fig. 23: lobo tiroideo sinistro: - **A:** scansione trasversa e **B:** scansione longitudinale.

Nodulo misto con alcuni puntiformi foci iperecogeni con morfologia a "coda di cometa" a carico delle pareti di alcune delle componenti cistiche, verosimilmente sostenuti da cristalli di colloide densa.

Peraltro studi recenti suggeriscono che l'aspetto a coda di cometa potrebbe essere associato anche a patologie tumorali maligne.

Malhu e al.,⁶³ riportano che, indipendentemente dalla lunghezza, la presenza di coda di cometa associata a malignità era nel range del 3.9-15.4 %.

Tahvildari et al.,⁸⁸ e Gina et al.,⁸⁹ riportano che, all'esame istologico, la colloide può essere documentata anche nei noduli maligni.

È anche possibile che gli aggregati di colloide siano mal interpretati come microcalcificazioni in assenza dell'artefatto di coda di cometa;⁸⁷ in maniera analoga incrementi di parete posteriore si manifestano come foci ecogeni mimando le microcalcificazioni del PTH.

A volte, inoltre, artefatti generanti foci ecogeni possono essere dipendenti da fattori tecnici per cui, modificando aree focali ecografiche, si possono variare questi reperti ed attribuirgli il significato corretto.⁸⁷

Considerazioni finali

I reperti di semeiotica ecografica del nodulo tiroideo sono talora di difficile interpretazione e, conseguentemente, non sempre in grado di indirizzare verso una diagnosi di benignità o malignità.

Peraltro nessuno dei vari reperti ecografici è in grado, singolarmente, di distinguere patologie benigne da patologie maligne; è pertanto dalla combinazione di alcuni con caratteristiche sospette che può derivare l'indicazione ad un ulteriore approfondimento diagnostico mediante FNAC.⁶⁹

Reperti quali struttura solida, marcatamente ipoecogena, margini irregolari e microcalcificazioni sono fra i caratteri ecografici che con maggiore frequenza si associano a patologia tumorale.^{88,89}

Una struttura prevalentemente solida è un reperto considerato da sempre reperto associato a malignità.^{35,90}

Una struttura solida ed una marcata ipoecogenicità hanno mostrato un'alta sensibilità per patologia maligna in vari studi.^{69,88,90,91,92,93}

Margini mal definiti hanno mostrato un valore elevato in sensibilità e specificità per la diagnosi di neoplasie tiroidee.⁹⁰

L'aspetto ipoecogeno ed a margini mal definiti del nodulo sono reperti frequentemente associati a tumori tiroidei.⁹⁴

Peraltro altri studi hanno mostrato come l'ipoecogenicità non mostrava differenze significative fra noduli benigni e maligni.⁹⁵

La crescita taller than wide è un pattern frequentemente associato a lesioni tumorali ed in particolare a noduli di piccole dimensioni.^{21,22,42,43,47}

Se per le microcalcificazioni vi è un parere pressochè unanime relativamente alla loro associazione con neoplasie maligne, per le macrocalcificazioni il discorso è molto complesso in quanto, partendo da una considerazione passata che le associava a noduli benigni, si è giunti ad una nuova valutazione secondo la quale non sempre sono estranee ad un processo tumorale tiroideo.^{59,71,72}

Complessivamente nessuno dei reperti ecografici sospetti per neoplasia maligna mostra, singolarmente, una sensibilità ed una specificità così elevate da considerarsi predittore indipendente di malignità.

Al fine di standardizzare i reperti ecografici, di inquadrare i noduli in classi di rischio e dare raccomandazioni in merito alla FNAC, risulta assolutamente opportuno il ricorso a classificazioni ormai diffusamente accettate ed utilizzate (Tab. 1).

BIBLIOGRAFIA

1. Carolyn DaceySeib, MD, MAsa, , Julie AnnSosa, MD, MA. Evolving Understanding of the Epidemiology of ThyroidCancer. Articlein press
2. Bartolotta T, Midiri M, Runza G, et al. Incidentally discovered thyroid nodules: incidence, and greyscale and colour Doppler pattern in an adult population screened by real-time compound spatial sonography. Radiol Med 2006;111(7):989-98.
- 3.
4. Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. JAMA Intern Med 2013;173(19):1788-95.
5. GuthS,TheuneU,AberleJ,GalachA, Bamberger CM.Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13MHz) ultrasound examination.EurJClinInvest.2009;39 (8):699-706.
6. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 2006;295(18):2164-7.
7. Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, et al. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. Arch Intern Med 1994;154(16):1838-40.
8. Youserm D, Huang T, Loevner LA, et al. Clinical and economic impact of incidental thyroid lesions found with CT and MR. AJNR Am J Neuroradiol 1997;18(8):1423-8.
9. Steele SR, Martin MJ, Mullenix PS, et al. The significance of incidental thyroid abnormalities identified during carotid duplex ultrasonography. Arch Surg 2005;140(10):981-5.
10. Sharma SD,Jacques T,SmithS, Watters G. Diagnosis of incidental thyroid nodules on 18F - fluorode oxyglucose positron emission tomography imaging: are the sesignificant? J Laryngol Otol.2015;129(1):53-56.
11. Smith-Bindman R, Lebda P, Feldstein VA, et al. Risk of thyroid cancer based on thyroid ultrasound imaging characteristics: results of a population-based study. JAMA Intern Med 2013;173(19):1788-95.
12. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. Cancer 1985;56(3):531-8.
13. Shrestha M1, Crothers BA, Burch HB.The impact of thyroid nodule size on the risk of malignancy and accuracy of fine-needle aspiration: a 10-year study from a single institution.Thyroid. 2012 Dec;22(12):1251-6.
14. Gharib H,Papini E,GarberJR,etal; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guide lines for clinical practice for thediagnosis and management of thyroid nodules - 2016update. Endocr Pract.2016;22(5) 622-639.

15. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): white paper of the ACRTI-RADS Committee. *J Am Coll Radiol*. 2017;14(5):587-595.
16. Shin JH, Baek JH, Chung J, et al; Korean Society of Thyroid Radiology (KSThR) and Korean Society of Radiology. Ultrasonography diagnosis and imaging-based management of thyroid nodules: revised Korean Society of Thyroid Radiology consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol*. 2016;17(3):370-395.
17. Zhang F1,2, Oluwo O1, Castillo FB3, Gangula1, Castillo M1, Farag F1, Zakaria S1, Zahedi T4. THYROID NODULE LOCATION ON ULTRASONOGRAPHY AS A PREDICTOR OF MALIGNANCY. *Endocr Pract*. 2018 Nov 1. doi: 10.4158/EP-2018-0361
18. Popowicz B, Klencki M, Lewinski A, Slowinska-Klencka D. The usefulness of sonographic features in selection of thyroid nodules for biopsy in relation to the nodule's size. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(1):103-11.
19. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, et al. Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol*. 2009;193(1):207-13.
20. Bonavita JA. Sonographic patterns of benign thyroid nodules. *AJR Am J Roentgenol* 2012;198:W102-W103.
21. Xie C1, Cox P2, Taylor N3, LaPorte S4. Ultrasonography of thyroid nodules: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2016 Feb;7(1):77-86.
22. Moon WJ1, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation--multicenter retrospective study. *Radiology*. 2008 Jun;247(3):762-70.
23. Min Ji Hong, MD,1 Dong Gyu Na, MD, corresponding author2 Jung Hwan Baek, MD,3 Jin Yong Sung, MD,4 and Ji-Hoon Kim, MD5. Impact of Nodule Size on Malignancy Risk Differs according to the Ultrasonography Pattern of Thyroid Nodules. *Korean J Radiol*. 2018 May-Jun; 19(3): 534-541.
24. Russ G.a · Bonnema S.J.b · Erdogan M.F.c · Durante C.d · Ngu R.e · Leenhardt L.a. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J*. 2017 Sep;6(5):225-237
25. Su HK, Dos Reis LL, Lupo MA, Milas M, Orloff LA, Langer JE, Brett EM, Kazam E, Lee SL, Minkowitz G, Alpert EH, Dewey EH, Urken ML: Striving toward standardization of reporting of ultrasound features of thyroid nodules and lymph nodes: a multidisciplinary consensus statement. *Thyroid* 2014; 24:1341-1349.
26. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, Langer JE, Beland MD, Berland LL, Cronan JJ, Desser TS, Frates MC, Hamper UM, Middleton WD, Reading CC, Scoutt LM, Stavros AT, Teefey SA: Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol* 2015; 12(pt A):1272-1279.

27. Russ G. Risk stratification of thyroid nodules on ultrasonography with the French TI-RADS: description and reflections. *Ultrasonography* 2016;35:25-38.
28. Grant EG, Tessler FN, Hoang JK, et al. Thyroid ultrasound reporting lexicon: white paper of the ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TIRADS) Committee. *J Am Coll Radiol* 2015;12:1272-9.
29. Jee Young Kim, 1 So Lyung Jung, 2 Mee Kyung Kim, 3 Tae-Jung Kim, 4 and Jae Young Byun. Differentiation of benign and malignant thyroid nodules based on the proportion of sponge-like areas on ultrasonography: imaging-pathologic correlation. *Ultrasonography*. 2015 Oct; 34(4): 304–311.
30. Zayadeen AR1, Abu-Yousef M2, Berbaum K2. Retrospective Evaluation of Ultrasound Features of Thyroid Nodules to Assess Malignancy Risk: A Step Toward TIRADS. *AJR Am J Roentgenol*. 2016 Sep;207(3):460-9.
31. Kim DW1, Lee EJ, In HS, Kim SJ. Sonographic differentiation of partially cystic thyroid nodules: a prospective study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2010 Nov;31(10):1961-6.
32. Jang Mi Park, MD, Yoonjung Choi, MD, and HyonJooKwag, MD. Partially Cystic Thyroid Nodules: Ultrasound Findings of Malignancy. *Korean J Radiol*. 2012 Sep-Oct; 13(5): 530–535.
33. Hiromura T, Nojima T, Morita Y, Choji K, Nakada K, Tsukamoto E, et al. Cystic papillary carcinoma of the thyroid—sonographic pathologic correlation. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1990;50:40-47
34. Li W1, Zhu Q, Jiang Y, Zhang Q, Meng Z, Sun J, Li J, Dai Q. Partially cystic thyroid nodules in ultrasound-guided fine needle aspiration: Prevalence of thyroid carcinoma and ultrasound features. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(46):e8689.
35. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, et al. Prevalence and Distribution of Carcinoma in Patients with Solitary and Multiple Thyroid Nodules on Sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3411–7.
36. Tutuncu, Y. et al. The frequency of malignancy and the relationship between malignancy and ultrasonographic features of thyroid nodules with indeterminate cytology. *Endocrine* 45, 37–45. (2014).
37. Kim, J. Y., Kim, S. Y. & Yang, K. R. Ultrasonographic criteria for fine needle aspiration of nonpalpable thyroid nodules 1–2 cm in diameter. *European journal of radiology*. Feb 2013 vol 12, 321–326.
38. Cronan, J. J. Thyroid nodules: is it time to turn off the US machines? *Radiology* 247, 602–604.
39. Prasad Paul, Karatparambil Abid Ali*, Mohammed Jasir. Predictors of malignancy in solitary nodule thyroid. *International Surgery Journal* Paul P et al. *Int Surg J*. 2017 Feb;4(2):703-708
40. Li-Shuang Gu, 1,* Ning-Yi Cui, 1,* Yong Wang. Comparison of sonographic characteristics of primary thyroid lymphoma and anaplastic thyroid carcinoma. *J Thorac Dis*. 2017 Nov; 9(11): 4774–4784.

41. Orita Y, Sato Y, Kimura N, et al. Characteristic ultrasound features of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the salivary and thyroid gland. *Acta Otolaryngol* 2014;134:93-9.
42. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, et al. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology* 2011;260:892-9.
43. Na DG, Baek JH, Sung JY, et al. Thyroid imaging reporting and data system risk stratification of thyroid nodules: categorization based on solidity and echogenicity. *Thyroid* 2016;26:562-72.
44. Anthony E. Samir et al. Ultrasound-Guided Percutaneous Thyroid Nodule Core Biopsy: Clinical Utility in Patients with Prior Nondiagnostic Fine-Needle Aspirate. *Thyroid*. 2012 May; 22(5): 461–467.
45. Moon HJ, Kwak JY, Kim EK, Kim MJ. A taller-than-wide shape in thyroid nodules in transverse and longitudinal ultrasonographic planes and the prediction of malignancy. *Thyroid* 2011; 21:1249–1253.
46. Cappelli C, Castellano M, Pirola I. Thyroid nodule shape suggests malignancy. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:27–31.14.5
47. Ren J1, Liu B1, Zhang LL1, Li HY1, Zhang F1, Li S1, Zhao LR 2. A taller-than-wide shape is a good predictor of papillary thyroid carcinoma in small solid nodules. *J Ultrasound Med*. 2015 Jan;34(1):19-26.
48. Youngwirth LM1, Adam MA1, Scheri RP1, Roman SA1, Sosa JA1. Extrathyroidal Extension Is Associated with Compromised Survival in Patients with Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2017 May;27(5):626-631.
49. Mete O, Rotstein L, Asa SL. Controversies in thyroid pathology: thyroid capsule invasion and extrathyroidal extension. *Ann Surg Oncol* 2010;17:386-91.
50. Tramalloni J, Monpeyssen H, Correas JM, Hélénon O: Thyroid nodule management: ultrasonography, fine-needle cytology (in French). *J Radiol* 2009; 90(pt 2):362–370.
51. Lee CY, Kim SJ, Ko KR, Chung KW, Lee JH: Predictive factors for extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma based on preoperative sonography. *J Ultrasound Med* 2014; 33:231–238.
52. Moon SJ, Kim DW, Kim SJ, Ha TK, Park HK, Jung SJ: Ultrasound assessment of degrees of extrathyroidal extension in papillary thyroid microcarcinoma. *Endocr Pract* 2014; 20:1037–1043.
53. Kamaya A, Tahvildari AM, Patel BN, Willmann JK, Jeffrey RB, Desser TS. Sonographic detection of extracapsular extension in papillary thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 2015;34:2225-30.
54. Kim H, Kim JA, Son EJ, et al. Preoperative prediction of the extrathyroidal extension of papillary thyroid carcinoma with ultrasonography versus MRI: a retrospective cohort study. *Int J Surg* 2014;12:544-8.

55. Hay ID, Johnson TR, Thompson GB, Sebo TJ, Reinalda MS. Minimal extrathyroid extension in papillary thyroid carcinoma does not result in increased rates of either cause-specific mortality or postoperative tumor recurrence. *Surgery* 2016;159:11-9.
56. Shin JH, Ha TK, Park HK, et al. Implication of minimal extrathyroidal extension as a prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Int J Surg* 2013;11:944-7
57. Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med*. 2003;22(10):1027-31.
58. Russ G, Bigorgne C, Royer B, Rouxel A, Bienvenu-Perrard M: The Thyroid Imaging Reporting and Data System (TIRADS) for ultrasound of the thyroid. *J Radiol* 2011; 92:701–713.
59. Taki S, Terahata S, Yamashita R. Thyroid calcifications: sonographic patterns and incidence of cancer. *Clin Imaging*. 2004;28(5):368-71.
60. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E. Can color Doppler sonography aid in the prediction of malignancy of thyroid nodules? *J Ultrasound Med*. 2003;22(2):127-31.
61. Chammas MC, de Araujo Filho VJ, Moysés RA, Brescia MD, Mulatti GC, Brandão LG, Cerri GG, Ferraz AR: Predictive value for malignancy in the finding of microcalcifications on ultrasonography of thyroid nodules. *Head Neck* 2008; 30:1206–1210.
62. Beland MD, Kwon L, Delellis RA, Cronan JJ, Grant EG: Nonshadowing echogenic foci in thyroid nodules: are certain appearances enough to avoid thyroid biopsy? *J Ultrasound Med* 2011; 30:753–760.
63. Malhi H, Beland MD, Cen SY, Allgood E, Daley K, Martin SE, Cronan JJ, Grant EG: Echogenic foci in thyroid nodules: significance of posterior acoustic artifacts. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203:1310–1316.
64. Kim BM, Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Hong SW, Son EJ, Kim KH: Sonographic differentiation of thyroid nodules with eggshell calcifications. *J Ultrasound Med* 2008; 27:1425–1430.
65. Stergios A, Polyzos, Kita M, Avramidis A. Thyroid nodules. Stepwise diagnosis and management. *Hormones*. 2007;6:101-19.
66. Chen CY, Tseng HS, Lee CH, Chan WP. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland with eggshell calcification: sonographic and computed tomographic findings. *J Ultrasound Med*. 2010;29:1667–1670.
67. Yaturu S, Rainer L. Thyroid nodule with eggshell calcification and oncocyctic thyroid cancer. *Med SciMonit*. 2010;16:CS25–CS28.
68. Gooding GA. Ultrasonic appearance of a thyroid nodule invested in eggshell calcification. *J Clin Ultrasound*. 1978;6:41–43. [PubMed]

69. Hoang JK, Lee WK, Lee M, Johnson D, Farrell S. US Features of thyroid malignancy: pearls and pitfalls. *Radiographics* 2007;27:
70. Kamaya A, Tahvildari AM, Patel BN, Willmann JK, Jeffrey RB, Desser TS. Sonographic detection of extracapsular extension in papillary thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 2015;34: 2225-30.
71. Kim MJ, Kim EK, Kwak JY, Park CS, Chung WY, Nam KH, et al. Differentiation of thyroid nodules with macrocalcifications: role of suspicious sonographic findings. *J Ultrasound Med*. 2008;27:1179–1184.
72. Yun Joo Park,1,2 Jeong-Ah Kim . Thyroid Nodules with Macrocalcification: Sonographic Findings Predictive of Malignancy. *Yonsei Med J*. 2014 Mar 1; 55(2): 339–344.
73. Yoon DY, Lee JW, Chang SK, Choi CS, Yun EJ, Seo YL, et al. Peripheral calcification in thyroid nodules: ultrasonographic features and prediction of malignancy. *J Ultrasound Med*. 2007;26:1349–1355
74. Dong Gyu Na,1 DaeSik Kim,1,2 Soo Jin Kim,1,3 Jae Wook Ryoo,4 and So Lyung Jung5. Thyroid nodules with isolated macrocalcification: malignancy risk and diagnostic efficacy of fine-needle aspiration and core needle biopsy. *Ultrasonography*. 2016 Jul; 35(3): 212–219.
75. Stergios A, Polyzos, Kita M, Avramidis A. Thyroid nodules. Stepwise diagnosis and management. *Hormones*. 2007;6:101-19.
76. Jee Young Kim,1So Lyung Jung,2Mee Kyung Kim,3Tae-Jung Kim,4 and Jae Young Byun2. Differentiation of benign and malignant thyroid nodules based on the proportion of sponge-like areas on ultrasonography: imaging-pathologic correlation. *Ultrasonography*. 2015 Oct; 34(4): 304–311.
77. NainaVerma et al.Macrocalcification in thyroid nodule. . *Int J Res Med Sci*. 2017 Jul;5(7):2960-2963
78. Eun Mee Oh, YooSeungChung, Won Jong Song, and Young Don Lee. The pattern and significance of the calcifications of papillarythyroid micro carcinoma presented in preoperativeneckultrasonography. *Ann Surg Treat Res*. 2014 Mar; 86(3): 115–121.
79. Takashima S, Fukuda H, Nomura N, Kishimoto H, Kim T, Kobayashi T. Thyroid nodules: re-evaluation with ultrasound. *J Clin Ultrasound*. 1995;23:179–184.
80. Juan P. Brito et al. The Accuracy of Thyroid Nodule Ultrasound to Predict Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *J ClinEndocrinolMetab*. 2014 Apr; 99(4): 1253–1263.
81. Khoo ML, Asa SL, Witterick IJ, Freeman JL. Thyroid calcification and its association with thyroid carcinoma. *Head Neck*. 2002;24:651–655.
82. Johannessen JV, Sobrinho-Simoes M. The origin and significance of thyroid psammoma bodies. *Lab Invest*. 1980;43:287–296

83. Das DK, Sheikh ZA, George SS, Al-Baquer T, Francis IM. Papillary thyroid carcinoma: evidence for intracytoplasmic formation of precursor substance for calcification and its release from well-preserved neoplastic cells. *DiagnCytopathol.* 2008
84. Luciana B. Ferreira et al. OPNa Overexpression Is Associated with Matrix Calcification in Thyroid Cancer Cell Lines. *Int J Mol Sci.* 2018 Oct; 19(10): 2990.
85. Bu Kyung Kim et al. Relationship between ultrasonographic and pathologic calcification patterns in papillary thyroid cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018 Oct; 97(41): e12675.
86. Carolina Whittle MD Marisol García MD Eleonora Horvath MD JeannieSlater MD Carmen Carrasco MD. Thyroid Microcalcifications in the Absence of Identifiable Nodules and Their Association With Thyroid Cancer . *J Ultrasound Med.* 2019 Jan;38(1):97-102
87. Feldman MK, Katyal S, Blackwood MS. US Artifacts. *RadioGraphics.* 2009; 29: 1179–1189.
88. Tahvildari AM, Pan L, Kong CS, Desser TS. Sonographic-Pathologic Correlation for Punctate Echogenic Reflectors in Papillary Thyroid Carcinoma. What Are They? *J Ultrasound Med.* 2016; 35: e27–e34
89. Ginat DT, Butani D, Giampoli EJ, Patel N, Dogra V. Pearls and pitfalls of thyroid nodule sonography and fine-needle aspiration. *Ultrasound Quarterly.* 2010; 26: 171–178.
90. 87. Wu H1, Zhang B1, Li J1, Liu Q1, Zhao T1. Echogenic foci with comet-tail artifact in resected thyroid nodules: Not an absolute predictor of benign disease. *PLoS One.* 2018 Jan 19;13(1):e0191505.
91. 88. Solbiati L, Charboneau JW, Reading CC, James EM, Hay ID. The thyroid gland. In: Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW, editors. *Diagnostic Ultrasound.* 4th ed. London: Mosby; 2005. p. 708-49.
92. 89. Arpana1, Om Biju Panta2, Ghanashyam Gurung3, Sunil Pradhan4. Ultrasound findings in thyroid nodules: A radio–cytopathologic correlation. *J Med Ultrasound.* 2018 Apr-Jun; 26(2): 90–93.
93. 90. Sharma A, Gabriel H, Nemcek AA, Nayar R, Du H, NikolaidisP, et al. Subcentimeter thyroid nodules: Utility of sonographic characterization and ultrasound-guided needle biopsy. *AJR Am J Roentgenol* 2011;197:W1123-8.
94. 91. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, GandossiE, et al. The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 2007;100:29-35.
95. 92. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, et al. Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation – Multicenter retrospective study. *Radiology* 2008;247:762-70. Back to cited text no. 5

ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE

96. 93. Frates MC, Benson CB, Charboneau JW, Cibas ES, Clark OH, Coleman BG, et al. Management of thyroid nodules detected at US: Society of radiologists in ultrasound consensus conference statement. *Radiology* 2005;237:794-800.
97. 94. Moon WJ, Baek JH, Jung SL, Kim DW, Kim EK, Kim JY, et al. Ultrasonography and the ultrasound-based management of thyroid nodules: Consensus statement and recommendations. *Korean J Radiol* 2011;12:1-4.
98. 95. Iannuccilli JD, Cronan JJ, Monchik JM. Risk for malignancy of thyroid nodules as assessed by sonographic criteria: The need for biopsy. *J Ultrasound Med* 2004;23:1455-64.

**LA DIAGNOSI
IL RUOLO DEL RADIOLOGO: TC, RM, PET
M. Minnetti**

*Responsabile Diagnostica per immagini e Radiologia interventistica
Casa di Cura Nostra Signora della Mercede, Roma
(ex Dirigente I livello Dipartimento di Radiologia, Azienda Ospedaliera San Giovanni
Addolorata, Roma)*

Introduzione

Nel 2018 sono stati attesi in Italia all'incirca 14.000 nuovi casi di tumore della tiroide, 3.800 tra gli uomini e 10.400 tra le donne (2% e 6% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).

Per quanto riguarda le fasce di età, quello della tiroide rappresenta l'8% di tutti i tumori (terza neoplasia più frequente) negli uomini sotto i 50 anni di età; nelle donne rappresenta il 15%, 5% e 1% di tutti i tumori nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 e maggiore di 70, rispettivamente¹.

Il rischio di sviluppare un tumore della tiroide è molto più alto nelle donne che negli uomini (1 su 47 e 1 su 120); nelle donne il rischio

più alto si osserva nelle fascia di età più giovane (1 su 108), con diminuzione progressiva all'aumentare dell'età¹.

La tabella 1 riassume i dati su incidenza, mortalità, sopravvivenza e trattamento dei cancro tiroidei.

Negli Stati Uniti il carcinoma tiroideo ha un'incidenza minore all'1%², con 38000 nuovi casi per anno.

Secondo i dati AIRTUM (Associazione Italiana Registro Tumori) relativi al periodo 2010-2014, i tumori della tiroide sono rappresentati da: tumori differenziati inclusi i carcinomi papillari per l'82% e i follicolari per il 7%, da tumori midollari per il 3% e da tumori anaplastici per l'1%³. Altri tumori primitivi come carcinomi squamosi, sarcomi o linfomi sono estremamente rari (meno dell'1%).

Il trend di incidenza del tumore della tiroide appare, negli anni più recenti, stabile tra gli uomini, in aumento tra nelle donne (+1,4% per anno)^{1,3}, con diagnosi più precoci grazie alle aumentate possibilità diagnostiche.

Le principali caratteristiche cliniche delle neoplasie tiroidee epiteliali sono riassunte in tabella 2.

Sebbene gli ultrasuoni siano il primo esame diagnostico in caso di nodulo palpabile tiroideo o in caso di controllo di lesione già nota, alterazioni focali della tiroide possono essere scoperte incidentalmente con TC e RM.

Gli aspetti diagnostici focalizzanti nell'uso clinico di metodiche come TC e RM nelle neoplasie tiroidee sono: rilievo di noduli incidentali, valutazione di metastasi linfonodali, stadiazione pre-chirurgica nelle forme invasive e studio delle recidive tessutali dopo trattamento.

| | | | |
|-------------------------|--|---|---|
| Incidenza | Nel 2018 sono attesi circa 14.200 nuovi casi di tumore della tiroide, 3.800 tra gli uomini e 10.400 tra le donne. | | |
| Mortalità | Nel 2015 sono stati 549 i decessi (218 uomini e 331 donne). | | |
| Sopravvivenza a 5 anni | 90% negli uomini e 95% nelle donne, senza differenze geografiche sul territorio. La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno o il quinto anno dalla diagnosi, è del 97% negli uomini e del 99% nelle donne. | | |
| Sopravvivenza a 10 anni | 95% tra uomini e donne. | | |
| Fattori di rischio | Carcinomi differenziati: predisposizione genetica; esposizione alle radiazioni ionizzanti; dieta (carenza o eccesso di iodio; obesità); tiroiditi autoimmuni; patologia tiroidea nodulare (gozzo). Carcinoma midollare: mutazioni germinali dell'oncogene RET (20-25% dei casi). Carcinoma anaplastico: non noti. | | |
| Diagnosi | Ecografia della tiroide e dei linfonodi del collo Esame cito-istologico; prelievo venoso per calcitonina | | |
| Trattamento | <p>Carcinomi differenziati: Tiroidectomia+/- svuotamento dei livelli linfonodali del collo (in presenza di metastasi linfonodali)+radioiodio nei casi a rischio intermedio e alto. Terapia sistemica con TKI solo nei pazienti con malattia iodio- resistente e in progressione</p> | <p>Carcinomi midollari: Tiroidectomia + VI livello +/- svuotamento dei livelli linfonodali del collo (in presenza di metastasi linfonodali). Terapia sistemica con TKI nei pazienti con malattia metastatica in progressione</p> | <p>Carcinoma anaplastico: Tiroidectomia + svuotamento dei livelli linfonodali del collo + radioterapia a fasci esterni +/- chemioterapia concomitante. Terapia sistemica con chemioterapia nei pazienti con malattia metastatica</p> |

Tab. 1

ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE

| Caratteristiche e celle di origine | Tumori Papillari | Tumori Follicolari | Tumori Midollari | Tumori Anaplastici |
|------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------------|---------------------|
| Cellule di origine | Follicolari | Follicolari | Parafollicolari (cell. C) | Follicolari |
| % di tutti i cancri tiroidei | 80-85% | 10-15% | 3-5% | 1-2% |
| Età di insorgenza | terza-quarta decade | quarta-sesta decade | quarta-sesta decade | maggiore di 65 anni |
| Rapporto femmine/maschi | 2.5:1 | 3:1 | 3:2 | 3:1 |
| Familiarità | 5% | 5% | 25% | - |
| Sedi comuni di metastasi | linfonodi | polmone e ossa | fegato | polmone |
| Sopravvivenza a 10 anni | 95-98% | 90-95% | 60-80% | inferiore al 10% |

Tab. 2 - Caratteristiche cliniche delle neoplasie epiteliali maligne della tiroide.

Cenni di anatomia radiologica del collo

L'area della testa e del collo è divisa in zone anatomiche e funzionali la cui conoscenza è utile per comprendere gli schemi di diffusione patologica di una lesione neoplastica ed effettuare quindi una corretta stadiazione radiologica⁴.

Tali aree includono:

1. La cavità nasale e i seni paranasali
2. La cavità orale e le labbra, la mucosa buccale, le creste alveolari superiori e inferiori, la gengiva retromolare, il pavimento della bocca, il palato duro e la lingua anteriormente alle papille circumvallate
3. Il rinofaringe
4. L'orofaringe, che comprende palato molle, ugola, tonsille, base della lingua e pareti faringee
5. L'ipofaringe, costituita da seni piriformi, area post-cricoide e parete ipofaringea posteriore
6. La laringe, che è divisa nella porzione sovraglottica, la glottide e la subglottide
7. Le ghiandole salivari maggiori e minori
8. La ghiandola tiroidea.

La tiroide per la sua posizione anatomica bene si presta ad uno studio morfologico e strutturale con l'ecografia, che da sola basta, integrata da studio ecocolordoppler ed attualmente all'elastasonografia, a soddisfare la maggioranza delle esigenze cliniche.

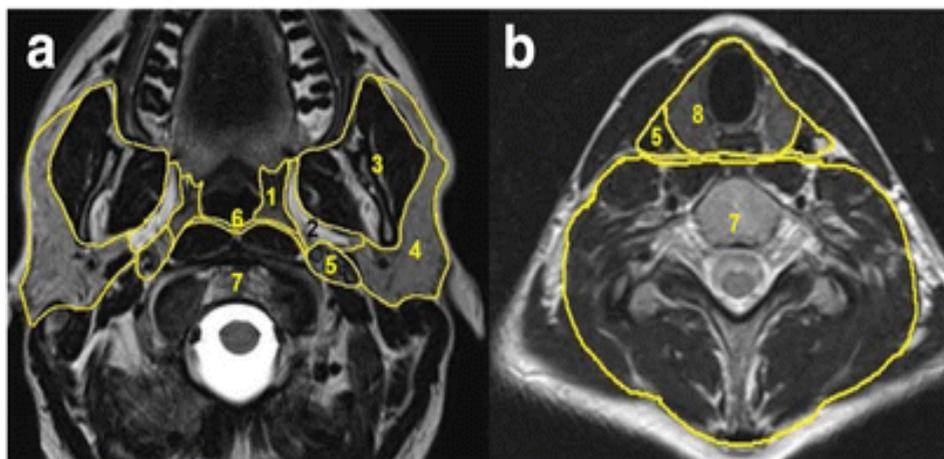


Fig. 1: Immagini RM assiali pesate in T2 che mostrano gli spazi profondi del collo sopraioideo a livello dell'orofaringe (a) e il collo infraioideo a livello della tiroide (b) che sono delimitati dalla fascia profonda del collo. 1: spazio mucoso faringeo 2: spazio parafaringeo 3: spazio masticatorio 4: spazio parotideo 5: spazio carotideo 6: spazio retrofaringeo 7: spazio perivertebrale 8: spazio viscerale.

Alla TC del collo senza contrasto endovena la tiroide appare radiologicamente come una doppia struttura a cuneo peritracheale con densità medio-elevata (di 80-100 HU), a causa della presenza di contenuto iodato.

Il potenziamento appare vivace dopo contrasto endovena: il contrasto iodato può tuttavia interferire con l'esame scintigrafico (e/o con la terapia ablativa con radioiodio), che deve quindi essere effettuata prima della TC o dopo 6-8 settimane.

Alla RM la ghiandola mostra segnale omogeneo lievemente maggiore ai muscoli del collo nelle immagini T1 pesate e appare iperintensa relativamente ai muscoli del collo nelle sequenze T2 pesate (Fig. 1).

Il mezzo di contrasto paramagnetico può essere somministrato senza interferenze sulla captazione di iodio, quindi la RM può essere effettuata contemporaneamente alla scintigrafia.

Utile ai fini della accurata stadiazione e quindi di interesse clinico-prognostico è la classificazione radiologica dei linfonodi cervicali di Som et al.⁵, che comprende sette stazioni anatomiche (o livelli) (Fig. 2).

Il livello VI contiene la ghiandola tiroidea e i linfonodi adiacenti, delimitati dall'osso ioide superiormente, dall'arteria anonima (brachiocefalica) inferiormente, e dalle carotidi lateralmente.

I linfonodi dei livelli II, III e IV sono disposti lungo la vena giugulare su entrambi i lati, limitati antero-medialmente dal livello VI e lateralmente dal margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo.

I linfonodi del livello III sono compresi in uno spazio il cui limite superiore è a livello dell'osso ioide ed il limite inferiore a livello della cartilagine cricoide; i livelli II e IV sono rispettivamente sopra e sotto il livello III.

I linfonodi del livello I includono i linfonodi sottomentonieri e sottomandibolari, situati sopra l'osso ioide, fino al margine laterale del muscolo sternocleidomastoideo.

L'estensione inferiore del livello VI è delimitata dalla fossa giugulare. Molti autori includono anche i linfonodi pretracheali e paratracheali del mediastino superiore localizzati sopra l'arteria anonima (talvolta riferito come livello VII)⁶.

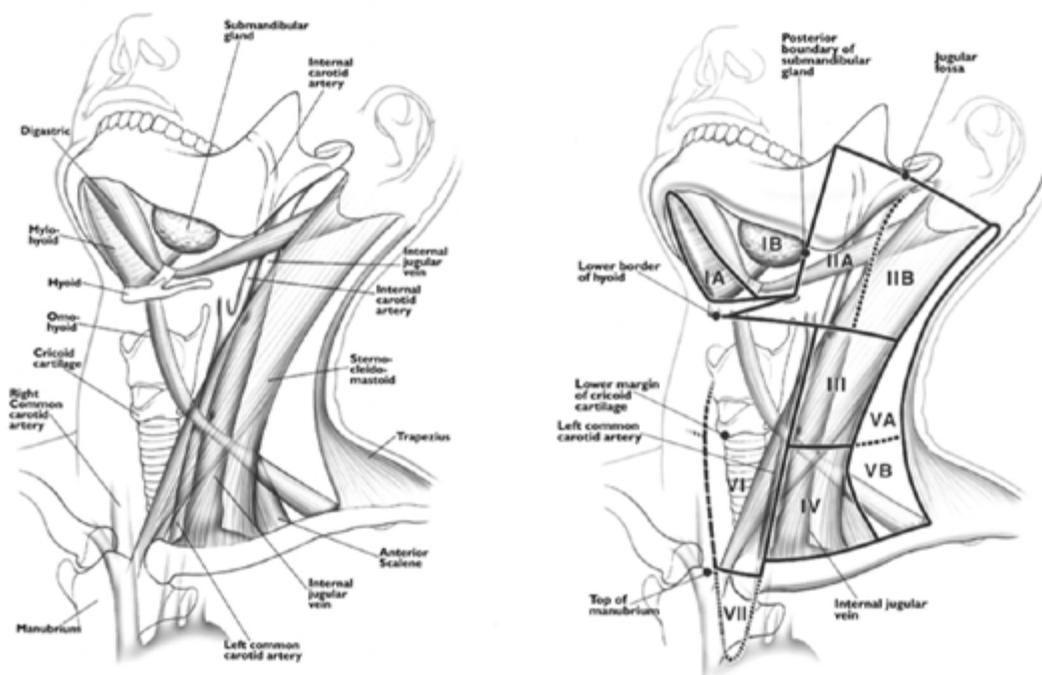


Fig. 2: Compartimenti linfonodali separati nei vari livelli. Vista del collo che mostra i reperti anatomici relativamente ai vari livelli linfonodali, con le linee di separazione tra i diversi compartimenti.

Le metodiche diagnostiche come TC, RM, PET e PET-TC soddisfano ampiamente i criteri di localizzazione, studio della struttura e dell'attività patologico-metabolica di una lesione focale tiroidea e della sua diffusione linfonodale nell'area della testa e del collo.

Diagnostica dei tumori tiroidei incidentali

Nella pratica clinica la maggior parte dei pazienti con carcinoma tiroideo giunge alla diagnosi dall'esame clinico di un nodulo tiroideo palpabile e ciò può rappresentare fino al 60% delle diagnosi finali di cancro alla tiroide. Su un ulteriore 20% o più di pazienti si pone diagnosi di carcinoma tiroideo in base ad una clinica di tumefazione dei linfonodi cervicali e/o sovraclaveari.

Inoltre, il sempre maggiore utilizzo delle metodiche RM e TC per i più diversi quesiti clinici della testa e del collo ha portato al riscontro "incidentale" di lesioni tiroidee, che possono rappresentare fino al restante 20% dei pazienti con diagnosi di cancro tiroideo (1 su 6 studi TC del collo)⁷.

Ad esempio, vi è un uso diffuso della TC nella valutazione del rachide cervicale nel trauma, nella valutazione di un processo occupante spazio del collo e nella valutazione di pazienti con malattia polmonare e/o nel sospetto di embolia polmonare. La RM viene spesso utilizzata nella valutazione della patologia correlata al rachide cervicale, in particolare per la patologia erniaria. L'angiografia RM e la TC multistrato sono inoltre frequentemente richieste nella valutazione dell'ictus, anche per le possibili stenozioni dei vasi cerebro-afferenti.

La domanda su quando le lesioni accidentali dovrebbero essere ulteriormente valutate per un possibile cancro alla tiroide è controversa, data l'elevata prevalenza di lesioni tiroidee rilevate sia dalla TC che dalla RM. Secondo i comuni orientamenti, un nodulo con cut-off di 10 mm dovrebbe essere sottoposto a prelievo citologico con ago sottile⁸.

Tuttavia è stato proposto un sistema di categorizzazione tri-livello dei noduli tiroidei rilevati con TC, RM e PET, che utilizzando un metodo di stratificazione del rischio, con un cut-off nodulare di 15 mm, permette l'identificazione di un minor numero di noduli incidentali, ma con la stessa proporzione di patologie maligne e senza nessuna differenza nella diagnosi delle forme più aggressive (the 3-tiered system)^{7,9}.

Il ruolo della Medicina Nucleare, della TC e della RM

I noduli tiroidei con aumento della captazione del tracciante alla scintigrafia con radionuclidi (Tecnezio 99m o Iodio 121) sono quasi sempre benigni, specialmente con un basso livello di ormone stimolante la tiroide (TSH). L'imaging con radionuclidi può essere utile per i noduli tiroidei che risultano indeterminati all'aspirazione

con ago sottile (FNA) o nella valutazione di noduli sospetti nei casi in cui l'agoaspirato è controindicato (uso di anticoagulanti, comorbidità).

La Tomografia ad emissione di Positroni (PET) ha un elevato valore predittivo negativo ma bassa specificità, in quanto patologie non maligne come i noduli tiroidei benigni e la tiroidite mostrano captazione di 18 fluorodeossiglucosio (FDG).

I vantaggi della PET/TC includono la valutazione total body compresa l'area di interesse, il rilievo dell'eventuale coinvolgimento linfonodale e l'individuazione o esclusione di metastasi a distanza, grazie alla elevata sensibilità alla rilevazione dell'assorbimento di glucosio.

Uno svantaggio è che l'assorbimento è aumentato nelle condizioni infiammatorie. Inoltre è metodica costosa, richiede tempo (il tempo di scansione è di 20-30 minuti e il tempo di indagine totale è di 2-3 ore), necessita di digiuno prolungato. Porta ad una esposizione alle radiazioni variabile a seconda che si esegua una TC a basse dosi per la correzione dell'attenuazione ovvero che venga effettuata una TC diagnostica di qualità.

I cancro della tiroide hanno un valore di assorbimento standardizzato (SUV) più elevato rispetto alle malattie benigne, sebbene ci possa essere qualche sovrapposizione¹⁰.

È stato dimostrato che tutti e quattro i sottotipi principali del cancro della tiroide assorbono il fluoro 18 fluorodeossiglucosio (FDG); tuttavia, i tumori tiroidei ben differenziati possono non captare il FDG. Di conseguenza, il ruolo della PET/CT con FDG nel carcinoma tiroideo primario è limitata alla valutazione di noduli citologicamente indeterminati, per ridurre il numero di resezioni tiroidee non necessarie.

Una captazione focale tiroidea di FDG alla PET/TC, indipendentemente dalle caratteristiche ecografiche già note, può essere indicativa di un alto rischio di malignità¹¹.

Le linee guida dell'American College of Radiology (ACR) del 2015 raccomandano di effettuare ecografia ed agoaspirato nei pazienti (con aspettativa di vita normale e senza comorbidità) con attività focali rilevate incidentalmente alla PET/TC FDG¹².

Tecnicamente, la valutazione dell'immagine PET si basa su una soglia qualitativa del grado di concentrazione del radio-tracciante. Un parametro semiquantitativo attualmente utilizzato per la PET è il valore di assorbimento standardizzato (SUV), definito come la concentrazione tissutale del tracciante all'interno di una lesione divisa per densità tissutale, divisa per la dose iniettata normalizzata al peso del paziente e moltiplicata per un fattore di decadimento. Invece del peso corporeo, la dose iniettata può anche essere corretta dal calcolo della massa magra del corpo o della superficie corporea.

Diversi tumori mostrano una diversa assunzione di glucosio e non esiste un valore soglia standard per la diagnosi; questo tuttavia può essere utile per il monitoraggio della terapia.

Le metodiche TC e RM sono meno sensibili degli ultrasuoni per la caratterizzazione dei noduli tiroidei. Infatti, noduli identificabili con l'ecografia possono non essere visibili nell'imaging TC e RM. Inoltre, non esistono criteri standardizzati affidabili per distinguere i noduli tiroidei benigni da quelli maligni alla TC e alla RM.

È stato dimostrato che l'imaging RM pesato in diffusione aiuta a differenziare i noduli tiroidei benigni da quelli maligni valutando la percentuale della microscopica diffusione dell'acqua nei tessuti.^{13,14}

I noduli maligni tendono ad avere valori di coefficiente di diffusione apparente (valutazione semiquantitativa ADC) più bassi rispetto ai noduli benigni o alle ghiandole tiroidee normali¹³.

Le dimensioni del nodulo, l'invasione locale e i linfonodi cervicali sospetti possono aiutare nella caratterizzazione dei noduli tiroidei.

In ogni caso, analogamente alla medicina nucleare, una valutazione ecostrutturale di un nodulo tiroideo scoperto incidentalmente con TC/RM è raccomandata per lesioni sospette con dimensioni maggiori o uguali ad 1 cm in pazienti di età inferiore a 35 anni e noduli di 1,5 cm o più in pazienti di età superiore a 35 anni⁷⁻¹².

Il ruolo principale dell'imaging TC/RM nei cancri tiroidei è quindi quello di valutare l'eventuale diffusione extratiroidea del tumore e l'invasione delle strutture adiacenti, come la trachea e l'esofago¹⁰; masse che coinvolgono più della metà della circonferenza dell'arteria carotide o dei vasi mediastinici eludono i criteri di resecabilità.

Le immagini TC e RM sono anche superiori nel dimostrare l'eventuale estensione del tessuto retrotracheale e le eventuali adenopatie retrofaringee e mediastiniche (Fig. 3).

L'uso di mezzo di contrasto iodato per il trattamento del cancro della tiroide è controverso.

Studi recenti hanno dimostrato che la TC con mezzo di contrasto iodato non porta alla ritenzione di iodio a lungo termine^{16,17}.

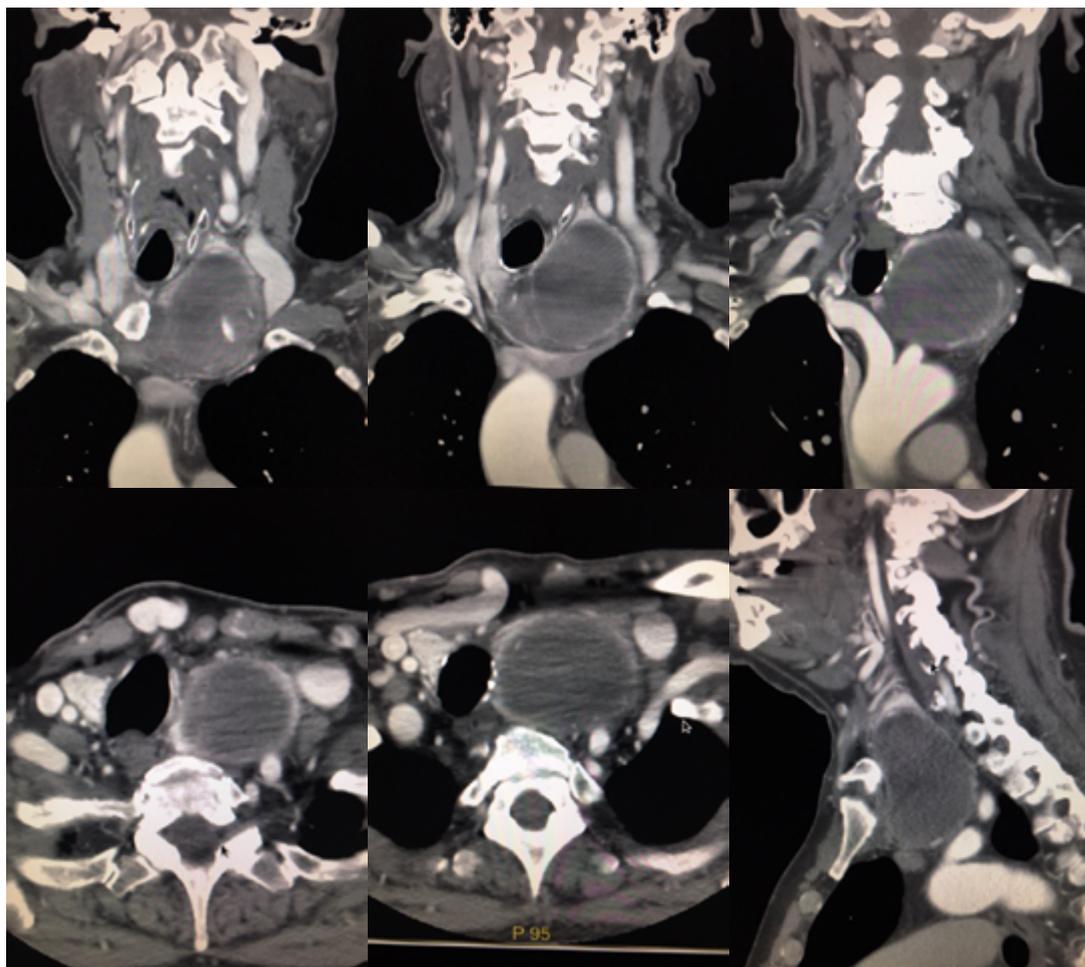


Fig. 3: Uomo di 75 anni con massa del collo e diagnosi istologica, dopo asportazione chirurgica, di raro angiosarcoma del lobo sinistro della tiroide. TC multistrato con riformattazioni multiplanari dopo contrasto ev. Valutazione dei rapporti anatomici e morfostrutturali in fase preoperatoria.

Aspetti TC e RM nei cancri della tiroide

L'aspetto delle masse tiroidee o dei noduli tissutali recidivi può essere molto variabile (Fig. 3). Le recidive tumorali possono mostrare un aspetto cistico; in altri casi, particolarmente per il carcinoma papillare, le lesioni possono contenere foci di calcificazioni, anche grossolane¹⁸.

Nell'imaging e nel follow-up dei vari tipi di cancro tiroideo vanno considerate alcune caratteristiche specifiche, a seconda dell'istotipo. Il carcinoma papillare, il più comune tra i cancri tiroidei, ne rappresenta il 70-80%. Nasce con caratteristiche di multifocalità nel 15-30% dei casi e più frequentemente si diffonde in sede intraghiandolare e nei linfonodi locoregionali. Caratteristica specifica del carcinoma follicolare sono i corpi psammomatosi, che hanno l'aspetto di calcificazioni¹⁹. Anche un carcinoma misto papillare-follicolare può presentare calcificazioni psammomatose, che sono ben visibili alla TC ma non alla RM. Alcuni carcinomi papillari possono avere aspetto cistico in TC e RM.

Mentre il coinvolgimento linfonodale avviene più frequentemente ai livelli IV e VI, adenopatie a distanza possono riscontrarsi nel torace o più cranialmente ai livelli II e III²⁰. Dato che i tumori papillari captano iodio, la scintigrafia con radioiodio è usualmente positiva. Il secondo più comune tipo di cancro tiroideo, il follicolare, rappresenta meno del 20% di tutti i cancri tiroidei. Dato che il carcinoma follicolare può diffondere per via ematogena, le metastasi linfonodali sono meno frequenti. Nel follow-up del carcinoma follicolare è molto importante la valutazione del torace con TC per la ricerca di metastasi polmonari, senza iniezione di mdc iodato endovena.

Il carcinoma anaplastico della ghiandola tiroide rappresenta circa il 10% dei cancri tiroidei, il meno comune, pari all'1-4%. Dato che si tratta di tumori poco differenziati possono essere diagnosticati già in fase di ampia espansione volumetrica alla diagnosi iniziale. Dato che i carcinomi anaplastici tendono alla rapida crescita, si associano ad aree emorragiche e necrotiche. Alcuni casi di carcinoma anaplastico

possono originarsi su gozzo multinodulare o, più raramente, nel contest di un cancro tiroideo più differenziato²¹.

L'ultimo tipo di tumore primitivo della tiroide è il carcinoma midollare, pari al 2-6% dei cancri tiroidei. I tumori midollari possono essere associati a neoplasie endocrine multiple (MEN) e possono essere associate ad elevate livelli di calcitonina.

I reperti TC e RM tuttavia non sono specifici²². Similmente all'aspetto TC di alcuni carcinomi papillari, la TC può mostrare calcificazioni nel tumore midollare, ma tipicamente più dense.

Le calcificazioni possono essere presenti anche nelle metastasi polmonari ed epatiche. Quando il carcinoma midollare è familiare, può essere associato a iperparatiroidismo e a feocromocitoma (Fig. 4).

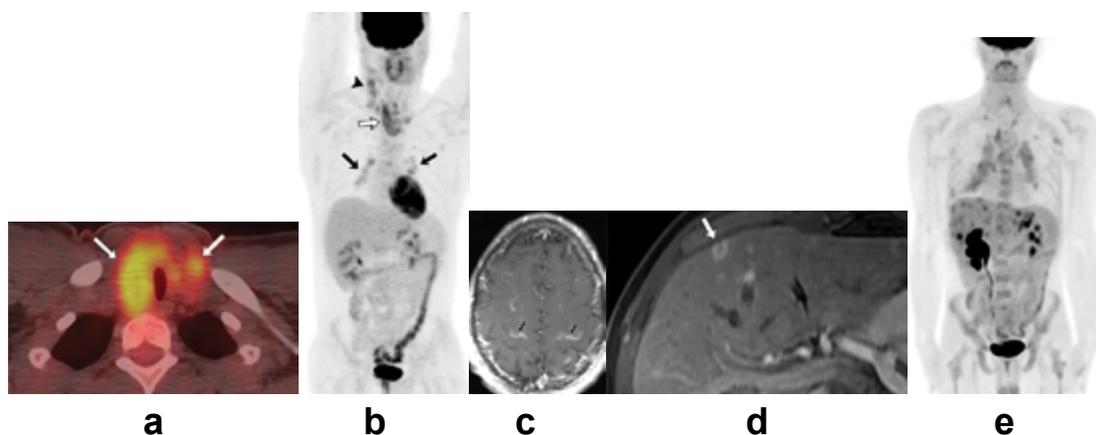


Fig. 4: Carcinoma midollare in un uomo di 28 anni. **(a, b)** FDG assiale e PET/TC con FDG e proiezione coronale di massima intensità (MIP). Le immagini PET FDG **(b)** mostrano masse ipercaptanti il FDG (freccie bianche) nella ghiandola tiroidea, con più linfonodi metastatici (punta di freccia in **b**) e linfonodi toracici (freccie nere in **b**). Il paziente è stato sottoposto a tiroidectomia totale. **(c, d)** Le immagini assiali del cervello **(c)** e dell'addome **(d)** ottenute al follow-up mostrano un aumento di spessore leptomeningeo diffuso, suggestivo di carcinomatosi (freccie in **c**) e metastasi ipervascolari del fegato (freccia in **d**).

La TC del torace assiale mostrava innumerevoli noduli polmonari con un pattern micronodulare. Il paziente è stato trattato con farmaco biologico ma ha continuato a mostrare livelli elevati di calcitonina sierica. Ha poi iniziato il Vandetanib. **(e)** Immagine MIP coronale PET/TC FDG ottenuta 4 mesi dopo **(g)** l'inizio del trattamento mostra una diminuzione significativa dell'assorbimento di FDG nella linfoadenopatia metastatica intratoracica e delle metastasi epatiche ed ossee dopo la terapia.

Imaging della diffusione metastatica linfonodale

Gli ultrasuoni sono la modalità di scelta per l'imaging delle metastasi linfonodali e hanno una sensibilità dell'83% e una specificità del 98% per la rilevazione delle metastasi alla presentazione²³.

I linfonodi patologici in TC e RM possono essere più sferici e polilobati, con asse corto maggiore di 1 cm e perdita del normale aspetto "reniforme". Alle immagini RM i linfonodi mostrano segnale simile al muscolo nelle sequenze T1 e iperintenso, ma meno dell'acqua, in T2. Tuttavia, anche linfonodi piccoli (4-5 mm) di nuova comparsa possono essere considerati patologici in caso di consensuale aumento dei livelli sierici di tireoglobulina e segni di captazione alla PET.

Le calcificazioni linfonodali alla TC e i linfonodi cistici alla RM dovrebbe sempre far sospettare un carcinoma tiroideo in un paziente oggetto di studio per una adenopatia del collo.

I tumori papillari (nel 30%-90%), midollari (nel 50%) e anaplastici (nel 40%) si diffondono frequentemente ai linfonodi cervicali, mentre la diffusione linfatica è meno comune nei tumori follicolari (10%)²⁴. Masse di tipo linfonodale possono essere, infatti, la prima presentazione dei tumori papillari e dei midollari: in tali casi TC e RM possono essere effettuate alla ricerca di un primitivo ignoto.

Alcune primitività tiroidee possono non essere definite con accuratezza con TC e RM, dato che potrebbe trattarsi di lesioni piccole, diffuse o multifocali (Fig. 5).

Quindi, in tali casi, la gestione armonizzata multimodale del Radiologo rappresenta reale un vantaggio clinico e consente di procedere alla diagnosi con l'ecografia, l'ecocolordoppler, l'elastosonografia e le metodiche interventistiche eco-guidate²⁵.

In un paziente con adenopatia del collo, occorre pensare ad una origine tiroidea se si rilevano componenti cistiche, calcificazioni, intenso potenziamento contrastografico e/o contenuto proteinaceo o emorragico (iperdensa in TC e iperintensa in T1 alla RM)²⁰.

È importante che una massa cistica del collo in un giovane adulto non sia catalogata come cisti congenita, ma considerata come manifestazione di tumore squamocellulare o tiroideo, fino a prova contraria (Fig. 6).

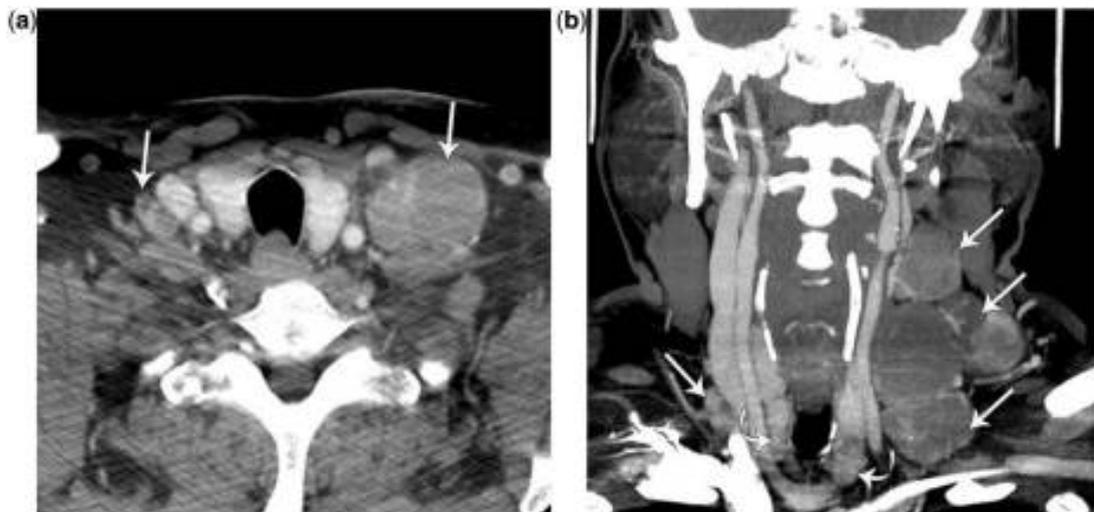


Fig. 5: Uomo di 54 anni con carcinoma papillare e presentazione con grossolane linfopatie da primitivo occulto all'imaging. (a) TC con mdc assiale che mostra masse cistiche del collo più evidenti a sinistra (freccie). La tiroide mostra normale aspetto alla TC, senza lesioni focali (b) immagini coronali riformattate di TC con mdc ev che evidenzia masse complesse cistiche ai livelli II, III e IV a sinistra e al livello IV a destra (freccie).

Si osservano piccole alterazioni cistiche in entrambi i lobi tiroidei in sede inferiore e alcuni piccoli linfonodi del VI livello (freccie curve). FNA di un' linfopatia ha documentato corpi psammomatosi e colorazioni positive per la tireoglobulina, con diagnosi di carcinoma papillare. Alla diagnosi post-intervento di tiroidectomia focali di carcinoma papillare da 1 mm a 1.4 cm all'istmo e in entrambi i lobi.



Fig. 6: Ragazza di 19 anni con carcinoma papillare e metastasi linfonodale cistica. TC assiale con mdc ev che evidenzia una formazione cistica uniloculare ipodensa (teste di freccia); ipotizzabile una metastasi linfonodale del livello IV a destra. La vena giugulare destra è compressa ventralmente, ad indicare che la lesione è nello spazio carotideo. Si documenta una lesione solida di 1 cm del lobo destro tiroideo, con calcificazioni (freccia). La diagnosi differenziale in una massa laterocervicale in un giovane paziente e particolarmente in una femmina è tra linfonodo metastatico cistico da carcinoma tiroideo, carcinoma squamocellulare e una cisti congenita.

In caso di neoplasia maligna della tiroide la stadiazione del parametro N è corretta se il radiologo è consapevole delle localizzazioni più comuni delle metastasi linfonodali.

Per la tiroide si tratta del compartimento centrale (VI livello) e dei gruppi laterali (II-IV livello).

Il linfonodo più alto nel compartimento centrale è il cosiddetto linfonodo Delfiano o linfonodo pre-laringeo; il coinvolgimento di questo gruppo nel carcinoma papillare della tiroide è predittivo di malattia linfonodale avanzata, poiché i pazienti hanno una probabilità nettamente superiore (di 9 volte) di avere anche un coinvolgimento linfonodale in sede laterale (Fig. 7)²⁶.

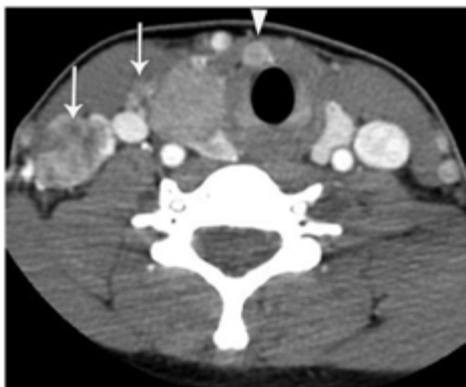


Fig. 7: Donna di 24 anni con carcinoma papillare metastatico, con rilievo di un linfonodo Delfiano. Alla presentazione: massa cervicale a destra. TC assiale con mezzo di contrasto ev: evidenza di nodulo del lobo destro tiroideo con disomogeneo potenziamento contrastografico di masse linfonodali del IV livello (freccie) e un linfonodo Delfiano patologico (testa di freccia).

Altre sedi linfonodali che non dovrebbero essere trascurati sono i linfonodi paratracheali bassi, nel mediastino superiore (livello VII) e i gruppi retrofaringei e retroesofagei²⁷.

Il sistema di stadiazione TNM dell'AJCC/UICC classifica lo stadio linfonodale per sito: N1a è una malattia metastatica linfonodale del livello VI (compresi i linfonodi pretracheali, paratracheali e Delfiano) e N1b è il coinvolgimento unilaterale o linfonodi cervicali laterali bilaterali o linfonodi mediastinici superiori²⁸.

La presenza di linfonodi mediastinici superiori può precludere la chirurgia per intenti curativi: il ricorso alle metodiche TC e RM è obbligatorio nei casi in cui si sospetti una localizzazione di malattia mediastinica come la presenza di linfonodi laterali o nei casi di tumore tiroideo superiore a 1,5 cm²⁹.

È importante sottolineare che la valutazione della morfo-struttura linfonodale patologica è più accurata rispetto all'utilizzo dei soli criteri dimensionali per la malattia metastatica, poiché fino al 61% delle metastasi linfonodali può avere un diametro inferiore a 10 mm. Altra caratteristica delle metastasi linfatiche da cancro tiroideo è la tendenza alla diffusione nei gruppi laterali senza coinvolgimento di quelli centrali (skip metastasis), che si verificano nel 21% dei casi di tumore midollare³⁰ e nei tumori papillari.

Mentre le metastasi linfonodali sono meno comuni nel carcinoma follicolare della tiroide, sono più comuni con questo istotipo l'invasione locale e le metastasi a distanza dell'osso e del polmone (Fig. 8).

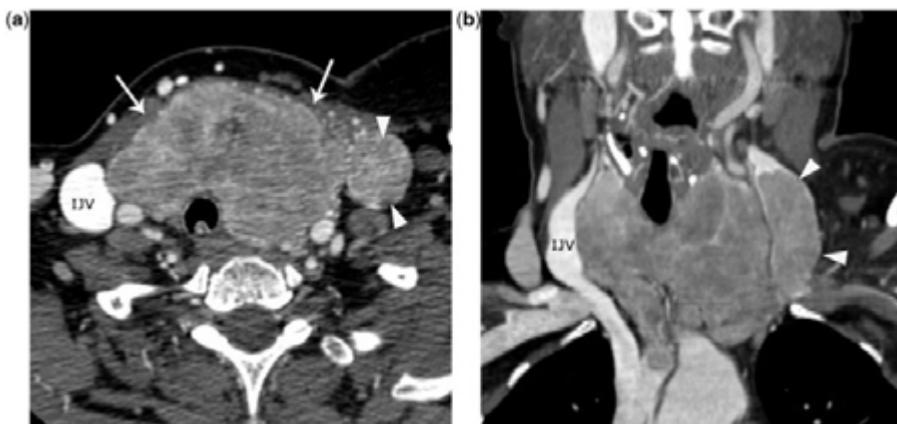


Fig. 8: Donna di 51 anni con carcinoma follicolare e invasione venosa. La paziente mostra una condizione clinica di un processo espansivo del collo (a) la TC con mezzo di contrasto dimostra uno slargamento della ghiandola tiroidea a struttura eterogenea (frecce) con depiattamento a destra della trachea. Non si rileva evidenza di adenopatie del collo mentre si riconosce un'estensione intravenosa del tumore nella vena giugulare interna di sinistra. (b) riformattazione coronale di TC con mezzo di contrasto che meglio delinea una estensione tumorale intravenosa a sinistra (punte di freccia).

La valutazione dell'invasività locoregionale e a distanza nei cancri della tiroide

Ad eccezione della maggior parte dei casi di carcinoma anaplastico, il trattamento del carcinoma tiroideo comprende la tiroidectomia totale o subtotale, la resezione linfonodale centrale e l'eventuale ablazione con radioiodio. La gestione di piccoli tumori inferiori a 10 mm può essere limitata alla lobectomia, ma se i piccoli tumori sono multifocali, il trattamento prevede ancora la tiroidectomia totale e l'ablazione con radioiodio. La TC e la RM non possono diagnosticare il tumore multifocale e non consentono di poter determinare in modo totalmente affidabile l'istologia del cancro della tiroide. Il work-out preoperatorio con l'imaging inizia con l'ecografia, per rilevare la malattia multifocale e le linfopatie eventuali. La TC e la RM vengono eseguite se si sospetta una invasività locale. La delineazione di un carcinoma localmente invasivo può portare a: un intervento chirurgico più esteso (ad es. laringectomia), il coinvolgimento di altri chirurghi specializzati (ad es. Chirurgia plastica, toracica o ricostruttiva) o la decisione di non operare²⁸. La stadiazione con le metodiche di imaging di secondo livello si concentra su quattro gruppi di strutture: le vie aeree e i nervi centralmente (tra cui trachea, esofago, laringe, faringe e nervo laringeo ricorrente (RLN), le arterie carotidi lateralmente, lo spazio prevertebrale posteriormente e il mediastino inferiormente, il tutto tenuto conto degli spazi anatomici del collo e delle vie di diffusione (Fig. 1). La RM e la TC hanno accuratezza simile per la dimostrazione di invasione locale dell'esofago, della trachea/laringe e del nervo ricorrente³¹⁻³³. Il segno principale per l'invasione della trachea e dell'esofago sia in RM che in TC è una massa che coinvolge i 180° o più della circonferenza di questi organi. Altri reperti che suggeriscono l'invasione tracheale sono deformità del lume, irregolarità o ispessimento della mucosa focale e massa intraluminali (Fig. 3 e 8). La parete esofagea è difficile da valutare rispetto alla trachea perché di solito non è distesa con l'aria. Alla RM, il reperto più sospetto per l'invasione esofagea è un segnale T2 focalmente aumentato nello strato esterno della parete esofagea. Alla TC, il radiologo può rilevare la perdita della normale parete esofagea e l'eventuale invasione del lume. L'invasione del nervo ricorrente può essere presagita su RM e

TC dall'obliterazione/scomparsa di tessuto adiposo nel recesso tracheoesofageo in cui il nervo scorre (Fig. 9).

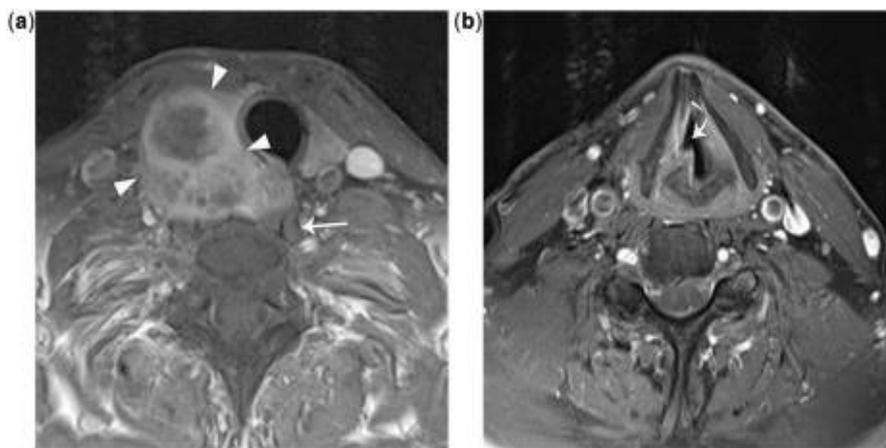


Fig. 9: Uomo di 61 anni con carcinoma anaplastico della tiroide con invasione del nervo laringeo ricorrente. Alla presentazione clinica: raucedine (a) La RM assiale T1 pesata con mezzo di contrasto mostra una massa con segnale eterogeneo (punte di freccia) nel lobo destro della tiroide. C'è perdita del piano adiposo del solco tracheoesofageo. La massa confina con la trachea e ne coinvolge meno di 180 ° della circonferenza. C'è uno spostamento posteriore dell'esofago (freccia), senza massa circonferenziale (b) RM T1 pesata assiale a livello delle corde vocali vere mostra un ventricolo laringeo destro dilatato (freccia curva) e posizionamento anteromediale della cartilagine aritenoidea destra, quadro che suggerisce la paralisi delle corde vocali. All'intervento chirurgico si è osservata l'invasione del nervo laringeo ricorrente destro e del pericondrio della cricoide e degli anelli tracheali da 1 a 3 senza invasione profonda della trachea. Le biopsie dell'esofago erano negative. Il paziente ha avuto una tiroidectomia totale, seguita da chemioradioterapia. A 12 e 24 mesi ha poi subito la resezione di una metastasi surrenale destra e due metastasi polmonari, rispettivamente.

Altre caratteristiche di imaging dell'invasione di nervo laringeo ricorrente sono la disfunzione delle corde vocali e il 25% o più della circonferenza del tumore primario che confina con la capsula nella porzione posteriore della tiroide (segno di invasione extracapsulare posteriore) (Fig. 8). L'invasione dello spazio vascolare e prevertebrale è classificata la malattia come T4b. In generale, questi risultati precludono la chirurgia con intento curativo. Seo et al.³³ hanno stabilito che una estensione extratiroidea coinvolgente

almeno o più del 180° circonferenza vasale è un segno specifico di interessamento dell'arteria carotide comune e per l'invasione della vena giugulare interna sulla TC (Fig. 8 e 9).

Tuttavia, in un altro studio tale condizione ha una bassa accuratezza per l'invasione arteriosa, per l'alto tasso di casi di falsi negativi³⁴. I dati TC più accurati per il coinvolgimento arterioso sono la compressione/deformazione arteriosa o la cancellazione del grasso periavventiziale (accuratezza dell'84%). Alla RM l'invasione della muscolatura prevertebrale può essere esclusa se vi è la conservazione del grasso retrofaringeo; il solo riscontro di aumentato segnale del muscolo nelle immagini T2 è poco accurato per definire l'invasione retrofaringea (accuratezza <60%)³⁵.

Per quanto concerne la metastatizzazione a distanza, il carcinoma anaplastico è il tipo più aggressivo di cancro alla tiroide e ha la più alta prevalenza di metastasi extracervicali, che si verificano nel 43% dei pazienti alla presentazione. I siti più comuni di metastasi nel tumore anaplastico sono i polmoni (78%), i linfonodi mediastinici (58%), le ghiandole surrenali (24%), il fegato (20%) e il cervello (18%). Siti meno comuni di metastasi comprendono il pericardio, le ossa, i reni, la pelle e il pancreas. I tumori follicolari hanno una maggiore tendenza alla diffusione ematogena (21% -33%) rispetto ai papillari (2% -14%)⁴¹. I siti più comuni di metastasi dei tumori papillari e follicolari sono i polmoni (50%) e le ossa (25%) (Fig. 10).

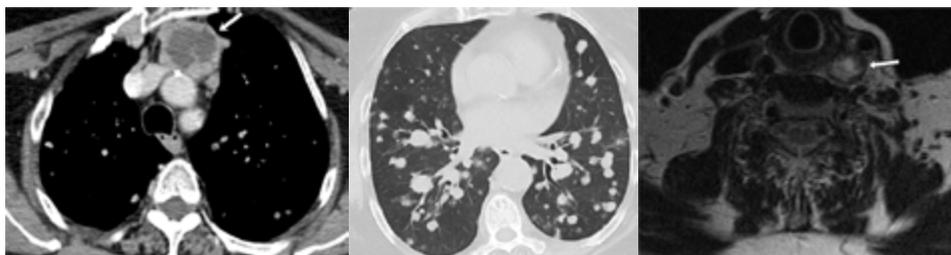


Fig. 10: Tumore papillare metastatico in una donna di 75 anni con una storia di tiroidectomia totale pregressa. (a, b) Le immagini TC con contrasto assiale del torace mostrano una linfopatia mediastinica (livello VII) superiore (freccia in a) con necrosi cistica e metastasi polmonari macronodulari (b). (c) L'immagine assiale RM pesata in T2 del collo dimostra un nodo IV (freccia) di livello sinistro ingrandito con un'intensità di segnale elevata, coerente con la necrosi cistica.

Sebbene le metastasi a distanza siano rare nei tumori differenziati, sono maggiormente responsabili della mortalità correlata alla malattia⁴¹. Metastasi a distanza sono presenti nel 25% dei casi di tumori midollari e nel 13% dei casi vengono scoperti alla presentazione. I siti comuni di metastasi nei carcinomi midollari includono fegato (49-62%), polmone e mediastino (33-35%) e ossa (40-74%). Raramente, il tumore midollare può metastatizzare al cervello, alla mammella e alla pelle (Fig. 4).

Sorveglianza post-trattamento e recidive: il ruolo delle metodiche di alta complessità

Il follow-up dei pazienti con carcinoma tiroideo è fattibile con studi di imaging sia fisiologico che anatomico. L'ecografia del collo di solito viene eseguita ogni 6-12 mesi per valutare il letto tiroideo e il compartimenti linfonodali cervicali centrale e laterale (Fig. 11).

Se sono state eseguite resezioni del collo laterale e centrale, è importante valutare attentamente i linfonodi retrofaringei.

I marcatori tumorali come la tireoglobulina sierica (per i tumori differenziati della tiroide) e la calcitonina sierica e l'antigene carcinoembrionale (CEA) (per il tumore midollare) sono monitorati a intervalli regolari per rilevare la recidiva di malattia¹.

La sorveglianza con modalità di imaging come TC, RM e PET/TC con FDG dipende dai marcatori tumorali. Quando aumentano, in caso di recidiva, TC, RM o la PET/TC hanno un ruolo nella localizzazione del tumore per l'eventuale chirurgia.

L'esito può ancora essere curativo a condizione che vi sia una resezione chirurgica completa del tessuto tumorale. Se la malattia metastatica è troppo estesa, il regime di trattamento può essere modificato in un approccio palliativo.

Nel caso dei tumori differenziati l'imaging TC/RM è raccomandato nei pazienti con esame scintigrafico negativo e un livello di tireoglobulina sierica superiore a 2-5 ng/mL¹.

Nei tumori midollari, l'imaging complesso è raccomandato quando il livello di calcitonina sierica è maggiore di 150 pg/mL.

L'uso della PET con il FDG ha avuto un impatto significativo nel

follow-up dei pazienti con carcinoma tiroideo. La PET/CT ha una sensibilità dell'81-82% e una specificità del 64-89% per il rilevamento delle recidive locoregionali nei casi di aumento del livello di tireoglobulina sierica e di scansioni con Iodio¹³¹ negative (Fig. 12). Una problematica della PET è che la maggior parte delle metastasi linfatiche tiroidee sono in genere piccole e possono essere perse dalla risoluzione di PET/CT^{38,39}. La de-differenziazione di un tumore differenziato della tiroide porta all'incremento della captazione del FDG (36,37). L'imaging PET/TAC, inoltre, può essere anche più sensibile e specifico nel rilevamento del carcinoma tiroideo precoce o incidentale⁴¹⁻⁴³.

A parte le metastasi regionali, la PET/CT può anche rilevare metastasi distanti nei polmoni e nelle ossa.

La conoscenza della genetica molecolare del cancro della tiroide può essere utile sia per i medici di riferimento che per i radiologi, poiché alcune mutazioni nei tumori follicolari e midollari, sono associate ad un decorso clinicamente aggressivo e la sorveglianza diagnostica va effettuata in tempi ravvicinati, con elevata possibilità di riscontro di metastasi durante il restaging.

È attualmente disponibile una nuova (entusiasmante) tecnologia che combina la PET con la RM. La combinazione dell'imaging PET e RM permette di fondere le immagini fisiologiche dell'assorbimento di FDG con le immagini multiplanari della RM. Ciò consente una maggiore sensibilità e specificità. Come accennato, il principale svantaggio della PET-TC per i pazienti con carcinoma tiroideo è che la TC è di utilità diagnostica limitata nella valutazione dei piccoli linfonodi del collo quando non è possibile utilizzare il contrasto endovenoso. La PET-RM con contrasto ev può essere estremamente utile anche in altra patologia neoplastica (linfomi, cancro polmonare, mammario e del colon) o in caso di modifiche post-chirurgiche o post-radiazioni.

Le strategie di imaging che utilizzano PET con CT o MR per il follow-up dei pazienti con carcinoma tiroideo si stanno rapidamente evolvendo⁴⁴.

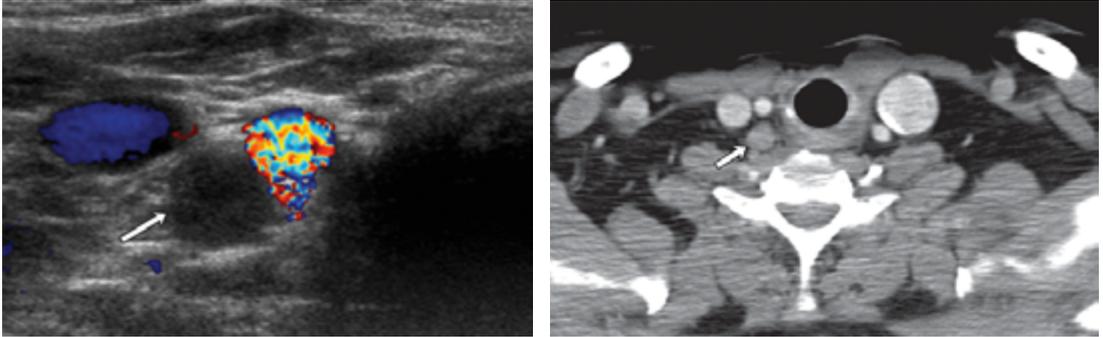


Fig. 11: Tumore ricorrente in una donna di 46 anni con una storia di tiroidectomia per tumore papillare
(a) L'immagine ecocolordoppler del collo ottenuta durante la sorveglianza postoperatoria mostra un nuovo nodulo disogeneo dei tessuti molli (freccia) nel letto tiroideo.
(b) L'immagine TC assiale del collo conferma una lesione nodulare recidiva (freccia) nel letto tiroideo.

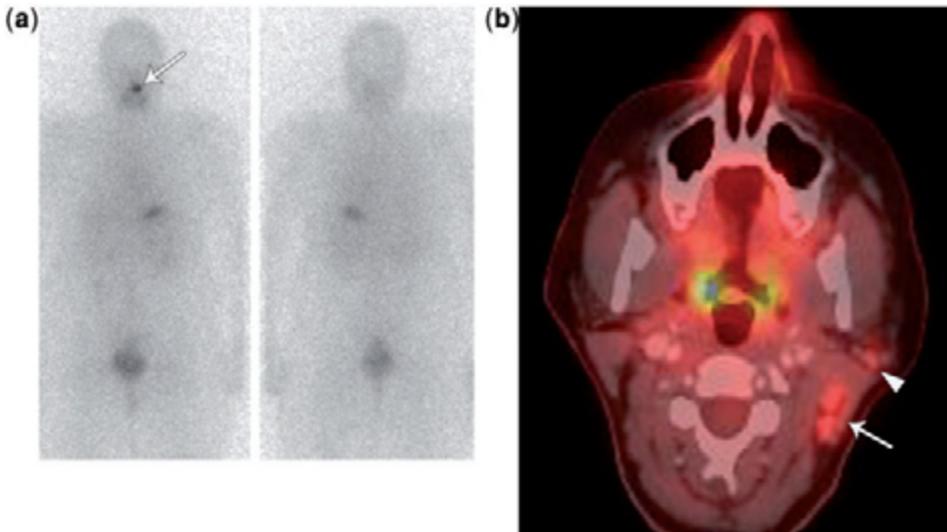


Fig. 12: Una donna di 24 anni con carcinoma tiroideo papillare metastatico ricorrente. In precedenza trattata con tiroidectomia totale e con dissezione centrale del collo seguita da terapia con iodio radioattivo. La metastasi è stata sospettata a causa dell'aumento del livello di tireoglobulina nel siero.
(a) Le immagini anteriori e posteriori di tutto il corpo da una scansione I131 mostrano il normale raggruppamento salivare nel collo (freccia). Non c'è stato assorbimento anormale.
(b) La fusione PET/TC assiale mostra una captazione di FDG subcentimetrico a sinistra a livello IIb (freccia) e linfonodi parotidici di sinistra (punta di freccia). La resezione chirurgica ha confermato la diagnosi di carcinoma papillare della tiroide ricorrente nei gruppi linfonodali laterali di sinistra.

Conclusioni

I Radiologi sono chiamati a conoscere gli scenari delle diverse patologie maligne della tiroide cui possono trovarsi a far fronte con studi PET, TC e RM.

Va conosciuto il metodo di approccio di un nodulo tiroideo o una massa linfonodale con queste modalità di immagine.

Esistono aspetti clinici e di imaging avanzato che ci permettono di stabilire se una lesione incidentale della tiroide è maligna, anche durante uno studio PET per altre motivazioni.

La conoscenza delle caratteristiche preoperatorie delle patologie maligne riconosciute, l'estensione extratiroidea, l'aspetto e la localizzazione delle metastasi linfonodali e la definizione-valutazione dei tumori recidivi sono peculiarità accuratamente soddisfatte dalla moderna diagnostica TC e RM.

BIBLIOGRAFIA

1. I numeri del cancro in Italia 2018. I dati regionali. G. Bernardo, L. Locati e AIRTUM Working Group. Tiroide. Pagg 227-235. Intermedia Editore, 2018
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Thyroid Carcinoma Version 2.2015. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site Published July 29, 2015. Accessed November 28, 2015.
3. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, Report 2014. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1- 144.
4. D. Wangmo, T. Vogel and H.C. Thoeny. Cross-sectional imaging in cancers of the head and neck: how we review and report. *Cancer Imaging* 2016, 16:20.
5. Som PM, Curtin HD, Mancuso AA. Imaging-based nodal classification for evaluation of neck metastatic adenopathy. *AJR* 2000; 174:837-44
6. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA; Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society 2008 Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:536–538.
7. Nguyen XV, Choudhury KR, Eastwood JD et al. Incidental thyroid nodules con CT: evaluation of 2 risk-categorization methods for work-up of nodules. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013; 34(9):1812-7.
8. J. Jelinck, R. Young, L.O. Smith III & K. D. Burman. MR and CT Imaging of Thyroid Cancer, in L. Wartofsky, D. Van Nostrand (eds.), *Thyroid Cancer*, DOI 10.1007/978-1-4939-3314-3_45 Springer S+B Media, NY, 2016.
9. Hoang JK, Raduazo P, Yousem DM, Eastwood JD. What to do with incidental thyroid nodules on imaging? An approach for the radiologist. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;33:150–157
10. King AD. Imaging for staging and management of thyroid cancer. *Cancer Imaging* 2008;8:57–69.
11. Kwak JY, Kim EK, Yun M et al. Thyroid incidentalomas identified by 18F-FDG PET: sonographic correlation. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191(2):598–603.
12. Hoang JK, Langer JE, Middleton WD et al. Managing incidental thyroid nodules detected on imaging: white paper of the ACR Incidental Thyroid Findings Committee. *J Am Coll Radiol* 2015;12(2):143–150.
13. Erdem G, Erdem T, Muammer H et al. Diffusion-weighted images differentiate benign from malignant thyroid nodules. *J Magn Reson Imaging* 2010;31(1):94–100.
14. Shi HF, Feng Q, Qiang JW, Li RK, Wang L, Yu JP. Utility of diffusion-weighted imaging in differentiating malignant from benign thyroid nodules with magnetic resonance imaging and pathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2013;37(4):505–510.

*ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE*

15. Soler ZM, Hamilton BE, Schuff KG, Samuels MH, Cohen JI. Utility of computed tomography in the detection of subclinical nodal disease in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134(9):973–978.
16. Mishra A, Pradhan PK, Gambhir S, Sabaretnam M, Gupta A, Babu S. Preoperative contrast-enhanced computerized tomography should not delay radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma patients. *J Surg Res* 2015;193(2):731–737.
17. Sohn SY, Choi JH, Kim NK et al. The impact of iodinated contrast agent administered during preoperative computed tomography scan on body iodine pool in patients with differentiated thyroid cancer preparing for radioactive iodine treatment. *Thyroid* 2014;24(5):872–877.
18. Som PM, Brandwein M, Lidov M, et al. The varied presentations of papillary thyroid cervical nodal disease: CT and MR findings. *AJNR*. 1994;15:1123–8
19. Smoker WRK, Harnsberger HR, Reede DL, Holliday RA, Som PM, Bergeron RT. The neck. In: Som PM, Bergeron RT, editors. *Head and neck imaging*. 2nd ed. St. Louis: Mosby Yearbook; 1991.p. 497–592.
20. Takashima S, Matsushita T, Takayama F, Kadoya M, Fujimori M, Kobayashi S. Prognostic significance of magnetic resonance findings in advanced papillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2001;11:1153–9.
21. Takashima S, Morimoto S, Ikezoe J et al. CT evaluation of anaplastic thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154(5):1079–1085.
22. Schroder RJ, Rost B, Hidajat N, Rademaker J, Felix R, Maurer J. Value of contrast-enhanced ultrasound vs. CT and MR in palpable enlarged lymph node of the head and neck. *Rofo*. 2002;174:1099–106.
23. Stulak JM, Grant CS, Farley DR et al. Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 2006;141(5):489–494; discussion 494–496.
24. Shetty SK, Maher MM, Hahn PF, Halpern EF, Aquino SL. Significance of incidental thyroid lesions detected on CT: correlation among CT, sonography, and pathology. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;187:1349–1356
25. Hoang JK, Vanka J, Ludwig BJ, Glastonbury CM. Evaluation of cervical lymph nodes in head and neck cancer with CT and MRI: tips, traps, and a systematic approach. *AJR Am J Roentgenol*. 2013;200:W17–25
26. Isaacs JD, McMullen TP, Sidhu SB, Sywak MS, Robinson BG, Delbridge LW. Predictive value of the Delphian and level VI nodes in papillary thyroid cancer. *ANZ J Surg*. 2010;80:834–838
27. Kaplan SL, Mandel SJ, Muller R, Baloch ZW, Thaler ER, Loevner LA. The role of MR imaging in detecting nodal disease in thyroidectomy patients with rising thyroglobulin levels. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:608–612
28. Edge SB American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 7th ed. New York: Springer; 2010. p. xiv, 648

29. Choi JY, Choi YS, Park YH, Kim JH. Experience and analysis of level VII cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc.* 2011;80:307–312
30. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H. Skip metastases in thyroid cancer leaping the central lymph node compartment. *Arch Surg.* 2004;139:43–45
31. Takashima S, Takayama F, Wang J, Kobayashi S, Kadoya M. Using MR imaging to predict invasion of the recurrent laryngeal nerve by thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;180:837–842
32. Wang JC, Takashima S, Takayama F, et al. Tracheal invasion by thyroid carcinoma: prediction using MR imaging. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177:929–936
33. Seo YL, Yoon DY, Lim KJ, et al. Locally advanced thyroid cancer: can CT help in prediction of extrathyroidal invasion to adjacent structures? *AJR Am J Roentgenol.* 2010;195:W240–244.
34. Yu Q, Wang P, Shi H, Luo J. Carotid artery and jugular vein invasion of oral-maxillofacial and neck malignant tumors: diagnostic value of computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96:368–372.
35. Takata O, Hirokazu K, Takayoshi Y, Fumio K. Nonrecurrent inferior laryngeal nerve in patients with esophageal cancer: report of two cases. *Esophagus.* 2007;4:41–45
36. Loevner LA, Kaplan SL, Cunnane ME, Moonis G. Cross-sectional imaging of the thyroid gland. *Neuroimaging Clin North Am.* 2008;18:445–461
37. Razfar A, Branstetter BFT, Christopoulos A, et al. Clinical usefulness of positron emission tomography-computed tomography in recurrent thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;136:120–125
38. Marcus C, Whitworth PW, Surasi DS, Pai SI, Subramaniam RM. PET/CT in the management of thyroid cancers. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202(6):1316–1329.
39. Dong MJ, Liu ZF, Zhao K et al. Value of 18F-FDG-PET/PET-CT in differentiated thyroid carcinoma with radioiodine-negative whole-body scan: a meta-analysis. *Nucl Med Commun* 2009;30(8):639–650.
40. Szakall S, Jr., Esik O, Bajzik G, et al. ¹⁸F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2002;43:66–71.
41. Johnson NA, Tublin ME. Postoperative surveillance of differentiated thyroid carcinoma: rationale, techniques, and controversies. *Radiology.* 2008;249:429–44.
42. Benchaou M, Lehmann W, Slosmann DO, et al. The role of FDGPET in the preoperative assessment of N-staging in head and neck cancer. *Acta Otolaryngol.* 1996;116:332–5.

————— *ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO* —————
DEI TUMORI DELLA TIROIDE

43. Popperl G, Lang S, Dogdelen O. Correlation of FDG-PET and MRI/CT with histopathology in primary diagnosis, lymph node staging and diagnosis of recurrency of head and neck cancer. *Rofo Fortschr.* 2002;174:714–20
44. Takashima S, Matsushita T, Takayama F, Kadoya M, Fujimori M, Kobayashi S. Prognostic significance of magnetic resonance findings in advanced papillary thyroid cancer. *Thyroid.* 2001;11:1153–9.

**LA DIAGNOSI
CITOLOGIA PER AGOASPIRAZIONE
(FNAC - FINE NEEDLE ASPIRATION CYTOLOGY)
NELLA DIAGNOSTICA DEI NODULI TIROIDEI**

L. Costarelli¹, E. Rullo²

1. U.O.C. Anatomia ed Istologia Patologica
Azienda Ospedaliera S. Giovanni - Addolorata, Roma
2. Scuola di specializzazione in Anatomia Patologica
Università la Sapienza, Roma

La citologia tiroidea per aspirazione ha come principale scopo l'identificazione delle lesioni di natura neoplastica e rappresenta l'esame diagnostico maggiormente determinante nella scelta dell'opzione terapeutica per i noduli tiroidei (follow-up clinico vs. chirurgia). L'esame citologico consente di discernere con relativa facilità le lesioni benigne e quelle francamente maligne, mentre non è in grado di attuare questa suddivisione in particolari circostanze: alcune inerenti alla lesione (come nel caso dell'adenoma/carcinoma follicolare e dell'iperplasia adenomatoide), altre inerenti il prelievo (materiale insufficiente, artefatti etc.).

Si configura pertanto l'esistenza di una zona grigia rappresentata dai noduli indeterminati, i quali sono oggetto di ampio dibattito relativamente al management diagnostico e terapeutico. Il fine dei vari sistemi classificativi di citologia tiroidea attualmente in uso è l'individuazione del rischio di malignità associato a ciascun nodulo

sulla base delle caratteristiche citomorfologiche. Tra i più diffusi si annoverano: il Sistema Bethesda¹ messo a punto per opera dell'ATA (American Thyroid Association), il British Thy system² e la classificazione dell'Italian Consensus di Citologia Tiroidea del 2014 (IRSTC: Italian Reporting System for Thyroid Cytology)³. Tali sistemi si articolano come categorie di rischio crescente di malignità e possono solo in parte essere considerati sovrapponibili. Sussistono infatti, tra questi, sostanziali differenze quanto alle caratteristiche citomorfologiche delle cellule prese in considerazione ai fini dell'inclusione della lesione in una determinata categoria diagnostica.

Il sistema classificativo italiano di citologia tiroidea è stato ideato da un consenso di esperti della SIAPEC-IAP (Società Italiana di Anatomia Patologica e Citopatologia Diagnostica - International Academy of Pathology) nel 2007. Nel 2014 è stato revisionato da un team multidisciplinare di patologi ed endocrinologi. Le principali modifiche apportate risultano essere la suddivisione della precedente categoria indeterminata TIR3 in due sottocategorie: TIR3A a basso rischio di malignità e TIR3B ad alto rischio di malignità e l'introduzione della categoria TIR1c (Tab. 1).

| CATEGORIA DIAGNOSTICHE | AZIONI SUGGERITE |
|--|---|
| TIR1: Non-diagnostico | Ripetizione dell'FNA dopo almeno un mese |
| TIR1c: Non-diagnostico compatibile con cisti | Valutazione del contesto clinico e/o ripetizione dell'FNA |
| TIR2: Non maligno | Follow up |
| TIR3A: Lesione indeterminata a basso rischio | Ripetizione dell'FNA/ follow up clinico |
| TIR3B: Lesione indeterminata ad alto rischio | Chirurgia |
| TIR4: Sospetto di malignità | Chirurgia |
| TIR5: Maligno | Chirurgia |

Tab. 1 - Sistema italiano per la refertazione della citologia tiroidea: categorie diagnostiche.

Nel dettaglio TIR1 include gli FNA inadeguati per la presenza di artefatti da ritardata fissazione o da schiacciamento o per la presenza di emazie e coaguli ematici oscuranti i dettagli nucleari dei tireociti. I campioni scarsamente cellulari (meno di sei gruppi da dieci tireociti ben conservati) sono ugualmente inclusi nella categoria TIR1.

TIR1C è la categoria riservata alle lesioni cistiche in presenza di caratteri compatibili con una diagnosi di TIR1 (non diagnostico). I noduli cistici inclusi in TIR1C sono in genere non neoplastici in particolare quando mancano di caratteri ecografici di sospetto, ma siccome la variante cistica del carcinoma papillare non può essere esclusa con certezza, la ripetizione dell'agoaspirato è raccomandata nei casi con sospetto clinico-ecografico.

La categoria TIR2 si applica ai noduli con caratteristiche citologiche di benignità quali abbondante colloide tenue e macrofollicoli con minima componente a cellule di Hurthle oppure prevalente componente linfocitaria in presenza di diagnosi clinica di tiroidite di Hashimoto.

La suddivisione della categoria TIR3 in due subcategorie (TIR3A e TIR3B) è stata proposta con lo scopo di consentire una più fine stratificazione del rischio di malignità associato ai noduli indeterminati ed evitare dunque interventi chirurgici laddove inutili o comunque non indicati. Nello specifico la categoria indeterminata TIR3A sarebbe associata ad un più basso rischio di malignità e si applica agli FNA scarsamente cellulari, con architettura microfollicolare, in un background di scarsa colloide in particelle dense e minima componente a cellule di Hurthle o in presenza di campioni subottimali per la presenza di artefatti tecnici o sangue oscurante che precludono la valutazione dei dettagli nucleari dei tireociti.

La categoria TIR3B è la categoria indeterminata ad alto rischio di malignità ed include fundamentalmente i campioni con le seguenti caratteristiche:

1. FNA ad alta cellularità con architettura microfollicolare/trabecolare e scarsa colloide fortemente indiziari di neoplasia follicolare (adenoma o carcinoma)
2. Campioni con lievi atipie nucleari suggestive di carcinoma papillifero ma insufficienti per una diagnosi di TIR4
3. Campioni costituiti esclusivamente da cellule di Hurthle (Fig. 1a e 1b)

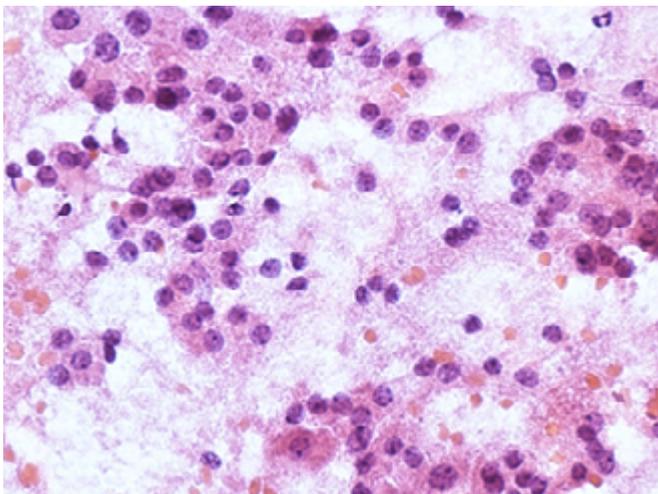


Fig. 1a: TIR3B, campione ad alta cellularità, costituito pressoché interamente da cellule di Hurthle con architettura microfollicolare. Le cellule di Hurthle mostrano ampio citoplasma eosinofilo e granulare, nuclei monomorfi, rotondeggianti con evidente nucleolo.

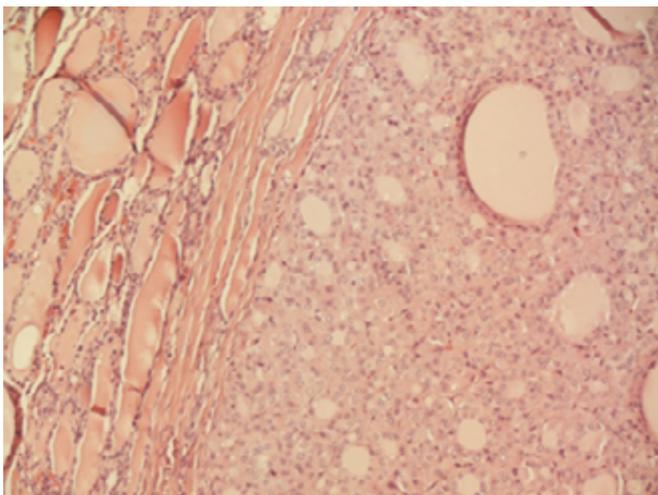


Fig. 1b: Dettaglio di adenoma a cellule di Hurthle: sono evidenti la capsula fibrosa ed il parenchima tiroideo adiacente che appare compresso.

La categoria TIR4 si applica a tutti gli FNA per i quali il sospetto di malignità è alto in assenza elementi sufficienti a classificare il

nodulo come incontrovertibilmente maligno. Nella maggior parte dei casi si tratta di campioni a bassa cellularità, con componente cellulare mista (benigna e maligna) in presenza di alterazioni nucleari o architetturali altamente indiziare di carcinoma papillifero (Fig. 2a, 2b e 2c) o in alternativa per linfoma, carcinoma midollare (Fig. 3a, 3b e 3c) e altre lesione maligne.

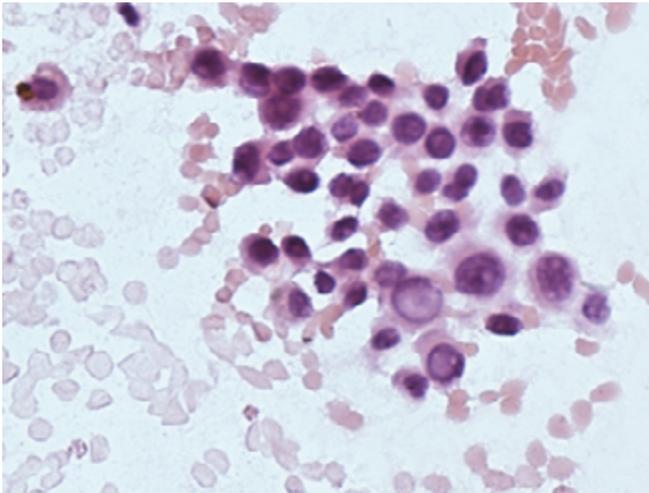


Fig. 2a: Gruppo di tireociti con le tipiche alterazioni nucleari del carcinoma papillifero (nuclei chiarificati e pseudoinclusi nucleari).

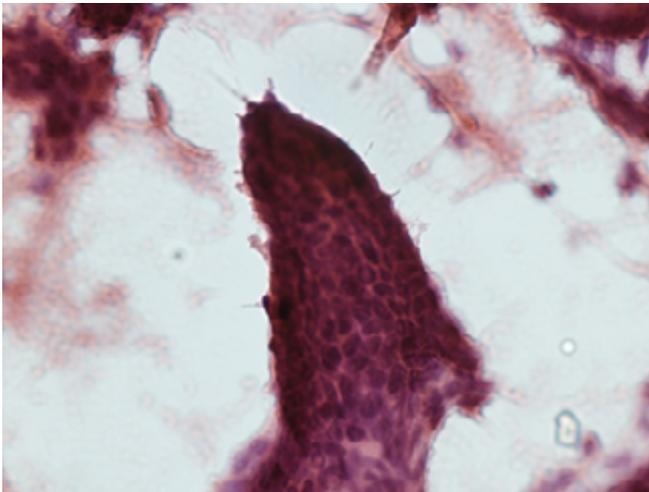


Fig. 2b: FNA di carcinoma papillifero della variante classica, gruppo di tireociti con architettura papillare.

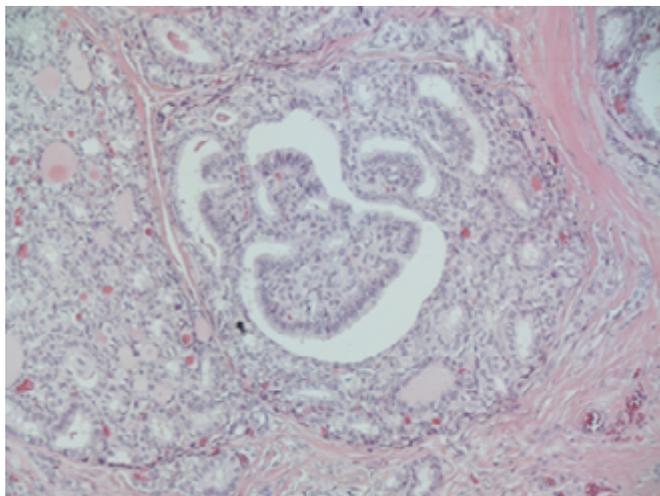


Fig. 2c: Carcinoma papillifero variante classica: dettaglio di papilla nel contesto di un pattern di crescita di tipo follicolare.

Infine la categoria TIR5 include tutti i casi per i quali sussistono elementi citologici sufficienti a confermare la natura maligna del nodulo (carcinoma papillare, midollare, anaplastico, linfoma, metastasi etc).

Le linee guida dell'Italian Consensus sono intese come una guida pratica alla refertazione della citologia tiroidea e non come una disamina completa delle variabili citomorfologiche utili nell'algoritmo diagnostico; sono pertanto necessari ulteriori studi al fine di verificare l'effettiva validità dei criteri classificativi proposti, in particolare relativamente alle due nuove categorie diagnostiche per i noduli indeterminati (TIR3A e TIR3B).

I criteri classificativi per le categorie diverse da quelle indeterminate sono tuttavia pressoché identiche tra i tre sistemi di refertazione, e un'accurata descrizione di tali criteri è fornita nel manuale "The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology" edito da S.Z. Ali ed E.S. Cibas⁴ nel 2017 ed in misura minore nel documento RcPath del British system² (Tab. 2).

Tab. 2 - *Categorie diagnostiche del sistema italiano, del sistema Bethesda e del sistema British a confronto.*

| IRSTC | Bethesda System | British System |
|---|-------------------------------|--|
| TIR1: Non-diagnostico TIR1c: Non-diagnostico compatibile con cisti | I. Non diagnostico/inadeguato | Thy1: Non diagnostico Thy1c: Inadeguato compatibile con cisti |
| TIR2: Non maligno | II. Benigno | Thy2/Thy2c: Non neoplastico |
| TIR3A: Lesione indeterminata a basso rischio | III. AUS/FLUS* | Thy3a: Possibile neoplasia/atipia |
| TIR3B: Lesione indeterminata ad alto rischio | IIII. FN/SFN** | Thy3f: Possibile neoplasia/suggestivo di neoplasia follicolare |
| TIR4: Sospetto di malignità | V. SFM*** | Thy4: Sospetto di malignità |
| TIR5: Maligno | VI. Maligno | Thy5: Maligno |

* *Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance: atipia di significato indeterminato/lesione follicolare di significato indeterminato.*

** *Follicular Neoplasm/Suspicious for Follicular Neoplasm: neoplasia follicolare/sospetta neoplasia follicolare.*

*** *Suspicious For Malignancy: sospetto di malignità.*

Come è possibile evincere dalla lettura della Tabella 2 le principali divergenze tra le classi diagnostiche si hanno nelle categorie indeterminate. Nello specifico la categoria TIR3A differisce dalle categorie AUS/FLUS e Thy3a in quanto non include le lesioni con lievi atipie nucleari (che nel sistema italiano sono incluse in TIR3B) ma soltanto campioni con minime alterazioni nucleari e /o architetturali in presenza di artefatti o emazie oscuranti che precludono l'interpretazione diagnostica. Tale differenza rappresenta uno dei maggiori punti di forza del sistema italiano rispetto al sistema Bethesda. Un recente studio comparativo tra il sistema italiano e il sistema Bethesda ha infatti messo in evidenza una maggiore sensibilità diagnostica del sistema italiano per via del maggior numero di outcome maligni nella categoria AUS/FLUS rispetto alla categoria TIR3A (categoria a basso rischio)⁵.

Tale dato è in linea con numerosi studi che evidenziano un rischio di malignità maggiore dell'atteso per la categoria AUS/FLUS.⁶⁻⁸ Il Sistema Bethesda si discosta inoltre dal sistema italiano e da quello British per la presenza di una categoria diagnostica dedicata unicamente alle lesioni follicolari "pure", ossia prive di atipie nucleari (FN/SFN: follicular neoplasm/suspicious for follicular neoplasm), distinta dalla categoria AUS/FLUS (atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance).

Il sistema Bethesda prevede inoltre una categoria diagnostica distinta per i noduli a cellule di Hurthle che è la categoria HFN/SHFN (Hurthle cell follicular neoplasms/ suspicious for Hurthle cell follicular neoplasm). Nel sistema italiano le lesioni follicolari "pure", le lesioni follicolari a cellule di Hurthle e le lesioni con lievi atipie nucleari sono raggruppate nella sola categoria TIR3B (categoria ad alto rischio di malignità). È importante sottolineare come nel sistema Bethesda i campioni con lievi atipie dei nuclei vengono inclusi alternativamente nella categoria AUS/FLUS -ove di incerto significato- oppure nella categoria "suspicious" che rappresenta l'equivalente della categoria italiana TIR4, stante l'assenza di una categoria equivalente al TIR3B nel sistema Bethesda.

Rischi di malignità

Non sono ad oggi disponibili dati definitivi inerenti i rischi di malignità associati alle diverse categorie. Tuttavia, data la sostanziale omogeneità dei criteri classificativi del sistema Italiano, del sistema Bethesda e del British system relativamente alle categorie non diagnostico, benigno, sospetto di malignità e maligno, i rischi di malignità per le categorie TIR1, TIR2, TIR4 e TIR5 desunti dall'analisi della letteratura si attestano rispettivamente intorno al 5-10%, 3%, 50-75% e 97-99%⁴. Per quanto concerne i rischi di malignità delle due nuove sottocategorie per i noduli indeterminati (TIR3A e TIR3B), una recente metanalisi ha evidenziato un tasso di malignità del 17% nella categoria TIR3A e del 52% in TIR3B⁹. Tali valori sono entrambi più alti di quelli attesi secondo il documento dell'Italian Consensus del 2014 che prevede un rischio di malignità

del 10% per la categoria TIR3A e in un range compreso tra 15% e 30% per la categoria TIR3B3.

Management clinico

Ognuna delle categorie diagnostiche sopra menzionate prevede un diverso tipo di follow up. La decisione circa il management di ciascun nodulo è la risultante di una valutazione integrata tra dati clinico-ecografici e diagnosi citologica^{10,11}

Tuttavia ad oggi, in virtù dell'assenza di criteri ecografici che abbiano una specificità tale da poter dare indicazioni certe circa la malignità dei noduli, l'agoaspirato resta un'indagine essenziale nell'iter diagnostico. Infatti, nonostante la presenza di alcuni limiti (quali l'impossibilità di valutare la capsula in presenza di lesioni follicolari), l'indagine citologica si caratterizza per un'elevata accuratezza diagnostica ed un'elevata sensibilità¹² anche in presenza di neoplasie con minore prevalenza quali il carcinoma midollare (Fig. 3a, 3b e 3c), il carcinoma anaplastico e il linfoma.¹³

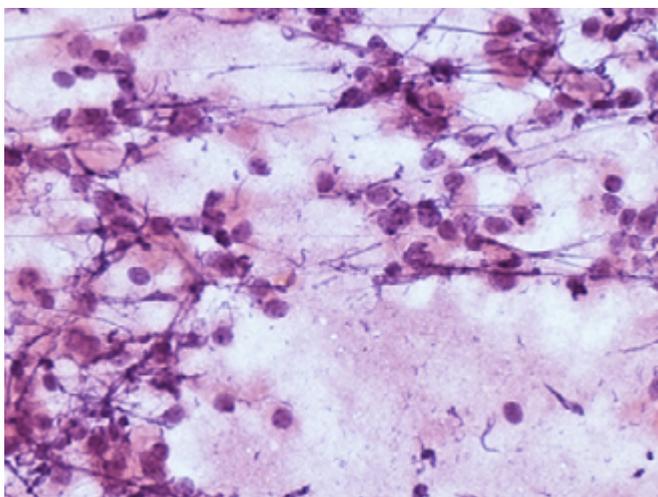


Fig. 3a: Campione citologico di carcinoma midollare della tiroide. È evidente la cromatina con il caratteristico aspetto c.d. "a sale e pepe" e la marcata atipia nucleare.

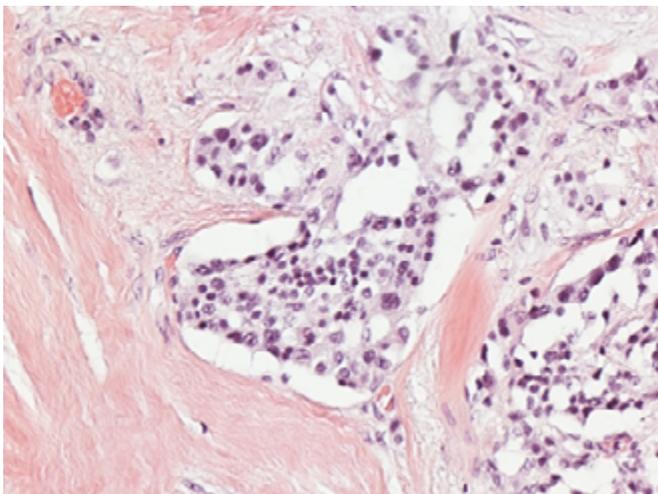


Fig. 3b: Dettaglio istologico di carcinoma midollare.

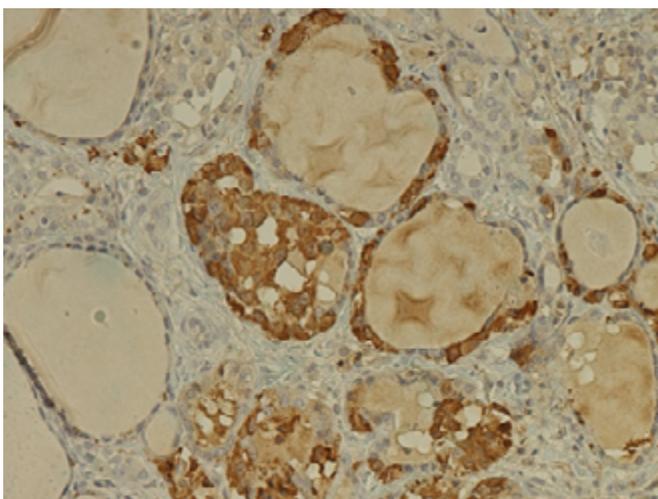


Fig. 3c: Carcinoma midollare: reazione immunoistochimica per calcitonina.

Il recente aggiornamento del sistema Bethesda (2017)¹ prevede per i noduli classificati nelle categorie AUS/FLUS ed FN/SFN l'esecuzione di test molecolari al fine di valutare l'effettiva necessità di una lobectomia. Tali test (ThyroSeq Genomic Classifier, Afirma Genomic Classifier,

Rosetta GX Reveal) sono caratterizzati da un alto valore predittivo negativo ma da un basso valore predittivo positivo. Di conseguenza sono proposti come “rule-out test” per evitare la chirurgia ai pazienti wild type, mentre non garantiscono la malignità della lesione in caso di positività del test.

Le linee guida dell'Italian Consensus, in quanto pubblicate prima della revisione del sistema Bethesda nel 2017 non forniscono indicazioni circa l'utilizzo di tali test in presenza di diagnosi di TIR3A o TIR3B. È pertanto auspicabile una revisione delle attuali linee guida che si rende necessaria anche alla luce dell'introduzione della nuova entità clinico-patologica costituita dal NIFTP (Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like nuclear features),¹⁴ circa il cui management e la cui classificazione non è fatta menzione nell'Italian Consensus.

Le ultime versioni del Bethesda e del sistema British hanno inoltre consolidato la possibilità di eseguire la lobectomia invece della tiroidectomia totale nei pazienti con diagnosi di indeterminato, nonché in quelli con diagnosi di sospetto di malignità o maligno, ove appropriato. Nell'Italian Consensus non vi è riferimento al tipo di intervento chirurgico maggiormente appropriato sulla base della categoria diagnostica, ove la chirurgia sia l'opzione terapeutica suggerita.

BIBLIOGRAFIA

1. Cibas, E. S. & Ali, S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *J. Am. Soc. Cytopathol.* 6, 217–222 (2017).
2. Cross P, Chandra A, Giles T, Johnson S, Kocjan G, Poller D, S. T. Guidance on the reporting of thyroid cytology specimens. *R. Coll. Pathol.* (2016).
3. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Orlandi F, Palombini L, Papini E, Zini M, Pontecorvi A, V. P. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J. Endocrinol. Invest.* 37, 593–599 (2014).
4. Cibas, Edmund S., Ali, S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 19, (2009).

5. Rullo, E., Minelli, G., Bosco, D., Nardi, F. & Ascoli, V. Evaluation of the Italian cytological subclassification of thyroid indeterminate nodules into TIR-3A and TIR-3B: a retrospective study of 290 cases with histological correlation from a single institution. *J. Endocrinol. Invest.* 41, (2018).
6. Fatman L. Michelow P. Thyroid Cytopathology with an Emphasis on the 'Atypical Cells of Uncertain Significance' Category: A 3-Year Audit with Cytohistologic Correlation'. *Acta Cytol.* 59, 17–25 (2015).
7. Kim, S. J. et al. Risk of malignancy according to sub-classification of the atypia of undetermined significance or follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS) category in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cytopathology* 28, 65–73 (2016).
8. Allen S. Ho, Evan E. Sarti, Kunal S. Jain, 1 Hangjun Wang, 2 Iain J. Nixon, A. R. S., Jatin P. Shah, Dennis H. Kraus, Ronald Ghossein, Stephanie A. Fish, R. J. W. & Oscar Lin, L. G. T. M. Malignancy Rate in Thyroid Nodules Classified as Bethesda Category III (AUS/FLUS). *Thyroid* 24, 832–839 (2014).
9. Trimboli, P., Crescenzi, A. & Giovannella, L. Performance of Italian Consensus for the Classification and Reporting of Thyroid Cytology (ICCRTC) in discriminating indeterminate lesions at low and high risk of malignancy. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine* (2018). doi:10.1007/s12020-017-1382-6
10. Grani G, Lamartina L, Ascoli V, Bosco D, Nardi F, D'Ambrosio F, Rubini A, Giacomelli L, Biffoni M, Filetti S, Durante C, C. V. Ultrasonography scoring systems can rule out malignancy in cytologically indeterminate thyroid nodules. *Endocrine* 57, 256–261 (2016).
11. Ulisse S, Bosco D, Nardi F, Nesca A, D'Armiento E, Guglielmino V, De Vito C, Sorrenti S, Pironi D, Tartaglia F, Arcieri S, Catania A, Monti M, Filippini A, and A. V. Thyroid Imaging Reporting and Data System Score Combined with the New Italian Classification for Thyroid Cytology Improves the Clinical Management of Indeterminate Nodules. *Int. J. Endocrinol.* 2017, 1–8 (2017).
12. Sharma, C. Diagnostic accuracy of fine needle aspiration cytology of thyroid and evaluation of discordant cases. *J. Egypt. Natl. Canc. Inst.* 27, 147–153 (2015).
13. Simone M. Dustin, M.D., Vickie Y. Jo, M.D., Krisztina Z. Hanley, M. D. & Edward B. Stelow, M. D. High Sensitivity and Positive Predictive Value of Fine-Needle Aspiration for Uncommon Thyroid Malignancies. *Diagn. Cytopathol.* 40, 416–421 (2011).
14. Yuri E. Nikiforov, MD, PhD; Raja R. Seethala, MD; Giovanni Tallini, MD; Zubair W. Baloch, MD, PhD; Fulvio Basolo, MD; Lester D. R. Thompson, MD; Justine A. Barletta, MD; Bruce M. Wenig, MD; Abir Al Ghuzlan, MD; Kennichi Kakudo, MD, PhD; Thomas J. Giordano, M. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma. *JAMA Oncol.* 2, 1023 (2016).

LA GESTIONE CLINICA DELLA CITOLOGIA INDETERMINATA

R. Guglielmi

*Direttore della struttura complessa di Endocrinologia
Ospedale Regina Apostolorum - Albano Laziale, Roma*

Introduzione

L'agoaspirato con ago sottile (FNA) è lo strumento diagnostico più efficace per la valutazione della natura dei noduli tiroidei e consente di selezionare i pazienti da seguire in modo conservativo rispetto a quelli da avviare alla exeresi chirurgica. In realtà non è possibile discriminare in tutti i pazienti le lesioni sicuramente benigne dalle lesioni sicuramente maligne; per tale motivo la valutazione citologica del materiale ottenuto da FNA viene inserito in classi a cui corrisponde un rischio neoplastico espresso in percentuale. Quando il materiale ottenuto mostra alterazioni citostrutturali come lesioni follicolari di significato indeterminato e/o alterazioni cellulari come atipie di significato indeterminato le classi di appartenenza sono definite classi a rischio indeterminato. Il rischio di malignità atteso in questi casi varia dal 10 al 40%¹.

In passato queste lesioni erano inserite in una singola classe definita in Italia come TIR 3 e c'era la raccomandazione di inviare all'intervento chirurgico tutti i pazienti con tale classe citologica una volta esclusa l'iperfunzione del nodulo². In considerazione

della bassa prevalenza di neoplasie (dal 15 al 25%) e per evitare i rischi chirurgici a pazienti con patologia benigna, nel 2014 questa singola classe indeterminata, come già era accaduto negli USA³ in precedenza, è stata suddivisa in due classi con rischio neoplastico differente (TIR 3 A a basso rischio e TIR 3 B a rischio intermedio)⁴. Il numero di pazienti la cui citologia risulta indeterminata è dell'ordine del 25% di tutte le citologie da FNA con netta prevalenza di TIR 3 A (4/5 casi).

CLASSIFICAZIONE DELLA CITOLOGIA TIROIDEA

Sono considerati “neoplasia follicolare” (TIR 3B) solo i campioni con elevata cellularità, scarsa o assente colloide e assoluta prevalenza di strutture microfollicolari/trabecolari.

Nei casi in cui, pur in presenza di elevata cellularità e scarsa colloide, non vi è un'assoluta prevalenza di strutture microfollicolari/trabecolari, la lesione è inclusa nella sottocategoria TIR 3A, con rischio atteso di malignità di circa il 10% e suggerimento clinico conservativo.

Sono inclusi nella sottocategoria TIR 3B anche i campioni con alterazioni nucleari suggestive di carcinoma papillifero, troppo lievi o focali per includerli nella categoria TIR 4. Nelle classificazioni Bethesda³ queste lesioni sono incluse in categorie a rischio più basso che prevedono il *follow-up* con ripetizione della FNA.

La citologia indeterminata può essere riscontrata in caso di:

- Gozzo nodulare (incluso i noduli iperfunzionanti)
- Noduli iperplastici
- Tiroidite di Hashimoto
- Neoplasie follicolari
- Adenomi a cellule di Hurthle
- Noninvasive Follicular Tumor with papillary-like nuclear features (NIFTP)
- Carcinomi Follicolari
- Variante Follicolare del Carcinoma Papillifero
- Carcinomi a Cellule di Hurthle

TIR 3A (lesione indeterminata a basso rischio di malignità):

caratterizzata da accentuata cellularità, colloide scarsa e strutture microfollicolari numerose ma non sufficienti a far porre diagnosi di “neoplasia follicolare”. Sono inclusi in questa categoria anche strisci con alterazioni citologiche o architetturali, ma gravati da artefatti che ne limitano l’interpretazione.

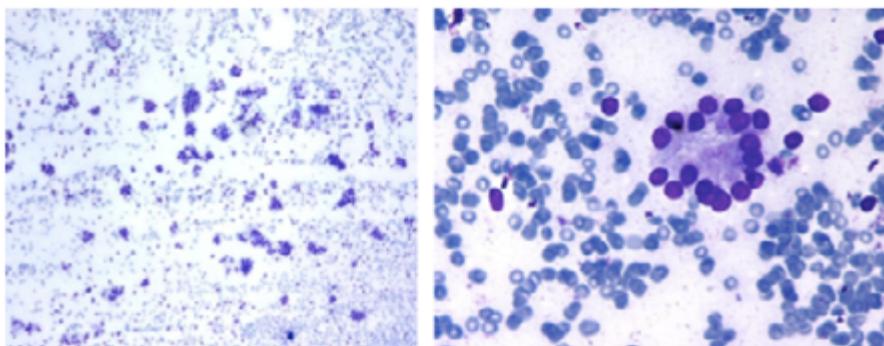


Fig. TIR 3A: lesione follicolare con strisci riccamente cellulari ed architettura micro follicolare e sfondo colloideo⁵.

TIR 3B (lesione indeterminata a elevato rischio di malignità):

elevata cellularità a disposizione monotona in strutture microfollicolari/trabecolari, con colloide scarsa/assente (quadro suggestivo di “neoplasia follicolare”). Questa categoria include anche campioni con alterazioni nucleari lievemente sospette per carcinoma capillifero.

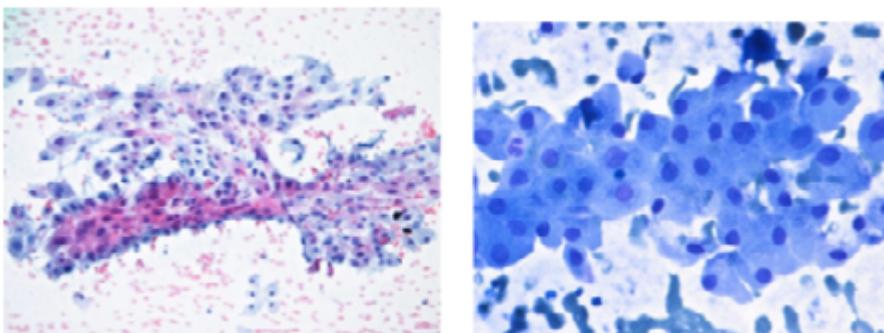


Fig. TIR 3B: proliferazione a cellule di Hurthle, elementi di medio grandi dimensioni, con piccolo nucleo ed abbondante citoplasma granuloso⁵.

Le azioni cliniche da intraprendere sono:

TIR 3A: stretto *follow-up* clinico ed ecografico. È raccomandata la ripetizione di FNA nel corso dei controlli successivi;

TIR 3B: l'opzione prioritaria è l'exeresi chirurgica;

| Codice | Categoria diagnostica | Rischio atteso di malignità (%) | Azioni suggerite |
|---------------|---------------------------------------|---|---|
| TIR 1 | Non diagnostico | Non definito | Ripeti FNA eco-guidata dopo almeno 1 mese |
| TIR 1C | Non diagnostico-cistico | Basso (variabile in base al quadro clinico) | Valutare nel contesto clinico, eventualmente ripetere l'FNA |
| TIR 2 | Non maligno/benigno | < 3 | Follow-up |
| TIR 3A | Lesione indeterminata a basso rischio | < 10 | Ripeti FNA/follow-up |
| TIR 3B | Lesione indeterminata ad alto Rischio | 15-30 | Exeresi chirurgica |
| TIR 4 | Sospetto per malignità | 60-80 | Exeresi chirurgica con eventuale esame intraoperatorio |
| TIR 5 | Maligno | > 95 | Exeresi chirurgica Approfondimento diagnostico in casi selezionati |

Tab. 1 - Consenso Italiano SIAPEC/AIT 2014. ⁴

| Bethesda class | Diagnostic category | Cancer risk |
|----------------|--|-------------|
| I | Nondiagnostic (unsatisfactory) | 5 to 10% |
| II | Benign | 0 to 3% |
| III | Atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS) | 10 to 30% |
| IV | Follicular neoplasm (or suspicious for follicular neoplasm) | 25 to 40% |
| V | Suspicious for malignancy | 50 to 75% |
| VI | Malignant | 97 to 99% |

Tab. 2 - Bethesda system diagnostic categories for reporting thyroid cytopathology. ¹

In considerazione del rischio di malignità, la classe III di Bethesda è paragonabile alla classe TIR 3A e la classe IV a quella TIR 3B.

Questa considerazione è necessaria in quanto molti dei dati presenti in letteratura sono stati ottenuti utilizzando la classificazione di Bethesda. Inoltre i dati forniti dalla revisione sistematica della letteratura applicando la Consensus Italiana SIAPEC del 2014 ci dicono che la % di malignità del TIR 3 A è maggiore di quella inizialmente attesa (17 vs 10%) come anche quella del TIR 3 B (47 vs 15-30%).

Tali dati consentono di considerare sovrapponibili le due classi italiane, rispettivamente, alla classe III e IV di Bethesda⁶.

LA GESTIONE CLINICA DELLA CITOLOGIA INDETERMINATA: COSA DICONO LE LINEE GUIDA?

Le raccomandazioni delle Società scientifiche per la pratica clinica non sono univoche. La Consensus Europea, ormai datata² raccomanda la chirurgia in caso di citologia indeterminata (va ricordato che all'epoca della pubblicazione, 2006, le sue sottoclassi di TIR 3 erano accorpate); la British Thyroid Association raccomanda la ripetizione dell'agoaspirato o la core needle biopsy e se il risultato rimane indeterminato suggerisce la chirurgia⁷. Le LG di AACE/ACE/AME raccomandano di ripetere la valutazione citologica in caso di TIR 3A e la chirurgia nella maggior parte dei TIR 3B⁸. L'ATA suggerisce la rivalutazione ecografica e clinica al fine di decidere se ripetere la citologia, scegliere la chirurgia o avviare il paziente al follow up⁹.

Nel 2018 grazie al lavoro delle sei società scientifiche italiane relative all'endocrinologia, la medicina nucleare, la chirurgia endocrina e la citopatologia (AIT, AME, SIE, AIMN, SIUEC e SIAPEC) è stato pubblicato il Consenso sulla diagnosi ed il trattamento del carcinoma della tiroide¹⁰ che ha riconfermato l'approccio conservativo per il TIR 3A con indicazione alla ripetizione della citologia e alla valutazione clinica ed ecografica in caso di conferma della citologia indeterminata per decidere se chirurgia o follow up. Il Consenso suggerisce la chirurgia nella maggior parte dei TIR 3B previa rivalutazione clinica ed ecografica e quando possibile dopo uno studio molecolare (mutazione BRAF e RAS).

La Cassetta degli Attrezzi del Clinico: cosa utilizzare per migliorare la definizione diagnostica della Citologia Indeterminata

a. La Clinica

Ci sono molti dati clinici che in caso di citologia indeterminata aumentano il rischio di malignità ed indirizzano verso la chirurgia. Tra questi il fatto che il nodulo sia duro alla palpazione, sia aderente

alle strutture vicine o sia in rapida crescita. A maggior rischio sono i noduli che provocano disturbi compressivi come disfonia e/o disfagia suggerendo una possibile invasione locale. A maggior rischio sono noduli a citologia indeterminata di pazienti in precedenza sottoposti a terapia radiante durante la giovane età o che appartengano a famiglie con elevato rischio di malignità tiroidea. Un aumento del rischio è inoltre dovuto al genere maschile del paziente, al nodulo singolo o a dimensioni > 4 cm del nodulo. In una recente metanalisi i fattori clinici che sembrano maggiormente essere associati al rischio di malignità sono il genere maschile e le grandi dimensioni¹¹.

Considerazioni pratiche: *i dati clinici del paziente, relativi alla sua storia e all'esame fisico, possono concorrere ad una migliore definizione del rischio di malignità. Tra di essi il genere maschile e le grandi dimensioni del nodulo sembrano essere le caratteristiche che più aumentano il rischio.*

b. La Ripetizione della Citologia

Il consenso SIAPEC del 2014 consiglia la ripetizione dell'FNA nella maggior parte dei pazienti con citologia TIR 3A. La rivalutazione dovrebbe essere effettuata entro le 12 settimane successive ma può essere evitata se il quadro clinico e l'ecografia sono tranquillizzanti. Nel caso di TIR 3B la ripetizione della citologia non aggiunge molto salvo che non si voglia effettuare un prelievo specifico per lo studio molecolare (vedi paragrafo relativo). Alcuni autori hanno dimostrato che la ripetizione dell'agoaspirato nella classe III di Bethesda (corrispondente alla classe TIR 3A SIAPEC) è in grado di riclassificare in una classe a più basso rischio neoplastico (classe II di Bethesda o TIR 2 SIAPEC) circa il 50% dei noduli¹². Dati del tutto sovrapponibili erano stati pubblicati dal Centro di Reggio Emilia ma riferiti a quando la classe III non era ancora stata splittata in A e B¹³. In entrambi i lavori in accordo con la maggior parte delle raccomandazioni delle Società Scientifiche, in caso di TIR 2 al secondo FNA il paziente viene avviato al follow up.

Considerazioni pratiche: la ripetizione dell'FNA è consigliabile nella classe TIR 3A perché consente la riclassificazione in quasi il 50% dei casi in una classe a più basso rischio neoplastico che non necessita di intervento chirurgico e restringe il numero di casi che devono essere studiati in modo approfondito. La ripetizione non è necessaria qualora la scintigrafia tiroidea, eseguita perché appropriata, dimostra che il nodulo è ipercaptante.

Nelle classe TIR 3 B la ripetizione non è necessaria salvo che non debba essere eseguita per ottenere materiale adeguato allo studio molecolare.

c. La Scintigrafia Tiroidea

La scintigrafia tiroidea è in grado di valutare la funzione di un nodulo. In caso di citologia indeterminata la scintigrafia trova indicazione in caso di TSH soppresso o ai limiti bassi della norma (<1 mU/L) soprattutto in zone di endemia gozzigena dove la carenza iodica può associarsi ad un nodulo iperfunzionante ma non inibente.

A causa della non eccessiva sensibilità e' necessario ricorrere alla scintigrafia quando le dimensioni del nodulo sono > 10 mm di diametro massimo.

I possibili quadri scintigrafici sono:

- a. Nodulo freddo: in tal caso se non sono disponibili i test molecolari sarebbe opportuno l'invio del paziente alla chirurgia per lobectomia diagnostica
- b. Nodulo caldo: i noduli caldi sono maligni molto raramente e pertanto non è necessaria la ripetizione della citologia né tantomeno lo studio molecolare. Il paziente viene avviato al follow up.
- c. Nodulo non delineato: l'esame è bidimensionale per cui può accadere che un nodulo subisca la sovrapposizione di tessuto normale normocaptante. In questo modo non sarà possibile dimostrare che il nodulo sia freddo, perché in corrispondenza del nodulo si visualizza una captazione del tessuto sovrapposto. Inoltre se il nodulo è caldo, ma non inibente, può non distinguersi

dallo stesso tessuto di sovrapposizione. Nella maggior parte dei casi comunque il nodulo indeterminato alla scintigrafia è freddo: per essere sicuri della funzione del nodulo sarebbe di aiuto la soppressione con ormoni esogeni, i quali inibiscono il tessuto circostante il nodulo e permettono la corretta caratterizzazione della funzione del nodulo alla ripetizione della scintigrafia¹⁴. La soppressione può essere ottenuta con la somministrazione di LT4 (2 mcg/kg per 10 giorni). Il test non deve essere proposto a pazienti anziani o con comorbidità cardiache perché se il nodulo è funzionalmente autonomo è frequente la tireotossicosi¹⁵.

Considerazioni pratiche: una volta ottenuta la risposta indeterminata della citologia è mandatorio che venga eseguita la scintigrafia tiroidea se il valore del TSH è soppresso o ai limiti bassi della norma (< 1 mU/L) prima di considerare un work up più dispendioso o persino inviare direttamente il paziente alla chirurgia. Il nodulo caldo può essere avviato al follow up mentre c'è indicazione chirurgica o ad ulteriori approfondimenti per il nodulo freddo. In caso di nodulo non delineato, il test di soppressione va riservato a pazienti selezionati poiché gravato da possibili complicanze cliniche

d. La Valutazione Immunocitochimica

Sono molti anni che l'immunocitochimica per Galectina 3 ed altri biomarkers viene utilizzata¹⁶. I risultati iniziali erano molto promettenti ma con il tempo è stata evidenziata una scarsa riproducibilità della metodica. Risultati più accurati sono stati ottenuti con l'utilizzo di pannello piuttosto che con un singolo marcatore¹⁷. Tra i vari biomarkers utilizzati in associazione alla Galectina 3, sono stati proposti RET, HBME1, CK-19, VE-1 (anticorpo anti BRAF V600E). L'esame avrebbe il vantaggio di essere economico e di facile esecuzione pur non essendo molto diffuso sul territorio.

Considerazioni pratiche: La valutazione immunocitochimica, pur in assenza di dati definitivi riguardo l'accuratezza della metodica,

viene praticata in diversi centri, dove viene utilizzato un pannello di marcatori piuttosto che un singolo marcatore. L'esame è caratterizzato dalla semplicità di esecuzione e dal basso costo. Il risultato ottenuto non deve essere considerato dirimente ma come elemento aggiuntivo per la diagnosi clinica definitiva (ulteriore freccia nella faretra del clinico e deve essere inquadrato nella valutazione globale del paziente).

e. La Biologia Molecolare

Negli ultimi 20 anni sono numerose le mutazioni del DNA e dell'RNA che sono state studiate nel carcinoma della tiroide. Le mutazioni identificate nelle lesioni maligne sono in grado di aumentare la specificità della citologia ma ancora non si sono mostrate sensibili a sufficienza per escludere la presenza di malignità nei casi in cui non vengono individuate¹⁸. L'uso però dei markers molecolari sembra ridurre sensibilmente gli interventi chirurgici non necessari e soprattutto i reinterventi di completamento dopo una prima lobectomia iniziale¹⁹.

Indicazioni: possono essere utilizzati sia nel TIR 3A che nel TIR 3B, ma per una analisi costi benefici sarebbe necessario che prima venisse esclusa l'iperfunzione del nodulo. I tests disponibili si distinguono in due grandi categorie: i Test di "rule in" ed i Test di "rule out". Nel primo tipo di test, quando si ha positività del nodulo la probabilità di malignità è alta mentre nel secondo tipo di test la benignità del nodulo può essere confermata quasi con sicurezza.

"Rule in Test": si tratta di analisi mutazionali relativa a markers molecolari suggestivi di malignità. I markers inizialmente studiati sono stati BRAF, RAS, RET/PCT e PAX8/PPAR. Sfortunatamente il pannello che usa questi 4 markers ha una bassa sensibilità e molti noduli maligni non vengono individuati²⁰.

La versione più estesa successiva, il ThyroSeq v2, valuta ulteriori punti di mutazione (per es. il TERT ed il TP53), ma il risultato nell'impiego clinico mostra ancora una sensibilità non completamente soddisfacente.

Al momento negli USA è disponibile l'ultima versione, il ThyroSeq v3, che valuta l'alterazione dell'espressione genica, le mutazioni, le inserzioni, le delezioni, le fusioni ed l'alterazione del numero di copie di 112 geni relativi alla tiroide. Questa forma espansa ha migliorato l'accuratezza diagnostica che attualmente ha raggiunto il 90% circa²¹.

“Rule out Test”: il test Afirma, gene expression classifier, nella sua prima versione analizzava 167 geni e nella seconda ed ultima versione analizza 10196. Con quest'ultima versione è possibile discriminare gli adenomi dai carcinomi a cellule di Hurthle ed anche il carcinoma midollare. Anche però nella seconda versione si conferma un elevatissimo valore predittivo negativo ma un basso valore predittivo positivo²².

Le performance dei tests non devono essere prese dalla letteratura ed applicate alle casistiche del centro dove il medico opera, poiché esse dipendono dalla prevalenza della patologia neoplastica nei pazienti studiati: l'accuratezza del test di “Rule in” migliora quando la prevalenza della neoplasia è alta.

Questo significa in pratica che la performance è più alta nelle classi citologiche TIR 3B e TIR 4 se confrontate con TIR 3A. Con questo tipo di test i positivi devono essere avviati alla chirurgia.

Per il test di “Rule out” deve essere applicato il ragionamento opposto.

Considerazioni pratiche: *in Italia non sono disponibili i pannelli di studio molecolare più valutati nella letteratura (né il ThyroSeq v2 o v3 né l'Afirma di prima o seconda generazione). Si tratta di esami molto costosi e la cui accuratezza diagnostica non è ancora completamente soddisfacente e pertanto vengono consigliati in casi selezionati.*

Molti Centri Italiani sono in grado però di fornire uno studio molecolare meno esteso che nei casi dubbi può aiutare il clinico a decidere se necessaria la chirurgia o sufficiente il follow up. Sulla base di tali considerazioni il Consenso delle sei SS italiane del 2018 ha previsto, in casi selezionati, la valutazione delle mutazioni di RAS e/o di BRAF.

f. La Biopsia Tiroidea

La biopsia tiroidea, anche indicata nella letteratura anglosassone come *core needle biopsy* (CNB), corrisponde al campionamento di un microfrustolo di tessuto tiroideo mediante impiego di aghi di 18-21 Gauge, solitamente muniti di dispositivo a molla del tipo tru-cut. La procedura è oggi condotta pressoché esclusivamente sotto guida ecografica; in passato utilizzata molto più frequentemente, oggi viene riservata a casi particolari dove l’FNA non è stato dirimente.

Le casistiche disponibili in letteratura sono nel complesso limitate per numero e per consistenza nonostante la metodica, nella pratica clinica quotidiana, si sia dimostrata sicura, efficace e ben tollerata. Rispetto all’FNA si ha un lieve aumento del rischio di ematomi. La manovra, pur non essendo obbligatoria, si avvantaggia di una lieve anestesia locale al fine di migliorare la collaborazione dei pazienti. La maggior parte degli studi proviene dall’Asia e vengono riportati risultati molto soddisfacenti confermati da una recente metanalisi²³.

La metodica, comunemente recepita dal Consenso Italiano SIAPEC 2014 per le citologie persistentemente inadeguate, non ha al momento visto riconosciuto il suo ruolo dalle principali LG^{8,9} nella gestione della citologia indeterminata. L’opinione prevalente è che nelle neoformazioni follicolari, l’impiego della CNB può fornire una rassicurante interpretazione in chiave iperplastica di una quota di lesioni follicolari non sufficientemente caratterizzate dalla citologia, *ma non fornisca elementi utili aggiuntivi a definire la malignità o benignità delle neoformazioni follicolari propriamente dette*²⁴⁻²⁶ In tali casi, infatti, il campione istologico ottenuto mediante CNB è comunque inadeguato per fornire una rappresentazione accurata dei possibili aspetti di infiltrazione capsulare e/o vascolare tipici del carcinoma follicolare

Considerazioni pratiche: *la biopsia tiroidea con tru-cut al momento non può essere raccomandata di routine nei noduli con citologia indeterminata. Ci sono però evidenze sempre più significative che tale indagine possa aiutare un miglior inquadramento del paziente. L’esame permette una maggiore affidabilità dello studio immunoistochimico, se ritenuto necessario. Pur non essendo un*

esame invasivo e di difficile esecuzione, al momento sono pochi i centri che eseguono l'indagine.

g. La 18F TC/PET

L'uso della TC/PET con 18F-fluorodesossiglucosio non può certamente essere considerato un test di uso routinario nel work up del nodulo tiroideo. La captazione o meno del tracciante non riesce a discriminare con sicurezza i noduli benigni da quelli maligni. Ciononostante per la TC/PET è stato riportato un valore predittivo negativo superiore al 95% dagli studi che hanno utilizzato la metodica in una valutazione di secondo livello dei noduli con citologia indeterminata^{20,27}. Una metanalisi disponibile dimostra come la 18F TC/PET sia in grado di escludere la malignità nei noduli con dimensioni >15 mm²⁷. Cosa differente è invece il riscontro incidentale di captazione alla TC/PET di nodulo tiroideo nel corso di follow up per neoplasie di altri organi. In tali condizioni le LG raccomandano l'approfondimento citologico⁸.

Considerazioni pratiche: *al momento non è immaginabile l'uso della 18F-TC/PET nella gestione della citologia indeterminata non solo per i costi e le difficoltà di accesso ma anche per l'accuratezza diagnostica, non completamente soddisfacente.*

Bisogna invece sottolineare che nel caso di riscontro incidentale di captazione tiroidea alla 18F-TC/PET, nel corso di follow up per altra patologia neoplastica, se il SUV è superiore al valore soglia del centro, è opportuna una valutazione ecografica della tiroide e nel caso si evidenzia un nodulo, se tecnicamente eseguibile, è necessario l'FNA.

h. I Dati di laboratorio

È stato già ampiamente discusso nel paragrafo della scintigrafia della necessità di conoscere il valore del TSH per decidere se effettuare l'esame nei pazienti con citologia indeterminata.

La scintigrafia diventa appropriata se i valori di TSH sono soppressi o comunque nella parte bassa del range di normalità (< 1 mU/l), soprattutto nelle zone di endemia gozzigena.

In realtà è utile conoscere il valore del TSH non solo in funzione della scintigrafia ma anche perchè da alcuni anni esistono evidenze che all'aumentare del valore del TSH aumenta il rischio che un nodulo sia neoplastico²⁸. Gli autori giustificano il ruolo del TSH come fattore indipendente di rischio neoplastico con il fatto che l'ormone è il principale fattore di crescita delle cellule tiroidee: il TSH esercita uno stimolo funzionale e proliferativo sui tireociti. I dati sono stati confermati da più lavori e da revisioni sistematiche²⁹. Inoltre valori di TSH si sono confermati associati ad un più basso rischio di neoplasia^{30, 31}.

Il dosaggio della calcitonina può fornire un elemento aggiuntivo. Non esiste accordo generale per eseguire il dosaggio della calcitonina in tutti i pazienti affetti da nodulo tiroideo. In considerazione della variabilità citologica del carcinoma midollare (non è infrequente una citologia di proliferazione follicolare), le LG AACE/ACE/AME⁸ consigliano il dosaggio dell'analita nei casi dubbi e comunque prima della chirurgia.

Considerazioni pratiche: una volta ottenuta la risposta di citologia indeterminata è opportuno valutare il TSH e la calcitonina. Il TSH si associa a basso rischio di malignità e pone indicazione all'esecuzione di scintigrafia. Il TSH elevato aumenta il rischio di malignità del nodulo. Valori elevati di calcitonina richiedono un work up per escludere l'iperplasia delle cellule C o del carcinoma midollare.

i. La Terapia Soppressiva con LT4

La risposta alla terapia soppressiva con tiroxina (LT4) non dovrebbe essere utilizzata per selezionare i pazienti che devono essere inviati alla chirurgia. In passato il trattamento veniva utilizzato per individuare i noduli che potevano essere seguiti nel tempo: i noduli che in corso di terapia si riducevano di volume infatti venivano

considerati benigni mentre quelli che rimanevano invariati o persino crescevano venivano inviati alla chirurgia. Tale approccio, con il tempo, si è dimostrato assolutamente non specifico dal momento che meno del 25% dei noduli benigni si riduce in corso di soppressione. Inoltre è stato visto che una porzione dei cancri tiroidei (circa il 13%) può ridursi in corso di soppressione³².

La soppressione con LT4 può essere utilizzata solo per ulteriore per escludere interferenze in caso di nodulo non delineato alla scintigrafia (vedi paragrafo relativo).

Considerazioni pratiche: *il trattamento soppressivo con LT4 in caso di citologia indeterminata non trova spazio clinico. Tale considerazione è dovuta in parte ai falsi positivi e falsi negativi riscontrati e soprattutto a causa delle possibili complicanze internistiche (soprattutto a carico dell'apparato cardiovascolare).*

j. L'Ecografia e le Tecniche Ancillari

Tutte le LG nazionali ed internazionali⁸⁻¹⁰ consigliano di eseguire la stratificazione del rischio ecografico di un nodulo tiroideo al fine di decidere l'opportunità dell'FNA. Una volta ottenuta la risposta di citologia indeterminata è necessaria una riconsiderazione della probabilità di rischio ecografico del nodulo che influenza molto il valore che dobbiamo attribuire alla citologia indeterminata.

La valutazione combinata di caratteristiche ecografiche e citologiche consente una migliore definizione dei pazienti a maggior e minor rischio di malignità. In realtà la rivalutazione ecografica sembra essere più affidabile nei casi in cui la citologia indeterminata è conseguenza di atipie cellulari piuttosto che quando la diagnosi è secondaria al riscontro di alterazione citostrutturali³³.

Negli ultimi anni inoltre è possibile valutare la consistenza anche dei noduli non palpabili mediante l'elastosonografia. La metodica inizialmente ha fornito evidenze che sembravano essere in grado di risolvere la questione della citologia indeterminata³⁴ ma i dati successivi hanno mostrato che l'impiego è interferito da molte

condizioni (ecostruttura del nodulo; presenza di macrocalcificazioni; posizione del nodulo; coesistenza di altra patologia nodulare che si sovrappone al nodulo di interesse; variabilità inter o intra-operatore elevata). Per tali motivi l'esame può fornire elementi aggiuntivi ma non può sostituire l'esame ecografico di base^{35, 36}.

Considerazioni pratiche: è opportuno riconsiderare le caratteristiche ecografiche e la classe di stratificazione ecografica di rischio di appartenenza del nodulo alla luce della citologia indeterminata. Tale rivalutazione consente una migliore definizione del rischio globale di malignità. Nei noduli che non presentano caratteristiche interferenti, tenendo conto della variabilità della metodica, può essere di aiuto il completamento dell'esame ecografico con l'elastosonografia.

Conclusioni

La citologia indeterminata corrisponde al riscontro da FNA di lesione follicolare di significato indeterminato, di atipie di significato indeterminato o di neoplasia follicolare. Il riscontro è molto frequente (circa il 25% di tutti gli FNA eseguiti) e la condizione è associata a rischio di malignità variabile dal 10 al 40%. E' opportuno pertanto un successivo work up che consenta di ridurre il numero elevato di interventi per patologia benigna eseguita in passato allorchè tutta la citologia indeterminata, una volta esclusa l'iperfunzione, veniva avviata alla chirurgia.

Ci sono molti strumenti che possono essere impiegati per una migliore definizione del rischio di malignità del nodulo esaminato. Nessuno degli esami discussi precedentemente e riassunti di seguito, singolarmente, può essere considerato definitivo. Questo significa che è opportuna una valutazione caso per caso attingendo agli strumenti disponibili (molti degli strumenti riportati dalla letteratura non sono disponibili in modo diffuso sul territorio).

In ultima analisi sarà opportuno contestualizzare i risultati nel paziente. Non sempre il paziente è affetto solo dal nodulo tiroideo. Molto spesso siamo chiamati a gestire tale patologia in pazienti con

comorbilità importanti. Per tale motivo è sicuramente differente la decisione finale in caso di TIR 3B se gestiamo una giovane donna di 30 anni senza altre patologie e con una lunga aspettativa di vita rispetto alla decisione da assumere per un maschio di 77, affetto da cardiopatia ischemica-ipertensiva che, negli ultimi due anni, ha effettuato tre ricoveri ospedalieri per scompenso cardiaco.

L'esempio riporta due casi clinici estremi ed in mezzo c'è un numero elevato di situazioni cliniche in cui non è semplice prendere una decisione. Dopo aver valutato attentamente i risultati delle indagini disponibili nel Centro in cui si lavora, bisognerà concordare con il paziente la condotta clinica da adottare considerando il rischio di malignità del nodulo e le aspettative e le preferenze del paziente.

SOMMARIO

- La citologia indeterminata viene riscontrata in circa il 25% di tutti gli FNA eseguiti ed è associata ad un rischio di malignità variabile dal 10 al 40%. E' opportuna la valutazione di tutti gli elementi utili a ridurre la chirurgia inappropriata per patologia benigna della tiroide
- I dati clinici del paziente, relativi alla sua storia e all'esame fisico, possono concorrere ad una migliore definizione del rischio di malignità. Tra di essi il genere maschile e le grandi dimensioni del nodulo sembrano essere le caratteristiche che più aumentano il rischio.
- La ripetizione dell'FNA è consigliabile nella classe TIR 3A perché consente la riclassificazione in quasi il 50% dei casi in una classe a più basso rischio neoplastico (TIR 2 SIAPEC) che non necessita di intervento chirurgico e restringe il numero di casi che devono essere studiati in modo approfondito. La ripetizione non è necessaria qualora la scintigrafia tiroidea, eseguita perché appropriata, dimostra che il nodulo è ipercaptante.
- Nelle classe TIR 3 B la ripetizione non è necessaria salvo che non voglia essere utilizzata al fine di ottenere materiale per studio molecolare.
- Una volta ottenuta la risposta indeterminata della citologia è mandatorio che venga eseguita la scintigrafia tiroidea se il valore del TSH è soppresso o ai limiti bassi della norma (< 1 mU/L) prima di considerare un work up più dispendioso o persino inviare direttamente il paziente alla chirurgia. Il nodulo caldo può essere avviato al follow up mentre c'è indicazione chirurgica o ad ulteriori approfondimenti per il nodulo freddo. In caso di nodulo non delineato, il test di soppressione va riservato a pazienti selezionati poiché gravato da possibili complicanze cliniche.

ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DELLA TIROIDE

- La valutazione immunocitochimica, pur in assenza di dati definitivi riguardo l'accuratezza della metodica, viene praticata in diversi centri, dove viene utilizzato pannello di marcatori piuttosto che un singolo marcatore. L'esame è caratterizzato dalla semplicità di esecuzione e dal basso costo. Il risultato ottenuto non deve essere considerato dirimente ma come elemento aggiuntivo per la diagnosi clinica definitiva (ulteriore freccia nella faretra del clinico e deve essere inquadrato nella valutazione globale del paziente).
- In Italia non sono disponibili i pannelli di studio molecolare più valutati nella letteratura (né il ThyroSeq v2 o v3 né l'AFirma di prima o seconda generazione). Si tratta di esami molto costosi e la cui accuratezza diagnostica non è ancora completamente soddisfacente e pertanto vengono consigliati anche negli USA in casi selezionati.
- Molti Centri Italiani sono in grado però di fornire uno studio molecolare meno esteso che nei casi dubbi può aiutare il clinico a decidere se necessaria la chirurgia o sufficiente il follow up. Sulla base di tali considerazioni il Consenso delle sei SS italiane del 2018 ha previsto, in casi selezionati, la valutazione delle mutazioni di RAS e/o di BRAF
- La biopsia tiroidea con tru-cut al momento non può essere raccomandata di routine nei noduli con citologia indeterminata. Ci sono però evidenze sempre più significative che tale indagine possa aiutare un miglior inquadramento del paziente. L'esame permette una maggiore affidabilità dello studio immunocitochimico, se ritenuto necessario. Pur non essendo un esame invasivo e di difficile esecuzione, al momento sono pochi i centri che eseguono l'indagine.
- Al momento non è immaginabile l'uso della 18F-TC/PET nella gestione della citologia indeterminata non solo per i costi e le difficoltà di accesso ma anche per l'accuratezza diagnostica, non completamente soddisfacente.
- Bisogna invece sottolineare che nel caso di riscontro incidentale di captazione tiroidea alla 18F-TC/PET, nel corso di follow up per altra patologia neoplastica, se il SUV è superiore al valore soglia del centro, è opportuna una valutazione ecografica della tiroide e nel caso si evidenzia un nodulo, se tecnicamente eseguibile, è necessario l'FNA.
- Una volta ottenuta la risposta di citologia indeterminata è opportuno valutare il TSH e la calcitonina. Il TSH si associa a basso rischio di malignità e pone indicazione all'esecuzione di scintigrafia. Il TSH elevato aumenta il rischio di malignità del nodulo. Valori elevati di calcitonina richiedono un work up per escludere l'iperplasia delle cellule C o il carcinoma midollare.
- Il trattamento soppressivo con LT4 in caso di citologia indeterminata non trova spazio clinico. Tale considerazione è dovuta in parte ai falsi positivi e falsi negativi riscontrati e soprattutto a causa delle possibili complicanze internistiche (soprattutto a carico dell'apparato cardiovascolare).
- E' opportuno riconsiderare le caratteristiche ecografiche e la classe di stratificazione ecografica di rischio di appartenenza del nodulo alla luce della citologia indeterminata. Tale rivalutazione consente una migliore definizione del rischio globale di malignità. Nei noduli che non presentano caratteristiche interferenti, tenendo conto della variabilità della metodica, può essere di aiuto il completamento dell'esame ecografico con l'elastosonografia

BIBLIOGRAFIA

1. [Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid* 2017; 27:1341](#)
2. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154:787–803
3. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36:425
4. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, et al. Italian Consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest* 2014, 37:593-9
5. Papini E, Frasoldati A, Crescenzi A & Francesco Nardi. La classificazione della citologia tiroidea. 2014 www.endowiki.it
6. Trimboli P, Crescenzi A, Castellana M et al. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology: the risk of malignancy between indeterminate lesions at low or high risk. A systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2019 Mar;63(3):430-438
7. Perros P, Colley S, Boelaert K, et al. British Thyroid Association guidelines for the management of thyroid cancer 3rd ed. *Clin Endocrinol* 2014;81:1–36
8. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, Associazione Medici Endocrinologi Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-update. *Endocr Pract* 2016;22:1–60
9. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016;26:1–33
10. [Pacini F, Basolo F, Bellantone R](#), et al Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. 2018 Jul;41(7):849-876
11. Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Clinical characteristics as predictors of malignancy in patients with indeterminate thyroid cytology: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;46(1):52-59
12. Fernandes V, Pereira T, Eloy C Fine-needle Aspiration of Thyroid Nodules: Is it Worth Repeating? *Acta Med Port*. 2017 Jun 30;30(6):472-478

13. Piana S, Frasoldati A, Ferrari M et al. Is a five-category reporting scheme for thyroid fine needle aspiration cytology accurate? Experience of over 18,000 FNAs reported at the same institution during 1998-2007. *Cytopathology*. 2011 Jun;22(3):164-73
14. Ross D Thyroid Evaluation and management of thyroid nodules with indeterminate cytology www.uptodate.com, last updated february 2019
15. [Molitch ME, Beck JR, Dreisman M, et al. The cold thyroid nodule: an analysis of diagnostic and therapeutic options. *Endocr Rev* 1984; 5:185](#)
16. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, et al. Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol*. 2008;9:543-549
17. [Rossi ED, Raffaelli M, Minimo C, Mule A, Lombardi CP, Vecchio FM, Fadda G.](#) Immunocytochemical evaluation of thyroid neoplasms on thin-layer smears from fine-needle aspiration biopsies. [Cancer](#). 2005 Apr 25;105(2):87-95
18. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:2092-2098
19. Yip L, Wharry LI, Armstrong MJ, et al. A clinical algorithm for fine-needle aspiration molecular testing effectively guides the appropriate extent of initial thyroidectomy. *Ann Surg* 2014; 260:163
20. Nikiforov YE, Ohori NP, Hodak SP, et al. Impact of mutational testing on the diagnosis and management of patients with cytologically indeterminate thyroid nodules: a prospective analysis of 1056 FNA samples. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3390
21. Nikiforova MN, Mercurio S, Wald AI, et al. Analytical performance of the ThyroSeq v3 genomic classifier for cancer diagnosis in thyroid nodules. *Cancer* 2018; 124:1682
22. Steward D, Carty S, Sippel R, et al. Clinical Validation of ThyroSeq V3 Performance in Thyroid Nodules with Indeterminate Cytology: A Prospective Blinded Multi-Institutional Validation Study. Short Call Oral Abstract #5. 87th Annual Meeting of the American Thyroid Association, October 18-22, 2017, Victoria, BC, Canada
23. [Trimboli P, Giovanella L](#) Reliability of core needle biopsy as a second-line procedure in thyroid nodules with an indeterminate fine-needle aspiration report: a systematic review and meta-analysis. [Ultrasonography](#). 2018 Apr;37(2):121-128
24. Gyu Na D, Kim J-H, Sung J-H, et al. Core needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as non diagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid* 2012, 22: 468-75
25. Zhang S, Ivanovic M, Nemcek AA, et al. Thin core needle biopsy crush preparations in conjunction with fine-needle aspiration for the evaluation of thyroid nodules: a complementary approach. *Cancer* 2008, 114:512-8

26. Oppenheimer JD, Kasuganti D, Nayar R, et al. How to Interpret Thyroid Biopsy Results: A Three-Year Retrospective. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2010, 33: 800-5
27. Vriens D, deWilt JHW, van derWilt GJ, et al. The role of [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography in thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2011;117: 4582–94
28. Boelaert K, Horacek J, Holder RL et al. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4295-301
29. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis: a systematic review and dose-response meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Aug;97(8):2682-92
30. Fiore E, Rago T, Provenzale MA et al. Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer.* 2009 Dec;16(4):1251-60
31. Hu N, Li ZM, Liu JF. An overall and dose-response meta-analysis for thyrotropin and thyroid cancer risk by histological type. *Oncotarget.* 2016 Jul 26;7(30):47750-47759
32. Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981; 70:511
33. Lee JH, Han K, Kim EK et al. Risk Stratification of Thyroid Nodules With Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS) Cytology Using Ultrasonography Patterns Defined by the 2015 ATA Guidelines. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017 Sep;126(9):625-633
34. Rago T(1), Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P. Rago Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Aug;92(8):2917-22
35. Trimboli P, Guglielmi R, Monti S et al. Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography: a prospective multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Dec; 97(12):4524-30
36. Gay S, Schiaffino S, Santamarena G et al. Role of Strain Elastography and Shear-Wave Elastography in a Multiparametric Clinical Approach to Indeterminate Cytology Thyroid Nodules. *Med Sci Monit.* 2018 Sep 8;24:6273-6279

————— *ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO* —————
DEI TUMORI DELLA TIROIDE

**IL CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE:
INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO E RUOLO DELLA CHIRURGIA**

M. G. Rugu¹, M. Piemonte¹, C. Cipri², F. Grimaldi²

1. SOC Otorinolaringoiatra, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata
Santa Maria della Misericordia, Udine

2. SOC Endocrinologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata
Santa Maria della Misericordia, Udine

Introduzione

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) è stato descritto come entità clinico-patologica specifica per la prima volta da Hazard et al. nel 1959¹; in seguito numerosi studi hanno contribuito a definire le peculiarità biologiche e cliniche di questa entità nosologica che ben si differenzia dai carcinomi differenziati della tiroide.

Il CMT infatti non origina dalle cellule follicolari tiroidee, bensì dalle C cellule parafollicolari tiroidee, cellule di derivazione neuroectodermica che rappresentano circa l'1% di tutte le cellule tiroidee, responsabili della produzione di calcitonina (CT). Inoltre possono produrre sebbene in minore quantità l'ormone adrenocorticotropo (ACTH), l'ormone stimolante i melanociti B, l'antigene carcinoembrionario (CEA), la cromogranina, l'istaminasi, la neurotensina e la somatostatina.

Il CMT rappresenta circa il 3-5% di tutti i tumori maligni tiroidei nell'adulto, e circa il 10% dei tumori tiroidei nel bambino². Questa percentuale relativa sta progressivamente calando in rapporto con l'aumento di incidenza dei carcinomi differenziati che si sta

osservando nel corso delle ultime tre decadi. Il CMT si manifesta in forma sporadica nel 75-80% dei casi, mentre nel rimanente 20-25% si presenta in forma familiare, trasmessa in modo ereditario con modalità autosomica dominante legata alla mutazione germinale del protooncogene RET (Rearranged during Transfection), situato nella regione pericentrometrica del cromosoma 10 (10q11.2). L'oncogene RET codifica per un recettore transmembrana con attività tirosin-kinasica. La sede della mutazione dell'oncogene RET determina il fenotipo clinico della sindrome: forma isolata, definita CMT isolato familiare (10-15% delle forme ereditarie), o più frequentemente forme sindromiche definite con il nome di Neoplasie Endocrine Multiple (MEN), comprendenti la MEN2A (65% delle forme ereditarie), caratterizzata dalla compresenza di CMT, feocromocitoma e iperparatiroidismo primitivo, e la MEN 2B, più rara e più grave (25% delle forme ereditarie), caratterizzata dalla associazione del CMT con anomalie scheletriche di tipo marfanoide, ganglioneuromi cutanei e mucosi (intestinali) e nel 50% dei casi con feocromocitoma. Mentre la forma sporadica di CMT si manifesta in genere tra la quarta e la sesta decade di vita, la forma familiare si presenta abitualmente in età più precoce, con un'età media di esordio intorno ai 20 anni³. Inoltre nella forma sporadica vi è una lieve prevalenza per il sesso femminile, mentre nella forma familiare non vi è differenza di prevalenza tra i due sessi.

In generale il CMT è un tumore con caratteristiche biologiche di aggressività, che presenta metastasi linfonodali loco-regionali già al momento della diagnosi in una percentuale elevata di casi. La prognosi di questi carcinomi risulta molto variabile essendo strettamente correlata all'età di presentazione (peggiore negli individui di età >45 anni), alla tipologia di mutazione dell'oncogene RET (per le forme ereditarie), ma soprattutto alla presenza di malattia metastatica loco-regionale e/o a distanza. Pertanto risulta essenziale la diagnosi precoce e l'adeguato trattamento chirurgico. La relativa bassa incidenza del CMT ha reso difficoltoso lo studio di questa patologia, tant'è che fino ad ora le conoscenze relative al CMT sono basate essenzialmente su studi retrospettivi non-randomizzati. Nonostante questo numerose società scientifiche quali l'American Thyroid Association (ATA)⁴, la European Thyroid

Association⁵, il National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁶, la British Thyroid Association⁷, l'associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)⁸ in Italia hanno prodotto linee guida dedicate al CM, che concordano sulla maggior parte degli aspetti riguardanti la diagnosi ed il trattamento del CMT, con qualche minima differenza che verrà esposta nel corso di questa trattazione.

Comportamento biologico del CMT

Clinicamente il CMT nella forma sporadica è spesso asintomatico, la prima manifestazione clinica può essere rappresentata da una tumefazione palpabile nella regione anteriore del collo, o riscontrata occasionalmente nel corso di una ecografia del collo. Per lo più all'esordio il CMT non presenta caratteristiche significative che facciano sospettare la sua natura, ad eccezione della sua più frequente localizzazione al polo superiore del lobo tiroideo, della possibile presenza di dolore, esacerbato dalla palpazione del nodulo, e dell'associazione in taluni casi a sintomi quali vampate di calore al volto e sindrome diarroica (presenti in circa il 30% dei casi). Nel 35-50% dei casi è già presente all'esordio un interessamento linfonodale in regione cervicale mediana o laterale; questa percentuale aumenta significativamente raggiungendo il 70% dei casi, quando il CMT si sia già manifestato come nodulo palpabile⁹. La presenza di metastasi a distanza al momento della diagnosi del CMT varia dal 13 al 20% dei pazienti¹⁰⁻¹¹.

Le sedi più comuni di malattia metastatica a distanza comprendono il fegato, i polmoni e le ossa. Il comportamento clinico del CMT è imprevedibile, mediamente la sopravvivenza a 10 anni si aggira intorno al 65%, ma risulta fortemente influenzata dallo stadio di malattia variando dal 100% nello stadio I al 21% nello stadio IV¹². La prognosi come già sottolineato oltre che dallo stadio di malattia è condizionata dall'età e dal sesso dei pazienti, risultando peggiore nei soggetti di età >45 anni e di sesso maschile, e nelle forme sporadiche rispetto a quelle familiari, in rapporto verosimilmente non al diverso comportamento biologico della malattia in sé, ma alle più alte probabilità di diagnosi precoce e di tempestivo trattamento in fase preclinica di queste ultime.

Diagnosi

L'iter diagnostico iniziale in un paziente con un sospetto CMT segue il classico protocollo diagnostico del nodulo tiroideo, che prevede come primo step l'esecuzione di una ecografia. Le linee guida della British Thyroid Association riportano che il CMT non presenta caratteristiche ecografiche specifiche che consentano di differenziarlo dal carcinoma tiroideo differenziato, ad eccezione della presenza, per altro non costante, di calcificazioni globulari in contrapposizione con le microcalcificazioni tipiche del carcinoma differenziato⁷. Il completamento diagnostico necessita pertanto di due esami essenziali: 1. l'esecuzione di un agoaspirato ecoguidato (FNAB); 2. il dosaggio della CT sierica.

Citologicamente il CMT è in genere ben riconoscibile, per la presenza di cellule rotonde-ovalari, cuboidali o fusate, non organizzate in strutture follicolari, bensì disperse in materiale amorfo, che presenta spesso caratteristiche proprie della sostanza amiloide¹³. Tuttavia non mancano i casi in cui le caratteristiche citologiche tipiche del CMT risultano assenti; in questi casi, nel sospetto di CMT, tutte le linee guida concordano sulla necessità di completare l'iter diagnostico con l'esecuzione del dosaggio della CT su eluato prelevato dal medesimo nodulo tiroideo e con l'immunoistochimica per CT, CEA, cromogranina e tireoglobulina, quest'ultima normalmente assente nel CMT^{4,6,7}. Tuttavia l'assenza per il momento di validazione universalmente riconosciuta dei risultati di questi test fa sì che per il momento i dati che se ne ricavano debbano essere ancora considerati con cautela prima di formulare una diagnosi di certezza di CMT¹⁴.

L'indagine più significativa per l'identificazione precoce e per il successivo follow-up del CMT è rappresentata dal dosaggio della CT basale plasmatica; il suo valore ben si correla al volume tumorale e alla presenza di adenopatie e/o metastasi a distanza¹⁵. I primi metodi di dosaggio della CT erano basati sulla radioimmunologia (RAI) e risultavano scarsamente specifici in quanto dosavano oltre alla CT anche altre proteine calcitonino-simili. Successivamente a partire dal 1988 è stato sviluppato un metodo di dosaggio immunoradiometrico (IRMA), più sensibile e più specifico, che

definisce come valori normali di CT quelli inferiori a 10 pg/ml. Più recentemente, è stato sviluppato un metodo di dosaggio basato sull'immunochemiluminescenza (ICMA), ancor più sensibile e specifico, in grado di evitare la cross-reattività con la procalcitonina. I differenti metodi disponibili per il dosaggio della CT hanno reso difficoltosa la standardizzazione dei valori di normalità della CT, per cui al momento non vi è ancora completo consenso su quale sia il valore di cut-off per porre la diagnosi di MTC. Tutte le linee guida ritengono indispensabile che ogni laboratorio stabilisca i propri parametri di normalità⁴⁻⁸.

Dopo la misurazione basale plasmatica della CT, si è fatta strada nella diagnostica anche l'utilizzo di test di stimolo di secrezione della CT che potessero aggiungere informazioni utili nell'individuare valori biochimici compatibili con un'iperplasia benigna delle cellule C versus un CMT. Fino a qualche anno fa veniva utilizzato il test alla pentagastrina, somministrata al dosaggio di 0,5 µg/kg di peso corporeo diluita in 5 ml di soluzione salina, e misurazione dei valori di CT prima dell'iniezione, e a 3 e 5 minuti dopo. Non essendo più disponibile la pentagastrina, attualmente per il test di stimolo viene utilizzato il calcio gluconato (fiale da 10 ml al 10%, contenenti 94 mg di calcio gluconato monoidrato per mL), somministrato al dosaggio di 2,5 mg/kg di peso corporeo, alla velocità di infusione di 10 mL/minuto. I prelievi ematici vengono eseguiti ai tempi 0 (pre-infusione) e dopo 2, 5 e 15 minuti dal termine dell'infusione.

Anche in questo caso non vi è completo consenso sulla scelta dei cut-off in grado di differenziare tra risposte allo stimolo normali, risposte indicative di CMT o risposte associabili alla presenza di iperplasia delle cellule C. Ricordiamo che quest'ultima viene considerata lesione preneoplastica nelle forme familiari con mutazioni di RET, ma può essere presente anche in patologie tiroidee benigne, quali tiroidite autoimmune o noduli di natura benigna.

Inoltre deve essere tenuto presente che la CT è un marker non specifico esclusivamente del CMT; infatti livelli elevati basali di CT possono essere riscontrati anche in alcune condizioni fisiologiche, quali la gravidanza, l'esercizio fisico, l'assunzione di sostanze alcoliche, e in alcune condizioni patologiche quali l'insufficienza renale, la tiroidite autoimmune, l'iperparatiroidismo primitivo, e

in presenza di altri tumori, soprattutto di natura neuroendocrina. Infine altra variabile che deve essere tenuta in considerazione è che fisiologicamente i valori di CT sia basale che stimolata, sono più alti nell'uomo rispetto alla donna, per cui devono essere utilizzati cut-off specifici per il sesso.

Il CEA è un secondo marker tumorale il cui dosaggio è raccomandato dalla maggior parte delle linee guida nel sospetto di CMT⁵⁻⁸. Sebbene non sensibile e specifico come la CT, valori elevati di CEA si riscontrano in circa il 70% dei casi di CMT, e si correlano verosimilmente con il grado di progressione neoplastica. Il dosaggio del CEA è particolarmente utile nel follow up, in quanto un rapido incremento del CEA o l'evidenza di una sua elevata concentrazione sono fortemente indicativi di ripresa di malattia¹⁷.

Attualmente non esiste un consenso unanime sulla opportunità di dosare routinariamente la CT sierica in presenza di un nodulo tiroideo, al fine di diagnosticare precocemente il CMT; il dosaggio routinario rimane una pratica controversa e universalmente riconosciuta solo nel caso dello screening per l'identificazione precoce del CMT familiare. Le linee guida americane non si pronunciano né a favore né contro la misurazione dei livelli sierici di CT nei soggetti portatori di un nodulo tiroideo¹⁸; le linee guida inglesi ritengono utile il dosaggio della CT e del CEA nei casi in cui si sospetti la presenza di un CMT, ma non ne raccomandano l'esecuzione routinaria¹⁹. Le più recenti linee guida italiane raccomandano il dosaggio routinario della CT nei pazienti in cui è indicato l'intervento chirurgico per un sospetto carcinoma tiroideo ma anche nei pazienti affetti da gozzo multinodulare²⁰.

Una volta confermata la diagnosi di CMT, il completamento dell'iter diagnostico prevede:

- gli esami di screening che hanno la finalità di escludere o confermare la presenza di un coesistente feocromocitoma e/o di iperparatiroidismo, e che prevedono l'esecuzione del dosaggio di catecolamine sulle urine delle 24 ore e dosaggio della calcemia e del PTH sierico;
- l'ecografia del collo che rappresenta l'esame fondamentale per valutare la presenza e la definizione morfologica di eventuali metastasi linfonodali laterocervicali e del compartimento centrale

del collo. Nel caso si sospetti un'estensione della neoplasia oltre la capsula tiroidea o un massivo interessamento linfonodale, oppure siano presenti valori di CT particolarmente elevati (>500 pg/ml) la stadiazione deve essere completata con l'esecuzione di una tomografia computerizzata (TC) del collo e del torace, indagine di scelta per l'identificazione di eventuali adenopatie mediastiniche o lesioni secondarie polmonari, o di una risonanza magnetica (RMN).

Inoltre nel sospetto di malattia avanzata con metastasi a distanza, metastasi a frequente localizzazione epatica e ossea, risulta indicata l'esecuzione di TC trifasica (Three-phase contrast-enhanced multidetector liver) del fegato e di scintigrafia ossea. Secondo le linee guida del NCCN⁶ e dell'ATA⁴ l'esecuzione di 18 FDG-PET/CT non è raccomandata nel work-up iniziale del CMT.

Recentemente sono stati pubblicati alcuni studi che evidenziano il ruolo della [18F] fluoro-dihydroxyphenylalanine (DOPA) PET/CT nella diagnosi del CMT, non tanto nello studio del tumore primitivo e dei linfonodi, campi nei quali la sensibilità e la specificità di questo esame sono inferiori a quelle dell'ecografia, ma soprattutto nell'identificazione precoce di metastasi a distanza, rivestendo quindi un ruolo significativo anche nella pianificazione terapeutica²¹, e nel follow-up per evidenziare con elevata sensibilità situazioni di progressione di malattia²²;

- lo screening genetico di RET, che è entrato a far parte della pratica clinica solo a partire dagli anni '90. Attualmente la ricerca di mutazioni germinali del gene RET viene indicata in tutti i pazienti affetti da CMT anche in assenza di storia familiare di CMT, in quanto l'1-7% dei pazienti affetti da CMT apparentemente sporadico è in realtà portatore di una mutazione germinale, e quindi ereditabile, di RET²³. La ricerca di mutazioni del gene RET viene eseguita mediante un prelievo ematico ed isolamento del DNA dai leucociti del sangue periferico; l'esecuzione di questo esame deve essere estesa nel caso di positività anche ai consanguinei di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli), così come gli esami volti a evidenziare l'eventuale presenza di altre patologie caratteristiche delle MEN2 quali il feocromocitoma e l'iperparatiroidismo²⁴. La sede della mutazione dell'oncogene RET determina il fenotipo clinico

della sindrome: la mutazione più spesso associata alla MEN2A si localizza nel codone 634 dell'esone 11 del gene RET, mentre meno frequentemente nel codone 804; nella MEN2B nel 95% dei casi la mutazione interessa il codone 918 dell'esone 16. Nel CMT familiare isolato la mutazione interessa nella maggior parte dei casi gli esoni 10 e 11, ma non a livello del codone 634 al contrario dei soggetti affetti da MEN2A. Attualmente sulla base della sede della mutazione dell'oncogene RET, vengono identificati distinti livelli di rischio di sviluppare un CMT, consentendo così di stabilire la giusta tempistica di programmazione della tiroidectomia totale (TT) nei portatori di mutazione: altissimo rischio per le mutazioni tipiche della MEN2B e mutazione M918T, alto rischio per le mutazioni del codone 634 e 833, rischio moderato per le altre mutazioni⁴.

La mutazione del gene RET viene trasmessa con modalità autosomica dominante e quindi il rischio di trasmissione ai discendenti è del 50%. L'analisi genetica deve essere eseguita entro il primo anno di vita in tutti i neonati appartenenti a gruppi familiari con precedenti di MEN2 o di CMT familiare isolato.

Il riconoscimento di mutazione del gene RET identifica i soggetti ad alto rischio di sviluppare un CMT e per essi tutte le linee guida concordano sull'indicazione ad eseguire la TT profilattica per prevenire lo sviluppo del carcinoma, che come è noto presenta nelle forme familiari una aggressività maggiore rispetto alle forme sporadiche²⁵.

Per quanto riguarda la tempistica di esecuzione di TT, le caratteristiche di aggressività del CMT nella MEN2B rendono imperativo il riconoscimento precoce della sindrome e l'esecuzione di TT profilattica associata a svuotamento del compartimento centrale del collo entro il primo anno di vita, al fine di poter incidere favorevolmente sulla prognosi del paziente, come recentemente confermato dallo studio multicentrico di Castinetti et al.²⁶. Nel caso della MEN2A e delle altre mutazioni che caratterizzano la categoria a rischio elevato la tiroidectomia profilattica può essere procrastinata fino all'età di 5 anni, sottoponendo il bambino a controlli periodici della CT serica ed ecografici a partire dall'età di 3 anni. Infine nei soggetti con mutazioni che identificano la categoria a rischio moderato l'esecuzione di TT profilattica resta comunque

indicata, ma può essere rinviata fino all'età puberale. Anche se le evidenze confermano la necessità di procedere precocemente all'intervento di TT finalizzato alla prevenzione dello sviluppo del CMT, la decisione di sottoporre un bambino ad un intervento di asportazione di un organo di per sé sano presenta sempre non poche difficoltà sia di ordine psicologico per la famiglia del piccolo paziente, sia di ordine etico e medico-legale²⁵. Tuttavia i risultati della TT profilattica sono estremamente buoni: in caso di assenza di alterazioni istopatologiche della tiroide i soggetti possono essere considerati guariti al 100%, e anche in caso di riscontro di iperplasia delle cellule C o di un focolaio di microCMT, l'incidenza di persistenza o ricorrenza di malattia è pressoché trascurabile²⁷.

| T - Tumore primitivo | |
|-----------------------------|---|
| Tx | Tumore non valutabile |
| T0 | Non evidenza di tumore |
| T1 | Tumore ≤2cm limitato alla tiroide |
| T1a | Tumore ≤1cm |
| T1b | Tumore >1 cm ma ≤2 cm |
| T2 | Tumore ≥2 cm ma ≤4 cm, limitato alla tiroide |
| T3 | Tumore >4 cm, limitato alla tiroide o qualsiasi T con minima estensione extratiroidea |
| T4a | Tumore esteso al di là della capsula tiroidea con invasione di: tessuti sottocutanei, laringe, trachea, esofago, nervi laringei |
| T4b | Tumore che invade fascia prevertebrale, vasi mediastinici o la carotide |

Tab. 1 - *Stadiazione carcinoma midollare della tiroide (AJCC VIII edizione) (28).*

Il CMT rappresenta quindi uno dei pochissimi casi in cui un tumore familiare può essere previsto con largo anticipo e soprattutto curato preventivamente.

Stadiazione

La stadiazione TNM del CMT segue la stessa classificazione dei carcinomi tiroidei differenziati e si basa per quanto riguarda il T sulle sue dimensioni e sulla presenza o assenza di invasione extratiroidea, e per l’N e l’M sulla presenza di metastasi linfonodali e a distanza. Con l’8° edizione del AJCC Cancer Staging Manual²⁸ il TNM del CMT viene riportato separatamente rispetto al carcinoma differenziato, ma si presenta del tutto sovrapponibile a quello del carcinoma differenziato, ad eccezione del fatto che non viene presa in considerazione come fattore prognostico l’età di insorgenza del tumore al contrario di quest’ultimo (Tab. 1).

| | | | |
|-------------------|-------------------|--------------------|----|
| Stadio I | T1a,b | N0 | M0 |
| Stadio II | T2, T3 | N0 | M0 |
| Stadio III | T1, T2, T3 | N1a | M0 |
| Stadio IVa | T1, T2, T3 T4a | N1b qualsiasi N | M0 |
| Stadio IVb | T4b | qualsiasi N | M0 |
| Stadio IVc | qualsiasi T | qualsiasi N | M1 |

Tab. 2 - Raggruppamento in stadi del carcinoma midollare (AJCC VIII edizione) (28)

Pertanto rispetto alle edizioni precedenti presenta le seguenti principali differenze riguardo allo stadio del T:

- il termine “*limited to the thyroid*” viene a comprendere anche la minima estensione del tumore nel connettivo peritiroideo e l’infiltrazione dei muscoli pretiroidei, configurando la categoria T3b;
- la minima estensione extratiroidea valutabile solo all’esame istologico non è più considerata come pT3 e non influenza più lo stadio del T;

- la macroscopica invasione extratiroidea identificata con l'ecografia o durante l'intervento chirurgico configura la categoria T4, suddivisa in T4a (infiltrazione dei tessuti sottocutanei, della laringe, della trachea, dell'esofago o del nervo ricorrente) e T4b (infiltrazione della fascia prevertebrale, della carotide o dei vasi mediastinici).

Invariata risulta invece la stadiazione dell'N, che differenzia N1a dall'N1b a seconda della sede delle localizzazioni metastatiche, linfonodi del livello VI o VII, o linfonodi laterocervicali. Gli aspetti negativi dell'attuale TNM sono la persistente mancata presa in considerazione di alcuni fattori invece determinanti per la prognosi del CMT, in particolare l'età del soggetto al momento della diagnosi, i valori della CT serica post-operatoria, ed il numero dei linfonodi riscontrati metastatici all'esame istologico.

Per quanto riguarda il raggruppamento in stadi vi sono alcune differenze rispetto agli stadi definiti per i carcinomi differenziati, come si evince dalla Tabella 2. In particolare per il CMT viene inserita una suddivisione in tre categorie dello stadio IV, tale per cui vengono inseriti nello stadio IV (IVa) tutti i T con N1b, cioè metastasi linfonodali laterocervicali, e i T4a con qualsiasi N, definiti come stadio III per i carcinomi differenziati.

Trattamento

La terapia del CMT è essenzialmente chirurgica; la maggior parte delle linee guida concordano sull'indicazione alla chirurgia in prima battuta anche in caso di presenza di localizzazioni metastatiche⁴⁻⁸. Fin dal 2007, anno di pubblicazione dello studio di Greenblatt et al.²⁹ che dimostrava che nei pazienti affetti da CMT l'associazione dello svuotamento del livello VI alla TT riduceva l'incidenza di recidiva neoplastica rispetto alla sola TT nei pazienti affetti da CMT, il trattamento chirurgico del CMT prevede l'esecuzione di TT associata a linfadenectomia del comparto centrale del collo (livello VI-VII). Il CMT presenta infatti uno spiccato linfotropismo con tendenza a dare frequentemente micrometastasi al livello VI, anche in assenza di evidenza clinica. L'unica eccezione

in cui lo svuotamento del livello VI può essere teoricamente omesso è rappresentata, secondo alcune linee guida^{6,7}, dal microCMT (diametro <1cm) unifocale sporadico (T1a), in quanto in questi casi è stata evidenziata una ridotta probabilità di metastasi linfonodali^{30,31}.

Per le forme familiari il trattamento è analogo alle forme sporadiche, previa esclusione della presenza simultanea di un feocromocitoma, la presenza del quale determina un alto rischio anestesiológico determinato dalla secrezione di amine simpaticomimetiche. In questi casi pertanto è ritenuto preferibile premettere l'asportazione del feocromocitoma alla chirurgia sulla tiroide. Nelle forme familiari la programmazione chirurgica deve tener conto anche delle mutazioni identificate all'analisi genetica, infatti in presenza di mutazioni che identificano un rischio di aggressività tumorale alto o altissimo, come già precedentemente descritto, va preso in considerazione un approccio più estensivo sui linfonodi²⁷.

In caso di riscontro occasionale di CMT in un paziente sottoposto a emitiroidectomia, è indispensabile eseguire l'analisi genetica: nel caso di evidenza di CMT ereditario è indispensabile la totalizzazione della tiroidectomia associata a svuotamento ricorrentiale. In caso di evidenza di CMT sporadico, non tutti concordano sulla necessità del completamento della tiroidectomia a meno che non coesistano valori elevati di CT serica basale o dopo stimolo, oppure non sia presente un evidente residuo di malattia all'imaging³².

Per quanto riguarda i casi in cui siano presenti adenopatie di natura metastatica (esame citologico positivo) in sede laterocervicale, l'intervento indicato è la TT associata a svuotamento dei compartimenti centrali e svuotamento laterocervicale (SL) selettivo (livelli IIa-Vb), con preservazione di muscolo sternocleidomastoideo, vena giugulare e nervo spinale, mono o bilaterale a seconda della sede di interessamento linfonodale, fatto salvo i casi in cui è presente un'infiltrazione neoplastica delle suddette strutture. In generale è indicato lo SL monolaterale, a meno che non siano presenti metastasi bilaterali, o i valori serici di CT preoperatoria non siano >200 pg/ml. In quest'ultimo caso infatti è stata evidenziata un'alta incidenza di metastasi bilaterali anche in assenza di adenopatie ecograficamente evidenti⁴.

Ancora controverso risulta invece il ruolo dello SL profilattico, nei casi in cui non siano presenti linfonodi laterocervicali ecograficamente evidenti. In considerazione della possibile nota morbidità dell'intervento di SL, le linee guida ATA⁴ raccomandano di riservare lo SL ai casi di comprovata presenza di metastasi laterocervicali, riservando lo SL profilattico esclusivamente ai casi in cui la probabilità di metastasi laterocervicali sia abbastanza alta da compensare il rischio chirurgico.

Uno studio di Machens et al. pubblicato nel 2008 ha evidenziato la correlazione tra il numero di linfonodi del compartimento centrale del collo positivi per metastasi e la presenza di metastasi occulte nei linfonodi laterocervicali: 0 linfonodi positivi al livello VI corrisponde al 10% di probabilità di metastasi in sede laterocervicale, mentre con un numero di linfonodi positivi al livello VI compreso tra 1 e 3 o >3 la probabilità di metastasi laterocervicali sale rispettivamente al 77% e al 98% (100). Sulla base di questa osservazione, le linee guida NCCN del 2018 raccomandano l'esecuzione di SL omolaterale al tumore nei casi in cui sia presente estesa malattia a carico dei linfonodi del compartimento centrale del collo. Le linee guida della BTA forniscono maggiori precisazioni su questo aspetto: considerando che la presenza di metastasi al livello VI è spesso di difficile dimostrazione preoperatoria, il chirurgo può decidere sulla base delle caratteristiche del singolo caso (dimensioni del tumore, valore della CT serica) se eseguire "d'emblée" lo svuotamento del livello VI e lo SL, eseguire un esame estemporaneo intraoperatorio sui linfonodi del livello VI, o riservarsi l'eventuale esecuzione di SL in un secondo tempo sulla base dell'esito dell'esame istologico dei linfonodi del livello VI.

Un altro aspetto che deve essere tenuto in considerazione nella pianificazione chirurgica del CMT è il valore serico della CT preoperatoria. In uno studio retrospettivo su 300 pazienti Machens et al. hanno evidenziato il rapporto tra il valore della CT serica basale e la probabilità di presenza di adenopatie metastatiche sia del compartimento centrale che laterocervicale omo e controlaterale: i valori di CT serica basale <20 pg/ml si associano ad una probabilità di metastasi linfonodali quasi nulla; i valori di CT serica basale >20 pg/ml, >50 pg/ml, >200 pg/ml e >500 pg/ml si associano invece

rispettivamente con presenza di metastasi linfonodali del VI livello omolaterale, laterocervicali omolaterali, del VI livello controlaterale e laterocervicali controlaterali; infine il riscontro di valori di CT serica basale ancora più elevati (tra 500 e 10.000 pg/ml) aumenta significativamente la probabilità di presenza di metastasi linfonodali a livello mediastinico³³.

Contrariamente alla precedente edizione del 2009 in cui l'indicazione allo SL era riservata esclusivamente ai casi con conclamate metastasi laterocervicali³⁴, le linee guida ATA del 2015 raccomandano l'esecuzione di SL selettivo sulla base dei valori della CT serica, anche in assenza di adenopatie ecograficamente evidenti, pur sottolineando la mancanza di consenso unanime su questo aspetto⁴.

In presenza di malattia localmente avanzata, con o senza metastasi a distanza, il trattamento chirurgico assume un ruolo palliativo. In caso di infiltrazione della trachea, della laringe e/o dell'esofago, l'estensione della chirurgia deve essere attentamente valutata e personalizzata sul singolo paziente, tenendo conto delle aspettative di vita e delle comorbidità. La scelta può ricadere su un "debulking" chirurgico piuttosto che su una chirurgia radicale, al fine di preservare funzioni vitali, quali la deglutizione e la fonazione. In questi casi è comunque indispensabile una valutazione multidisciplinare che prenda in considerazione alternative terapeutiche, quali la radioterapia a fasci esterni o la terapia sistemica⁴.

Il follow-up del paziente dopo trattamento chirurgico di CMT si basa sul dosaggio della CT serica, che viene eseguito 3 mesi dopo la chirurgia, se negativo i successivi controlli vengono eseguiti ogni 6 mesi per un anno e successivamente annualmente³⁵. I pazienti che presentano nel post-operatorio valori serici di CT <10pg/ml specie se associati a normali valori di CEA possono essere considerati guariti dal punto di vista biochimico, e presentano una prognosi eccellente, con una incidenza di recidiva a 5 e 10 anni rispettivamente <1% e 8,5%, con una probabilità di sopravvivenza a 5 anni superiore al 97%³⁶⁻³⁷. Fondamentale per la valutazione dell'outcome dei pazienti trattati per CMT è l'andamento nel tempo dei biomarcatori sierologici: la presenza di valori elevati ma stabili di CT serica post-operatoria non impone un reintervento, in assenza

macroscopica di recidiva/persistenza di malattia. Al contrario un progressivo incremento della CT serica rappresenta un segnale di allarme che impone un approfondimento mediante imaging⁸. Il tempo di raddoppiamento della CT (doubling time) e del CEA rappresenta un fattore prognostico fondamentale predittivo della sopravvivenza³⁸.

In caso di persistenza o di recidiva locoregionale in pazienti già trattati con intervento chirurgico, il reintervento è indicato nel caso di malattia resecabile, sempre che sia eseguito da mani esperte a causa dell'aumentato rischio di complicanze. La probabilità di ottenere con reintervento una cura biochimica della malattia è intorno al 30%, ed è strettamente dipendente dai valori di CT serica e dal numero di linfonodi positivi asportati in occasione del primo intervento chirurgico: 44% in caso di assenza di linfonodi metastatici, 18% in caso di linfonodi positivi in numero compreso tra 1 e 5, per scendere al 5% in caso di più di 5 linfonodi positivi asportati al primo intervento³⁹. Nei pazienti con recidiva linfonodale il trattamento di scelta è la dissezione linfonodale selettiva "*compartment oriented*", mentre l'asportazione "*node picking*" limitata esclusivamente ai linfonodi macroscopicamente metastatici va evitata⁴⁰. In ogni caso prima del reintervento, va accuratamente valutato il rischio di complicanze post-operatorie in rapporto alle possibilità di successo dell'intervento, in particolare in caso di valori di CT serica >1000pg/ml e numero di linfonodi metastatici asportati al primo intervento >5⁷.

Considerazioni conclusive

Il CMT è una neoplasia che presenta caratteristiche istologiche, biologiche e cliniche che lo rendono completamente differente dagli altri carcinomi della tiroide.

Nonostante a causa della relativa rarità del CMT scarseggino ancora studi clinici prospettici su casistiche ampie, le conoscenze di questa malattia sono oggi come oggi sufficientemente dettagliate per consentirne un inquadramento diagnostico accurato e precoce, sia per quanto riguarda le forme sporadiche che le forme familiari. Attualmente, nonostante l'introduzione nella pratica clinica di

nuovi farmaci della famiglia degli inibitori delle tirosine chinasi per la terapia medica del CMT, per i quali si rimanda ad un altro capitolo di questo volume, l'unico trattamento del CMT resta quello chirurgico. In considerazione dell'elevata aggressività biologica e del linfotropismo di questa neoplasia la chirurgia deve rispondere fin dal primo approccio a rigorose regole di radicalità, con esecuzione di TT associata a svuotamento del compartimento centrale del collo in tutti i pazienti, ad eccezione dei pochi casi di CMT unifocali di diametro <1 cm. Tra i principali vantaggi della linfadenectomia del comparto centrale ricordiamo la possibilità di stadiare con più precisione la neoplasia, la riduzione del rischio di recidiva di malattia ed il minor rischio di complicanze rispetto ad un eventuale reintervento. La conoscenza delle indicazioni riportate dalle linee guida attualmente a disposizione consente al clinico di indirizzare nel modo più corretto le sue scelte sia per quanto riguarda gli aspetti diagnostici che terapeutici di una malattia complessa come il CMT.

BIBLIOGRAFIA

1. Hazard JB, Hawk WA, Crile G Jr. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19:152–161.
2. Rugiu MG, Piemonte M. Il carcinoma midollare della tiroide. *Orl Ped* 2006;16/17:37-45.
3. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2004;61:299–310.
4. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015;25:567–610.
5. Schlumberger M, Bastholt L, Dralle H, et al. European Thyroid Association guidelines for metastatic medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J* 2012;1:5–14.
6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid Carcinoma Version 3.2018. 20, 2018 NCCN.org
7. Perros P, Colley S, Boelaert K, et al. British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer. *Clin Endocrinol* 2014;81 (Suppl 1):1-122.
8. Linee Guida Tumori della Tiroide. 2016 AIOM.
9. Moley JF. Medullary thyroid carcinoma: management of lymph node metastases. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:549–556.
10. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006;107:2134–2142.
11. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007;33:493–497.
12. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. *Clin Endocrinol* 1998;48:265–273.
13. Caraci P, Garino F, Bianco E, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. In: *Neoplasie epiteliali benigne e maligne della tiroide. Relazione Ufficiale XCIV Congresso Nazionale Società Italiana di otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico-Facciale*, Lecce, 23-26 maggio 2007. Torgraf Editore, Lecce. pp. 407-428.
14. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. on behalf of the AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi. Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules – 2016 Update. Appendix. *Endocrine Practice* 2016;22 (Suppl 1):1-60.

15. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2655-63.
16. Main C, Perrino MN, Colombo C, et al. Refining calcium test for the diagnosis of medullary thyroid cancer: cutoffs, procedures, and safety. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:1656–1664.
17. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, et al. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression: a multivariate analysis. *Arch Surg* 2007;142:289–293.
18. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015, DOI: 10.1089/thy.2015.0020.
19. Mitchell AL, Gandhi A, Scott-Coombes D, et al. Management of thyroid cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. *J Laryngol Otol* 2016;130 (Suppl S2):S150-S160.
20. Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 2018, 41: 849–76.
21. Brammen L, Niederle MB, Riss P, et al. Medullary Thyroid Carcinoma: Do Ultrasonography and F-DOPA-PET-CT Influence the Initial Surgical Strategy? *Ann Surg Ocol* 2018;25:3919-27.
22. Caobelli F, Chiaravalloti A, Evangelista L, et al. Predictive and prognostic value of 18F-DOPA PET/CT in patients affected by recurrent medullary carcinoma of the thyroid. *Ann Nucl Med* 2018;32:7-15.
23. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;81 Suppl 1:1-122.
24. Elisei R, Romei C, Cosci B, et al. RET genetic screening in patients with medullary thyroid cancer and their relatives: experience with 807 individuals at one center. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4725–4729.
25. Raue F, Frank-Raue K. Update on Multiple Endocrine Neoplasia Tipe 2: Focus on Medullary Thyroid Carcinoma. *J Endocr Soc* 2018;2:933-43.
26. Castinetti F, Waguespack SG, Machens A, et al. Natural history, treatment, and long-term follow up of patients with multiple endocrine neoplasia type 2B: an international, multicentre, retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:213-20.
27. Tavares MR, Toledo SPA, Montenegro FLM, et al. Surgical approach to medullary thyroid carcinoma associated with multiple endocrine neoplasia type 2. *Clinics* 2012;67:149-54.
28. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. TNM Classification of malignant tumours. Eight Edition. 2018.

29. Greenblatt DY, Elson D, Mack E, et al. Initial lymph node dissection increases cure rates in patients with medullary thyroid cancer. *Asian J Surg* 2007;30:108-112.
30. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Medullary thyroid microcarcinoma: a population-level analysis of 310 patients. *Cancer* 2012;118:620–627.
31. Machens A, Dralle H. Biological relevance of medullary thyroid microcarcinoma. *J Clin Endocr Metabol* 2012;97:1547–1553.
32. Essig GF Jr, Porter K, Schneider D, et al. Multifocality in Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma: An International Multicenter Study. *Thyroid* 2016;26:1563-72.
33. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg* 2008;95:586-91.
34. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. American Thyroid Association Guidelines Task Force. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009;19:565-612.
35. Piemonte M. Il follow-up nei tumori della tiroide. In: Piemonte M, Rugiu MG. Il follow-up dei tumori maligni della testa e del collo. Quaderno monografico di Aggiornamento AOOI. Torgraf Ed., Lecce, 2013. pp. 163-180
36. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2655–2663.
37. Lyndsey SC, Ganly I, Palmer F, et al. Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2015;25:242-9.
38. Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol* 2010;72:534-42.
39. Machens A, Dralle H. Benefit-risk balance of reoperation for persistent medullary thyroid cancer. *Ann Surg* 2013;257:751-7.
40. Rowland KJ, Jin LX, Moley JF. Biochemical Cure after Reoperations for Medullary Thyroid Carcinoma: A Meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015; 22:96-102.

————— *ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO* —————
DEI TUMORI DELLA TIROIDE

CARCINOMA ANAPLASTICO DELLA TIROIDE

C. Durante, R. Falcone

*Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione,
Azienda Ospedaliera-Universitaria Policlinico Umberto I
Sapienza Università di Roma*

Introduzione

Il carcinoma anaplastico o indifferenziato della tiroide rappresenta il tumore maligno della tiroide a più elevata aggressività. In base ai dati di registro statunitensi del programma *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER), la sopravvivenza mediana dei pazienti affetti da questa forma tumorale è di circa 4 mesi, e solo 1 paziente su 5 sopravvive oltre 12 mesi dalla data della diagnosi¹. Ciononostante sono riportati casi di pazienti con una lunga sopravvivenza. La prognosi è condizionata dal fatto che, in oltre il 40% dei casi, il tumore al momento della diagnosi presenta grandi dimensioni (media: 6 cm), infiltrazione dei tessuti molli e degli organi

limitrofi, metastasi linfonodali loco-regionali e metastasi a distanza (le più frequenti a livello cerebrale, polmonare ed osseo)². Si tratta di una neoplasia rara, la cui frequenza relativa tra tutti i tipi istologici di carcinomi ad origine dalla ghiandola tiroidea è pari a circa l'1%³. Secondo stime epidemiologiche recenti l'incidenza del carcinoma anaplastico della tiroide sarebbe in riduzione in tutto il mondo¹.

Si riconoscono diverse varianti:

1. La forma epiteloide, caratterizzata dalla presenza di cellule squamose con abbondante citoplasma eosinofilo.
2. La forma sarcomatoide, caratterizzata dalla presenza di cellule fusate.
3. La forma a cellule giganti, caratterizzata dalla presenza di cellule pleomorfe, alcune delle quali con multipli nuclei.

Indipendentemente dalla variante, tutte queste forme hanno le caratteristiche comuni di una neoplasia ad alto grado di malignità, quali la presenza di necrosi, un elevato indice mitotico, un pattern di crescita infiltrativo e una perdita della differenziazione delle cellule follicolari tiroidee: i follicoli sono assenti e all'immunoistochimica la tireoglobulina e il TTF1 sono spesso assenti. L'espressione del PAX8, un altro marcatore specifico della linea tiroidea, è di solito mantenuta, permettendo di riconoscere l'origine tiroidea della neoplasia e di fare una diagnosi differenziale con le altre forme tumorali maligne del tratto testa-collo³. La presenza di focolai di carcinoma della tiroide ben differenziato o poco differenziato sono di frequente riscontro nel cotesto dei tessuti di carcinoma anaplastico della tiroide, supportando l'ipotesi che esiste un processo di perdita della differenziazione ed un'evoluzione verso una forma indifferenziata a partire da carcinomi papilliferi o follicolari della tiroide⁴. Questa visione è supportata dai dati che emergono dagli studi genomici mediante tecnologie di sequenziamento massivo degli acidi nucleici, o *next-generation sequencing*. I carcinomi anaplastici della tiroide condividono delle mutazioni genetiche con i carcinomi differenziati e poco differenziati della tiroide: si riscontrano infatti mutazioni di *BRAF*, dei geni della famiglia di *RAS*, di *EIF1AX*, *PIK3CA*, *P TEN*^{5,6}. La differenza sta nella prevalenza di queste

mutazioni (più alta), nel riscontro ad elevata frequenza di mutazioni rare nelle forme differenziate o poco differenziate (mutazioni di *TP53* e *TERT*), nel carico mutazionale più elevato (presenza di più variazioni geniche nello stesso campione tumorale), nel frequente riscontro di variazioni del numero di copie geniche e di aneuploidia^{3;5,6}. Tutte queste alterazioni sono una conseguenza dell'instabilità genomica del carcinoma anaplastico della tiroide e si accompagnano ad una progressiva perdita della differenziazione e ad una maggiore aggressività del tumore. Si tratta di conoscenze fondamentali per lo sviluppo di nuove strategie terapeutiche. Nelle sezioni che seguono è descritto un approccio pratico (domanda e risposta) al trattamento del carcinoma anaplastico della tiroide, da cui si evince come le conoscenze biologiche e genetiche del tumore trovano già oggi uno spazio negli algoritmi diagnostici e terapeutici.

Quali procedure diagnostiche sono necessarie prima della definizione delle strategie terapeutiche?

L'esordio clinico del carcinoma anaplastico della tiroide è suggestivo: il paziente presenta una tumefazione della regione anteriore del collo di consistenza duro-lignea, fissa rispetto ai piani superficiali e profondi, caratterizzata da una rapida crescita, associata a segni e sintomi di infiltrazione delle strutture loco-regionali (disfonia, dispnea, tosse, disfagia). L'ecografia del collo rivela la presenza di una massa solida, marcatamente ipoecogena, a margini irregolari, spesso in assenza di sicuri piani di clivaggio rispetto alle strutture circostanti e con evidenza di metastasi linfonodali cervicali⁷. Di fronte a queste evidenze è necessario procedere, nel più breve tempo possibile, attraverso i seguenti passaggi:

- 1. Conferma diagnostica.** L'esame citologico mediante agoaspirato con ago sottile presenta una bassa accuratezza diagnostica⁷. L'esame istologico mediante biopsia con ago tranciante (*core biopsy*) è spesso necessario per una diagnosi differenziale rispetto alle altre neoplasie tiroidee (carcinoma

poco differenziato della tiroide, carcinoma midollare della tiroide, linfoma) o del tratto testa-collo. Parte del materiale biologico, sia quello citologico che istologico, deve essere utilizzato per l'analisi molecolare del tumore (analisi mutazionale del gene *BRAF*, per la ricerca della mutazione somatica *BRAF-V600E* [vedi sezioni successive]).

2. Stadiazione di malattia. Una stadiazione radiologica mediante metodiche *cross-sectional* (TC o RMN) o funzionali (studio PET con 18F-Fluorodesossiglucosio) è necessaria sia per valutare l'estensione loco-regionale di malattia che la presenza di metastasi a distanza. In merito al primo obiettivo, la RMN è particolarmente utile per valutare segni d'infiltrazione della muscolatura esofagea, della trachea e delle strutture vascolari. La fibrolaringoscopia diretta per la valutazione delle vie aeree e della motilità delle corde vocali, e l'esofagoscopia per la ricerca di segni d'infiltrazione d'organo completano la stadiazione di malattia. Questi passaggi sono fondamentali per stimare pre-operatoriamente la resecabilità del tumore tiroideo, che potrà essere completa (assenza di residui tumorali all'esame istologico [R0]), quasi completa (presenza di residui neoplastici microscopici [R1]) o incompleta (presenza di residui neoplastici macroscopici [R2]). Tali stime, unitamente alla presenza/assenza di metastasi a distanza, condizionano le successive scelte terapeutiche. L'esito della stadiazione identifica due macro-categorie di pazienti:

- a) pazienti con malattia loco-regionale resecabile (R0 o R1), senza evidenza di metastasi a distanza;
- b) pazienti con malattia loco-regionale non resecabile (R2), o con evidenza di metastasi a distanza.

È necessario sottolineare che le procedure di stadiazione non devono rappresentare un motivo di ritardo per l'inizio della terapia.

3. Discussione multidisciplinare. Le scelte terapeutiche o palliative definitive richiedono la discussione da parte un team multidisciplinare.

Quale gestione del paziente con malattia loco-regionale chirurgicamente resecabile?

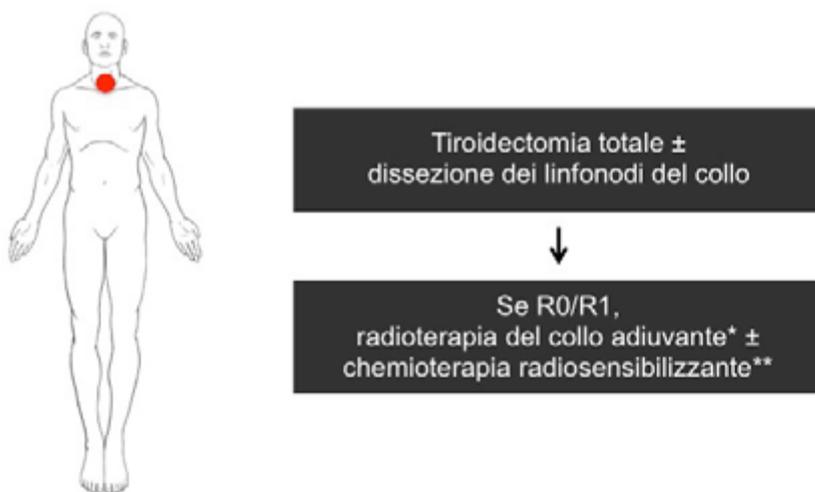


Fig. 1: Trattamento del paziente con malattia loco-regionale chirurgicamente resecabile

* Alte dosi (>40 Gy), utilizzo della tecnica radioterapica a intensità modulata (IMRT), entro 2-3 settimane dalla chirurgia

** Vedi Tabella 1

Nei pazienti con malattia loco-regionale (stadio IVA-B, AJCC TNM 8th ed, 2017), in cui si prevede che la chirurgia possa essere radicale (R0 o R1), va considerata la tiroidectomia totale associata alla dissezione dei linfonodi del comparto centrale e dei comparti laterali del collo^{8,9}. Nella malattia in stadio IVB, la chirurgia estesa all'asse laringo-tracheale e all'esofago può essere considerata in casi selezionati, se l'obiettivo è la radicalità completa o quasi completa (R0 o R1), e solo in centri altamente specializzati⁸⁻¹⁰.

È indispensabile tener conto, in questo caso, della morbilità e mortalità post-operatorie, delle condizioni generali del paziente, delle sue intenzioni, condividendo la scelta con la famiglia. Una resezione incompleta (*debulking* tumorale, R2) dovrebbe essere evitata perché è improbabile che possa dare benefici sia in

termini di controllo loco-regionale che di sopravvivenza globale ^{8,9}. Nei pazienti sottoposti a resezione chirurgica completa o quasi completa (R0 o R1), senza evidenza di malattia a distanza e con un buon performance status, dovrebbe essere proposto un trattamento adiuvante radioterapico (con o senza chemioterapia)^{9,11,12}.

La radioterapia dovrebbe essere iniziata entro 2-3 settimana dalla chirurgia^{8,9}.

L'inizio precoce di tale trattamento sembra offrire un maggior beneficio per il controllo locale⁹. Pertanto, l'obiettivo post-operatorio è di avviare il paziente alla radioterapia il prima possibile, dopo un tempo sufficiente a consentire la ripresa post-operatoria (guarigione della ferita chirurgica) e di permettere al paziente di assumere la posizione supina e mantenere l'immobilizzazione.

Per quanto riguarda la dose di radiazioni da erogare, gli studi sembrano evidenziare un vantaggio in sopravvivenza nei pazienti che ricevono dosi curative (>40 Gy) piuttosto che dosi palliative (<40 Gy)¹³. Nei pazienti senza metastasi a distanza che hanno ricevuto dosi di radioterapia superiori a 50 Gy sono stati documentati tassi di sopravvivenza globale migliori¹⁴.

È preferibile l'utilizzo della tecnica radioterapica a intensità modulata (IMRT) per l'irradiazione dei carcinomi anaplastici della tiroide, in virtù della possibilità di trattare volumi microscopici e macroscopici di malattia con alte dosi, migliorare l'outcome e salvaguardare i tessuti normali adiacenti, riducendo le tossicità¹⁵.

Non vi sono chiare evidenze sull'utilizzo della chemioterapia a scopo adiuvante, sia concomitante che sequenziale alla radioterapia¹⁶. I dati provengono da studi retrospettivi, con risultati contrastanti^{12,14}. Inoltre, l'elevata incidenza di tossicità ne limita spesso l'uso, soprattutto nella popolazione anziana. Il rationale di un utilizzo della chemioterapia è di sfruttare le sue proprietà radiosensibilizzante. I farmaci più utilizzati sono le antracicline, i derivati del platino, i taxani (Tab. 1).

| Regime terapeutico | Dose | Intervallo di somministrazione |
|--------------------------------|--|--------------------------------|
| Paclitaxel/Carboplatino | Paclitaxel 50 mg/m ² ev Carboplatino AUC 2 ev | Ogni settimana |
| Docetaxel/Doxorubicina | Docetaxel 60 mg/ m ² ev Doxorubicina 60 mg/m ² ev oppure | Ogni 3-4 settimane |
| | Docetaxel 20 mg/ m ² ev Doxorubicina 20 mg/m ² ev | Ogni settimana |
| Paclitaxel | 30-60 mg/m ² ev | Ogni settimana |
| Cisplatino | 30-40 mg/m ² ev | Ogni settimana |
| Doxorubicina | 60 mg/m ² ev oppure | Ogni 3 settimane |
| | 20 mg/m ² ev | Ogni settimana |

Tab. 1 - Chemioterapia citotossica adiuvante/radiosensibilizzante.

Quale gestione del paziente con malattia loco-regionale non resecabile e/o metastasi a distanza?

La gestione del carcinoma anaplastico della tiroide con malattia loco-regionale non resecabile (R2), o con evidenza di metastasi a distanza, dipende dal performance status del paziente e dalla sua eleggibilità al trattamento con farmaci anti-tumorali.

Nel caso di individui clinicamente compromessi è necessario discutere con il paziente e i suoi familiari l'opportunità di intraprendere un percorso di cure palliative. In ogni caso, indipendentemente dall'eleggibilità o meno ad una terapia farmacologica, ogni soggetto dovrebbe essere assistito con terapie di supporto (*best supportive care*): l'obiettivo è di mettere in atto tutte le strategie necessarie e disponibili per migliorare la qualità di vita e per correggere i sintomi e segni, fisici e psicologici, della malattia (anoressia, calo ponderale, astenia, dolore, depressione, ansia, ecc.).

Il trattamento della malattia loco-regionale non resecabile



Fig. 2: Trattamento del paziente con malattia loco-regionale chirurgicamente non resecabile

* Vedi Tabella 1

Il trattamento della malattia loco-regionale non resecabile (o sottoposta ad una resezione chirurgica macroscopicamente non completa [R2]) include la scelta della radioterapia a fasci esterni.

Il trattamento può essere a scopo terapeutico o palliativo. Nel primo caso (soggetti con un buon performance status, senza metastasi a distanza o con un basso volume di malattia sistemica, che accettano un trattamento aggressivo) si utilizzano dosi elevate di radiazioni (>40 Gy) al fine di prolungare la sopravvivenza globale^{13;17-19}. I dati della letteratura suggeriscono che al crescere delle dosi di radioterapia somministrate si osserva un aumento della sopravvivenza mediana (fino a 11-14 mesi)^{13,19}. Tali risultati possono essere ulteriormente migliorati utilizzando la radioterapia ad alte dosi in combinazione con chemioterapie radio sensibilizzanti (antracicline, derivati del platino, taxani) (Tab. 1)^{13,14;19-22}. Nel caso di una radioterapia a scopo palliativo (pazienti con un performance status compromesso, malattia metastatica, che rifiutano il trattamento ad alte dosi)

l'obiettivo è la riduzione del volume tumorale o il rallentamento della velocità di crescita, con conseguente riduzione dei sintomi di tipo compressivo sulle strutture del collo o ritardo dell'insorgenza degli stessi. In questi casi il trattamento prevede la somministrazione di basse dosi di radiazioni. Degli esempi di protocolli applicati in questo contesto includono la somministrazione di 20 Gy in 5 frazioni (4 Gy per frazione nell'arco temporale di una settimana) o 30 Gy in 10 frazioni (3 Gy per frazione nell'arco temporale di due settimane). Le evidenze di un beneficio clinico di tale approccio sono poche e di bassa qualità⁹.

Il trattamento della malattia metastatica



Fig. 3: Trattamento del paziente con malattia metastatica

* Larotrectinib nei casi portatori di fusioni geniche di TRK (vedi Tabella 2)

** Lenvatinib (vedi Tabella 2)

*** Vedi Tabella 2

Di fronte a pazienti con malattia metastatica, qualora le condizioni cliniche lo permettano, occorre considerare l'opzione di una terapia anti-tumorale sistemica. Fino ad oggi, la chemioterapia citotossica ha rappresentato il trattamento di prima linea per tutti i casi di carcinoma anaplastico della tiroide con metastasi a distanza

(Tab. 2). I farmaci per i quali esistono le maggiori evidenze scientifiche includono le antracicline (doxorubicina), i composti del platino (carboplatino e cisplatino)²³ e i taxani (paclitaxel e docetaxel)^{22,24}. Non esistono evidenze che questi agenti anti-tumorali aumentino la sopravvivenza globale dei pazienti con carcinoma anaplastico della tiroide avanzato. In generale, le stime dei tassi di sopravvivenza globale ad un anno dall'inizio del trattamento in questa popolazione di pazienti sono comprese tra il 20% ed il 40%²⁵⁻²⁷.

| Regime terapeutico | Dose | Intervallo di somministrazione |
|--|--|--|
| Terapia molecolare bersaglio | | |
| Dabrafenib/Trametinib (presenza della mutazione somatica BRAF V600E) | Dabrafenib 150 mg os Trametinib 2 mg os | Due volte al giorno Una volta al giorno |
| Larotrectinib (presenza di fusioni geniche di TRK) | 100 mg os | Due volte al giorno |
| Terapia anti-angiogenetica | | |
| Lenvatinib | 24 mg os | Una volta al giorno |
| Terapia citotossica | | |
| Paclitaxel/Carboplatino | Paclitaxel 60-100 mg/m ² ev Carboplatino AUC 2 ev oppure Paclitaxel 135-175 mg/m ² ev Carboplatino AUC 5-6 ev | Ogni settimana Ogni 3-4 settimane |
| Docetaxel/Doxorubicina | Docetaxel 60 mg/ m ² ev Doxorubicina 60 mg/m ² ev oppure Docetaxel 20 mg/ m ² ev Doxorubicina 20 mg/m ² ev | Ogni 3-4 settimane Ogni settimana |
| Paclitaxel | 60-90 mg/m ² ev oppure 135-200 mg/m ² ev | Ogni settimana Ogni 3-4 settimane |
| Doxorubicina | 60-75 mg/m ² ev oppure 20 mg/m ² ev | Ogni 3 settimane Ogni settimana |

Tab. 2 - Regimi di terapia sistemica nei pazienti con metastasi a distanza.

Recentemente, la definizione del profilo molecolare dei carcinomi anaplastici della tiroide ha aperto la strada a sperimentazioni cliniche che prevedono l'utilizzo di farmaci mirati contro uno specifico difetto molecolare (le cosiddette mutazioni *druggable*).

Tali sperimentazioni sono condotte nell'ambito di studi con un disegno cosiddetto a canestro (*basket trial*), in cui i pazienti sono arruolati sulla base delle mutazioni genetiche, indipendentemente dall'origine istologica del tumore primitivo (tumori che hanno origine in organi diversi sono allocati negli stessi bracci di trattamento). Un esempio è rappresentato da uno studio di fase 2, open label, in cui sono stati arruolati pazienti con tumori portatori di mutazioni somatiche *BRAF V600E*, trattati con farmaci inibitori della via delle MAP chinasi: dabrafenib (150 mg, due somministrazioni die), un inibitore selettivo di *BRAF*, e trametinib (2 mg, una somministrazione die), un inibitore selettivo di *MEK*. Lo studio includeva 16 casi di carcinoma anaplastico della tiroide, in cui è stato documentato un tasso di risposta complessiva (*overall response rate* [ORR]) del 69% (11/16; 95%CI 41-89%)²⁸. Le stime (Kaplan-Meier) della durata di risposta mediana e della sopravvivenza globale dopo 12 mesi di trattamento sono state del 90% e 80% rispettivamente.

Si tratta di risultati notevoli se confrontati con i dati ottenuti con le chemioterapie citotossiche. Il profilo di tossicità è stato considerato sicuro. Gli eventi avversi più frequenti (indipendentemente dal grado) comprendevano: astenia (44%), febbre (31%), nausea (31%), iperglicemia (31%), brividi (25%), vomito (25%), diarrea (25%), stipsi (25%), rash cutanei (25%), anemia (25%), cefalea (19%), tosse (13%). In considerazione di questi dati di efficacia e di sicurezza, il 4 maggio 2018 la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'utilizzo combinato di dabrafenib e trametinib per il trattamento dei pazienti affetti da carcinoma anaplastico della tiroide localmente avanzato (non resecabile) o metastatico (non candidato a trattamenti loco-regionali), in cui sia documentata la presenza di una mutazione somatica *BRAF V600E*. Si tratta del primo trattamento approvato dall'FDA per il carcinoma anaplastico della tiroide, ed è entrato oggi nelle linee guida internazionali come terapia di prima linea nei pazienti che presentino le caratteristiche sopra riportate (Tab. 2)²⁹. L'esperienza dei *basket trials* sta aprendo

la strada all'utilizzo nella pratica clinica di farmaci diretti contro mutazioni druggable quando ci si trova di fronte a forme tumorali non operabili, senza alternative terapeutiche o che progrediscono dopo specifici protocolli di prima linea, indipendentemente dalla loro origine d'organo.

È su questa base che le linee guida del 2019 della National Comprehensive Cancer Network (NCCN) includono tra i regimi terapeutici per il carcinoma anaplastico della tiroide l'utilizzo del larotrectinib nei casi portatori di fusioni geniche di TRK (tropomyosin receptor kinase) (Tab. 2)²⁹. Si tratta di un inibitore di chinasi altamente selettivo per TRK, utilizzato nell'ambito di tre sperimentazioni cliniche multicentriche, open label, di fase 1 o 2 (LOXO-TRK-14001 [NCT02122913], SCOUT [NCT02637687], and NAVIGATE [NCT02576431]³⁰, che hanno arruolato 55 pazienti adulti e di età pediatrica, con tumori solidi e fusioni geniche di TRK. L'ORR è stato del 75% (95%CI 61-85%), con 22% di risposte complete (tra cui un paziente con carcinoma tiroideo) e 53% di risposte parziali (tra cui 4 pazienti con carcinoma tiroideo). Il trattamento è stato ben tollerato. Gli eventi avversi di grado superiore a 2 includevano un aumento sei valori sierici di AST ed ALT (5%), vertigini (2%), nausea (2%), anemia (2%), neutropenia (2%). Il farmaco è stato approvato dall'FDA il 26 novembre 2018 per il trattamento di pazienti adulti e pediatrici con tumori solidi portatori di fusioni geniche di TRK e per il quali non esistano alternative terapeutiche.

Entrambe queste esperienze documentano la necessità, nell'attuale pratica clinica, di sottoporre tutti i pazienti con neo-diagnosi di carcinoma anaplastico della tiroide ad analisi mutazionale del tessuto tumorale (mediante pannelli di next-generation sequencing) per la ricerca di mutazioni di oncogeni driver.

In assenza di mutazioni druggable e nei casi di pazienti non eleggibili a regimi di trattamento con chemioterapia citotossica, può essere preso in considerazione l'utilizzo di farmaci anti-angiogenetici. In particolare, esistono dati circa la potenziale efficacia del lenvatinib (un potente inibitore del VEGFR-2), alla dose di 24 mg die, in pazienti con carcinoma anaplastico della tiroide avanzato (Tab. 2). In uno studio open-label giapponese, di fase 2, che includeva 17 casi di

carcinoma anaplastico della tiroide, è stata documentata un ORR del 24%, con una sopravvivenza mediana libera da progressione di malattia pari a 7.4 mesi (95%CI 1.7-12.9%) e una sopravvivenza globale mediana di 10.6 mesi (95%CI 3.8-19.8%)³¹. Sulla base di questi risultati è incorso uno studio clinico di fase 2, multicentrico, internazionale (NCT02657369), per il quale ad oggi non ci sono ancora dati disponibili. L'immunoterapia con l'utilizzo di anticorpi monoclonali anti PD-1 (Programmed Death 1) o PD-L1 (programmed death ligand 1) rappresenta un'altra potenziale prospettiva terapeutica. L'anticorpo monoclonale anti PD-1 spartalizumab è stato recentemente testato in una serie di pazienti con carcinoma anaplastico della tiroide avanzato (30 pazienti) nell'ambito di uno studio open-label di fase 1-2 (NCT02404441). I dati sono stati presentati in forma preliminare al congresso dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO) del 2018 e disponibili sotto-forma di abstract³². In totale 5 pazienti su 17 (17%) hanno avuto una risposta oggettiva di malattia. Gli eventi avversi di grado 3 e 4 sospetti per essere in relazione con il trattamento includevano l'anemia, l'ipofosfatemia, la linfopenia e complicazioni flogistiche.

Conclusioni

Le nuove conoscenze del profilo biologico e molecolare dei carcinomi anaplastici della tiroide e le nuove tecnologie per acquisire tali dati, hanno aperto nuovi scenari per il trattamento di un tumore raro e caratterizzato da un'elevata mortalità. La gestione di tale neoplasia richiede oggi competenze multiple, che includono una corretta classificazione anatomo-patologica del tumore, una corretta classificazione molecolare dello stesso, una discussione specialistica multidisciplinare che possa offrire al paziente le migliori terapie di supporto e i più appropriati consigli terapeutici. Un approccio integrato di questo tipo, associato a percorsi diagnostici e terapeutici che offrano rapido accesso del paziente alle cure, rappresentano un prerequisito essenziale per migliorare l'outcome di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol*. 2011;2011:542358
2. Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K, Okamoto T, Yoshida A, Suzuki S. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J Surg*. 2012 Jun;36(6):1247-54
3. Giordano TJ. Genomic Hallmarks of Thyroid Neoplasia. *Annu Rev Pathol*. 2018 Jan 24;13:141-162
4. Spires JR, Schwartz MR, Miller RH. Anaplastic thyroid carcinoma. Association with differentiated thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1988 Jan;114(1):40-4.
5. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, Dogan S, Ricarte-Filho JC, Krishnamoorthy GP, Xu B, Schultz N, Berger MF, Sander C, Taylor BS, Ghossein R, Ganly I, Fagin JA. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016 Mar 1;126(3):1052-66
6. Pozdeyev N, Gay LM, Sokol ES, Hartmaier R, Deaver KE, Davis S, French JD, Borre PV, LaBarbera DV, Tan AC, Schweppe RE, Fishbein L, Ross JS, Haugen BR, Bowles DW. Genetic Analysis of 779 Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancers. *Clin Cancer Res*. 2018 Jul 1;24(13):3059-3068
7. Suh HJ, Moon HJ, Kwak JY, Choi JS, Kim EK. Anaplastic thyroid cancer: ultrasonographic findings and the role of ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy. *Yonsei Med. J*. 2013 Nov;54(6):1400-6
8. Linee guida dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Tumori della Tiroide, Edizione 2018. <https://www.aiom.it/linee-guida/tumori-della-tiroide-2017>
9. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, Kebebew E, Lee NY, Nikiforov YE, Rosenthal MS, Shah MH, Shaha AR, Tuttle RM; American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012 Nov;22(11):1104-39
10. Sugitani I, Hasegawa Y, Sugawara M, Tori M, Higashiyama T, Miyazaki M, Hosoi H, Orita Y, Kitano H. Super-radical surgery for anaplastic thyroid carcinoma: a large cohort study using the Anaplastic Thyroid Carcinoma Research Consortium of Japan database. *Head Neck*. 2014 Mar;36(3):328-33
11. Kwon J, Kim BH, Jung HW, Besic N, Sugitani I, Wu HG. The prognostic impacts of postoperative radiotherapy in the patients with resected anaplastic thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2016 May;59:34-45

12. Xia Q, Wang W, Xu J, Chen X, Zhong Z, Sun C. Evidence from an updated meta-analysis of the prognostic impacts of postoperative radiotherapy and chemotherapy in patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Onco Targets Ther.* 2018 Apr 19;11:2251-2257
13. Wang Y, Tsang R, Asa S, Dickson B, Arenovich T, Brierley J. Clinical outcome of anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once- and twice-daily fractionation regimens. *Cancer.* 2006 Oct 15;107(8):1786-92
14. Bhatia A, Rao A, Ang KK, Garden AS, Morrison WH, Rosenthal DI, Evans DB, Clayman G, Sherman SI, Schwartz DL. Anaplastic thyroid cancer: Clinical outcomes with conformal radiotherapy. *Head Neck.* 2010 Jul;32(7):829-36
15. Sun XS, Sun SR, Guevara N, Marcy PY, Peyrottes I, Lassalle S, Lacout A, Sadoul JL, Santini J, Benisvy D, Lepinoy A, Thariat J. Indications of external beam radiation therapy in non-anaplastic thyroid cancer and impact of innovative radiation techniques. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2013 Apr;86(1):52-68
16. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A, Leboulleux S, Travagli JP, Caillou B, Schlumberger M. Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy, and hyperfractionated accelerated external radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2004 Nov 15;60(4):1137-43
17. Pierie JP, Muzikansky A, Gaz RD, Faquin WC, Ott MJ. The effect of surgery and radiotherapy on outcome of anaplastic thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2002 Jan-Feb;9(1):57-64
18. Swaak-Kragten AT, de Wilt JH, Schmitz PI, Bontenbal M, Levendag PC. Multimodality treatment for anaplastic thyroid carcinoma--treatment outcome in 75 patients. *Radiother Oncol.* 2009 Jul;92(1):100-4
19. Sherman EJ, Lim SH, Ho AL, Ghossein RA, Fury MG, Shaha AR, Rivera M, Lin O, Wolden S, Lee NY, Pfister DG. Concurrent doxorubicin and radiotherapy for anaplastic thyroid cancer: a critical re-evaluation including uniform pathologic review. *Radiother Oncol.* 2011 Dec;101(3):425-30
20. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, Treseler PA, Posner MD, Quivey JM, Duh QY, Clark OH. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer.* 2001 Jun 15;91(12):2335-42
21. Foote RL, Molina JR, Kasperbauer JL, Lloyd RV, Mclver B, Morris JC, Grant CS, Thompson GB, Richards ML, Hay ID, Smallridge RC, Bible KC. Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma: a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. *Thyroid.* 2011 Jan;21(1):25-30
22. Kawada K, Kitagawa K, Kamei S, Inada M, Mitsuma A, Sawaki M, Kikumori T, Fujimoto Y, Arima H, Imai T, Ando Y. The feasibility study of docetaxel in patients with anaplastic thyroid cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2010 Jun;40(6):596-9

23. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, Bergenfelz A, Grimelius L, Akerman M, Hjelm Skog AL, Wallin G. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer*. 2002 Jun 17;86(12):1848-53
24. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid*. 2000 Jul;10(7):587-94
25. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*. 1997 Feb 1;79(3):564-73
26. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, McMillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005 Apr 1;103(7):1330-5
27. Rao SN, Zafereo M, Dadu R, Busaidy NL, Hess K, Cote GJ, Williams MD, William WN, Sandulache V, Gross N, Gunn GB, Lu C, Ferrarotto R, Lai SY, Cabanillas ME. Patterns of Treatment Failure in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2017 May;27(5):672-681
28. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, Wen PY, Zielinski C, Cabanillas ME, Urbanowitz G, Mookerjee B, Wang D, Rangwala F, Keam B. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 1;36(1):7-13
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines Version 1.2019. Thyroid Carcinoma – Anaplastic Carcinoma. Ultimo accesso: 9 aprile 2019.
30. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, Nathanson M, Doebele RC, Farago AF, Pappo AS, Turpin B, Dowlati A, Brose MS, Mascarenhas L, Federman N, Berlin J, El-Deiry WS, Baik C, Deeken J, Boni V, Nagasubramanian R, Taylor M, Rudzinski ER, Meric-Bernstam F, Sohal DPS, Ma PC, Raetz LE, Hechtman JF, Benayed R, Ladanyi M, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Ku NC, Cox MC, Hawkins DS, Hong DS, Hyman DM. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 2018 Feb 22;378(8):731-739
31. Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, Chayahara N, Nakano K, Inagaki L, Toda K, Enokida T, Minami H, Imamura Y, Sasaki T, Suzuki T, Fujino K, Dutcus CE, Takahashi S. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. *Front Oncol*. 2017 Mar 1;7:25
32. Wirth LJ, Eigendorff E, Capdevila J, Paz-Ares LG, Lin C, Taylor MH, Ramlau R, Butler M, Delord JP, Horváth Z, Gelderblom H, Ascierto PA, Fasolo A, Führer D, Wu H, Bostel G, Cameron S, Faris JE, Varga AI. Phase I/II study of spartalizumab (PDR001), an anti-PD1 mAb, in patients with anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2018 (suppl; abstr 6024)

COME È CAMBIATA LA CHIRURGIA

D. Tassone, F. Diaferia, M. Simone,
M. Tombolini, E. Vesperini, A. Camaioni

UOC di Otorinolaringoiatria

Azienda Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

Nel 1848 S.Gross si chiedeva:

“Si può rimuovere una tiroide ingrandita con ragionevoli speranze di salvare il paziente? Nessun chirurgo onesto e sensibile dovrebbe mai impegnarsi in tali procedure”. “Can the thyroid gland, when in the state of enlargement be removed? No honest and sensible surgeon would ever engaged in it”.¹

Questa affermazione rende immediatamente evidente quanto i primi e rudimentali tentativi di chirurgia tiroidea fossero condizionati da confuse nozioni di anatomia che tendevano a considerare la tiroide come un appendice dell'unità laringotracheale per non dire delle più variegata e fantasiose ipotesi circa il suo ruolo biologico. Come sappiamo, già Galeno aveva descritto anatomicamente la ghiandola tiroide definendola “glandulae laryngeae” ipotizzandone un ruolo nella lubrificazione dell'apparato fonatorio. Soltanto nel XVIII sec. si riconosce la tiroide come un'unica ghiandola e le migliori conoscenze anatomiche diedero un vigoroso impulso allo sviluppo di nuove tecniche incoraggiando i chirurghi a tentare a più riprese avventurosi approcci: nel 1742 L. Heister descrive probabilmente il primo intervento di asportazione della tiroide².

Tuttavia sia l'assenza completa di asepsi che la difficoltà di cauterizzare i vasi rendevano la chirurgia della tiroide talmente "eroica" e pericolosa - con tassi di mortalità prossimi al 60% - da sconsigliarne vivamente l'iniziativa come documentato dal fatto che nel 1853 l'accademia Francese di medicina la mise al bando come terapia nel trattamento del gozzo³.

Il grande salto di qualità avvenne verso la fine del XVIII secolo con T.E. Kocher (1841-1917), il quale mise a punto la tecnica chirurgica di tiroidectomia extracapsulare, fissando in maniera definitiva i tempi della tiroidectomia totale, validi ancora oggi.

In questo modo Kocher realizzò tra il 1875 ed il 1883, 101 tiroidectomie totali per gozzo con una mortalità del 2% circa, mortalità che migliorò ulteriormente, negli anni tra il 1883 e il 1895, fino a raggiungere una percentuale dell' 1%. Egli nella revisione di fine carriera, nel 1917, verificò una mortalità complessiva su 5000 casi da lui operati dello 0,5%.⁴

Tuttavia, il successo della tecnica chirurgica non metteva al riparo i pazienti operati dalle gravi complicanze metaboliche post-operatorie. Kocher poté evidenziare, dopo una attenta revisione della sua casistica operatoria e dopo le segnalazioni che provenivano da altri chirurghi che si erano via via cimentati con successo nella chirurgia tiroidea, come i pazienti trattati sviluppassero gradualmente una sorta di mixedema ed un' involuzione delle facoltà mentali fino alla demenza e alla cachessia. Di fatto, dopo un centinaio di tiroidectomie (delle quali 30 totali), nel 1883 Kocher, incominciò a fare marcia indietro circa l'opportunità di eseguire sempre una tiroidectomia totale, in quanto si era accorto dei gravi disturbi generali che presentavano questi pazienti a distanza dall'intervento.

Per poter effettuare una tiroidectomia totale al riparo dalle conseguenze di deprivazione ormonale post-chirurgiche, si dovette perciò attendere l'isolamento degli ormoni tiroidei effettuato da Kendall nel 1915 e la successiva sintesi di laboratorio effettuata da Harrington nel 1926 che inizieranno l'era della terapia sostitutiva post-chirurgica.

La chirurgia della tiroide subì così un grande impulso e gli allievi di Billroth e Kocher concentrarono i propri sforzi per cercare di limitare gli effetti della tetania post-chirurgica per la quale ancora non si



*T.E. Kocher padre della Chirurgia Tiroidea
e Premio Nobel per la Medicina nel 1909.*

comprendevano le ragioni. Infatti la scoperta delle paratiroidi fu del tutto casuale e si deve alla morte di un rinoceronte bianco avvenuta in uno zoo di Londra nella prima metà dell'Ottocento.

Sir Richard Owen fece l'autopsia su questo animale e per primo provò che vicino alla tiroide c'erano delle piccole ghiandole che descrisse accuratamente senza però conoscerne la funzione.

Successivamente Ingvar Sandstrom, uno studente in medicina svedese, fece tutta una serie di autopsie su cadaveri umani e riuscì a dimostrare la presenza delle paratiroidi anche nell'uomo pubblicando i risultati della sua tesi di laurea⁵.

Ma la comunità scientifica derubricò tali deduzioni riducendole a fantasiose ipotesi di uno studente, in qualche modo gettando nel ridicolo le conclusioni di Sandstrom il quale morì suicida, secondo le cronache, per la frustrazione che dovette subire nel tentativo di affermare il proprio convincimento. D'altronde, come affermò Erasmus Darwin (1731-1802): *“a chi attribuire una scoperta? In scienza, l'onore va all'uomo che riesce a convincere il mondo, e non al primo al quale l'idea si presenta”*.

TECNICHE CHIRURGICHE

L'accesso chirurgico tradizionale per via cervicotomica, ereditato dall'originale descrizione di Kocher (Fig. 1), prevedeva un taglio molto ampio, ben oltre la linea dei muscoli sternocleidomastoidei. Nel corso dell'ultimo secolo, l'avvento di innovative tecnologie ha consentito gradualmente di ridurre in maniera evidente le dimensioni degli accessi chirurgici facendosi sempre più strada il concetto di "mini-invasività". Si è inizialmente intesa come mini-invasiva una qualsiasi tecnica chirurgica che, per accedere alla loggia tiroidea, si avvallesse di un accesso cutaneo di estensione minore rispetto a quello utilizzato nella tecnica tradizionale di Kocher.

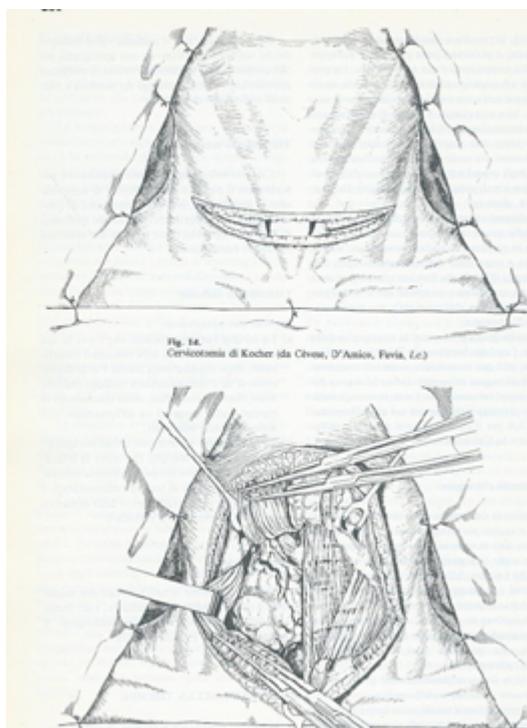


Fig. 1: Linea di incisione per accesso cervicotomico sec. Kocher.

Allo stato attuale possiamo distinguere 3 tipologie di intervento per la tiroidectomia mininvasiva:

1. Tiroidectomia “puramente endoscopica”, ossia tiroidectomia puramente “chiusa” con pneumocollo e senza pneumocollo;
2. Tiroidectomia “open” con piccola incisione;
3. Tiroidectomia “open” video assistita.

Ci sarà spazio nel corso di questa trattazione, che si occupa della chirurgia tiroidea, di affrontare tutte le metodiche in uso definendo lo “stato dell’arte” incluso una ulteriore recente innovazione che riguarda la metodica robotica, di cui parleremo in seguito.

Nella nostra UOC di Otorinolaringoiatria eseguiamo circa 120 interventi all’anno di tiroidectomia, privilegiando l’approccio con tecnica “open” cervicotomica.

Il concetto di mini-invasività, a nostro parere, non deve limitarsi esclusivamente alla riduzione delle dimensioni del taglio, ma deve garantire anche la tutela delle strutture di accesso alla ghiandola tiroide evitando lesioni da strappo o da eccessiva trazione che rappresentano spesso il dazio pagato dal paziente nel fideistico rispetto del principio della micro-incisione.

Evidentemente ci sono, come si vedrà in seguito, dei criteri molto stringenti per la selezione dei pazienti candidabili alle tecniche video-assistite o puramente endoscopiche ma riteniamo che potersi garantire, pena una piccola deroga alla mini-incisione, compensata quasi sempre da ottimi esiti cicatriziali, un accesso “comodo” e di garanzia di buona visione associata a ridotte trazioni dei tessuti molli peri-ghiandolari, debba rappresentare una opzione che ogni chirurgo ha l’obbligo di valutare, oltre che un approccio culturale consigliabile ai giovani chirurghi nella loro curva di apprendimento.

CHIRURGIA OPEN CON PICCOLA INCISIONE (DESCRIZIONE DELLA TECNICA)

Qui di seguito descriveremo tutti i passaggi della tecnica di tiroidectomia per via open cervicotomica con microincisione.

In coda è possibile visionare un intero filmato in alta definizione di un intervento di tiroidectomia con questa metodica con commento vocale descrittivo di tutte le fasi della procedura chirurgica.

Il paziente si dispone in posizione di iperestensione del capo posizionando uno spessore in corrispondenza della regione scapolare.

1) Incisione

Si pratica un'incisione curvilinea di lunghezza variabile tra i 3 e 5 cm in relazione alle dimensioni e al volume della ghiandola da asportare a circa 2 cm. dal giugulo. Utile riferimento anatomico sono l'osso ioide e l'incisura della cartilagine tiroidea in alto, la fossetta del giugulo in basso e i due capi sternali del muscolo Sterno-Cleido-Mastoideo lateralmente. (Fig. 2-3)



Fig. 2: *Reperi anatomici per praticare l'incisione chirurgica.*

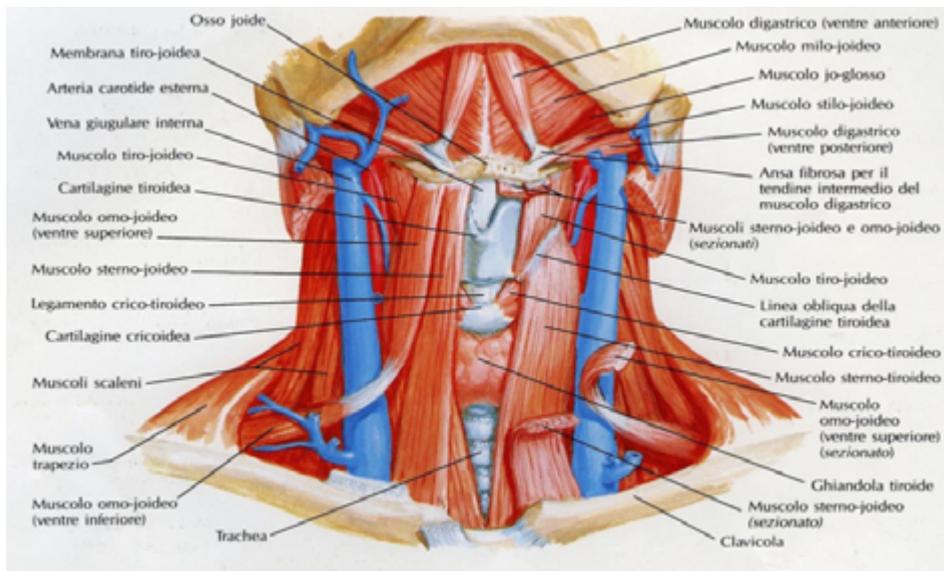


Fig. 3: Anatomia delle strutture coinvolte nella Chirurgia Tiroidea (da: Netter - Atlante di Anatomia Umana).

Per l'incisione è consigliabile privilegiare il taglio a freddo e utilizzare la diatermia bipolare per il tessuto lasso sottocutaneo per favorire l'emostasi dei piccoli vasi del derma che, talvolta, possono impedire la prosecuzione verso i piani più profondi per la persistenza di sanguinamenti a basso flusso in grado di inquinare il campo operatorio.

È opportuno non trascurare tali piccoli vasi verificando di non aver inciso accidentalmente rami della vena giugulare anteriore che meritano un'emostasi accurata - anche con lacci riassorbibili - per evitare sequele che potrebbero manifestarsi soltanto nel post-operatorio con importanti raccolte venose che possono smascherare una emostasi incompleta e sottostimata a causa di un collasso da ipotensione peri-operatoria. (vedi freccia Fig. 4)

Si individua quindi il platisma che si deve incidere in maniera netta e precisa evitando sfilacciamenti: queste attenzioni garantiranno un migliore esito estetico nel confezionamento della ferita chirurgica.

2) Scollamento e allestimento dei lembi cutanei

Si procede, quindi, allo scollamento della cute rispetto al piano della fascia superficiale creando una modesta tunnellizzazione in grado di ridurre le tensioni durante la dissezione per piani. In questa fase si può utilizzare alternativamente la pinza monopolare, la diatermia bipolare o i nuovi bisturi ad ultrasuoni. (Fig. 4)

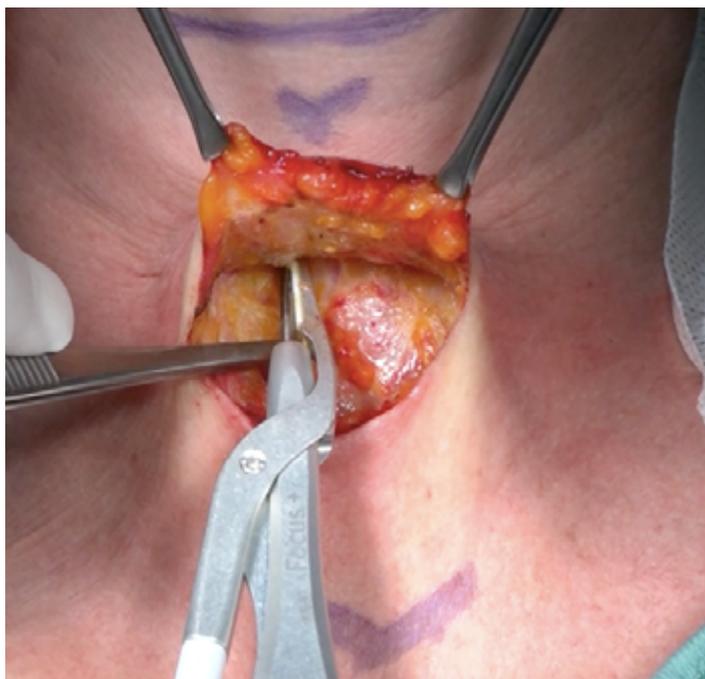


Fig. 4: *Tunnellizzazione sottocutanea al di sopra della fascia muscolare.*

Personalmente abbiamo optato da anni per l'uso del bisturi armonico il quale è costituito da un corpo macchina e da un manipolo: quest'ultimo, nella sua più recente evoluzione ha una comoda forma ergonomica a pinza alla cui estremità si trova una lama in titanio, capace di oscillare con un breve movimento longitudinale (circa 80 μm) ad elevatissima frequenza (circa 55.000 volte al secondo). Questa oscillazione provoca sul tessuto con il quale viene in contatto due effetti: l'esplosione delle cellule per la vaporizzazione

delle molecole di acqua in esse contenute (effetto di cavitazione) e un effetto meccanico, determinato dall'oscillazione della lama che provoca la distruzione anche dei tessuti fibrosi più resistenti. Questo strumento, mediante una vibrazione a 55.500 cicli/secondo, non visibile all'occhio umano, oltre a sezionare i tessuti, riesce contemporaneamente a "sigillare" i vasi sanguigni.

Il movimento meccanico della lama del bisturi, a contatto con i tessuti, provoca la denaturazione delle molecole di collagene, formando un coagulo a 50-100 gradi centigradi (contro i 100-400 del bisturi elettrico) che chiude i vasi sanguigni con minima dispersione termica.

3) Identificazione della linea alba cervicale e dei muscoli pre-tiroidei

L'intervento procede identificando con cura la linea alba cervicale ossia un ispessimento mediano della fascia cervicale superficiale che si porta poi lateralmente per sdoppiarsi ad avvolgere i muscoli sternocleidomastoidei. (Fig. 5)

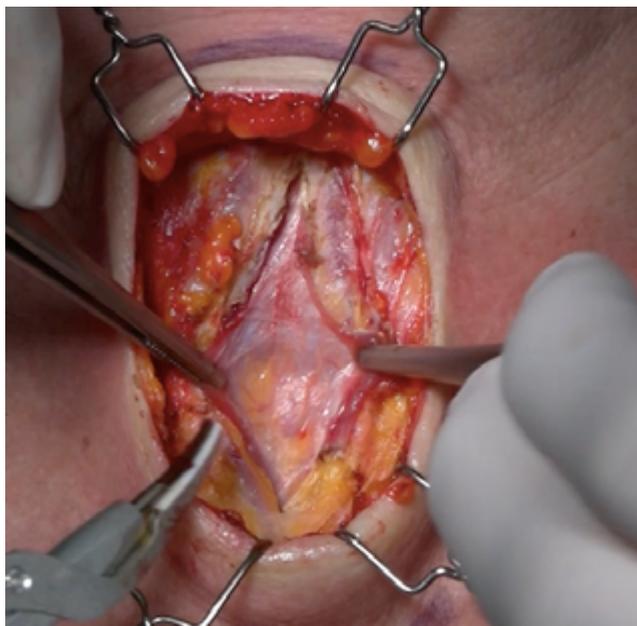


Fig. 5: *Identificazione e scollamento della linea alba cervicale.*

La linea alba cervicale appare di consistenza aumentata rispetto ai tessuti connettivali circostanti poiché si sdoppia centralmente fondendosi alla fascia cervicale media la quale accoglie i muscoli sottoioidei, sternoioideo e sternotiroideo. Divaricando tali muscoli si può accedere agevolmente alla capsula tiroidea di cui si distingue in maniera chiara il parenchima con il suo contingente vascolare più o meno rappresentato a seconda del volume e dello stato clinico della ghiandola sottoposta a chirurgia. (Fig. 6)

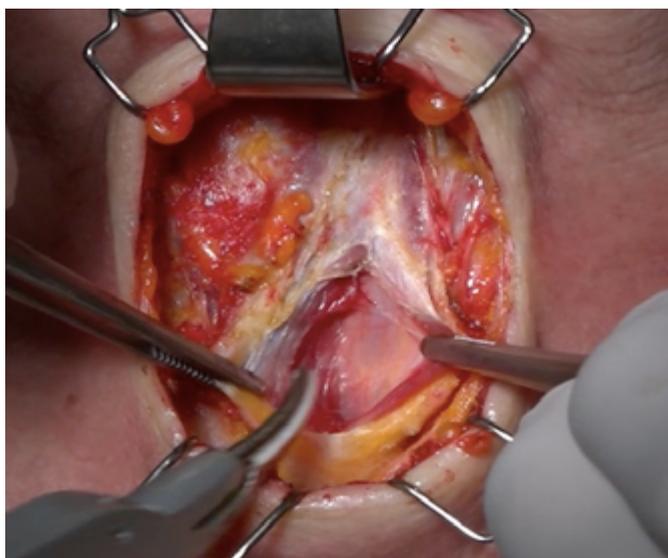


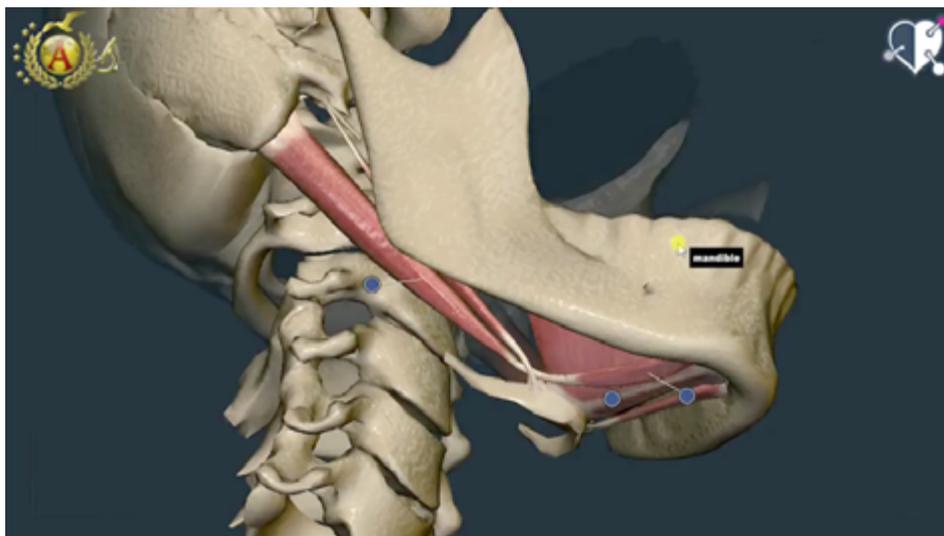
Fig. 6: Scollamento e divaricazione dei muscoli sottoioidei sino ad evidenziare il parenchima ghiandolare.

Brevi Cenni Anatomici

In sezione trasversale, il collo appare costituito da una serie di strati, che dalla superficie alla profondità sono: cute; sottocute con il muscolo platisma; i vasi e i nervi superficiali; la Fascia Cervicale Superficiale, che accoglie in uno sdoppiamento il muscolo sternocleidomastoideo; i muscoli sopraioidei e sottoioidei.

(Qui di seguito è possibile effettuare un richiamo anatomico osservando un video realizzato dalla società Creative Commons

(Creative Commons PO Box 1866, Mountain View, CA 94042 info@creativecommons.org) ricavato dal seguente URL: <https://library.weschool.com/lezione/muscoli-del-collo-sottoioidei-sopraioidei-rachide-cervicale-osso-ioide-muscolo-digastrico-16724.html>)



Video: Per far partire il video è sufficiente cliccare sull'immagine.

4) Scollamento per via sottocapsulare ed identificazione dei peduncoli vascolari

Una volta identificata la superficie del parenchima ghiandolare è buona norma identificare ove possibile in alto l'istmo tiroideo ed in basso i primi anelli tracheali sebbene questi ultimi siano di regola nascosti dal connettivo lasso perighiandolare e da un più o meno nutrito contingente artero-venoso. Si utilizza in genere una pinza da trazione delicata procedendo nello scollamento accurato al di sotto del piano capsulare -sostanzialmente avascolare- procedendo verso l'estremità laterale della ghiandola sino ad identificare il fascio vascolo-nervoso del collo che rappresenta, ovviamente, il limite anatomico della dissezione. (Fig. 7)

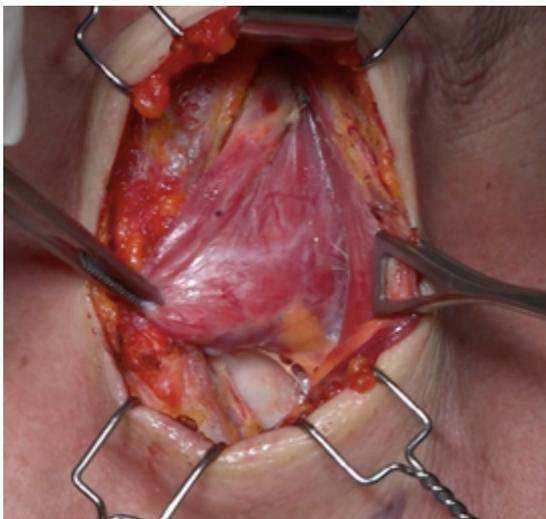


Fig. 7: Scollamento laterale su un piano sottocapsulare con delicata trazione del lobo tiroideo.

5) Identificazione e legatura dei peduncoli vascolari

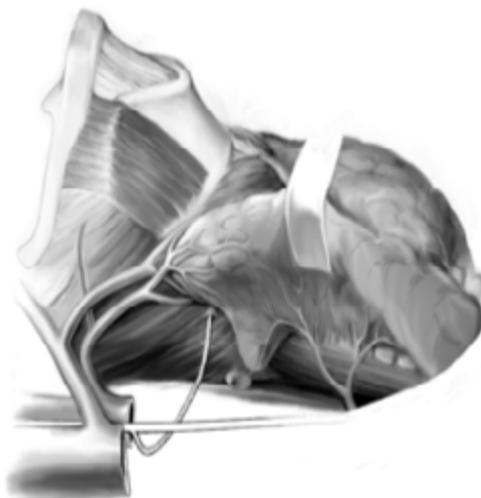
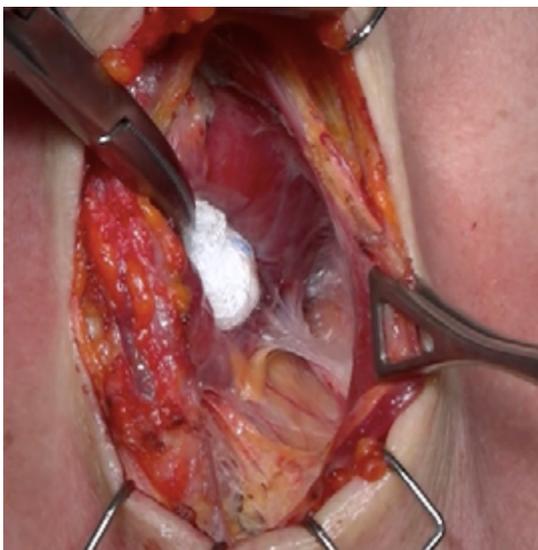
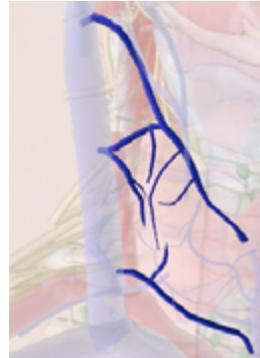
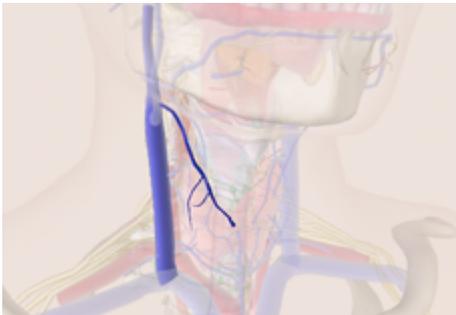


Fig. 8: Identificazione dei peduncoli vascolari lateralmente e ai poli della ghiandola (disegno da L. Delbridge).⁹

La delicata lussazione del lobo tiroideo ha lo scopo di consentire l'identificazione dei peduncoli vascolari, eseguire una legatura emostatica e proseguire la dissezione in un campo chirurgico pulito, esangue e con una visione chiara delle strutture anatomiche.

Generalmente se il chirurgo opera da destra inizia con il lobo tiroideo sinistro procedendo sino alla legatura dei peduncoli senza cambiare posizione.

Brevi cenni anatomici: sistema vascolare - vene tiroidee



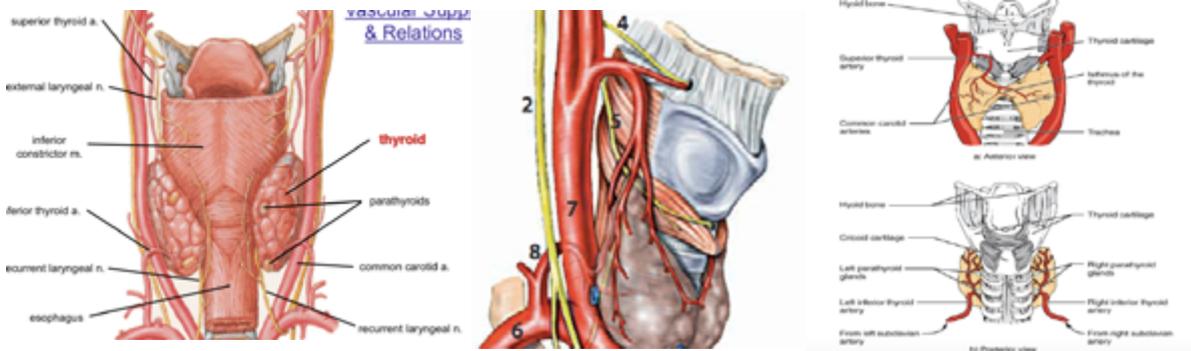
Il drenaggio venoso della ghiandola tiroide avviene attraverso le vene tiroidee: superiore, media ed inferiore.

La Vena Tiroidea Superiore emerge dalla porzione superiore del lobo ghiandolare e decorre (praticamente parallelamente all'arteria) in direzione della guaina carotidea per poi dirigersi verso la vena giugulare interna.

La Vena Tiroidea Media emerge dalla superficie laterale della ghiandola e drena anch'essa nella vena giugulare interna.

Le Vene Tiroidee Inferiori costituiscono un fitto plesso venoso pretracheale che si distribuisce verso il basso per confluire a sinistra nella vena brachiocefalica ipsilaterale e a destra nella vena brachiocefalica destra alla sua giunzione con la vena cava superiore.

Brevi cenni anatomici : sistema vascolare - Arterie tiroidee (Immagini tratte da Atlante di Anatomia Netter e Gray)



L'Arteria Tiroidea Superiore è la prima branca della Arteria carotide Esterna. Essa si estende inferiormente sino a raggiungere il polo superiore della ghiandola Tiroide. Nel 15% circa degli individui costituisce la primaria irrorazione arteriosa della Ghiandola Paratiroide Superiore. Come vedremo, l'Arteria Tiroidea Superiore costituisce un utilissimo repere per l'identificazione del nervo laringeo superiore il quale decorre circa 1 cm al di sopra del polo superiore della tiroide. Ma, vedremo in seguito, che esistono molte variabili.

L'Arteria Tiroidea Inferiore è una branca del Tronco Tiro-Cervicale che origina dall'Arteria Succlavia e garantisce la vascolarizzazione approssimativamente del restante 85% delle Ghiandole Paratiroidi sia superiori che inferiori. Come vedremo, il rapporto tra tale arteria e il nervo laringeo inferiore o ricorrente è significativamente variabile.

L'Arteria Tiroidea IMA è presente nel 3% circa degli individui e origina o direttamente dall'arco aortico o come collaterale dell'Arteria Anonima distribuendosi sino a raggiungere la porzione inferiore dell'Istmo o i poli inferiori tiroidei. L'emostasi accurata di questo vaso è essenziale nella chirurgia della tiroide, potendo determinare importanti emorragie post-operatorie specialmente in caso di voluminosi gozzi o in corso di ipertiroidismi in cui la IMA risulta particolarmente congesta e slargata.

6) Identificazione del bordo laterale della tiroide e visualizzazione del fascio vascolo-nervoso del collo

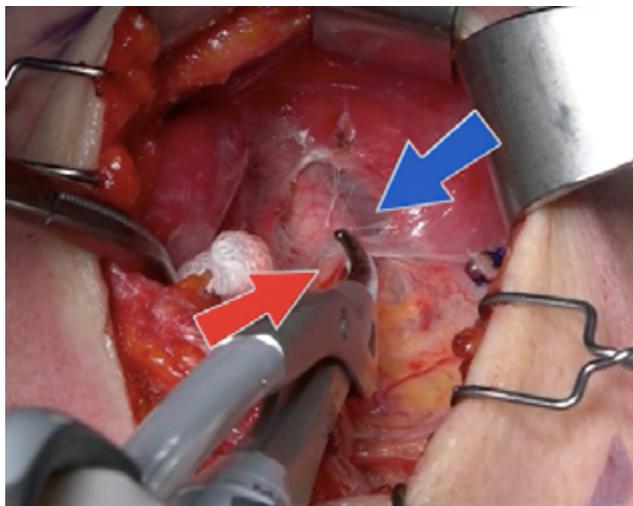


Fig. 9: Identificazione del fascio vascolo-nervoso del collo con arteria carotide comune (freccia rossa) e vena giugulare interna (freccia blu) - limite anatomico della tiroidectomia.

Questo passaggio può essere particolarmente difficoltoso in caso di gozzi voluminosi o in caso di accessi chirurgici troppo angusti.

I gozzi multinodulari, in virtù della propria lenta crescita possono produrre dei noduli che tendono a mantenere labili connessioni con il corpo tiroideo distaccandosi talvolta in maniera completa.

Poter evidenziare il fascio vascolo nervoso del collo offre maggiori garanzie di non trascurare noduli solitari o di procedere nella resezione ghiandolare lungo un piano errato, intraparenchimale e perciò più cruento rendendo molto più difficile effettuare un'emostasi efficace.

7) Scollamento dello spazio avascolare periviscerale

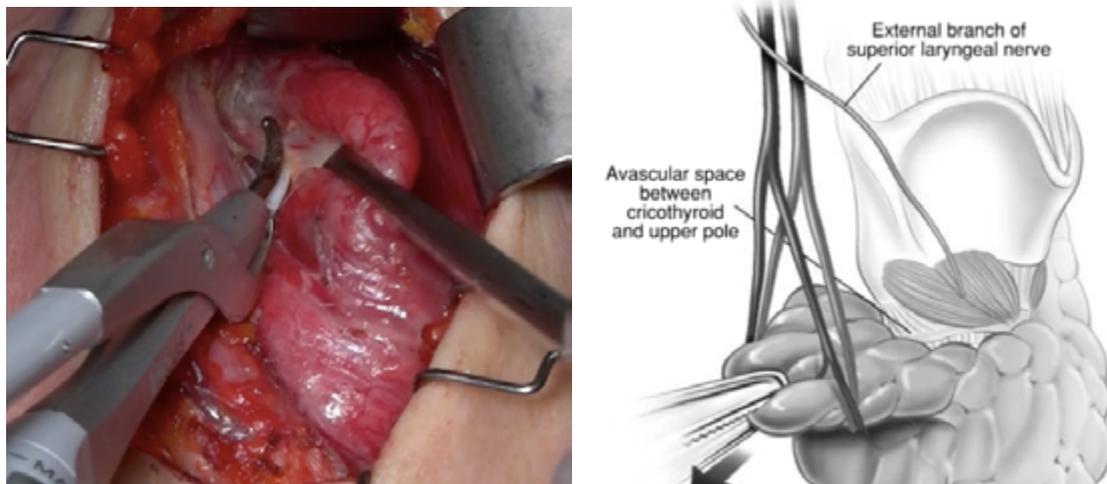


Fig. 10: Individuazione e scollamento dello spazio peri-viscerale.
Disegno tratto da L. Albridge⁹

Dopo aver effettuato la legatura delle vene e arterie medie (se identificabili durante la dissezione della capsula) si procede identificando lo spazio periviscerale localizzato tra il lobo superiore ed il Muscolo Crico-Aritenoideo. Alcuni chirurghi procedono di routine in questa fase alla identificazione della branca esterna del Nervo Laringeo Superiore (NLS). Questo nervo è spesso sottovalutato dalla maggior parte dei chirurghi che, al contrario, riservano molte attenzioni al Nervo Laringeo Inferiore. In realtà la branca esterna del NLS merita di essere adeguatamente protetta e preservata per le significative implicazioni che riveste nel garantire il mantenimento di una buona qualità vocale specie nei soggetti che fanno un uso professionale della voce. Infatti, il danno iatrogeno del NLS determina una sua disergia con complicanze post-operatorie importanti quali fatica vocale, riduzione della ampiezza della frequenza vocale, voce roca e molto debole.

La branca esterna del NLS, identificabile - secondo le comuni nozioni anatomiche - a circa 1 cm dall'ingresso dell'Arteria Tiroidea Superiore, in realtà, come dimostrato da Cernea¹⁰ può decorrere variabilmente (15%-68% dei casi) anche lateralmente e al di sopra di una porzione del lobo superiore rendendo la dissezione di questa

regione ad alto rischio di danno. Analogamente Cha et al.¹² hanno proposto una classificazione che prevede variamente tre o quattro tipologie di comportamento del nervo (Fig. 11) nella popolazione asiatica evidenziando l'estrema variabilità del percorso in prossimità del proprio ingresso in laringe.

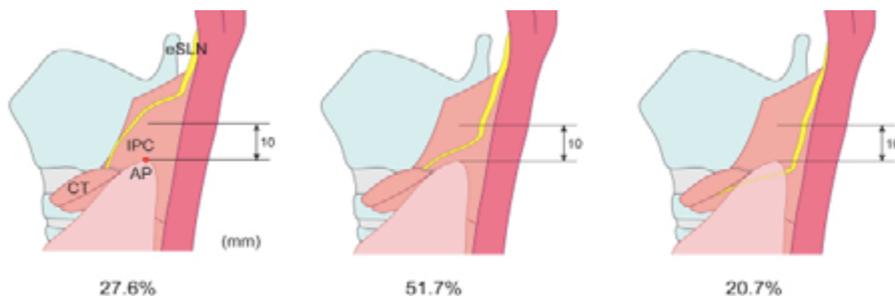


Fig. 11: Variabili anatomiche della branca esterna del nervo laringeo superiore sec. Cha et al.¹²

Sulla base di quanto detto, riteniamo sia estremamente utile consigliare a quanti si avvicinano a questo tipo di chirurgia, di effettuare sempre una attenta dissezione anatomica sino ad identificare e isolare in maniera conservativa la branca esterna del Nervo Laringeo Superiore procedendo lungo lo spazio peri-viscerale

8) Legatura del peduncolo superiore e scollamento del polo superiore.

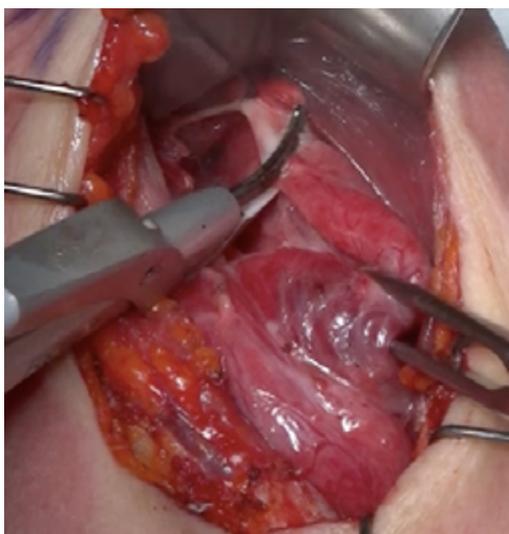


Fig. 12: Legatura dei peduncoli vascolare superiori.

Dopo aver effettuato lo scollamento dello spazio periviscerale e isolato la branca esterna del nervo laringeo superiore si effettua la legatura del peduncolo vascolare superiore procedendo nello scollamento capsulare durante la rotazione del polo tiroideo per preservare la Ghiandola Paratiroide Superiore. La legatura separata delle arterie e delle vene è mandatoria in questa fase sebbene esse decorrano molto prossimali e quasi indistinte macroscopicamente. Come detto, la trazione e la medializzazione dell'apice del polo superiore del lobo tiroideo devono essere finalizzate a facilitare la dissezione extracapsulare conservativa per permettere alla Ghiandola Paratiroide Superiore di restare inglobata nel tessuto lasso peritiroideo che viene separato dalla ghiandola durante la dissezione.(Fig. 13)

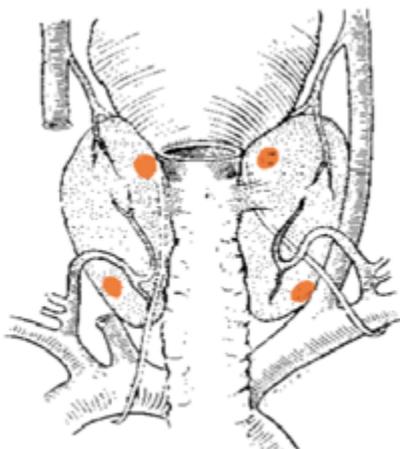


Fig. 13: Localizzazione anatomica delle ghiandole paratiroidi.

Brevi cenni anatomici: ghiandole paratiroidi

Le Ghiandole Paratiroidi sono 4 e si localizzano lungo la regione posteriore della ghiandola tiroide. Si sviluppano nel contesto dello spazio compreso tra la capsula ghiandolare tiroidea e la fascia media del collo.

Le Ghiandole Paratiroidi Superiori sono costanti e si possono identificare immediatamente al di sotto dell'ingresso del peduncolo dell'Arteria Tiroidea Superiore.

Le Ghiandole Paratiroidi Inferiori sono più variabili nella posizione in quanto nella maggior parte dei casi è possibile evidenziarle al di sotto o in prossimità del polo inferiore ghiandolare sebbene ricorrano casi in cui la migrazione durante la fase embriologica abbia spinto le paratiroidi inferiori fino al mediastino superiore.

A questo punto l'emitiroide ha perso parzialmente le connessioni vascolari e capsulo-fasciali che la vincolavano con tenacia alla trachea e pertanto si può procedere con la legatura dei peduncoli vascolari istmici per consentire una maggiore medializzazione dell'intero lobo. L'aiuto chirurgo può posizionare due pinze da trazione agli estremi ed esercitare così una trazione mediale ottenendo di "sollevare" il lobo tiroideo. Il primo operatore, di norma, a questo punto della resezione si posiziona omolateralmente al lobo dissecato per iniziare la delicata ricerca del nervo laringeo inferiore.

9) Identificazione del Nervo Laringeo Inferiore NLI

La ricerca del nervo laringeo inferiore o ricorrente rappresenta la fase più delicata e probabilmente più temuta nel corso dell'intervento di tiroidectomia. Ci sono molte variabili possibili nel decorso del nervo e ciò rende più difficile una standardizzazione nella procedura. (Fig. 14)

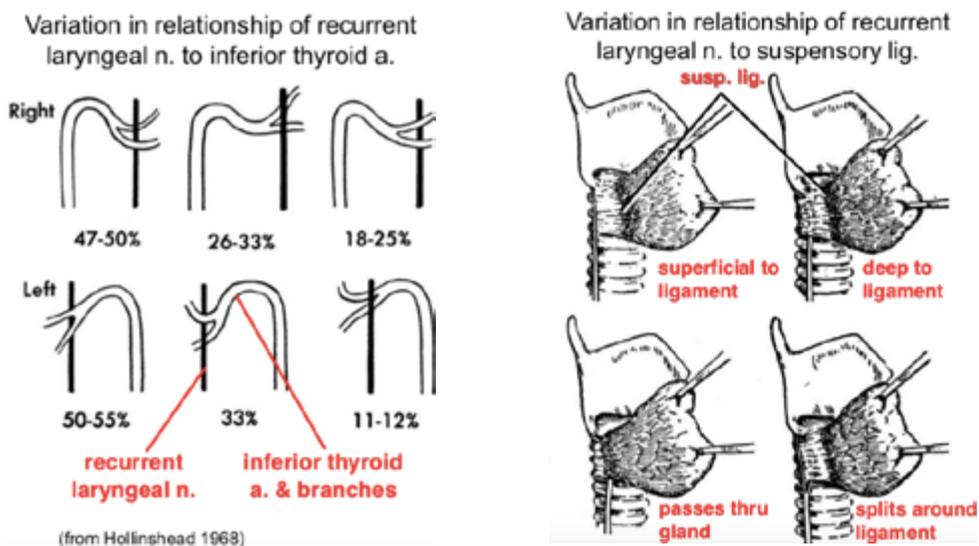


Fig. 14: Varianti del decorso del nervo ricorrente in relazione all'arteria tiroidea inferiore e al legamento di Berry - (da Hollinshead¹³ e Skandalakis).¹⁴

Il NLI deve essere in ogni caso identificato e scoperto per tutto il suo decorso fino all'ingresso sotto il muscolo costrittore inferiore della faringe e, posteriormente, non deve essere staccato dal tessuto connettivo che lo protegge e lo vascolarizza (Fig. 15)

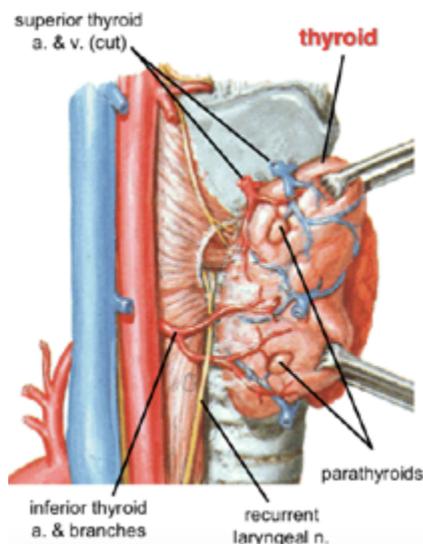


Fig. 15: Rapporti anatomici più comuni tra nervi laringei, vasi e legamento sospensore. (da Netter)

In prossimità dei nervi laringei deve essere assolutamente evitato l'uso dell'elettrocoagulatore monopolare, ma anche del bipolare e di quello a radiofrequenza o ultrasuoni poiché, anche nella nostra esperienza, il trauma da trasmissione termica rappresenta la prima causa di danno ("stupor") del nervo, e pertanto è consigliabile la legatura selettiva dei peduncoli vascolari a freddo, con lacci o clips riassorbibili o in titanio. Occorre ricordare che in alcuni pazienti il nervo laringeo inferiore non ricorre verso l'alto fino al suo ingresso in laringe, ma può emergere direttamente dal nervo vago, decorrere al di sotto dell'arteria carotide comune e proseguire fino alla laringe: si definisce nervo "non ricorrente". La prima descrizione su cadavere di un nervo laringeo non ricorrente risale a Steadman nel 1823, con successive segnalazioni *in vivo* di Hart¹⁵ nel 1826 ed Hilton¹⁶ nel 1837. Tale evenienza si verifica in maniera pressoché esclusiva a destra probabilmente a causa di una anomalo sviluppo embrionale

dell'arteria succlavia ed è presente nell'1% circa della popolazione generale.^{19,20}

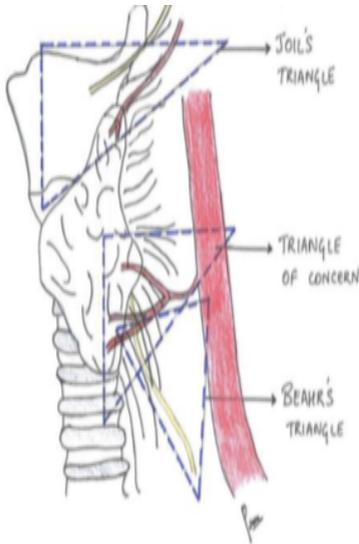


Fig. 16: *Triangoli anatomici per individuare i nervi laringei.*

Alcuni autori propongono di utilizzare dei triangoli anatomici per individuare i nervi laringei lungo il proprio decorso naturale (Fig. 16). I più utili sono i seguenti:

- 1. Triangolo di Beahr:** Il nervo ricorrente è identificato nella doccia tracheo-esofagea. Il nervo costituisce uno degli angoli del triangolo mentre gli altri due sono costituiti dalla carotide comune e dalla arteria tiroidea inferiore.
- 2. Triangolo di Lore:** descritto da Lore et al. per identificare il nervo laringeo ricorrente è delimitato medialmente dal bordo tracheo-esofageo, lateralmente dalla arteria carotide e superiormente dalla superficie del polo inferiore della tiroide.
- 3. Triangolo di Simon:** è un altro triangolo descritto per identificare il nervo laringeo ricorrente. Il bordo anteriore è delimitato dal nervo ricorrente, il posteriore dalla arteria carotide comune e la base dalla arteria tiroidea inferiore.

Per ovvie ragioni e per evitare che vengano attribuite al chirurgo anche lesioni preesistenti, è molto importante fare eseguire a tutti i pazienti che devono essere sottoposti ad intervento per patologia tiroidea o paratiroidea un accurato esame clinico e strumentale otorinolaringoiatrico con fibroscopia ottica delle corde vocali ed eventuale, ove possibile, registrazione audio-video in caso di alterazioni ¹⁷.

Concludiamo, come premesso, con un video completo di un intervento di tiroidectomia totale con tecnica cervicotomica open con mini incisione. Per visionarlo è sufficiente cliccarci sopra.

VIDEO: TIROIDECTOMIA TOTALE CON TECNICA OPEN



A. Camaioni, C. Viti, D. Tassone
M. Simone, E. Vesperini

Azienda Ospedaliera
San Giovanni-Addolorata
U.O.C. Otorinolaringoiatria

BIBLIOGRAFIA

1. Fleming B. History of thyroid surgery. 2010 Endocrinesurgery Net. au. Thyroid History.
2. Hegner CF. A History of Thyroid Surgery. Ann Surg. 1932 Apr;95(4):481-92.
3. Roher HD and Schulte KM. History of thyroid and parathyroid surgery. 1:1- 12 da "Surgery of the thyroid and parathyroid surgery" (Oertli D, Udelsman R). 2007 Springer and Verlag ed.
4. Parmeggiani U. Storia della chirurgia Tiroidea, pg. 17
5. Hegner CF. A History of Thyroid Surgery. Ann Surg. 1932 Apr;95(4):481-92.
6. D. Oertli - Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands, 2012 - Springer
7. Anatomia del Gray- 41 ed: 2 volume
8. Netter, F. H. 1987. The CIBA Collection of Medical Illustrations, Volume 8: Musculoskeletal System. CIBA-Geigy, Summit.
9. L. Delbridge. Total Thyroidectomy: the evolution of surgical Technique. NZ J. Surg. 2003; 73: 761–768
10. Cernea CR, Ferraz AR, Nishio S et al. Surgical anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve. Head Neck 1992; 14: 380–3.
11. Friedman M, LoSavio P, Ibrahim H. Superior laryngeal nerve identification and preservation in thyroidectomy. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002;128:296–303. doi: 10.1001/archotol.128.3.296.
12. ChaYH, Moon SY, Jehoon O, Tansalit T, Tang HM. Anatomy of the external branch of the superior laryngeal nerve in Asian population. [Sci Rep](#). 2017 Nov 2;7(1):14952. doi: 10.1038/s41598-017-15070-9.
13. Hollinshead, W. H. 1968. Anatomy for Surgeons: Volume 1. The Head and Neck, Second Edition. Harper & Row, New York.
14. Skandalakis, J. E., G. L. Colborn, T. A. Weidman, R. S. Foster, A. N. Kingsnorth, L. J. Skandalakis, N. P. Skandalakis, P. Mirilas (Editors). 2004. Surgical Anatomy: The Embryologic And Anatomic Basis Of Modern Surgery. McGraw-Hill, New York.
15. Hart J. A case of irregular origin and course of the right sub-clavian artery and right inferior laryngeal nerve, with remarks. Edin Med Surg J 1826; 25:286.
16. Hilton J. On the distribution and probable function of the superior and recurrent laryngeal nerves. Guys Hospital Report 1837; 2:516.
17. Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Niederle B, Bigenzahn W. Advantages

of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope* 2002; 112: 124-33.

18. Cannon CR. The anomaly of nonrecurrent laryngeal nerve: identification and management. *Otolaryngol-Head and Neck Surg* 1999;120(5):769-771.
19. Mra Z, Vax MK. Nonrecurrent laryngeal nerves: anatomic consideration during thyroid and parathyroid surgery. *Am J Otolaryngol* 1999; 2(2):91-95.
20. Prem Kumar. The rationale of triangles in relation to thyroid surgery: A proposed unified 'area of danger' for safe thyroidectomy. *IP Indian Journal of Anatomy and Surgery of Head, Neck and Brain*, April-June 2018;4(2):48-51 48

**COME È CAMBIATA LA CHIRURGIA
CHIRURGIA MINI-INVASIVA VIDEO-ASSISTITA (MIVAT)**

M. Simone, F. Diaferia, D. Tassone,
M. Tombolini, E. Vesperini, A. Camaioni

*U.O.C. di Otorinolaringoiatria
Azienda Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma*

Introduzione

Lo sviluppo tecnologico ha innovato nel corso degli anni i più vari ambiti della medicina ed in particolare la chirurgia.

Tali nuove tecnologie hanno permesso in taluni casi di eseguire più facilmente o più in sicurezza procedure che prima erano molto più rischiose o con post-operatori più complicati, in altri casi hanno consentito l'attuazione di interventi in precedenza impossibili.

Una delle innovazioni tecnologiche che maggiormente ha avuto diffusione, per le alte potenzialità offerte in tutto l'ambito chirurgico, è l'ottica Hopkins nei suoi vari calibri ed angoli di visuale.

Basti pensare in chirurgia ORL quanto queste ottiche abbiano cambiato il modo di approcciare le patologie nasali e più recentemente anche quelle auricolari.

Sebbene in chirurgia del collo, notoriamente chirurgia a campo aperto, abbia avuto meno diffusione, nel tempo sono aumentate le proposte che hanno incontrato il favore tanto dei medici quanto dei pazienti.

Sicuramente quella più seguita è stata la tiroidectomia mini-invasiva video-assistita proposta sul finire degli anni '90 dal team di Miccoli¹ (MIVAT - Mini-Invasive Video-Assisted Thyroidectomy).

Idealmente tale tecnica trova nella sua mini-invasività il punto di forza rispetto alle tecniche più convenzionali e apporta al paziente vantaggi sicuramente nel post-operatorio, più agevole, e, non da meno, vantaggi estetici per l'utilizzo di un taglio generalmente non superiore ai 2,5 cm.

Indicazioni

Inizialmente le indicazioni comprendevano tutte le patologie tiroidee benigne con ghiandole di massimo 20 ml in volume e noduli la cui dimensione massima fosse inferiore ai 3 cm. Inoltre erano considerate controindicazioni precedenti tiroiditi, così come precedente chirurgia o radioterapia del collo.

Con il tempo e la crescente esperienza degli utilizzatori le indicazioni si sono espanse arrivando a poter coprire ormai circa il 20-30% delle procedure di tiroidectomia nei centri che utilizzano tale metodica routinariamente.

Nel 2011 il gruppo di Kim al Memorial-Sloan Kettering di New York² ha pubblicato un articolo in cui comparava la chirurgia tradizionale con l'approccio mini-invasivo video-assistito spingendo le indicazioni fino a comprendere ghiandole di volume fino a 50 ml e precedenti trattamenti radioterapici o chirurgici del collo. Questo, però, al prezzo di una estensione significativa dell'incisione chirurgica di accesso (considerando che gli autori stessi descrivono incisioni fino a 8 cm), perdendo in parte i vantaggi dell'approccio.

Questo tipo di visione, a nostro parere, mortifica la filosofia intrinseca nella metodica MIVAT così concepita inizialmente dai pionieri di questa chirurgia come il gruppo di Miccoli. A tal proposito anche quest'ultimo, dopo un'attenta revisione della sua casistica operatoria, ha circoscritto le indicazioni in maniera molto puntuale³ a tiroidi di volume non superiore a 25 ml con noduli fino a 3,5 cm se benigni e fino a 2 cm se maligni differenziati e mantenendo controindicazione relativa per precedenti tiroiditi ed RT sul collo. Persiste come controindicazione assoluta la precedente chirurgia del collo o carcinomi anche differenziati ma ad alto rischio.

Tecnica chirurgica

Come già ampiamente illustrato nel precedente capitolo i tempi di esecuzione della tecnica MIVAT sono sostanzialmente sovrapponibili a quelli della tecnica open.

Chiaramente, l'approccio endoscopico impone l'utilizzo di strumentario dedicato che, in buona parte, è già comunemente presente in qualsiasi UOC di Otorinolaringoiatria in quanto sovrapponibile a quello usato in otocirurgia e rinocirurgia (Fig. 1). In questo senso la metodica non impone costi aggiuntivi alla struttura ospedaliera.

La tecnica MIVAT, inoltre, necessita di una curva di apprendimento specifica, ma, a nostro parere, la gestione di eventuali complicanze o difficoltà intraoperatorie (es. sanguinamenti, lesioni tracheali, difficoltà al reperimento del nervo ricorrente, infiltrazioni peritiroidee non segnalate preoperatoriamente) impone all'operatore adeguata esperienza anche nelle tecniche convenzionali ed in chirurgia del collo.



Fig. 1: Strumentario chirurgico per MIVAT comprendente microspatole, pinze a coccodrillo tipo Hartmann di varia lunghezza, microretrattori e retrattori piccoli da campo aperto, clip riassorbibili ed ottica rigida 5mm 30°.

TEMPI CHIRURGICI

L'intervento è generalmente eseguito in anestesia generale e normalmente sono necessari 3 operatori (il chirurgo, il 1° assistente che manovra l'ottica ed il 2° assistente che utilizza i retrattori per consentire adeguato spazio chirurgico – vedi Fig. 2³).

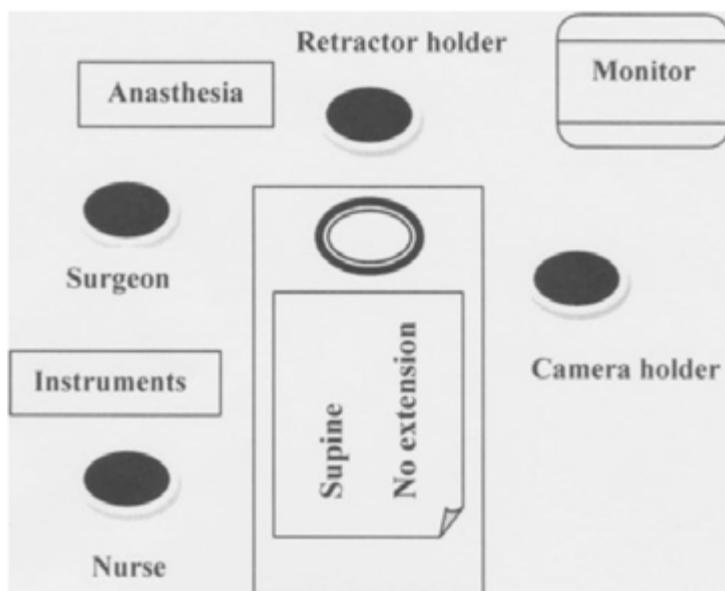


Fig. 2: Posizione del paziente, del team chirurgico, della strumentista e dell'anestesista con il ventilatore meccanico³.

Nella tecnica descritta dal gruppo che la propose alla fine degli anni '90 i tempi constano sostanzialmente di 5 step procedurali³:

1. Accesso alla ghiandola
2. Reperimento e dissezione del nervo laringeo superiore con legatura del peduncolo tiroideo superiore
3. Identificazione e preservazione del nervo ricorrente e delle paratiroidi
4. Asportazione dell'emilobo tiroideo ed eventuale ripetizione della procedura dal lato controlaterale se necessaria la tiroidectomia totale
5. Chiusura dell'incisione

1. Accesso

L'accesso è praticato attraverso un'incisione di circa 1,5 cm (comunque non superiore ai 2,5 cm) al di sopra del giugulo ed inferiormente alla cricoide, in una posizione molto simile a quella della chirurgia convenzionale.

A differenza da quest'ultima in MIVAT spesso non si incontra il piano del muscolo platisma (data l'incisione mediana molto piccola) e, una volta dissecata la ghiandola dai muscoli nastriformi con spatole di piccolo diametro, i due retrattori vengono posizionati uno lateralmente, a lateralizzare i muscoli nastriformi, ed uno medialmente a retrarre la ghiandola tiroidea.

Questo consente un adeguato spazio chirurgico per l'inserimento dell'ottica e della strumentazione ultrasonica ed il passaggio, quindi, di fatto alla fase video-assistita.

2. Reperimento del nervo laringeo superiore e legatura peduncolo superiore

Prima di passare al peduncolo ed al nervo laringeo superiore viene dissecata meglio la ghiandola a liberare lo spazio verso la giugulare interna e legata, se presente, la vena tiroidea media.

Successivamente si passa al peduncolo superiore posizionando la telecamera parallela al lobo tiroideo con visione dall'alto verso il basso (l'ottica a 30° dovrebbe guardare in basso).

Mediante spatolamento delicato e controtrazione della ghiandola tiroidea verso il basso si disseca, dopo averlo repertato nel passaggio latero-mediale verso la cricoide, il nervo laringeo superiore dai rami del peduncolo che quindi possono essere legati con clip o mediante strumentario armonico in blocco o singolarmente. In questa fase, attenzione va posta durante la legatura per evitare danni accidentali al nervo. Utile, inoltre, è la presenza di una spatola con canale aspirativo in modo da eliminare i fumi provocati dal bisturi armonico ed evitare l'offuscamento della visione chirurgica dell'ottica.

3. Reperimento del nervo laringeo inferiore e delle paratiroidi

A tal proposito il lobo tiroideo viene retratto medialmente e superficialmente e la telecamera nuovamente posizionata con la punta rivolta verso l'alto e ruotata di 90° rispetto al paziente a guardare lo spazio tra il lobo e la trachea/cricoide anteriormente e l'asse vascolare del collo posteriormente.

In questa posizione il nervo spesso viene a trovarsi più superficiale rispetto all'ubicazione abituale.

È relativamente semplice, mediante dissezione smussa con le microspatole, il reperimento del nervo stesso nella sua porzione caudale lontano dall'ingresso in cricoide. Durante tale tempo si esegue anche la ricerca sistematica delle ghiandole paratiroidee che vengono identificate la superiore lateralmente e l'inferiore medialmente al nervo ricorrente.

4. Asportazione dell'emilobo tiroideo

Questa fase viene eseguita senza ausilio dell'ottica. Dopo aver ulteriormente liberato il lobo tiroideo dai tessuti molli peritracheali, tenendosi a debita distanza dal nervo ricorrente e dalle paratiroidi identificate in precedenza, si seziona l'istmo ghiandolare.

A questo punto il lobo tiroideo viene estrinsecato all'esterno dell'incisura chirurgica e, dopo aver confermato la posizione delle strutture nobili, si procede mediante bisturi armonico alla sezione del legamento di Berry, ultimo ponte di tessuto che ancora la ghiandola. Gli step dal 2 al 4 descritti vengono ripetuti controlateralmente secondo necessità.

5. Chiusura dell'incisione

Si procede quindi a sutura con punto 3-0 riassorbibile dei muscoli nastriformi avendo cura di non serrare troppo gli stessi e con punto 4-0 del tessuto sottocutaneo. La cute verrà chiusa con colla di fibrina o steri-strip. Non sono posizionati drenaggi.

Segue breve video della procedura chirurgica reperito online e di libero accesso all'URL: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00595-015-1241-0> (link del lavoro al n. 3 della bibliografia del presente capitolo).

Conclusioni

La tecnica MIVAT è stata ampiamente validata e dimostrata essere efficace e sicura quanto quella open nel trattamento delle patologie tiroidee.

Anche recenti trial clinici prospettivi, sia randomizzati che non, hanno riportato risultati sostanzialmente sovrapponibili alle tecniche convenzionali^{4, 8}.

Sebbene alcuni autori, come il già citato gruppo del Memorial-Sloan Kettering², si spingano a nostro avviso un po' troppo oltre (*trattare in due ore e mezza di media, con tagli fino ad 8 cm, tumori anche scarsamente differenziati o gozzi di oltre 50 ml sembra un volersi intestardire nell'utilizzo di una tecnica video-assistita che non offre nulla in più in casi, come questi, che hanno ben poco di mini-invasività*), il rispetto di rigorose indicazioni di inclusione comporta sicuramente vantaggi per il paziente.

Difatti la magnificazione endoscopica, così come l'utilizzo di microdissezione e la ridotta manipolazione del tessuto riduce nettamente il dolore post-operatorio.^{5, 6}

Inoltre innegabili sono i vantaggi dal punto di vista estetico data l'incisione nettamente più piccola rispetto alla chirurgia convenzionale^{5, 6, 7}.

Purtroppo, come per tutte le procedure chirurgiche, anche questa metodica necessita di una curva di apprendimento abbastanza lunga (minimo 30 casi con riduzione delle complicanze dopo i 100⁸), sebbene a nostro avviso il chirurgo ORL, già abituato all'utilizzo dell'ottica ed ai campi stretti con micromanipolazione tissutale, risulti avvantaggiato.

In conclusione la MIVAT è sicuramente una tecnica vantaggiosa e sicura ed un buon chirurgo della tiroide, anche se operante in un centro che per numero di casistica non gli permetta di padroneggiarla completamente, è tenuto quantomeno a conoscere la tecnica con le sue possibili indicazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Miccoli P, Berti P, Conte M, Bendinelli C, Marcocci C. Minimally invasive surgery for thyroid small nodules: preliminary report. *J Endocrinol Invest*. 1999 Dec;22(11):849-51.
2. Kim AJ, Liu JC, Ganly I, Kraus DH. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy 2.0: expanded indications in a tertiary care cancer center. *Head Neck*. 2011 Nov;33(11):1557-60.
3. Bakkar S, Materazzi G, Biricotti M, De Napoli L, Conte M, Galleri D, Aghababyan A, Miccoli P. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) from A to Z. *Surg Today*. 2016 Feb;46(2):255-9
4. Terris DJ, Angelos P, Steward DL, Simental AA. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy: a multi-institutional North American experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008; 134:81– 84.
5. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, et al. Safety of video-assisted thyroidectomy versus conventional surgery. *Head Neck* 2005;27:58-64
6. Miccoli P, Materazzi G, Baggiani A, et al. Miniinvasive video-assisted surgery of the thyroid and parathyroid glands: a 2011 update. *J Endocrinol Invest* 2011;34:473-80.
7. Lombardi CP, Carnassale G, D'Amore A, Milano V, De Crea C, Raffaelli M, Bellantone R. Morbidity from minimally invasive video-assisted thyroidectomy: a general review. *Gland Surg*. 2017 Oct;6(5):488-491
8. Pisanu A, Podda M, Reccia I, et al. Systematic review with meta-analysis of prospective randomized trials comparing minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) and conventional thyroidectomy (CT). *Langenbecks Arch Surg* 2013;398:1057-68.

**COME È CAMBIATA LA CHIRURGIA
CHIRURGIA TIROIDEA ROBOTICA**

M. Tombolini, F. Diaferia, M. Simone, D. Tassone, E. Vesperini

UOC ORL Azienda Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma

Con il progresso e l'adattamento della tecnologia, negli ultimi due decenni c'è stata un'enorme evoluzione negli approcci chirurgici per la tiroidectomia. La prima tiroidectomia endoscopica è stata eseguita per la prima volta nel 1997, introducendo l'era degli approcci minimamente invasivi e della chirurgia ad accesso remoto per la tiroidectomia¹.

Il sistema robotico Da Vinci (Intuitive Surgical, Sunnyvale, California) è stato utilizzato per la prima tiroidectomia trans-ascellare robotica da Chung nel 2007.

Da allora la chirurgia robotica della tiroide ha raccolto molto entusiasmo in seguito alle pubblicazioni sul suo successo nei paesi asiatici e diversi centri negli Stati Uniti hanno iniziato a praticare l'approccio robotico.^{2,3}

Nel 2011, tuttavia, dopo l'insorgere di problemi relativi sia alla sicurezza sia nel raggiungimento dell'approvazione della procedura da parte della Food and Drug Administration americana, l'industria non ha più supportato i chirurghi che eseguivano procedure di tiroidectomia robotica.⁴ Negli anni seguenti l'incidenza della tiroidectomia robotica nei centri americani, dopo aver raggiunto un massimo picco nel 2011 ed il suo nadir nel 2013 è tornata gradualmente ad aumentare soprattutto in centri che hanno bassi volumi per questi tipo di procedure.⁵

Ad oggi, in Asia, Chung ed i suoi colleghi hanno recentemente pubblicato degli studi affermando di aver eseguito oltre 5.000 casi di tiroidectomia trans-ascellare robotizzati dimostrando la sicurezza e la fattibilità della procedura robotica.⁶

Dall'approccio transascellare iniziale, sono stati sviluppati nuovi approcci alla tiroidectomia robotica, tra cui retroauricolare (alias "facelift") e l'ultimo approccio descritto in letteratura: transorale.⁷

Ci sono anche state descrizioni di combinazioni e modifiche di questi approcci alcuni dei quali riassunti nella tabella 1 e nella figura 1.

Recentemente, l'American Thyroid Association ha pubblicato una dichiarazione che indica che la tiroidectomia ad accesso remoto può essere eseguita in sicurezza in centri ad alto volume. E' stato inoltre riconosciuto il ruolo della tiroidectomia robotica in pazienti selezionati ed è stata sottolineata l'importanza di rigidi criteri di selezione.⁸

Come è cambiata la chirurgia
Chirurgia tiroidea robotica

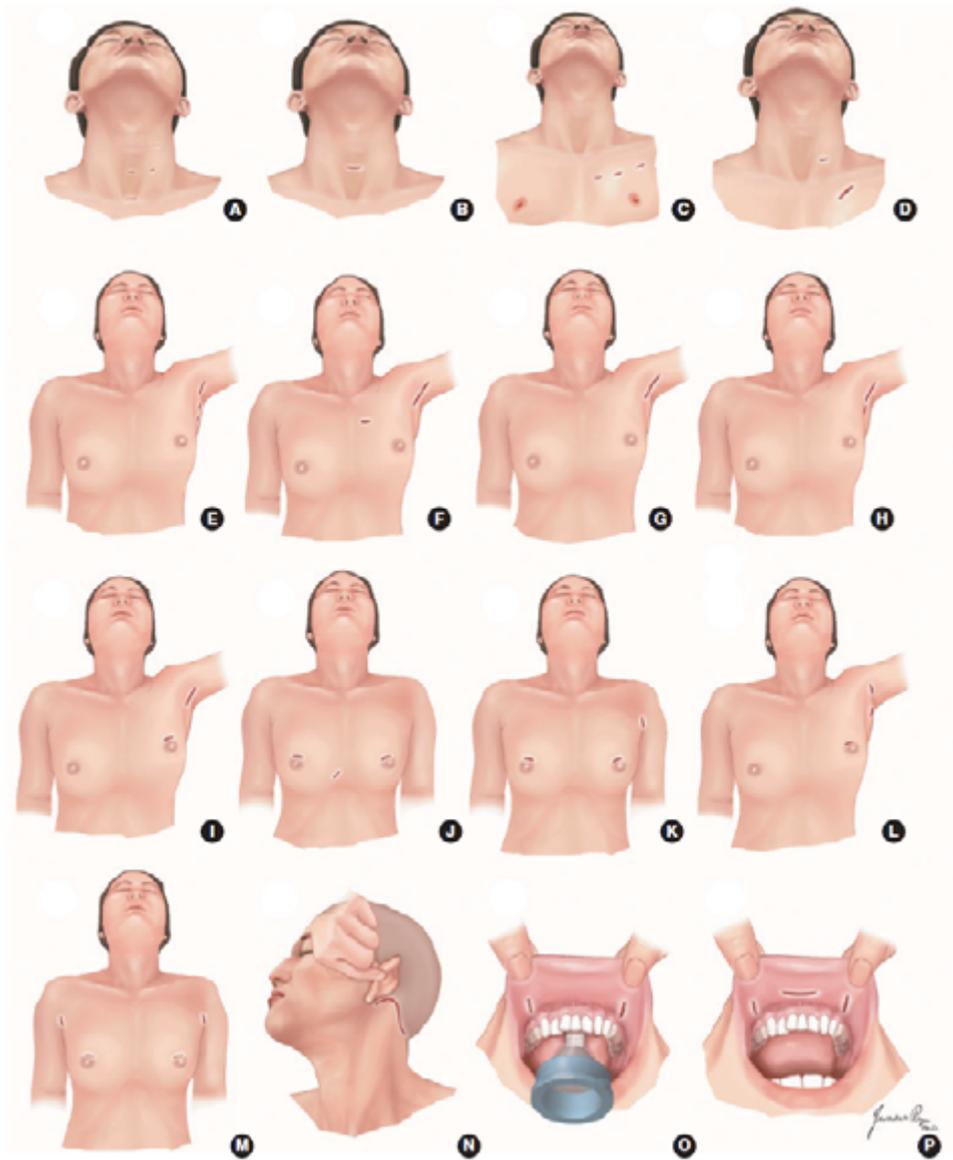


Fig. 1: Incisioni in varie tiroidectomie robotiche / endoscopiche. (A) Approccio cervicale con insufflazione di CO₂. (B) tiroidectomia video-assistita minimamente invasiva. (C) Approccio toracico anteriore con insufflazione di CO₂. (D) Chirurgia video-assistita. (E) Approccio transascellare con insufflazione di CO₂. (F) Approccio transascellare senza gas con porta anteriore sul torace. (G) Approccio transascellare a incisione singola. (H) Approccio transascellare unilaterale senza gas. (I) Approccio unilaterale senza gas pettorale-ascellare. (J) Approccio pettorale con insufflazione di CO₂. (K) Approccio ascellare e pettorale bilaterale con insufflazione di CO₂. (L) Approccio unilaterale ascellare-pettorale con insufflazione di CO₂. (M) approccio bilaterale ascellare-pettorale con insufflazione di CO₂. (N) Approccio retroauricolare. (O) Approccio transorale sublinguale e vestibolare con insufflazione di CO₂. (P) Approccio transorale vestibolare con insufflazione di CO₂.

| |
|---|
| CO2 insufflation method |
| Cervical approach |
| Anterior chest approach |
| Axillary approach |
| Breast approach with parasternal port |
| Axillo-breast approach |
| Axillo-bilateral breast approach (ABBA) |
| Bilateral axillo-breast approach (BABA) |
| Unilateral/bilateral axillo-breast approach |
| Transoral approach |
| Gasless method |
| Minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) |
| Anterior chest approach |
| Video-assisted neck surgery |
| Axillary approach |
| Axillary approach with anterior chest port |
| Single incision axillary approach |
| Gasless unilateral axillo-breast or axillary approach |
| Facelift (retroauricular) approach |
| Transoral approach |

Tab. 1 - *Classificazione delle tiroidectomie robotiche ed endoscopiche*

TECNICHE CHIRURGICHE

Gli approcci più comunemente usati sono il transascellare, il retroauricolare e la combinazione di entrambi gli approcci. Un approccio più recente è l'approccio transorale. La scelta dell'approccio dipende in gran parte dall'addestramento, dall'abilità e dalle preferenze del chirurgo e / o del paziente. Entrambi gli approcci transascellare e retroauricolare sono eseguiti senza gas, mentre la tecnica transorale richiede l'insufflazione di CO₂ per la procedura. Molti raccomandano che il monitoraggio intraoperatori dei nervi (IONM) venga usato per i casi di tiroidectomia robotica. È comunque importante notare che il tubo IONM può essere spostato o mosso in seguito alla modifica della posizione del collo, in particolare per gli approcci transascellare e retroauricolare. Pertanto, il posizionamento e la posizione del tubo IONM devono essere verificati, soprattutto in assenza dei segnali quando il nervo viene stimolato. Le tecniche chirurgiche dei tre approcci sopra menzionati utilizzando i robot Da Vinci sono descritte di seguito. Indipendentemente dall'approccio selezionato, vi sono tre passaggi costanti nella tiroidectomia robotica:

- (I) Preparazione del campo;**
- (II) Fase di ancoraggio (docking);**
- (III) Fase alla console.**

Approccio transascellare

(I) Preparazione del campo

Dopo l'induzione generale dell'anestesia, il paziente si trova in posizione supina con una leggera estensione del collo.⁹⁻¹¹ Questa estensione del collo può essere ottenuta utilizzando un rotolo sotto le spalle o utilizzando un cuscino specifico che offre anche supporti aggiuntivi per la parte superiore della schiena e la scapola.⁹ Il braccio ipsilaterale viene quindi esteso e ruotato completamente, esponendo completamente l'ascella (Fig. 2). È importante valutare l'entità dell'estensione / abduzione del braccio del paziente e non applicare una forza eccessiva per evitare una sovraestensione non necessaria del braccio che può portare a lesioni del plesso brachiale. Una linea curva in direzione verticale di 5-6 cm viene disegnata

appena posteriormente alla piega ascellare anteriore (Fig. 2).¹² Una volta disegnata l'incisione, il braccio può essere riposizionato nella posizione di adduzione per verificare se l'incisione è ben nascosta nella piega ascellare per il massimo risultato estetico. Il braccio viene quindi riesteso e fissato sul poggiabraccio. È importante assicurarsi che non vi sia tensione eccessiva sul braccio esteso per evitare lesioni al plesso brachiale. Il braccio viene poggiato su una superficie imbottita e fissato. Una volta raggiunta la posizione ideale, il braccio, il collo e il torace del paziente vengono preparati ed il campo delimitato lasciando esposti l'ascella, il collo e la parte superiore del torace. L'incisione viene eseguita con una lama 15 e il piano sottocutaneo viene sollevato mediante elettrocauterio. È molto importante preservare la fascia sovrastante il muscolo grande pettorale per prevenire le adesioni postoperatorie che possono portare ad un aumento del disagio e del dolore nella zona toracica. Una volta che il grande pettorale è esposto viene eseguita un'attenta dissezione sulla clavicola fino ad esporre il muscolo sternocleidomastoideo (SCM). È importante preservare le strutture dei tessuti molli del triangolo posteriore per evitare lesioni non necessarie alla vena giugulare esterna ed il rischio di ematoma postoperatorio. Una volta che l'SCM è esposto, la dissezione procede seguendo il piano avascolare tra i capi clavicolari e sternali dell'SCM. È fondamentale per i chirurghi entrare correttamente in questo spazio avascolare per evitare possibili lesioni ai vasi principali che si trovano direttamente sotto la via di dissezione. Vengono quindi identificati i muscoli infraioidei. La dissezione procede quindi direttamente al di sotto dei muscoli infraioidei fino alla ghiandola tiroidea. Lo spazio di lavoro è considerato sicuro e adeguato se viene creato uno spazio sufficiente ad esporre il polo superiore della tiroide e la porzione centrale del collo. Una volta completata la dissezione, il divaricatore di Chung o un retrattore equivalente viene posizionato a sollevare il lembo sottocutaneo, l'SCM ed i muscoli infraioidei per mantenere esposto il campo. Nel caso di tiroidectomia totale, il lobo controlaterale deve essere completamente esposto e la posizione del divaricatore deve essere opportunamente modificata per consentire una resezione sicura del lobo controlaterale. La tecnica della tiroidectomia totale robotica richiede molte più abilità e conoscenze a causa della complessità della procedura. La tiroidectomia totale robotica transascellare

deve essere eseguita da chirurghi con un'avanzata esperienza in chirurgia robotica.

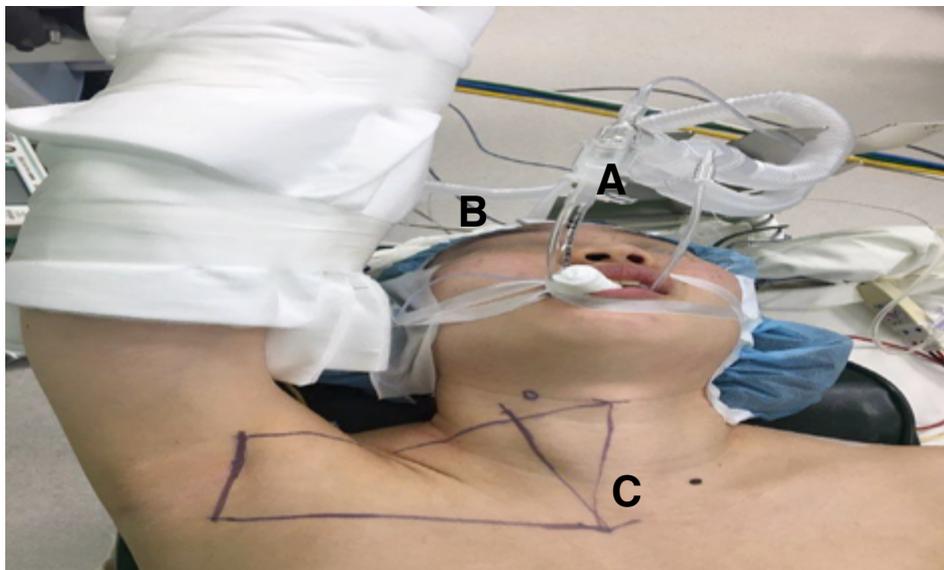


Fig. 2: L'incisione è marcata lungo il bordo posteriore della piega ascellare anteriore; (A) cartilagine tiroidea, (B) bordo superiore del lobo tiroideo, (C) tacca soprasternale. L'area rettangolare rappresenta la superficie in cui il lembo subplatismico deve essere elevato per creare lo spazio di lavoro.

(II) Fase di ancoraggio (docking)

Una volta raggiunto uno spazio di lavoro adeguato, il robot viene fatto avanzare verso il paziente dal lato controlaterale in preparazione dell'attracco delle braccia. Per la procedura transascellare vengono utilizzati tutti e quattro i bracci robotici. Per l'approccio lato destro, il braccio più vicino alla testa del paziente porta il dissettore Maryland, seguito dal secondo braccio che tiene l'endoscopio a 30 gradi (Fig. 3). Sul braccio accanto al braccio dell'endoscopio, viene inserita la pinza ProGrasp. Il braccio più vicino ai piedi del paziente porta il bisturi armonico (Fig. 3). L'ordine è invertito quando la procedura viene eseguita su lato sinistro. Questo metodo di docking assicura che il chirurgo operi utilizzando il bisturi armonico usando la mano destra, in modo simile alle procedure aperte. Le pinze Maryland

e ProGrasp forniscono una trazione contraria costante per una dissezione sicura e accurata, seguendo gli stessi principi chirurgici utilizzati negli interventi aperti tradizionali. Non esiste una differenza significativa nel setting tra i modelli di Da Vinci Si e Xi.

È importante mantenere una distanza sufficiente tra ogni braccio robotico per evitare collisioni tra gli strumenti. La fase di ancoraggio dipende fortemente dalle capacità e dall'esperienza del chirurgo e del suo team operativo. Anche una piccola differenza nella posizione di ancoraggio può influire sull'efficienza del controllo tramite console e questa affermazione è valida indipendentemente dal tipo di approccio per la tiroidectomia robotica. È raccomandabile usare lo stesso team di infermieri e chirurghi, se possibile, per ogni caso di tiroidectomia robotizzata per migliorare la sicurezza e l'efficacia della procedura.

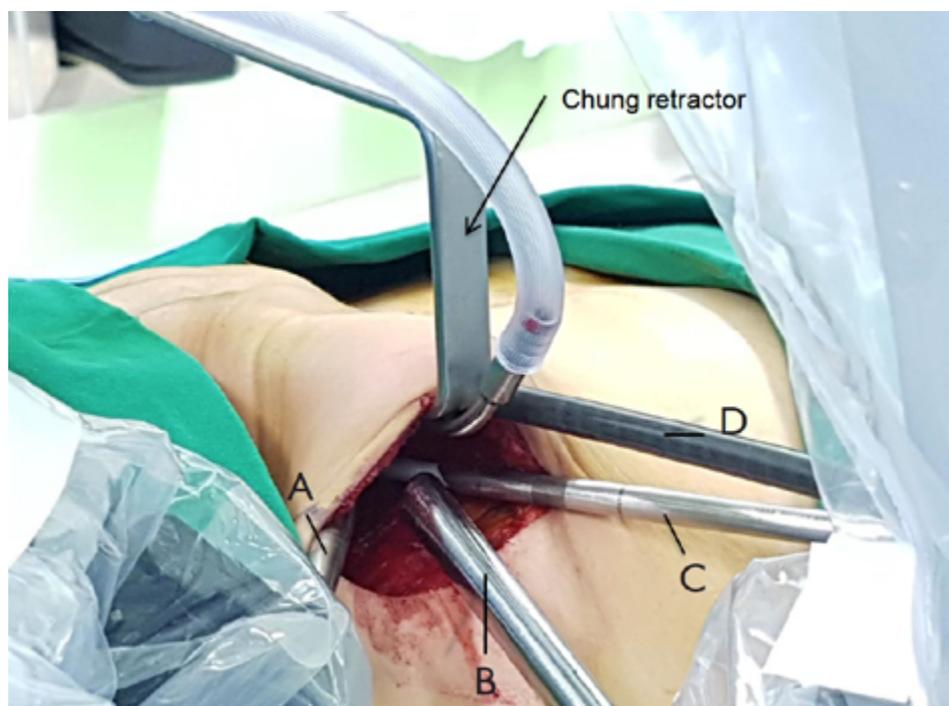


Fig. 3: Tiroidectomia robotica transascellare, docking del robot per l'approccio lato destro. Il divaricatore di Chung fissato per esporre lo spazio di lavoro. Il dissettore Maryland (A) e il bisturi armonico (C) sono posti rispettivamente nelle estremità cefalica e caudale dell'incisione. L'endoscopio a 30 gradi (B) è inserito al centro inferiormente. La pinza ProGrasp (D) è inserita sotto ed inferiormente rispetto al divaricatore di Chung.

(III) Fase alla console

Una volta ottenuta la posizione ideale dei bracci robotici, il chirurgo può procedere ad operare dalla console. Il polo superiore viene dapprima disseccato legando il peduncolo vascolare superiore vicino alla ghiandola. Questo primo passo è cruciale per identificare la ghiandola paratiroidea superiore e preservarla in sicurezza. Una volta liberato il polo superiore si procede allo stesso modo per il polo inferiore. Se viene è necessario uno svuotamento del compartimento centrale del collo (CND), questo viene eseguito in blocco prima della dissezione del polo inferiore. Il nervo laringeo ricorrente (NLR) è identificato inferiormente e viene seguito superiormente verso il legamento di Berry, mentre la ghiandola tiroidea viene separata attentamente dalle strutture adiacenti. L'istmo viene quindi diviso per completare l'emitiroidectomia. L'intero contenuto del CND e la ghiandola tiroidea vengono rimossi in blocco. Una volta rimosso il campione, viene eseguito un attento esame del campo chirurgico per la verifica dell'emostasi.

Approccio retroauricolare

(I) Preparazione del campo

Il paziente viene intubato in anestesia generale e posizionato in posizione supina con la testa rivolta delicatamente verso il lato controlaterale dall'accesso, esponendo il solco auricolare posteriore con la parte posteriore del collo rivolta verso il chirurgo. L'incisione è eseguita lungo il solco auricolare posteriore e si estende sulla mastoide ed inferiormente decorre parallela all'attaccatura occipitale dei capelli. Per un risultato cosmetico ottimale l'incisione dovrebbe essere eseguita almeno 5 mm dietro l'attaccatura occipitale dei capelli. Il campo viene preparato esponendo la linea dell'incisione, il collo e la metà ipsilaterale del viso. Una volta eseguita l'incisione, il lembo retroauricolare sottocutaneo viene sollevato anteriormente esponendo la porzione posteriore della parotide e il SCM. Si preserva nella dissezione il nervo grande auricolare e il nervo

marginalis mandibulae. Il lembo subplatismatico viene poi sezionato verso la linea mediana del collo esponendo il margine inferiore della mandibola e legando i muscoli fino al giugulo inferiormente. Viene eseguita un'ampia dissezione sotto i muscoli infraioidei per esporre la ghiandola tiroidea. Un divaricatore di Chung modificato viene inserito sotto i muscoli infraioidei.

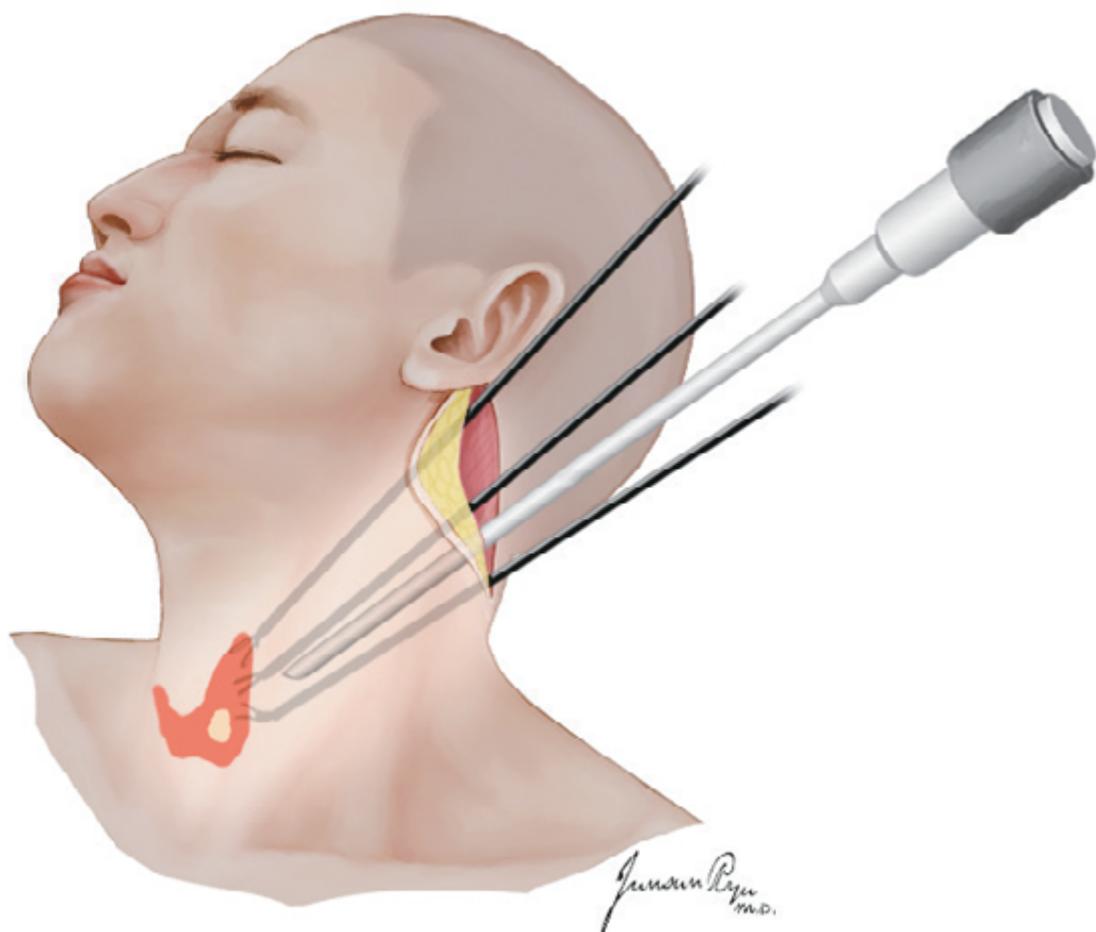


Fig. 4: L'approccio retroauricolare. Un endoscopio diretto a 30 gradi verso il basso e tre strumenti robotici, vale a dire il dissettore Maryland, pinze Prograsp ed il bisturi armonico, sono inseriti attraverso l'incisione retroauricolare.

(II) Fase di ancoraggio (docking)

Una volta stabilito uno spazio di lavoro adeguato, il sistema robotizzato viene ancorato. Se lo spazio di lavoro lo consente, è sempre preferibile utilizzare tutti e tre i bracci robotici (endoscopio a 30 gradi ed i tre bracci dello strumento) per facilitare l'intervento chirurgico (Fig. 4).

Se lo spazio di lavoro è limitato, la chirurgia può essere eseguita utilizzando solo due bracci dello strumento senza la ProGrasp.

Il metodo di docking è simile all'approccio transacellare in cui il dissectore Maryland e il bisturi armonico sono controllati rispettivamente dalla mano sinistra e destra del chirurgo (Fig. 4).

(III) Fase alla console

I passaggi dell'emitiroidectomia attraverso l'approccio retroauricolare iniziano con l'identificazione e la dissezione del polo superiore. Il polo superiore viene delicatamente retratto superiormente, ed i vasi del polo superiore sono accuratamente legati uno alla volta. Durante questi passaggi, il chirurgo deve identificare la ghiandola paratiroidea superiore e conservarla.

Si raccomanda una dissezione accurata e delicata per ridurre il rischio di lesioni termiche alla ghiandola paratiroidea. Una volta che il polo superiore viene mobilizzato e il muscolo cricotiroideo è esposto, viene eseguita l'istmectomia. Ciò faciliterà l'identificazione e la dissezione del NLR. Il nervo è identificato nel solco tracheoesofageo vicino all'articolazione cricotiroidea dove il nervo entra nella laringe. La sonda IONM può essere utilizzata per confermare l'identificazione del nervo ricorrente. Una volta che il nervo è correttamente identificato e confermato tramite IONM il resto della ghiandola tiroidea viene sezionato dai tessuti molli circostanti mantenendo intatto il NLR lungo il suo corso.

Con la dissezione del polo inferiore, la procedura è completata.

Approccio transorale

(I) Preparazione del campo

Addormentato il paziente il collo viene posto in leggera estensione. Tre incisioni sono fatte nel solco gengivale-vestibolare: una nella linea mediana, a circa 2 cm sopra il frenulo inferiore del labro, e due lateralmente vicino all'angolo della bocca (Fig. 5). L'incisione centrale è utilizzata per prima. Si forma una tasca subplatismatica sottomentoniera per creare un tunnel verso il margine della mandibola. Viene eseguita una dissezione smussa per elevare il platisma dai muscoli infraioidei fino al giugulo. Questa dissezione smussa è facilitata mediante iniezioni di soluzione salina miscelata con epinefrina nello strato subplatismatico. Una volta creato un lembo adeguato, viene inserita la cannula dell'endoscopio (30 gradi, rivolto verso il basso). L'Insufflazione di CO₂ (8-10 L / min) viene iniziata e mantenuta tramite la porta centrale. Una simile dissezione smussa viene eseguita anche dai due siti di incisione laterale che consentono l'inserimento delle cannule dello strumento nello spazio di lavoro subplatismatico. Alcuni punti vicryl possono essere utilizzati per aiutare a ritrarre superiormente il lembo subplatismatico per creare uno spazio di lavoro più ampio.



Fig. 5: Tiroidectomia robotica transorale: Tre incisioni sono eseguite nel solco gengivale-vestibolare: una nella linea mediana (A), circa 2 cm sopra il frenulo labiale inferiore, e due incisioni più piccole (B, C) lateralmente vicino all'angolo della bocca.

(II) Fase di ancoraggio (docking)

Una volta completata la preparazione del campo, viene utilizzato il sistema robotico. Le cannule vengono inserite nei bracci robotici, iniziando dalla cannula centrale per fissare la posizione dell'endoscopio. Un dissettore Maryland e il bisturi Harmonic vengono inseriti rispettivamente nelle porte sinistra e destra.

(III) Fase alla console

La dissezione viene eseguita sul rafe per separare i muscoli infraioidei. I muscoli infraioidei sono sezionati dalla ghiandola tiroidea, esponendo il lobo(i) di interesse. Il lobo piramidale viene sezionato dalla cartilagine tiroidea e viene eseguita l'istmectomia. Una volta liberato medialmente il lobo tiroideo dalla trachea, viene affrontato il polo superiore. Un'accurata dissezione del lobo superiore viene eseguita legando un vaso alla volta. La ghiandola paratiroidea superiore è identificata e conservata. Il lobo tiroideo è retratto inferiormente per facilitare l'identificazione del NLR al suo punto di ingresso nella laringe. Una volta che il NLR è identificato e accuratamente preservato, il legamento di Berry viene sezionato. La dissezione viene quindi effettuata conservando inferiormente la ghiandola paratiroidea inferiore. Una volta che il lobo inferiore è libero dai suoi tessuti molli circostanti, l'emitiroidectomia è completa.

Vantaggi e svantaggi

L'approccio transascellare era originariamente eseguito attraverso due incisioni separate: la prima nella piega ascellare e la seconda toracica. Da allora è stato modificato con una singola incisione ascellare senza la seconda incisione sul torace. I principali vantaggi dell'approccio transascellare sono: la facilità della fase alla console, la facilità di rilevamento del NLR, la capacità di eseguire la tiroidectomia totale con svuotamenti centrali e laterali del collo per tumori avanzato e quindi anche letteratura consolidata che ne dimostra sicurezza e risultati. Inoltre, questo è l'unico approccio tra

i tre approcci descritti che non viola lo spazio tra il platisma e la fascia muscolare e che può quindi teoricamente dare un risultato in termini di deglutizione postoperatoria più favorevole rispetto agli approcci retroauricolari, transizionali ed aperti convenzionali^{13,14}. Alcuni dei principali svantaggi di questo approccio sono i possibili rischi di parestesia della parete toracica anteriore e di lesione del plesso brachiale. Tuttavia, sono stati segnalati casi di importanti emorragie e lesioni dell'esofago, ma queste complicanze possono ridursi man mano che il chirurgo acquista esperienza nell'approccio laterale alla tiroidectomia.^{3,15,16} La lesione del plesso brachiale è considerata prevenibile con il corretto posizionamento del braccio ed un supporto ben imbottito. La parestesia della toracica anteriore nell'area clavicolare, tuttavia, si verifica inevitabilmente per la lesione dei nervi sensoriali del plesso cervicale durante la creazione dello spazio di lavoro. Questi nervi sensoriali si incontrano quando il lembo subplatismico viene sollevato dalla clavicola procedendo verso lo SCM e devono essere sacrificati per creare uno spazio di lavoro sicuro. Nella maggior parte dei casi, la sensazione di parestesia è solo temporanea, ma in rari casi può essere permanente. Questa possibile complicazione dovrebbe quindi essere discussa con il paziente quando si ottiene il consenso informato.

L'approccio retroauricolare (RA) è stato descritto per la prima volta da Terris per evitare le complicanze associate all'approccio transascellare.^{15,16} Terris ha enfatizzato i vantaggi dell'approccio RA, ipotizzando che il campo di dissezione significativamente ridotto nell'approccio RA rispetto all'approccio TA sia associato a un recupero più rapido ed a un minor disagio postoperatorio.¹⁵ Riferisce anche la tecnica RA è più semplice dell'approccio TA quando si opera pazienti sovrappeso.¹⁵ Questa affermazione sembra essere supportata dalla ATA in quanto nell'ultima dichiarazione su questo tipo di chirurgia si afferma che la chirurgia tiroidea remota andrebbe eseguita su pazienti di corporatura magra, senza grasso corporeo in eccesso ad eccezione dell'approccio RA.⁸ Altri vantaggi dell'approccio RA sono il rischio ridotto di lesioni dei grandi vasi, dell'esofago o dei nervi sensoriali anteriori del torace, poiché queste strutture non si incontrano durante la creazione dello spazio di lavoro. Tuttavia, ci sono alcuni svantaggi che sono inerenti a

questo approccio: lesioni del grande auricolare e del marginalis mandibulae.^{7,15,17} Queste complicanze sono di solito temporanee e si risolvono completamente entro pochi mesi dall'intervento. Tuttavia dovrebbero essere discusse in dettaglio durante l'acquisizione del consenso informato prima dell'intervento.

L'approccio transorale è stata l'ultima tecnica introdotta per la tiroidectomia ad accesso remoto che ha riscosso interesse in tutto il mondo. Questo approccio alla tiroide è stato descritto per la prima volta da Witzel et al. nel 2008.^{18,19} Inizialmente questo approccio è stato eseguito con un endoscopio nella maggior parte dei casi riportati a livello internazionale.^{20,21} La prima serie robotica è stata pubblicata da Lee et al.¹⁸ La serie robotica transorale inizialmente comprendeva quattro pazienti che hanno avuto complicanze temporanee correlate a lesioni del nervo mentoniero. Da allora questo problema è stato superato modificando i siti di incisione per evitare lesioni ai nervi mentonieri mentre escono dal forame mentoniero dividendosi nei rami destinati al labbro. I principali vantaggi di questo approccio sono le cicatrici intraorali completamente invisibili, l'accesso e l'esposizione eccellenti ad entrambi i lobi tiroidei per la tiroidectomia totale e un minor numero di complicazione riportato rispetto ad altri approcci ad accesso remoto. La tecnica transorale offre il vantaggio unico di accedere alla ghiandola tiroide da un orifizio naturale e il suo approccio sulla linea mediana consente un'eccellente esposizione all'intera ghiandola tiroidea, rendendo questo l'approccio più sicuro per eseguire la tiroidectomia totale rispetto ad altri approcci. I principali svantaggi di questa tecnica sono la necessità di antibiotici postoperatori, possibili periodi di degenza più lunghi e l'impossibilità di eseguire dissezioni laterali del collo. Non ci sono state segnalazioni di infezioni postoperatorie dopo tiroidectomia endoscopica o robotica, transorale; tuttavia, gli antibiotici postoperatori vengono somministrati a tutti i pazienti, considerato il possibile rischio di infezione, poiché la tiroidectomia transorale non è considerata una procedura pulita a differenza della controparte aperta convenzionale. La degenza postoperatoria della tiroidectomia robotica transorale è di solito più lunga rispetto ad altri approcci ad accesso remoto. Tuttavia, questo confronto si basa su un singolo studio su quattro pazienti, e sono necessari

ulteriori studi sugli approcci transorali per definire questo aspetto. Un altro possibile svantaggio di questo approccio è l'incapacità di controllare l'emorragia massiva attraverso l'incisione intraorale in caso di lesione dei grandi vasi. Se dovesse verificarsi una tale emorragia, sarebbe necessario effettuare un'incisione anteriore sul collo per controllare l'emorragia. La più grande debolezza dell'approccio transorale è l'impossibilità di eseguire svuotamenti laterali del collo. Questa sfida potrebbe non essere mai superata a causa dei vincoli anatomici e potrebbe richiedere una combinazione di approcci durante l'esecuzione di svuotamenti del collo in pazienti con linfadenopatie laterocervicali. Gli svuotamenti laterocervicali vengono eseguite tramite approcci ad accesso remoto sempre più comunemente in tutto il mondo, salvo negli Stati Uniti. Secondo le dichiarazioni ATA, la presenza di malattia a livello laterocervicale è attualmente una controindicazione alla tiroidectomia con accesso remoto.⁸ La domanda riguardo all'approccio transorale che deve ancora essere risolta è la sua praticabilità e sicurezza nei pazienti obesi.

In Italia

In base ad una review del 2017 sono stati pubblicati in Europa diciotto studi dal 2011 al 2017 sulla chirurgia robotica transascellare. Otto sono stati pubblicati riguardanti interventi fatti in Francia, quattro in Italia, due in Germania, due in Romania, uno in Grecia, uno nel Regno Unito.²² Un ulteriore studio italiano è stato pubblicato da Materazzi e Miccoli nel 2018.²³

In Italia sono stati pubblicati lavori da diversi autori sulla chirurgia robotica transascellare della tiroide, in particolare da Ciabatti et al nel 2012 (Ospedale San Donato, Arezzo), Piccoli et al nel 2015 (Ospedale Civile di Baggiovara, Modena) ed infine da Materazzi et al. nel 2014 e Fregoli et al nel 2017 e Miccoli et al nel 2018 (Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana).²³⁻²⁷ Piccoli e Materazzi con Miccoli hanno riportato le casistiche più grandi.

In Europa in base a questa review è stato trattato negli studi inclusi un numero complessivo di 1108 pazienti. L'età è stata riportata in 11 studi, con un'età media di $43,6 \pm 5,7$ anni. Allo stesso modo,

l'IMC è stato segnalato in nove studi, con un valore medio di $25,3 \pm 6,9$ kg / m². Solo sette studi hanno riportato la dimensione media del tumore, con un valore medio di $2,7 \pm 0,4$ cm. Nel 44,4% degli studi, è stata scelta la posizione di Koppersmith, mentre nel 22,2% è stata selezionata la posizione di Chung, con lunghezza dell'incisione cutanea dell'ascella di $5,8 \pm 1,5$ cm.

In solo due studi su 18 è stato riportato l'uso del monitoraggio dei nervi. Considerando le caratteristiche della tecnica chirurgica, il tempo chirurgico totale medio è stato di $166,8 \pm 36,6$ min, suddiviso in tre fasi consecutive, la preparazione del campo (tempo medio $50,7 \pm 21,8$ min), fase di docking (tempo medio $16,0 \pm 11,9$ min) e fase alla console (tempo medio $102,87 \pm 38,8$ min). In 14 pazienti su 1108 (1,3%) è stata eseguita la conversione in chirurgia open ed in sei pazienti (0,5%) è stata eseguita una revisione chirurgica. Considerando le complicanze, solo il 50% degli studi ha incluso dati sulle complicanze acute. In particolare, la più frequente è stata l'ipocalcemia, che si è verificata in 32 casi (2,9%). Tra le altre complicanze acute, l'ematoma si è verificato in 10 pazienti (0,9%). La paralisi del NLR si è verificata in 29 pazienti (2,6%) ed in questi casi è stata definitiva nel 13,8% dei casi e transitoria nell'86,2%. Solo nove studi hanno riportato il tempo di dimissione, con una media di $2,4 \pm 1,2$ giorni dopo l'intervento chirurgico.²²

Indipendentemente dall'approccio scelto, la riuscita della tiroidectomia robotica dipende in larga misura dall'attenta selezione del paziente e dalle capacità del chirurgo. Il candidato ideale non deve essere obeso e deve avere un tumore di piccole dimensioni contenuto all'interno della ghiandola tiroide. Il paziente dovrebbe avere una buona mobilità del collo e delle braccia senza anamnesi precedente di trattamenti chirurgici o radioterapici del collo.

Rigorosi criteri di selezione ed un'approfondita valutazione preoperatoria sono particolarmente importanti per i chirurghi inesperti nella tiroidectomia robotica. L'acquisizione di un consenso informato dettagliato è essenziale quando si eseguono tecniche all'avanguardia: i pazienti devono essere informati che la tiroidectomia robotica è attualmente considerata un uso off-label del sistema chirurgico da Vinci negli Stati Uniti.⁹

Soprattutto, i pazienti dovrebbero anche essere informati delle ulteriori possibili complicanze associate alle procedure robotiche e all'eventuale necessità di convertire la procedura in chirurgia open se non è possibile procedere con l'approccio robotico. Le principali critiche alla tiroidectomia robotica sono i costi aggiuntivi, i tempi operativi più lunghi e una lunga curva di apprendimento.^{28,29} Cabot et al. hanno riferito che i costi associati all'approccio robot transascellare sono superiori ai costi della tiroidectomia convenzionale aperta (\$ 13.670 rispetto a \$ 9.028) e che questa significativa differenza di costo era principalmente dovuta ai costi elevati di ammortamento delle attrezzature e ai tempi operativi più lunghi per le procedure robotiche.²⁹ Gli autori hanno stabilito che, affinché la procedura robotizzata raggiunga un costo equivalente rispetto all'approccio convenzionale, dovrebbe essere il doppio più veloce in termini di tempi chirurgici.²⁹ È riportata in letteratura una lunga curva di apprendimento, dai 40 ai 45 casi, per la tiroidectomia robotica transascellare.^{2,30} Questo dimostra la difficoltà che esiste nell'apprendimento della procedura anche per quei chirurghi che hanno esperienza nella chirurgia convenzionale della tiroide aperta. È comunque riportata una diminuzione dei tempi chirurgici e dei tassi di complicanze dopo i primi 40-45 casi, un numero che può essere difficile da ottenere in un periodo relativamente breve per un chirurgo. Nonostante gli svantaggi associati alle procedure robotiche, ci sono diversi vantaggi nell'uso del sistema robotico per la tiroidectomia. Oltre ai risultati estetici superiori, l'integrazione del sistema robotico offre un ingrandimento di 10 volte e l'eliminazione del tremore, che può migliorare la sicurezza e la precisione della procedura. L'identificazione e la conservazione dei NLR e delle ghiandole paratiroidi sono molto più facili da ottenere con l'aiuto del sistema robotico.³¹ Il sottogruppo della popolazione che soddisfa i criteri di selezione può avere un vantaggio dai benefici del sistema robotico in caso di tiroidectomia e queste procedure dovrebbero essere eseguite solo da chirurghi robotici esperti affinché i pazienti possano realmente sperimentare tali benefici riducendo al minimo il rischio di possibili complicanze.

Il numero di casi trattati con robot e con accessi remoti continua comunque ad aumentare in tutto il mondo ed i pazienti sono sempre maggiormente interessati dall'integrazione dei sistemi robotici nelle

procedure chirurgiche. Poiché le nuove generazioni di pazienti sono sempre più esperte dal punto di vista tecnologico, vorranno essere informate di tutte le opzioni di trattamento disponibili e partecipare attivamente nel processo decisionale. Con i progressi della tecnologia robotica, l'elenco dei vantaggi della chirurgia robotica probabilmente continuerà a crescere. In futuro sarà probabilmente inoltre possibile eseguire interventi chirurgici della testa e del collo sempre più complessi e con maggiore precisione e sicurezza grazie allo sviluppo di strumenti robotici più sofisticati. In aggiunta, l'introduzione di un sistema robotico a singola porta d'accesso, già anticipato, verosimilmente cambierà il panorama degli approcci alla tiroide.

BIBLIOGRAFIA

1. Huscher C. Endoscopic right thyroid lobectomy. *Surg Endosc* 1997;11:877.
2. Kandil EH, Noureldine SI, Yao L et al. Robotic transaxillary thyroidectomy: an examination of the first one hundred cases. *J Am Coll Surg* 2012;214:558-64.
3. Koppersmith RB, Holsinger FC. Robotic thyroid surgery: an initial experience with North American patients. *The Laryngoscope* 2011;121:521-6.
4. Warning Letter to Intuitive Surgical, Inc. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration. Issued July 16, 2013. at <https://www.fda.gov/ICECI/EnforcementActions/WarningLetters/ucm363260.htm>.)
5. Hinson AM, Kandil E, O'Brien S et al. Trends in robotic thyroid surgery in the United States from 2009 through 2013. *Thyroid* 2015;25:919-26.
6. Kim MJ, Nam K-H, Lee SG et al. Yonsei experience of 5000 gasless transaxillary robotic thyroidectomies. *World J Surg* 2018;42:393-401.
7. Sung ES, Ji YB, Song CM et al. Robotic thyroidectomy: comparison of a postauricular facelift approach with a gasless unilateral axillary approach. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 2016;154:997-1004.
8. Berber E, Bernet V, Fahey III TJ et al. American Thyroid Association statement on remote-access thyroid surgery. *Thyroid* 2016;26:331-7.

*ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE*

9. Holsinger FC, Chung WY. Robotic thyroidectomy. *Otolaryngol Clin North Am* 2014;47:373-8.
10. Kang S-W, Lee SC, Lee SH et al. Robotic thyroid surgery using a gasless, transaxillary approach and the da Vinci S system: the operative outcomes of 338 consecutive patients. *Surgery* 2009;146:1048-55.
11. Lee J, Chung WY. Robotic surgery for thyroid disease. *European thyroid journal* 2013;2:93-101.
12. Tae K, Song CM, Ji YB et al. Comparison of surgical completeness between robotic total thyroidectomy versus open thyroidectomy. *The Laryngoscope* 2014;124:1042-7.
13. Lee J, Chung WY. Robotic thyroidectomy and neck dissection: past, present, and future. *The Cancer Journal* 2013;19:151-61.
14. Son SK, Kim JH, Bae JS et al. Surgical safety and oncologic effectiveness in robotic versus conventional open thyroidectomy in thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:3022-32.
15. Terris DJ, Singer MC, Seybt MW. Robotic facelift thyroidectomy: II. Clinical feasibility and safety. *The Laryngoscope* 2011;121:1636-41.
16. Terris DJ, Singer MC, Seybt MW. Robotic facelift thyroidectomy: patient selection and technical considerations. *Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques* 2011;21:237-42.
17. Byeon HK, Kim DH, Chang JW et al. Comprehensive application of robotic retroauricular thyroidectomy: the evolution of robotic thyroidectomy. *The Laryngoscope* 2016;126:1952-7.
18. Lee HY, You JY, Woo SU et al. Transoral periosteal thyroidectomy: cadaver to human. *Surg Endosc* 2015;29:898-904.
19. Witzel K, Von Rahden B, Kaminski C et al. Transoral access for endoscopic thyroid resection. *Surg Endosc* 2008;22:1871-5.
20. Wilhelm T, Metzger A. Endoscopic minimally invasive thyroidectomy (eMIT): a prospective proof-of-concept study in humans. *World J Surg* 2011;35:543-51.
21. Anuwong A. Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach: a series of the first 60 human cases. *World J Surg* 2016;40:491-7.
22. Piccoli M, Mullineris B, Santi D et al. Advances in robotic transaxillary thyroidectomy in Europe. *Current surgery reports* 2017;5:17.
23. Materazzi G, Fregoli L, Papini P et al. Robot-assisted transaxillary thyroidectomy (RATT): a series appraisal of more than 250 cases from Europe. *World J Surg* 2018;42:1018-23.
24. Ciabatti PG, Burali G, D'ascanio L. Single-incision robot-assisted transaxillary surgery for early-stage papillary thyroid cancer. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2012;121:811-5.

25. Materazzi G, Fregoli L, Manzini G et al. Cosmetic result and overall satisfaction after minimally invasive video-assisted thyroidectomy (MIVAT) versus robot-assisted transaxillary thyroidectomy (RATT): a prospective randomized study. *World J Surg* 2014;38:1282-8.
26. Spinoglio G, Piccoli M, Mullineris B, Gozzo D, Smerieri N, Nigro C. Transaxillary thyroidectomy and parathyroidectomy. *Robotic surgery: current applications and new trends*: Springer; 2015.
27. Fregoli L, Materazzi G, Miccoli M et al. Postoperative pain evaluation after robotic transaxillary thyroidectomy versus conventional thyroidectomy: a prospective study. *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques* 2017;27:146-50.
28. Rabinovics N, Aidan P. Robotic transaxillary thyroid surgery. *Gland surgery* 2015;4:397.
29. Cabot JC, Lee CR, Brunaud L et al. Robotic and endoscopic transaxillary thyroidectomies may be cost prohibitive when compared to standard cervical thyroidectomy: a cost analysis. *Surgery* 2012;152:1016-24.
30. Lee J, Yun JH, Nam KH et al. The learning curve for robotic thyroidectomy: a multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2011;18:226-32.
31. Ban EJ, Yoo JY, Kim WW et al. Surgical complications after robotic thyroidectomy for thyroid carcinoma: a single center experience with 3,000 patients. *Surg Endosc* 2014;28:2555-63.

*ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE*

QUANDO LO SVUOTAMENTO DEL COLLO

A. Sambito¹, C. Viti¹, D. Tassone²

1. UOC Orl ASL Viterbo

2. UOC Orl Azienda Ospedaliera San-Giovanni - Addolorata, Roma

Introduzione

La metastatizzazione per via linfatica nei carcinomi della tiroide risulta elevata sia nelle forme differenziate che in quelle indifferenziate. Il trattamento dei linfonodi, invece, va sicuramente differenziato soprattutto in rapporto alla diversa prognosi. Prima variabile è rappresentata dalla differenziazione del tumore, carcinomi differenziati (capillifero e follicolare) versus carcinomi indifferenziati (midollare ed anaplastico), nei primi è largamente condiviso come il coinvolgimento linfonodale non incida sulla sopravvivenza. Seconda variabile è rappresentata da N clinico. Va distinto se si parla di linfadectomia in pazienti con coinvolgimento linfonodale da paziente che presentano clinicamente assenza di linfonodi metastatici. Terza variabile va distinto il trattamento del comparto centrale da quello laterale. Su questi tre punti illustreremo le attuali tendenze.

Cenni di anatomia del sistema linfatico

Il sistema di drenaggio linfatico della ghiandola tiroide in primis si rivolge al VI livello omolaterale; il polo superiore, i margini laterali e l'istmo drenano anche ai livelli II (linfonodi cervicali profondi giugulari superiori) e III (linfonodi cervicali profondi giugulari medi) di Robbins, omolaterali; il polo inferiore dal livello VI drena nei livelli IV (sovraclavari) e VII (mediastinici) di Robbins. Il comparto cervicale centrale corrisponde al VI livello del collo, definito dal *Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection*¹. Il VI livello è delimitato superiormente dall'osso ioide, lateralmente dalle arterie carotidi comuni, anteriormente dalla fascia cervicale media e dal piano dei muscoli pre-tiroidei, posteriormente dalla fascia cervicale profonda applicata ai muscoli prevertebrali, il limite inferiore è rappresentato dall'incisura giugulare del manubrio sternale (Fig.). Va tuttavia notato che nel *Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer* della American Thyroid Association (ATA)² il limite inferiore del comparto centrale venga collocato oltre l'incisura giugulare, risultando definite sul versante destro dall'arteria anonima e sulla sinistra dal piano assiale corrispondente al punto in cui l'arteria incrocia la trachea. Questa scelta è motivata dalla considerazione che il drenaggio linfatico della tiroide si estende senza soluzione di continuità nella porzione di mediastino antero-superiore accessibile dal collo (indicata come livello VII). Le strutture anatomiche contenute nel compartimento centrale sono: laringe e ipofaringe, trachea ed esofago cervicale, tiroide e paratiroide e porzione cervicale del timo, nervi laringei superiori ed inferiori, arterie tiroidee superiori ed inferiori e -quando presenti- arteria ima, vene tiroidee superiori, inferiori e medie, tessuto fibroconnettivo e linfonodi.

I linfonodi più comunemente coinvolti nella patologia oncologica tiroidea sono quelli prelaringei (linfonodi delfici), pretracheali, paratracheali destri e sinistri. Appare importante notare la topografia

dei linfonodi paratrachali che è diversa nei due lati, per il differente decorso del nervo ricorrente e per la posizione più ventrale della carotide comune destra rispetto alla sinistra. Pertanto mentre a sinistra il tessuto cellulolinfatico è anteriore al nervo ricorrente, a destra i linfonodi si collocano sia al davanti che posteriormente al nervo e talvolta si estendono anche dietro la carotide comune (Fig. 2). I tumori del polo superiore dei lobi tiroidei possono occasionalmente metastatizzare in linfonodi paralarinofaringei, situati lungo il decorso dell'arteria tiroidea superiore. La diffusione linfatica avviene secondo un pathway abbastanza tipico. Inizialmente interessa solo il comparto centrale ipsilaterale; successivamente vengono coinvolti il comparto centrale contro laterale e il comparto laterocervicale ipsilaterale; infine e generalmente solo in caso di malattia avanzata, compaiono metastasi anche nei comparti laterocervicale contro laterale e mediastinico.

A questo modello di diffusione, prevedibile e sequenziale, fa eccezione un sensibile numero di casi di skip metastasis (10-20%), nelle quali il comparto laterocervicale rappresenta la prima e spesso unica sede di interessamento metastatico. Ciò è giustificato dal fatto che la diffusione linfatica è generalmente correlata alla sede del tumore: i tumori dell'istmo e dei due terzi inferiori dei lobi tiroidei diffondono primariamente nei linfonodi del comparto centrale, mentre quelli del terzo superiore tendono a metastatizzare nel comparto laterocervicale omolaterale.

È ormai dimostrato come la rimozione di linfonodi coinvolti al momento del trattamento chirurgico iniziale riduca il rischio di recidiva loco-regionale, quindi si presume che anche la rimozione di metastasi linfonodali infracliniche possa portare agli stessi benefici. In realtà attualmente c'è unanime consenso sul fatto che la dissezione profilattica dei linfonodi dei comparti laterali del collo sia inutile, non comportando vantaggi in termini di prognosi (Fig. 1); al contrario è dibattuto il ruolo di una linfadenectomia profilattica del comparto cervicale centrale.

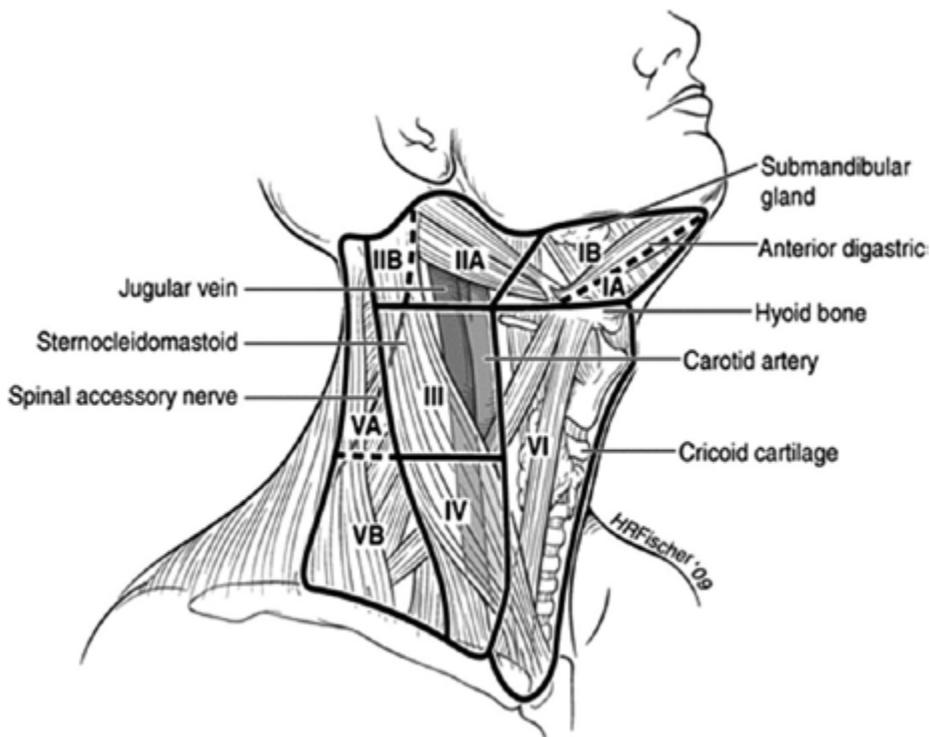


Fig. 1: Lymph node compartments separated into levels and sublevels. Level VI contains the thyroid gland, and the adjacent nodes bordered superiorly by the hyoid bone, inferiorly by the innominate (brachiocephalic) artery, and laterally on each side by the carotid sheaths. The level II, III, and IV nodes are arrayed along the jugular veins on each side, bordered anteromedially by level VI and laterally by the posterior border of the sternocleidomastoid muscle. The level III nodes are bounded superiorly by the level of the hyoid bone and inferiorly by the cricoid cartilage; levels II and IV are above and below level III, respectively. The level I node compartment includes the submental and submandibular nodes, above the hyoid bone, and anterior to the posterior edge of the submandibular gland. Finally, the level V nodes are in the posterior triangle, lateral to the lateral edge of the sternocleidomastoid muscle. Levels I, II, and V can be further subdivided as noted in the figure. The inferior extent of level VI is defined as the suprasternal notch. Many authors also include the pretracheal and paratracheal superior mediastinal lymph nodes above the level of the innominate artery (sometimes referred to as level VII) in central neck dissection.

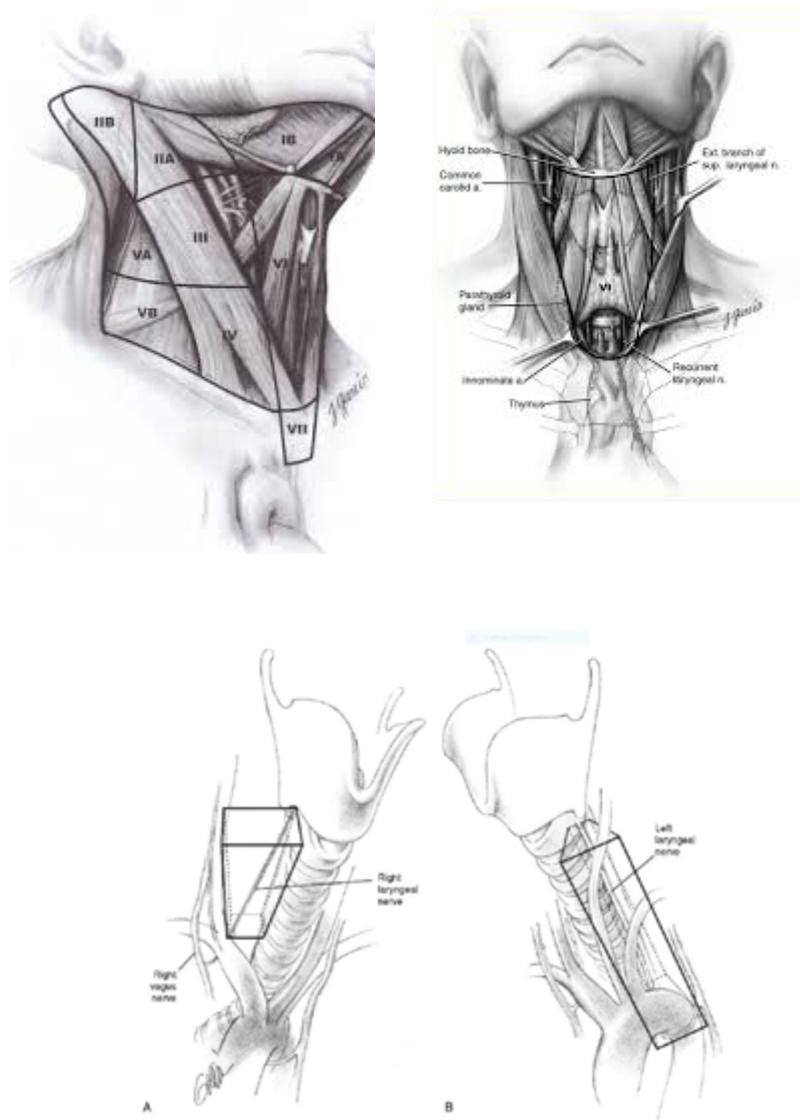


Fig. 2

Incidenza delle metastasi linfatiche

L'incidenza delle metastasi linfatiche va distinta nei carcinomi differenziati rispetto ai non differenziati.

Nei tumori differenziati della tiroide clinicamente clinicamente N0 (cN0) la letteratura riporta un tasso di metastasi nei linfonodi del comparto centrale tra il 21% e l'82%³ con un valore medio comunemente accettato del 50%. Il rischio non sembra inferiore nei piccoli tumori (< o uguali a 1cm), nei quali sono stati rilevati tassi di metastasi del 25-30%.

Incidenza di metastasi nei carcinomi midollari: le metastasi linfonodali nei carcinomi midollari sono presenti nel 50% dei casi e possono essere il primo elemento rivelatore di malattia. Va distinto ovviamente il comparto centrale da quello latero-cervicale. E' correlata con la dimensione del T e con la sua localizzazione. Metastasi linfonodali del comparto centrale presentano una incidenza dell'81%; l'81% nei linfonodi del II livello omolaterale ed il 44% nel II livello controlaterale⁴.

Incidenza anaplastico. Dati sull'incidenza delle metastasi linfonodali nel carcinoma anaplastico sono esigui. In un recente lavoro pubblicato su *Cancer Epidemiology*, su 219 pazienti il 56% presentava metastasi linfonodali al momento della diagnosi⁵.

Fattori prognostici nella metastatizzazione linfonodale

Elemento fondamentale è ribadire che l'interessamento linfonodale nei tumori differenziati della tiroide non sembra associato ad un aumentato rischio di mortalità e ad una riduzione della sopravvivenza bensì ad un aumentato rischio di ricaduta, tuttavia nel tnm 2015 tra i fattori prognostici per la sopravvivenza negli addizionali troviamo classe di N sede di metastasi, contraddizione che ancora oggi non permette una univocità nel trattamento.

Classicamente i fattori prognostici vengono suddivisi in 3 gruppi:

a. Legati al tumore

Il carcinoma papillifero, Dimensione del tumore cT3-cT4, estensione extratiroidea del T, invasione vascolare, tireoglobulina elevata al momento della diagnosi, la multifocalità;

b. Legati al paziente (età rischio di recidiva e morte aumenta dopo i 45 anni, sesso);

c. Legati al trattamento;

Per i carcinomi differenziati elemento prognostico è rappresentato dall'età dal sesso, gli uomini presentano maggior rischio di metastasi linfonodali, l'età, pz minori di 45 anni presentano un maggior rischio di metastatizzazione linfonodale, dimensione del tumore, maggiore di 5 mm, la multifocalità, l'estensione extratiroidea (Tab. 1).

Pazienti con positività al compartimento centrale omolaterale presenterebbero dal 10-20% di probabilità di metastasi al compartimento centrale contro laterale, e dal 37 al 54% di probabilità di N+ al compartimento laterale.

Va ricordata anche la sede del tumore, ricordando la rete linfatica un tumore del terzo superiore dei lobi tiroidei con facilità presenta skin metastasis latero-cervicali (livello-II-III). Il polo inferiore dal VI livello drena al IV ed al VII livello.

Situazione diversa per i carcinomi indifferenziati. Va distinto anche in questo caso il midollare dall'anaplastico. Per quanto riguarda il carcinoma midollare ricordiamo che il 75 % si presenta come forma sporadica, il 25% eredo-familiare, più frequente nei bambini ed adolescenti. La forma ereditaria include MEN2A, MEN2B e forma familiare. In tutte queste forme ereditarie fattore prognostico per la metastatizzazione linfatica sembra essere l'età del paziente e la mutazione del proto-oncogene RET sul cromosoma 10q11.2 (American Thyroid Associations guidelines on MTC).

Fattore prognostico nei carcinomi midollari, in tutte le forme, sembra rappresentato da elevati livelli di calcitonina e nei pazienti in follow-up dall'aumento di CEA (antigene carcino-embriionario) come

indicatore di progressione di malattia⁴. Essendo un tumore la cui metastatizzazione avviene anche per via ematica, la progressione linfatica acquisisce un ruolo non primario in rapporto alla prognosi. Discorso a parte merita il carcinoma anaplastico dove emerge che partendo dall'aggressività del T risulta superfluo qualsiasi disquisizione sui fattori prognostici sulla metastatizzazione di N.

Trattamento del collo nei carcinomi indifferenziati della tiroide

Nel carcinoma midollare della tiroide, N1a impone uno svuotamento del comparto centrale bilaterale, N1b è scontato uno svuotamento latero-cervicale (II-V) e del comparto centrale. Se l'imaging pre-operatorio è positivo solo nel collo omolaterale si può considerare di operare il collo contro laterale se i livelli di CT sono > 200pg/mL (Wells 2015). In assenza di metastasi linfonodali del collo (cN0) e a distanza è indicato la chirurgia su T (tiroidectomia totale) e su N del comparto centrale bilaterale^{4,6}. Discorso a parte merita il carcinoma anaplastico. Nei casi operabili va sempre programmato uno svuotamento del comparto centrale e latero-cervicale⁶.

Trattamento del collo N+ nei tumori differenziati

Diverso è il ruolo di N nei carcinomi differenziati.

N1a.

La presenza di linfonodi del comparto centrale, accertata sulla base delle indagini preoperatorie e/o della valutazione intraoperatoria, rappresenta una indicazione assoluta alla esecuzione di una dissezione del comparto centrale terapeutica. In questi casi la dissezione dovrebbe essere bilaterale.

Il coinvolgimento dei linfonodi del comparto centrale spesso è chiaramente evidente. Non mancano però i casi in cui il reperto ecografico e la valutazione intraoperatoria lasciano incerti. Ciò si verifica soprattutto quando un coesistente processo tiroiditico

cronico induce una iperplasia reattiva dei linfonodi peritiroidei. In situazioni del genere sono proponibili le seguenti alternative:

- eseguire comunque una CND (sarà poi l'esame istologico a stabilire se si è trattato di una CND terapeutica);
- effettuare un adeguato sampling dei linfonodi sospetti o una CND monolaterale, e basare le decisioni sul risultato di un esame istologico estemporaneo sul materiale asportato (proseguendo eventualmente con una CND bilaterale terapeutica)

Va ricordato comunque che tanto l'imaging preoperatoria quanto la valutazione intraoperatoria da parte del chirurgo si sono dimostrate poco affidabili:

- l'ecografia è altamente sensibile e specifica nella valutazione del comparto laterale del collo, ma sull'identificazione delle metastasi nel comparto centrale le viene riconosciuta una sensibilità del 38-66% (con una specificità dell'80-92%)⁷;
- la valutazione intraoperatoria ha dimostrato una sensibilità e una specificità pari rispettivamente al 49-59% e al 67-83%⁸.

N1b.

Richiede uno svuotamento del comparto laterale, II-V ma includendo anche il VI livello (una delle poche indicazioni nette allo svuotamento del comparto centrale)¹⁶.

Trattamento del collo N0 nei tumori differenziati

In realtà parleremo del carcinoma papillifero, essendo il follicolare rilevabile soltanto all'esame istologico definitivo.

Controversie sulla CND profilattica.

Chi propone una pCND nei Carcinomi papilliferi della tiroide cN0 porta a sostegno della propria posizione la spiccata tendenza alla precoce metastatizzazione linfonodale nel comparto centrale del collo; Pertanto anche nei casi di N infraclinico, è vero che non incide

sulla sopravvivenza ma è stato descritto che incide sulle ricadute, pertanto l'esecuzione sistematica di una pCND dovrebbe eliminare o quanto meno ridurre il rischio di recidiva in questa sede. Inoltre questa procedura consente una più accurata stadiazione della malattia, opportuna per le decisioni terapeutiche successive. Infine viene fatto rilevare che rinunciando la pCND per non aumentare il rischio di complicazioni, in caso di recidiva si espone il paziente ad un re intervento difficile e potenzialmente più pericoloso; in ogni caso la morbilità può essere contenuta eseguendo un pCND monolaterale. Al contrario, coloro che sono contrari alla pCND sostengono che non c'è alcuna evidenza che mostri una riduzione delle recidive locali o benefici aggiuntivi in termini di sopravvivenza, perché evidentemente la rilevanza clinica di eventuali micro metastasi è minima o addirittura nulla. Può essere invece molto rilevante per la qualità di vita del paziente l'incremento della morbilità permanente, soprattutto paratiroidea, inevitabilmente legato alla procedura^{9,10,11}.

Posizione delle società scientifiche

Attualmente le linee guida di riferimento nel trattamento del DTC sono quelle pubblicate *Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statement of six italian societies* a maggio 2018 su *Journal of Endocrinological Investigation*, basate fondamentalmente sulle linee guida dell' American thyroid Association (ATA) nel 2015¹².

Queste ultime presentano dei significativi cambiamenti rispetto alla precedente edizione (2009) (13) e sono improntate ad un approccio globalmente più conservativo, che mira a minimizzare "the potential harm from overtreatment" in una maggioranza di pazienti "at low risk for disease / specific mortality and morbidity". Per quanto riguarda la pCND, affermano che essa "can be considered" in presenza di tumori avanzati (T3 o T4), di metastasi clinicamente evidenti nel comparto laterale

(cN1b), o a scopo di stadiazione o di pianificazione del trattamento. L'atteggiamento è notevolmente diverso rispetto alle linee guida del 2009, dove si affermava che la pCND "should be considered" in caso di tiroidectomia per PTC.

Si può affermare che in generale la posizione delle principali Società scientifiche italiane¹⁴ ed internazionali in materia di pCND è in accordo con la filosofia dell'ATA, discostandosi solo per alcuni dettagli^{14,15}. Nel trattamento del carcinoma differenziato della tiroide nessuna linea guida impone una pCND (ne mono ne bilaterale), per qualunque stadio di malattia.

Anche nel recente *Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statement of six italian societies* si concorda sul fatto che solamente nei casi più a rischio (per dimensione, multifocalità, estensione extratiroidea, sottotipo istologico del tumore, sesso o età del paziente) si possa "consigliare" l'esecuzione di una linfadenectomia profilattica del comparto centrale omolaterale al tumore¹⁶.

Tra i benefici ricordiamo:

- Riduzione del rischio di recidive e ricorrente di malattia con un aumento di morbilità in un eventuale revisione chirurgica.
- Migliore stadiazione per una eventuale terapia con radioiodio e per una migliore stratificazione del rischio (*)
- Maggiore accuratezza nel follow-up nel monitoraggio tireoglobulinico.

La pCND dovrebbe essere comunque eseguita (solo) da chirurghi che abbiano la necessaria esperienza e padronanza della tecnica, considerate le capacità degli stessi e i benefici/rischi legati alla procedura^{17,18}.

In definitiva, l'analisi degli orientamenti che emergono dalla letteratura più recente fa rilevare una generale tendenza verso un approccio più conservativo ed individualizzato, in questo come in quasi tutti gli aspetti del trattamento del cancro della tiroide^{19,20}.

Raccomandazioni

Nonostante il carcinoma papillifero della tiroide sia uno dei tumori più facilmente curabili, con tassi di sopravvivenza 10 anni generalmente maggiore del 90%, la malattia al momento della diagnosi può essere avanzata e le recidive, per lo più nei linfonodi regionale sono relativamente frequenti. Quelle nel comparto centrale hanno una particolare rilevanza clinica, perché non sono facili da diagnosticare, e possono richiedere re interventi impegnativi e gravati da un rischio di complicazioni elevato.

La probabilità di incorrere in una recidiva è chiaramente condizionata dallo stadio della malattia, ma bisogna ammettere che anche l'appropriatezza del trattamento chirurgico iniziale gioca un ruolo non secondario. Da queste considerazioni derivano le seguenti raccomandazioni.

1. Un accurato studio preoperatorio è indispensabile per una corretta definizione dell'estensione loco-regionale della malattia e per la pianificazione di un intervento chirurgico adeguato; il percorso terapeutico di ogni singolo paziente dovrà poi essere discusso e definito nell'ambito del gruppo multidisciplinare. Dal momento che recidive dei DTC sono per lo più delle recidive nei linfonodi regionali, la completa rimozione dei linfonodi metastatici al momento del trattamento chirurgico iniziale è il principale strumento per ottenere una guarigione definitiva. Una precisa stadiazione preoperatoria della malattia è quindi essenziale. Essa si basa in primo luogo -e spesso unicamente- sull'ecografia ad alta risoluzione. La qualità dell'esame è operatore-dipendente; pertanto richiede ecografisti con specifica esperienza nel settore della patologia endocrina del collo. In presenza di reperti anomali il sospetto va possibilmente confermato da un ago-aspirato eco guidato, associando alla valutazione citologica il dosaggio della tireoglobulina sull'eluato. L'ecografia ha il limite di una bassa sensibilità

nella valutazione del comparto centrale del collo e non vede lo spazio dietro lo sterno. In caso di malattia avanzata va pertanto considerata l'opportunità di indagini aggiuntive, soprattutto per valutare lo stato dei linfonodi mediastinici e riconoscere un eventuale infiltrazione delle strutture viscerali del collo. A questo scopo la TC è generalmente considerata più performante della RMN; l'esecuzione dell'esame con mezzo di contrasto può essere utile per definire meglio le linfadenopatie dalle strutture dalle strutture vescolari adiacenti e non presenta reali controindicazioni, dal momento che il carico di iodio è eliminato in 4-8 settimane nella maggioranza dei pazienti¹².

2. L'esecuzione di una CND è mandatoria in caso di adenopatie metastatiche nel comparto centrale o in sede latero-cervicale. Nei casi cN0 un pCND permette una maggiore radicalità locale e una più precisa stadiazione della malattia; comporta tuttavia un incremento del rischio di complicanze, a fronte di una evidenza (per ora) limitata di riduzione del rischio di recidiva. Per questo motivo non ne viene raccomandata l'applicazione sistematica, ritenendo che debba essere riservata a centri con elevata esperienza o a casi selezionati, dando la preferenza alla pCND monolaterale. Vi è unanime accordo sul fatto che l'evidenza clinica di malattia nei linfonodi regionali impone una dissezione linfonodale terapeutica nel comparto interessato (centrale e/o latero-cervicale). Viceversa è dibattuta l'indicazione alla pCND, soprattutto per la preoccupazione di indurre una morbilità aggiuntiva in situazioni dalla prognosi globalmente molto favorevole. L'unica situazione in cui l'indicazione a una pCND è largamente condivisa è rappresentata dal paziente con metastasi apparentemente confinate nei linfonodi del comparto laterale, per l'elevata probabilità che sia coinvolto il comparto centrale. In molti centri dove si esegue di principio una pCND la dissezione viene limitata all'emicomparto centrale omolaterale al tumore. La CND monolaterale non risulta associata a un significativo

incremento dell'ipoparatiroidismo permanente ^{22,23} ; puo quindi rappresentare un ragionevole compromesso fra le contrastanti esigenze di minimizzare il rischio di complicazioni, e di garantire radicalità locale e accurata stadiazione. Va sottolineato che oggi questi aspetti hanno una rilevanza maggiore che nel recente passato considerando che le indicazioni al trattamento complementare con I131 son diventate più selettive e si sono complessivamente ridotte.

3. La CND va eseguita con la massima accuratezza e completezza secondo criteri anatomochirurgici ben precisi, in modo da minimizzare il rischio di recidiva nella stessa sede; vanno proscritte asportazioni di singole linfadenopatie isolate.
4. Il trattamento chirurgico delle neoplasie tiroidee deve essere effettuato in centri con adeguata casistica e da chirurghi con adeguata esperienza. Le situazioni piu complesse (in particolare: i tumori in stadio avanzato, quelli che richiedono una dissezione terapeutica del comparto centrale e/o latero-cervicale, i reinterventi per malattia residua o recidiva) vanno indirizzati a centri di riferimento, dove il paziente potrà trovare la necessaria esperienza chirurgica e competenze multidisciplinari.
5. Ogni centro che tratta chirurgicamente delle neoplasie tiroidee deve verificare la qualità dei propri risultati. Per i casi sottoposti a tiroidectomia totale e CND gli indicatori di qualità sono due: la morbilità permanente conseguente alla procedura (in particolare: il tasso di paralisi ricorrentiali e di ipoparatiroidismo) e il numero medio di linfonodi asportati.

Prendendo come riferimento i dati riportati nella meta-analisi di Zhao, che si basa su 22 studi pubblicati fra il 2006 e il 2016 per un totale di 2381 casi sottoposti a tiroidectomia totale +pCND, il tasso complessivo di ipoparatiroidismo permanente risulta pari al 3.7%

(range : 0-19,4), mentre il tasso complessivo di paralisi permanente del NLR è 1,4% (range: 0-5,9%)²⁴.

Idealmente, quindi, un centro di riferimento dovrebbe avere un tasso di ipoparatiroidismo permanente <_ 4% e un tasso di paralisi ricorrenziali permanenti <- 2%.

Considerando però 1) l'ampia variabilità dei risultati riportati e il fatto che provengono tutti da Centri qualificati, 2) le possibili maggiori difficoltà delle CND terapeutiche, riteniamo che la qualità di un centro di riferimento possa essere messa in discussione se il tasso di complicazioni permanenti a carico della funzione paratiroidea e ricorrenziale va oltre il doppio di queste percentuali.

Per quanto riguarda il numero medio dei linfonodi asportati, si può fare riferimento ai dati riportati da Sitges-Serra e Coll.: 5-8 linfonodi nelle dissezioni profilattiche, 10-12 nelle terapeutiche⁹. Il sistematico riscontro nel pezzo operatorio di un numero di linfonodi inferiore deve far ritenere inadeguata la tecnica utilizzata (o, in alternativa, poco accurato l'esame istologico).

Abbreviazioni

- **CND (Central Neck Dissection):** dissezione del comparto cervicale centrale.
- **DTC (Differential Thyroid Crcinoma):** carcinoma differenziato della tiroide.
- **pCND (Prophylactic Central Neck Dissection):** dissezione profilattica del comparto cervicale centrale
- **NLR:** nervo laringeo ricorrente
- **PTC (Papillary Thyroid Carcinoma):** carcinoma capillifero della tiroide.

**ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE**

| | |
|----------------------------------|--|
| ATA low risk | <p>Papillary thyroid cancer (with all of the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> • No local or distant metastases; • All macroscopic tumor has been resected • No tumor invasion of loco-regional tissues or structures • The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) • If ¹³¹I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan • No vascular invasion • <u>Clinical N0 or ≤5 pathologic N1 micrometastases (<0.2 cm in largest dimension)</u> * <p>Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer *</p> <p>Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion *</p> <p>Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known) *</p> |
| ATA intermediate risk | <p>Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues</p> <p>RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan</p> <p>Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)</p> <p>Papillary thyroid cancer with vascular invasion</p> <p><u>Clinical N1 or >5 pathologic N1 with all involved lymph nodes <3cm in largest dimension</u> *</p> <p>Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known) *</p> |
| ATA high risk | <p>Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE)</p> <p>Incomplete tumor resection</p> <p>Distant metastases</p> <p><u>Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases</u></p> <p><u>Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥3cm in largest dimension</u> *</p> <p>Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion) *</p> |

Tab. 1 - ATA 2009 Risk Stratification System with Proposed Modifications.

* Proposed modifications, not present in the original 2009 initial risk stratification system.
See sections [B19]–[B23] and Recommendation 48B.

BIBLIOGRAFIA

1. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, et al. Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008; 134:536-8;
2. Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1153-8;
3. McLeod DSA, Sawka AM, Cooper DS. Thyroid cancer 1. Controversies in primary treatment of low-risk papillary thyroid cancer. *Lancet* 2013; 381:1046-57;
4. Jin LX, Moley JF. Surgery for lymph node metastases of medullary thyroid carcinoma: A review. *Cancer*. 2016; 122(3): 358-66;
5. [Hvilsom GB](#), [Londero SC](#), [Hahn CH](#), [Schytte S](#), [Pedersen HB](#), [Christiansen P](#), [Kiss K](#), [Larsen SR](#), [Jespersen ML](#), [Lelkaitis G](#), [Godballe C](#). Anaplastic thyroid carcinoma in Denmark 1996-2012: A national prospective study of 219 patients. *Cancer Epidemiology*. 2018; 53: 65-71.
6. Associazione Italiana di Oncologia medica (AIOM). Linee guida. Tumori della tiroide, ed. 2017. <https://www.aiom.it>;
7. Khokhar MT, Day KM, Sangal RB, et al. Preoperative High-Resolution Ultrasound for the Assessment of Malignant Central Compartment Lymph Nodes in Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid* 2015; 25:1351-4;
8. Scherl S, Mehra S, Clain J, et al. The effect of surgeon experience on the detection of metastatic lymph nodes in the central compartment and the pathologic features of clinically unapparent metastatic lymph nodes: what are we missing when we don't perform a prophylactic dissection of central compartment lymph nodes in papillary thyroid cancer? *Thyroid*. 2014; 24:1282-8;
9. Sitges-Serra A, Lorente L, Mateu G, Sancho JJ. Central neck dissection: a step forward in the treatment of papillary thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2015; 173:R199-206;
10. Glover AR, Gundara JS, Norlén O, Lee JC, Sidhu S. The pros and cons of prophylactic central neck dissection in papillary thyroid carcinoma. *Gland Surg* 2013; 2:196-205;

11. Shaha AR, Silver CE, Angelos P, et al. The central compartment - Center of controversy, confusion, and concern in management of differentiated thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43:1981-4;

12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26:1-133;

13. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19:1167-214;

14. Dralle H, Musholt TJ, Schabram J, et al. German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg* 2013; 398:347-75;

15. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma 2017. <https://www.nccn.org>;

16. F. Pacini · F. Basolo · R. Bellantone · G. Boni · M. A. Cannizzaro · M. De Palma · C. Durante · R. Elisei · G. Fadda · A. Frasoldati · L. Fugazzola · R. Guglielmi · C. P. Lombardi · P. Miccoli · E. Papini · G. Pellegriti · Pezzullo · A. Pontecorvi · M. Salvatori · E. Seregini · P. Vitti. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *Journal of Endocrinological Investigation.* Marzo 2018

17. Sancho JJ, Lennard TWJ, Paunovic I, Triponez F, Sitges-Serra A. Prophylactic central neck dissection in papillary thyroid cancer: a consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2014; 399:155-63;

18. Agrawal N, Evasovich MR, Kandil E, et al. Indications and extent of central neck dissection for papillary thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *Head Neck.* 2017; 39:1269-79;

19. Kovatch KJ, Hoban CW, Shuman AG. Thyroid cancer surgery guidelines in an era of de-escalation. *Eur J Surg Oncol.* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejso.2017.03.005>;

20. Nabhan F, Ringel MD. Thyroid nodules and cancer management guidelines: comparisons and controversies. *Endocr Relat Cancer* 2017; 24:R13-R26

21.

22. Giordano D, Valcavi R, Thompson GB, et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid* 2012; 22:911-7;
23. Yoo HS, Shin MC, Ji YB, Song CM, Lee SH, Tae K. Optimal extent of prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma: Comparison of unilateral versus bilateral central neck dissection. *Asian J Surg* 2017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.asjsur.2017.03.002>
24. Zhao WJ, Luo H, Zhou YM, Dai WY, Zhu JQ. Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: An updated meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2017; 43:1989-2000;

*ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE*

IL TRATTAMENTO RADIANTE DEL CARCINOMA TIROIDEO

A. Tofani¹, A. Festa¹, A. Di Paolo², U. De Paula³

1. Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea, Roma

2. Scuola di Specializzazione in Medicina Nucleare, La Sapienza - Università di Roma

3. Radioterapia Oncologica, Complesso Ospedaliero San Giovanni - Addolorata, Roma

Introduzione

Il carcinoma tiroideo è una malattia eterogenea che presenta un ampio *range* di variabilità prognostica legata alla diversa capacità di captare lo Iodio-131 ($I-131$), il radiofarmaco utilizzato per la terapia radiometabolica (TRM). Da tumori ben differenziati e radiosensibili con sopravvivenze quasi sovrapponibili a quelle della popolazione sana da un lato, si passa progressivamente alle forme più indifferenziate, i carcinomi anaplastici, resistenti alle terapie specifiche, che evolvono rapidamente con una prognosi assai sfavorevole e una progressione mediana spesso inferiore a tre mesi. Fortunatamente, le forme ben differenziate sono di gran lunga le più frequenti, con il 90% dei carcinomi papillari rispetto all'istotipo anaplastico, che è assai raro e rappresenta solo 1% di tutti i carcinomi tiroidei. I differenti istotipi del carcinoma tiroideo rappresentano un *continuum* patologico caratterizzato dal passaggio progressivo dalle forme ben differenziate a quelle indifferenziate, con il contestuale peggioramento prognostico correlato principalmente alla capacità più o meno elevata di captare il radiofarmaco. Il passaggio dalle forme differenziate a quelle più indifferenziate è altresì contraddistinto

da una progressiva maggiore tendenza alla captazione del fluorodesossiglucosio e, quindi, dalla positività alla 18F-FDG PET/CT. Laddove non vi è una adeguata captazione del radioiodio subentra la Radioterapia a Fasci esterni (EBRT) che, se pure con un ruolo terapeutico alternativo più limitato, trova un'indicazione specifica in particolari contesti clinici. Il ruolo della EBRT è infatti controverso nei tumori ben differenziati, ha un ruolo limitato nelle forme midollari e un ruolo definito in quelle anaplastiche (Fig. 1).

Il *continuum* del carcinoma tiroideo

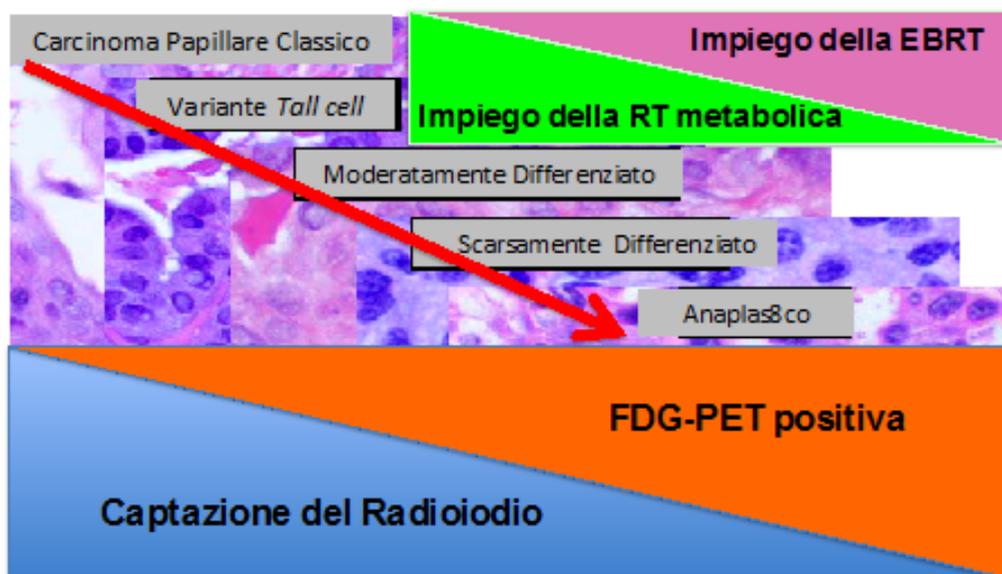


Fig. 1

Definizioni e razionale della terapia radiometabolica

Per terapia radiometabolica (TRM) si intende la somministrazione sistemica di ioduro di sodio ($^{131}\text{I-Na}$) allo scopo di ottenere una selettiva irradiazione dei residui tiroidei sani che permangono in sede dopo l'intervento chirurgico di tiroidectomia (**scopo ABLATIVO**).

Tale trattamento consente di facilitare il successivo *follow up* e la diagnosi di recidiva di malattia (l'ablazione del residuo tiroideo, infatti, rende più attendibili sia il significato diagnostico delle successive scintigrafie total-body, sia il dosaggio della tireoglobulina) nonché permettere, con la scintigrafia total body post-terapia, una precoce stadiazione sistemica, evidenziando eventuali foci metastatici non altrimenti diagnosticati.

La TRM consente anche di distruggere foci di malattia residua sospetti, ma non individuati clinicamente (**scopo ADIUVANTE**), al fine di aumentare l'intervallo libero da malattia soprattutto nei pazienti ad alto rischio di recidiva oppure trattare la malattia che persiste dopo la chirurgia in pazienti ad alto rischio, in modo da incrementare la sopravvivenza specifica e l'intervallo libero da malattia.

In altri casi infine la TRM consente di trattare pazienti inoperabili per la presenza di importanti comorbidità (**scopo TERAPEUTICO**)¹.

Il **razionale dell'uso dello I-131** nel trattamento del tumore differenziato della tiroide (DTC) è legato al fatto che le cellule tumorali tiroidee, fino a quando mantengono un certo grado di differenziazione, incorporano come le cellule tiroidee normali lo iodio, necessario per la sintesi degli ormoni tiroidei; il trasporto dello iodio all'interno della cellula tiroidea avviene attraverso il *symporter* sodio-iodio (NIS), espresso, anche se in minor misura, dalle cellule del DTC, le quali sono pertanto suscettibili al danno iodio-indotto.²

La via di somministrazione dello I-131 (nelle forma di ¹³¹I-Na), è principalmente quella orale o secondariamente quella endovena.

Indicazioni

L'opportunità o meno di sottoporre un paziente con diagnosi di DCT alla terapia TRM e la scelta dello specifico dosaggio di ¹³¹I (da 1.11 GBq a 7.4 GBq) è in funzione dello stadio di malattia e dello specifico rischio di ogni paziente.

La stadiazione stabilita in base al TNM e all'età costituisce la base per la valutazione post-chirurgica del paziente.

**ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE**

Tuttavia, per la specifica stratificazione postoperatoria del rischio di persistenza e/o recidiva di malattia di ciascun paziente, vanno contemplati ulteriori parametri quali: le dimensioni del tumore primario, il numero e le dimensioni delle eventuali metastasi linfonodali loco-regionali o delle eventuali altre metastasi a distanza, la specifica variante istologica tumorale (varianti non aggressive come la classica e la follicolare, oppure varianti considerate più aggressive, quali la variante solida, tall cell, la hobnail), la presenza o meno di invasione vascolare, l'estensione del coinvolgimento tissutale extratiroideo. Altri fattori, la cui utilità va ancora dimostrata in via definitiva, sono il valore della tireoglobulina e degli anticorpi antitireoglobulina, nonché l'ecografia del collo ottenuti in fase post-operatoria e pre-terapia radiometabolica¹.

In base all'insieme di tutti i parametri suddetti, le Linee Guida dell'American Thyroid Association¹ del 2015 classificano i pazienti in basso, medio o alto rischio, secondo i criteri riportati nella seguente tabella:

| | |
|----------------------------------|---|
| ATA low risk | <p>Papillary thyroid cancer (with all of the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> • No local or distant metastases; • All macroscopic tumor has been resected • No tumor invasion of loco-regional tissues or structures • The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) • If ¹³¹I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan • No vascular invasion • <u>Clinical N0 or ≤5 pathologic N1 micrometastases (<0.2cm in largest dimension)*</u> <p>Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer* Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion* Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)*</p> |
| ATA intermediate risk | <p>Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) Papillary thyroid cancer with vascular invasion <u>Clinical N1 or >5 pathologic N1 with all involved lymph nodes <3cm in largest dimension*</u> Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i>^{V600E} mutated (if known)*</p> |
| ATA high risk | <p>Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE) Incomplete tumor resection Distant metastases <u>Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases</u> <u>Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥3cm in largest dimension*</u> Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)*</p> |

Le principali Linee Guida Europee e Americane¹⁻⁴ sono concordi nel considerare non adeguata la TRM per i pazienti classificati come a basso rischio, con carcinoma differenziato della tiroide di dimensioni inferiori ai 4 cm o con microcarcinoma uni o multifocale, in assenza di ulteriori caratteristiche di allarme. In questi pazienti, infatti, sembrerebbe che la probabilità di recidiva e/o di persistenza di malattia, così come la mortalità malattia-specifica siano molto basse. Rispetto alla sorveglianza attiva, la TRM non sembra aumentare né la sopravvivenza globale, né la sopravvivenza specifica di malattia, né la sopravvivenza libera di malattia e sebbene siano ancora necessarie ulteriori conferme scientifiche, sembra che l'esecuzione della TRM non incida neppure sul rischio di recidiva. A fronte di queste evidenze, tuttavia, è necessario sottolineare che l'orientamento di alcune associazioni, come l'europea (EANM), è piuttosto prudentiale e restio ad abbandonare, prima delle definitive conferme scientifiche, una prassi convalidata da tempo e sufficientemente sicura, quale la TRM anche nei pazienti a basso rischio.⁵

C'è generale accordo, invece, nel considerare la terapia radio metabolica indicata per le categorie di pazienti a rischio intermedio e alto, con leggere differenze nei dosaggi nelle diverse Linee Guida internazionali^{1,5}.

Procedura d'esecuzione

La TRM va effettuata almeno 40 giorni dopo l'intervento chirurgico.

Poiché le cellule del DCT mantengono l'espressione del NIS, ma in maniera ridotta rispetto alle cellule normali, è necessario far salire i livelli di TSH (almeno al di sopra di 30 microU/L) in modo da rendere le cellule tiroidee residue più "avide" di iodio ed incrementare di conseguenza l'uptake del radiofarmaco. Ciò può essere ottenuto tramite due approcci: 1) sospendendo la terapia con levotiroxina per almeno tre settimane prima della terapia (qualora l'ipotiroidismo

venisse mal tollerato dai pazienti, si può somministrare triiodotironina (T3) fino a 14 giorni prima della terapia); 2) somministrando due fiale di TSH-ricombinante (rh-TSH) ad un dosaggio di 0.9 mg i.m./die nei due giorni precedenti alla terapia.

Il dibattito scientifico circa la corretta indicazione all'uso del primo o del secondo approccio è ancora vivo e diversi sono gli studi scientifici in corso volti a studiare l'efficacia dell'rh-TSH nelle diverse categorie di rischio, anche in virtù della sua maggiore tollerabilità in termini di qualità di vita del paziente rispetto all'ipotiroidismo indotto. Va sottolineato come l'uso dell'rh-TSH sia comunque da considerare in tutti i pazienti che presentino delle comorbidità tali per cui l'ipotiroidismo costituisca un pericolo per la stabilità clinica^{5,6}. Altro presidio utilizzato allo scopo di incrementare l'uptake di iodio nelle cellule tiroidee residue/metastatiche è quello di indicare al paziente una dieta ipiodica nei 7-15 giorni precedenti alla terapia.⁷ La dose deve essere somministrata a digiuno, previo prelievo ematico e profilo ormonale tiroideo, nonché previa premedicazione atta ad evitare alcune delle complicanze precoci (vedi sezione "Complicanze della terapia con radioiodio").

Costituiscono materia di esclusione per la somministrazione: in maniera assoluta, gravidanza e allattamento; in maniera relativa, un valore di TSH non adeguatamente incrementato (> 30 microU/L). Per la somministrazione dello ¹³¹I a scopo ablativo, adiuvante o terapeutico, è necessario il ricovero in una struttura ospedaliera adeguata, in cui sia consentito un accurato controllo dell'esposizione e della contaminazione, siano predisposti sistemi di smaltimento controllato dei rifiuti biologici ad elevata concentrazione radioattiva e dalla quale il paziente venga dimesso quando i livelli di attività ritenuta siano quelli imposti dai limiti di legge.

L'ospedalizzazione, inoltre, è imprescindibile in quanto il paziente che deve essere sottoposto a trattamento terapeutico con I-131 necessita di assistenza specialistica in grado di gestire i problemi di base (ipotiroidismo, l'eventuale ipoparatiroidismo, accertamento dello stato ematologico ed esclusione dello stato gravidico),

i problemi preventivi (opportuna terapia precauzionale) e le eventuali complicanze precoci (vedi: “Complicanze della terapia con radioiodio”)

Una volta somministrata la dose di $^{131}\text{I-Na}$, le indicazioni da dare al paziente sono quelle di mantenere buona idratazione (almeno 2 L di acqua/die), eventualmente di facilitare lo svuotamento intestinale (sede di accumulo della radioattività) tramite la somministrazione di lassativi e di rispettare le norme di radioprotezione¹.

Gestione del paziente post-TRM

La dimissione dal reparto ospedaliero dopo la somministrazione di $^{131}\text{I-Na}$ può avvenire allorquando il livello della dose equivalente si riduca ad un valore soglia valutato dall'Esperto Qualificato della Struttura. Dopo circa una settimana dalla somministrazione della dose di ^{131}I , è opportuno effettuare una scintigrafia whole body, sfruttando la radioattività già presente nell'organismo allo scopo di mettere in evidenza eventuali metastasi non note e verificare il livello di uptake di iodio nel residuo parenchimale e nelle metastasi già note¹.

Terapia con radioiodio nelle metastasi iodocaptanti

In caso di evidenza di recidiva/persistenza di malattia il TRM può essere ripetuto per più cicli opportunamente intervallati nel tempo. In caso di metastasi ossee resistenti a TRM nonostante una buona captazione del radioiodio, si può discutere di un trattamento combinato con $^{131}\text{I-Na}$, radioterapia e chirurgia. Non esistono precise indicazioni circa la massima dose cumulativa somministrabile: dosi massime cumulative 22.200-25.900 MBq (600-700 mCi) negli adulti sono sicuramente ampiamente al di sotto di livelli di rischio. Per ulteriori somministrazioni occorre discutere attentamente il bilancio rischi/benefici.

Complicanze della terapia con radioiodio

La TRM è un trattamento solitamente ben tollerato, tuttavia esistono dei possibili effetti avversi che si possono verificare a breve o a lungo termine. Schematicamente riportiamo le principali complicanze nella tabella sottostante:

| Complicanze precoci | Complicanze tardive |
|---------------------------------|--|
| 1. Edema e dolore locoregionale | 1. Xerostomia |
| 2. Tiroidite post-irradiativa | 2. Depressione midollare |
| 3. Scialoadenite transitoria | 3. Fibrosi polmonare e polmonite |
| 4. Disturbi gastrointestinali | 4. Deficit transitori dell'asse gonadico |
| 5. Edema delle metastasi | |
| 6. Sindrome tireotossica | |

Molte delle complicanze precoci possono essere adeguatamente prevenute dalla somministrazione a scopo precauzionale di:

- a. corticosteroidi e/o FANS
- b. anti-emetici
- c. propulsori del flusso salivare (sostanze acidule, per es. limone)
- d. idratazione adeguata

Dolore ed edema transitorio a livello della regione anteriore del collo e in regione laterocervicale si possono avere dopo 48 h dalla somministrazione di radioiodio; tali sintomi vengono prevenuti tramite l'uso FANS e/o corticosteroidi sia prima della somministrazione dello $^{131}\text{I-Na}$, sia in fase post-terapia.

Alte dosi di $^{131}\text{I-Na}$ possono comportare l'insorgenza di una tiroidite post-irradiativa, che generalmente si osserva in circa il 20% di pazienti con grossi residui captanti in media 4 giorni dopo la somministrazione di $^{131}\text{I-Na}$. È caratterizzata da dolore, rossore e gonfiore a livello del collo, disfagia e raramente transitori sintomi d'iperfunzione tiroidea. La terapia preventiva con corticosteroidi e/o FANS riduce drasticamente i sintomi soggettivi più eclatanti.

La scialoadenite transitoria si osserva in circa il 10% di pazienti, più frequentemente nei casi di somministrazione di alte dosi di $^{131}\text{I-Na}$ e/o in pazienti con piccoli residui poco captanti. È dovuta alla ritenzione dello iodio radioattivo a livello delle ghiandole salivari e di solito si manifesta 24-72 ore dopo la somministrazione del radiofarmaco, con dolore e gonfiore in regione parotidea e sottomandibolare; a volte i pazienti lamentano anche secchezza delle mucose orali e sapore metallico in bocca. Raramente si prolunga dando xerostomia a distanza di tempo (in meno dell'1% dei pazienti). La terapia preventiva con corticosteroidi e/o FANS associati a propulsori del flusso salivare riducono l'incidenza sia della scialoadenite transitoria, sia della complicanza tardiva.

Una percentuale di pazienti (10-60%) sviluppano dei sintomi gastrointestinali radio-indotti, caratterizzati da nausea, vomito e alterazioni del gusto. Tali sintomi insorgono in genere a partire da otto ore dopo la somministrazione di $^{131}\text{I-Na}$ e possono durare fino a due/tre giorni post-TRM; generalmente sono transitori e di scarsa entità e sono solitamente prevenuti in maniera efficace tramite la somministrazione di anti-emetici e/o anti-acidi.

L'edema delle metastasi intensamente iodocaptanti, soprattutto se estese, è evenienza abbastanza frequente. La terapia con corticosteroidi e/o FANS è efficace nel controllo dei sintomi. L'edema da metastasi cerebrali iodocaptanti è un evento di tale gravità clinica che prima di decidere per una terapia con $^{131}\text{I-Na}$ deve essere sempre discussa un'eventuale resezione neurochirurgica, eventualmente associata ad una radioterapia esterna.

La sindrome tireotossica è evenienza rara. Si può avere in pazienti con grandi masse iodocaptanti che dismettano improvvisamente in circolo un eccesso di ormoni tiroidei. La somministrazione di betabloccanti, corticosteroidi e farmaci tireostatici è in genere risolutiva.

Circa un mese dopo la TRM, può svilupparsi una depressione del midollo osseo, che generalmente è di modesta entità e reversibile; una depressione permanente del midollo emopoietico, invece, è rara e rilevante solo per dosi cumulative e ravvicinate (3-6 mesi)

di ^{131}I -Na che superino i 37 GBq (1 Ci) come ad esempio in caso di estese metastasi scheletriche.

La fibrosi polmonare e la polmonite, descritte quali potenziali complicanze in pazienti con estese metastasi polmonari iodocaptanti. Sono stati descritti fenomeni transitori di deficit dell'asse gonadico sia negli uomini che nelle donne trattate con ^{131}I -Na. Tali fenomeni dovuti anche all'alterato stato tiroideo sono comunque transitori e privi di effetti. Non vi è alcun motivo che controindichi la procreazione sia in uomini che in donne precedentemente sottoposti a terapia con radioiodio: a scopo precauzionale si consiglia di astenersi dalla gravidanza per i 6/12 mesi successivi.

Per quanto riguarda il potenziale rischio di indurre l'insorgenza di ulteriori tumori primitivi, non sono presenti nella letteratura scientifica dati conclusivi; l'opportunità di eseguire la TRM va, pertanto, decisa in base alla specifica valutazione del rapporto rischio/beneficio.⁸

LA RADIOTERAPIA A FASCI ESTERNI (EBRT)

Per la maggior parte dei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato la chirurgia e la radioterapia metabolica con ^{131}I è efficace nel controllo loco-regionale della malattia.

Nella pratica clinica la EBRT è comunemente utilizzata in un determinato sub-set di pazienti affetti da carcinomi tiroidei differenziati con malattia localmente avanzata in cui la chirurgia e la radioterapia metabolica risulterebbero meno attive.

L'intento della EBRT può essere elettivo nelle forme localmente avanzate, adjuvante nel caso di presunti residui post-chirurgici o palliativo nella malattia metastatica. In genere il ruolo della EBRT nei carcinomi differenziati è ancora oggi argomento controverso a causa dell'assenza di studi prospettici randomizzati e della estrema eterogeneità di studi retrospettivi che evidenziano risultati per lo più contrastanti. La Endocrine Surgery Committee dell'American Head and Neck Society (AHNS), sulla base della letteratura corrente, ha stilato alcune raccomandazioni sull'impiego della EBRT per il

controllo loco-regionale del carcinoma tiroideo differenziato,⁹ che sono qui di seguito sintetizzate.

1 - La EBRT è raccomandata nei pazienti con voluminoso residuo tumorale o malattia locoregionale non resecabile chirurgicamente ad eccezione dei pazienti con età inferiore ai 45 anni e residuo tumorale limitato captante iodio.

Esistono al riguardo diversi studi retrospettivi, come quello del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center,¹⁰ del Princess Margaret Cancer Centre¹¹ e del MD Anderson¹² che dimostrano il vantaggio a lungo termine in termini di controllo locale e sopravvivenza con la radioterapia conformazionale (3-DCRT) e ad intensità modulata (IMRT) in pazienti con voluminoso residuo tumorale o malattia non resecabile.

2 - La EBRT non ha indicazione adiuvante dopo completa resezione della malattia e non può essere utilizzata in sostituzione del radioiodio.

3 - Dopo una resezione chirurgica completa la EBRT può essere presa in considerazione in pazienti selezionati con età superiore a 45 anni con forte sospetto di residuo microscopico non captante iodio.

Questo scenario può presentarsi nei pazienti con malattia estesa extratiroidea o pazienti sottoposti e re-intervento per persistenza o recidiva precoce di malattia. In letteratura vi sono diversi studi che supportano l'impiego della EBRT in questo gruppo selezionato di pazienti.^{13,14}

4 - L'interessamento dei soli linfonodi latero-cervicali non è di per sé un'indicazione all'impiego della EBRT.

Dopo resezione chirurgica completa i pazienti con metastasi linfonodali regionali hanno un rischio elevato di residui microscopici. Comunque in questi casi la radioterapia metabolica è in grado di sterilizzare i microfoci metastatici eventualmente presenti^{15,16}.

La EBRT invece può trovare qualche indicazione in casi selezionati di metastasi linfonodali con massiva estensione extracapsulare. Per le eventuali recidive linfonodali può essere assai vantaggiosa una chirurgia di salvataggio.

Volumi e dosi di radioterapia ed effetti collaterali dell'EBRT.

Il modello di disseminazione linfatica dei tumori tiroidei differisce sostanzialmente da quello degli altri tumori del distretto cervico-facciale. La prima stazione interessata a livello VI, successivamente segue l'interessamento dei livelli III, IV e II. Normalmente non viene interessato il I livello linfonodale o le stazioni retrofaringee che possono essere interessate invece nel caso di recidive.

Le dosi di radiazioni terapeutiche generalmente raccomandate sono simili a quelle indicate negli altri carcinomi del distretto della testa e collo. Sono generalmente raccomandati: 70 Gy sulla malattia macroscopica, 66 Gy sui margini chirurgici (R1), 60 Gy sui volumi ad alto rischio di residuo microscopico (letto tumorale, spazio tracheo-esofageo e VI livello linfonodale) e 54 Gy sulle aree a basso rischio di residuo microscopico (livelli linfonodali II-V e VII).

È raccomandato altresì l'impiego di tecniche moderne di radioterapia come IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) e IGRT (Image Guided Radiation Therapy) per meglio diversificare i diversi livelli di dose necessari e salvaguardare i tessuti sani circostanti¹⁰.

Gli effetti collaterali della EBRT a livello delle regioni del collo comprendono la più comune tossicità acuta e le più rare tossicità croniche. Alle dosi convenzionali tra gli effetti acuti sono menzionate le mucositi di grado 3 in circa il 20% dei casi, le dermatiti di grado 3 in meno del 12% dei casi e la disfagia di grado 3 nel 17% dei casi. Le tossicità croniche includono le fibrosi del collo, le più rare ($\leq 2\%$) stenosi esofagee o tracheali.

BIBLIOGRAFIA

1. Haugen BR et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26:1–133, 2015.
2. Spitzweg et al. The Sodium Iodide Symporter and Its Potential Role in Cancer Therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 86, 3327-35, 2001.
3. Tuttle M et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth edition. Springer International Publishing, New York, New York, 2017.
4. Luster M et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Molec Imaging* 35:1941–1959, 2008.
5. [LusterMetal](#). European Perspective on 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: Proceedings of an Interactive International Symposium, *Thyroid* 29(1):7-26, 2019.
6. Molinaro E et al. Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity ¹³¹I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 98:2693–2700, 2013.
7. Sawka AM et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Thyroid* 20:1129–1138, 2010.
8. Liou M.J. et al., Therapeutic Outcome of Second Primary Malignancies in Patients with Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Int. J. Endocrinol.*, 9570171, 2016.
9. Kiess AP et al. External-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer locoregional control_A statement of the American Head and Neck Society. *Head & Neck*, 493-498, April, 2016.
10. Terezakis SA et al. Role of EBRT in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience *IJROBP*, 73:795.801, 2009.
11. Brierley JD et al. EBRT for thyroid malignancy. In *Surgery of the thyroid and parathyroid glands*. Philadelphia PA : Elsevier, 2013
12. Schwartz DL et al. Postoperative EBRT for differentiated thyroid cancer; outcomes and morbidity with conformal treatment *IJROBP*, 74: 1083-1091, 2009.
13. Keum KC et al. The role of post-operative EBRT in the management of patients with papillary thyroid cancer invading the trachea *IJROBP*, 64:474-480, 2006

*ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE*

14. Farahati J et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant EBRT in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 77:172-180, 1996.
15. Tuttle RM et al. A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and EBRT in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. *Cancer Control* 18:89-95, 2011.
16. Tuttle RM et al. Radioactive iodine administered for thyroid remnant ablation following recombinant human thyroid stimulating hormone preparation also has an important adjuvant therapy function. *Thyroid* 20: 257-263, 2010.
17. Kupferman ME et al. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:857-860, 2004.

IL RUOLO DELLA CHEMIOTERAPIA

M. Minelli, M. Lalle

UOC Oncologia

Azienda Ospedaliera S. Giovanni - Addolorata, Roma

Il carcinoma della tiroide rappresenta la più frequente neoplasia maligna del sistema endocrino, con una incidenza che può variare considerevolmente per età, area geografica e sesso. Negli USA, costituisce il 3.1 % dei nuovi casi di tumore maligno, con una frequenza maggiore nel sesso femminile rispetto a quello maschile, e lo 0.3 % di tutte le morti per cancro negli USA.

Il picco di incidenza è compreso nella fascia di età 45-54 anni, con una probabilità di sopravvivenza a 5 anni del 98.1 %¹.

I principali tipi istologici di carcinoma della tiroide sono il differenziato, di cui sono più frequenti le forme papillari ed in misura minore le follicolari e quelle a cellule di Hurtle, quello midollare e l'anaplastico. Il management diagnostico-terapeutico varia in relazione ai tipi istologici, avendo questi caratteristiche biologiche differenti tra

loro, con prognosi e risposte alle terapie mediche molto diverse. Negli stadi iniziali dei carcinomi differenziati la chirurgia, eventualmente integrata dalla terapia con radioiodio in relazione al rischio di ripresa di malattia, rappresenta la modalità di trattamento di elezione. Nella malattia in ripresa locoregionale, la chirurgia e la terapia con radioiodio trovano ancora la loro indicazione, con impiego della radioterapia quando la resezione chirurgica completa non è possibile, o quando l'uptake del radioiodio in sede di lesione non è significativo. Nella malattia in fase metastatica alla prima diagnosi, la tiroidectomia totale successivamente seguita dalla terapia radiometabolica costituisce la terapia di scelta; in caso di pregressa tiroidectomia, la terapia con radioiodio viene impiegata in presenza di lesioni iodio-sensibili. La radioterapia viene riservata per le sedi ripetitive cerebrali ed ossee, e per singole lesioni con uptake di radioiodio non significativo²⁻⁴.

L'impiego della terapia sistemica medica viene attualmente riservato a pazienti con malattia non resecabile, non responsiva alla terapia con radioiodio. I risultati registrati in uno studio randomizzato di fase III con impiego di lenvatinib, un inibitore delle tirosin-chinasi in grado di interagire con diversi siti recettoriali quali VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4, PDGFR alfa, c-Kit, e RET, hanno dimostrato un netto vantaggio in favore di lenvatinib rispetto al placebo in termini di sopravvivenza libera da progressione (18.3 mesi vs 3.6 mesi) [5], e condotto alla sua registrazione in Italia per l'impiego in tale condizione.

Prima degli inibitori delle tirosin-chinasi, per diverse decadi la chemioterapia è stata considerata la unica terapia sistemica con intento palliativo nei casi di carcinoma differenziato metastatico resistente alla terapia con radioiodio. Nella review della letteratura effettuata da Albero⁶, che includeva uno studio randomizzato, tredici studi di fase II e due serie retrospettive, la doxorubicina in monochemioterapia è risultata essere il farmaco di riferimento,

in quanto la polichemioterapia non ha dimostrato di essere superiore alla doxorubicina impiegata singolarmente. Nelle forme differenziate, il clinical benefit, inteso come l'insieme di risposta completa, risposta parziale e stabilità di malattia, ottenuto con la chemioterapia, sia a singolo farmaco che in regime di combinazione, è stato del 64.34 %, con un tasso di risposta completa del 3.1 %, ottenuto con i regimi di combinazione, e con un tasso di risposta parziale del 23.25 %. Tuttavia, negli studi considerati in tale review, i dati relativi alla sopravvivenza sono molto limitati, e lo stesso autore invita ad una valutazione cauta della chemioterapia in termini di capacità di prolungamento della sopravvivenza in tale contesto [6]. Nei carcinomi differenziati con malattia localmente avanzata non resecabile ovvero nella fase metastatica, non responsiva alla terapia radiometabolica con iodio, in progressione dopo trattamento con inibitori delle tirosinchinasi, ove non risulti possibile la partecipazione a trial clinici, la chemioterapia può essere impiegata in pazienti in buone condizioni generali, sebbene una più definita valutazione di efficacia in tale condizione nonché della corretta sequenza delle varie terapie necessiti di studi appositamente disegnati, non essendo disponibili studi di fase III a tale riguardo.

Nel carcinoma midollare, una neoplasia appartenente al gruppo dei tumori neuroendocrini che può essere sporadica o all'interno di sindrome neoplastiche ereditarie (MEN2A, MEN2B), la chirurgia trova il suo impiego elettivo nella malattia in fase iniziale ed in quella locoregionale resecabile.

Nella sua fase avanzata di malattia il carcinoma midollare può avere un andamento indolente, anche in assenza di trattamento⁷⁻⁹. La espressione del recettore per la somatostatina SSTR-2¹⁰, comune a molti tumori neuroendocrini, la cui azione biologica comprende la inibizione della secrezione di alcuni neuropeptidi, della proliferazione cellulare, e della angiogenesi, e la possibilità di valutarne la espressione in vivo e la estensione di malattia mediante

l'imaging di medicina nucleare, hanno indotto a studiare l'impiego della terapia con analoghi della somatostatina, così come avvenuto per altri tumori neuroendocrini. Sebbene la terapia con analoghi della somatostatina sia risultata utile nel controllare alcuni sintomi quali la diarrea, che può essere associata al carcinoma midollare della tiroide, e di ridurre temporaneamente i valori della calcitonina secreta dal carcinoma midollare della tiroide, tale trattamento non è risultato in grado di ridurre il volume tumorale o di impattare sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide in fase metastatica¹¹⁻¹⁴. I limitati dati relativi alla terapia radiometabolica con analoghi della somatostatina non consentono di definirne il suo possibile ruolo in tale patologia¹⁵⁻¹⁶.

Essendo una malattia non responsiva alla terapia con radioiodio, l'impiego della terapia sistemica viene attualmente riservato a pazienti con malattia aggressiva e sintomatica, non resecabile, localmente avanzata o metastatica, in rapida progressione.

I trial clinici di fase III, con impiego di vandetanib, un inibitore delle tirosin-chinasi in grado di interagire con diversi siti recettoriali quali VEGFR, EGFR, e RET, risultato superiore al placebo in termini di sopravvivenza libera da progressione (30.5 mesi vs 19.3 mesi)¹⁷, e di Cabozantinib, un altro inibitore di tirosin-chinasi, in grado di interagire anche nei confronti di MET, anch'esso superiore rispetto al placebo in termini di sopravvivenza libera da progressione (11.2 mesi vs 4.0 mesi)¹⁸, hanno permesso la loro registrazione in Italia per l'impiego in questa specifica condizione.

Data la rarità di questi tumori, i dati disponibili riguardo l'impiego della chemioterapia nei confronti del carcinoma midollare della tiroide in fase metastatica derivano da alcuni studi di fase II specifici per i tumori midollari¹⁹⁻²¹ ovvero per diversi istotipi di tumori della tiroide²²⁻²³, da alcune serie di casi²⁴⁻²⁶, da case report²⁷⁻²⁹, oppure rientrano in serie riferite a tumori neuroendocrini di varia tipo³⁰⁻³² o a vari istotipi di tumori della tiroide³³⁻³⁴. I farmaci antiblastici ed i regimi di chemioterapia dotati di attività nei confronti del carcinoma midollare della tiroide sono riportati nella tabella 1.

| Farmaci/regimi [Autore] | N. pazienti | CR | PR | SD | Clinical benefit (CR+PR+SD) |
|--|-------------------|------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------|
| Doxorubicina [33] | 9 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| Doxorubicina [22] | 4 | 0 | 1 | 3 | 4 |
| Doxorubicina e cisplatino [22] | 6 | 0 | 2 | 4 | 6 |
| Doxorubicina [19] | 14 | 1 | 1 | 5 | 7 |
| Cisplatino [19] | 14 | 14 | 2 | 4 | 7 |
| Doxorubicina, cisplatino e vindesina [23] | 10 | 0 | 1 | 5 | 6 |
| Totale | 57 (100 %) | 2 (3.5 %) | 8 (14 %) | 22 (38.6 %) | 32 (56.1 %) |
| 5-fluorouracile e dacarbazina [27] | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| [24] | 5 | 0 | 3 | 1 | 4 |
| [25] | 4 | 0 | 3 | 0 | 3 |
| Streptozotocina e doxorubicina [31] | 5 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 5-fluorouracile e dacarbazina alternato con 5-fluorouracile e streptozotocina [20] | 20 | 0 | 3 | 11 | 14 |
| 5-fluorouracile e dacarbazina alternato con doxorubicina e streptozotocina [21] | 20 | 0 | 3 | 10 | 13 |
| 5-fluorouracile, dacarbazina ed epirubicina [32] | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Ciclofosfamide, vincristina e dacarbazina [26] | 7 | 0 | 2 | 2 | 4 |
| Capecitabina [28] | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Temozolomide e capecitabina [29] | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Totale | 65 (100 %) | 1 (1.5 %) | 18 (27.7 %) | 24 (36.9 %) | 43 (66.1 %) |

Tab. 1

La doxorubicina ed il cisplatino, dotati di attività nei confronti del carcinoma midollare della tiroide se impiegati singolarmente^{19, 22, 33}, quando associati ad altri farmaci chemioterapici non hanno dimostrato di incrementare sostanzialmente il tasso di risposte ai trattamenti^{19, 22, 23}.

Il clinical benefit, inteso come l'insieme di risposta completa, risposta parziale e stabilità di malattia, complessivamente ottenuto con doxorubicina e cisplatino, impiegati singolarmente o in regime di combinazione, è stato del 56.1 %, con un tasso di risposta completa del 3.5 %, e con un tasso di risposta parziale del 14 %.

I regimi maggiormente studiati per questo istotipo di tumore della tiroide includono il 5-fluorouracile in associazione con la dacarbazina o con la streptozotocina, o quest'ultima in associazione con la doxorubicina, con tassi di risposta e di stabilità di malattia superiori ad altri regimi, e con un profilo di tossicità più favorevole.

Terapie con capecitabina impiegata singolarmente o in associazione con temozolomide, quest'ultima combinazione frequentemente utilizzata nei tumori neuroendocrini in progressione dopo terapie con analoghi della somatostatina o a terapie a bersaglio molecolare³⁵⁻³⁶, potrebbero rappresentare una potenziale alternativa alle somministrazioni endovenose dei farmaci antitumorali. Il clinical benefit, complessivamente ottenuto con i farmaci ed i regimi di combinazione sopraindicati, è stato del 66.1 %, con un tasso di risposta completa del 1.5 %, e con un tasso di risposta parziale del 27.7 %.

I contrastanti risultati registrati con etoposide non permettono di definirne un suo ruolo nei confronti dei tumori midollari³⁰, mentre paclitaxel e gemcitabina non hanno mostrato attività nei confronti di questo istotipo³⁴.

Anche nel carcinoma midollare, come per i carcinomi differenziati con malattia localmente avanzata, in progressione dopo trattamento con inibitori delle tirosin-chinasi, la chemioterapia può essere impiegata in pazienti in buone condizioni generali con malattia in rapida progressione. Analogamente, non sono disponibili studi appositamente disegnati per una valutazione di efficacia della chemioterapia, intesa come prolungamento di sopravvivenza, in tale

condizione. Pertanto, la partecipazione a studi clinici rappresenta una scelta prioritaria.

Il carcinoma anaplastico della tiroide è una patologia tumorale rara, con una letalità prossima al 100 % [vedi referenze di NCCN]. Dal punto di vista anatomo-patologico, il carcinoma anaplastico viene classificato come stadio IVA, IVB, e IVC in relazione alla localizzazione della malattia esclusivamente intratiroidea, alla estensione extratiroidea ed al coinvolgimento linfonodale locoregionale, o alla presenza di metastasi a distanza, con una sopravvivenza mediana che varia da 9 mesi per lo stadio IVA, a 4.8 mesi per lo stadio IVB e a 3 mesi per lo stadio IVC³⁷.

Nel carcinoma anaplastico, la chemioterapia si inserisce in un approccio terapeutico multimodale, essendo una patologia ad elevata aggressività sia locoregionale che a distanza. Nonostante non siano disponibili studi disegnati ed effettuati per valutare la sopravvivenza con impiego della terapia multimodale, nei casi di malattia locale o locoregionale ritenuti operabili, la chirurgia, seguita dalla radioterapia ed eventualmente anche dalla chemioterapia viene ritenuto l'approccio convenzionale²⁻⁴. Nello studio di Haymart, la sopravvivenza dei pazienti allo stadio IVA sottoposti a chirurgia, seguita da radioterapia e chemioterapia è di 11.2 mesi, rispetto ai 9.3 mesi di quelli che ricevevano solamente chirurgia e radioterapia ($p < 0.001$), mentre la sopravvivenza dei pazienti allo stadio IVB sottoposti a chirurgia, seguita da radioterapia e chemioterapia è di 9.9 mesi, rispetto ai 5.9 mesi di quelli che ricevevano solamente chirurgia e radioterapia (< 0.001).

Il prolungamento della sopravvivenza derivante dall'impiego della terapia trimodale è risultato essere presente anche in pazienti allo stadio IVC passando da 4.9 mesi in quelli sottoposti a chirurgia, seguita da radioterapia e chemioterapia, a 3.5 mesi di quelli che ricevevano solamente chirurgia e radioterapia (< 0.001)³⁷.

Le maggiori incertezze per un simile approccio riguardano i casi di carcinoma anaplastico in piccoli foci, diagnosticato occasionalmente

dopo la chirurgia effettuata per malattie tiroidee benigne o per forme differenziate di carcinoma tiroideo³⁸.

Nei casi localmente avanzati non resecabili alla diagnosi, la chirurgia può essere riconsiderata in relazione alla risposta ottenuta con la terapia neoadiuvante^{2, 4}.

Nella malattia operata e nella fase neoadiuvante, i farmaci più comunemente impiegati sono la doxorubicina, i sali di platino (cisplatino, carboplatino) ed i taxani (paclitaxel, docetaxel)^{2, 4}.

Quando impiegati come radiosensibilizzanti, è prevista una loro somministrazione con schedula settimanale in monoterapia, ed è necessaria una attenta sorveglianza dei pazienti in trattamento per la prevenzione, il monitoraggio e la cura delle incrementate tossicità connesse con la terapia, attuando precocemente la terapia di supporto in corso di radiochemioterapia concomitanti.

Sebbene i dati disponibili siano più numerosi per l'impiego della chemioterapia concomitante con la radioterapia, un vantaggio dell'impiego concomitante rispetto a quello disgiunto delle due terapie non è noto². Analogamente, non è noto un potenziale vantaggio della polichemioterapia rispetto ad una monoterapia².

Uno trial randomizzato che prevedeva la associazione della polichemioterapia con carboplatino e paclitaxel in associazione o meno alla fosbretabulina, un agente depolimerizzante la tubulina, è stato chiuso per il ridotto arruolamento dei casi. In questo studio, pur non raggiungendo la significatività statistica, è stato registrato un trend in favore della associazione della chemioterapia con la fosbretabulina per la sopravvivenza ad un anno (26.5 vs 9.0%)³⁹.

Nella malattia in fase metastatica, l'intervento chirurgico, così come la radioterapia della regione tiroidea, ha finalità palliative per evitare la ostruzione delle vie respiratorie. La doxorubicina in monochemioterapia è il farmaco di riferimento [AIOM, NCCN, sebbene il paclitaxel, sia con schedula settimanale⁴⁰ che in infusione continua di 96 ore ogni tre settimane⁴¹, il docetaxel⁴², e le terapie di associazione con cisplatino/doxorubicina²² e cisplatino/docetaxel⁴³ abbiano mostrato attività nei confronti del carcinoma anaplastico [vedi tabella 2].

| Farmaci/regimi [Ref] | N. pazienti | CR | PR |
|-------------------------------------|-------------|-----------|-------------|
| Doxorubicina [22] | 21 | 0 | 1 |
| Doxorubicina e cisplatino [22] | 18 | 3 | 3 |
| Paclitaxel | | 0 | 9 |
| Schedula settimanale [40] | 42 | | |
| Infusione continua 96 h [41] | 19 | 1 | 9 |
| Docetaxel [42] | 7 | 1 | 0 |
| Docetaxel e cisplatino [43] | 6 | 0 | 3 |
| Totale | 113 (100 %) | 5 (4.4 %) | 25 (22.1 %) |

Tab. 2

In relazione dell'elevato tasso di mutazioni genetiche riscontrato in questo istotipo, sono stati avviati numerosi studi clinici volti a verificare la possibilità di impiego di terapie a bersaglio molecolare ovvero con la immunoterapia, nel tentativo di migliorare la sopravvivenza di pazienti affetti da questo istotipo tumorale biologicamente molto aggressivo. La documentata aumentata espressione di PD-L1 nelle cellule tumorali di carcinoma anaplastico della tiroide e di PD-1 nelle cellule infiammatorie⁴⁴, e i promettenti risultati con associazione di immunoterapia ed inibitori delle tirosin-chinasi osservati in case-report o piccole serie⁴⁵⁻⁴⁶, inducono ad un approfondimento degli studi di ricerca in questa direzione. Nella fase metastatica di malattia, in base ai risultati registrati in uno studio di fase II, in termini di risposta obiettiva, con durata della risposta, della sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale non ancora determinate⁴⁷, negli USA è stato approvato l'impiego di dabrafenib, un tirosin-chinasi inibitore diretto contro BRAF, in combinazione con trametinib, un tirosin-chinasi inibitore diretto contro MEK, in pazienti con carcinoma anaplastico con mutazione BRAF V600E.

In considerazione della progressione precoce sia locale che a

distanza alla quale vanno incontro i pazienti affetti da questo istotipo tumorale ed al rapido deterioramento delle loro condizioni generali, viene raccomandato un inizio tempestivo delle terapie.

Nonostante un approccio terapeutico più aggressivo consenta un prolungamento della sopravvivenza, con differenze statisticamente significative, la prognosi resta sempre molto grave, con una sopravvivenza globale estremamente ridotta [Haymart].

Anche per questo istotipo di carcinoma tiroideo, la chemioterapia può essere impiegata in pazienti in buone condizioni generali, restando la possibile partecipazione a studi clinici una scelta da privilegiare.

In conclusione, il ruolo della chemioterapia nel management dei tumori della tiroide è molto difficile da definire, a causa della carenza di studi randomizzati di fase III e della disponibilità spesso limitata a studi di fase II, piccole serie o case report, spesso comprendenti gruppi di pazienti con caratteristiche eterogenee, risultando, come criticità consistente, una diversa qualità dell'evidenza degli studi rispetto a quelli relativi alle altre terapie più frequentemente impiegate nei diversi tipi di carcinoma tiroideo. Dal punto di vista gestionale, risulta imprescindibile la necessità della conoscenza della storia naturale di ognuno dei vari istotipi e dei principi generali di terapia specifica.

BIBLIOGRAFIA

1. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/, based on November 2017 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2018.
2. Linee guida AIOM 2018 - Neoplasie della tiroide.
3. Pacini F, Castagna MG, Brilli L & Pentheroudakis G., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 23 (Supplement 7): 110–119.
4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Breast Cancer Screening and Diagnosis. Version 3.2018 – December 20, 2018. NCCN.org.
5. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, Habra MA, Newbold K, Shah MH, Hoff AO, Gianoukakis AG, Kiyota N, Taylor MH, Kim SB, Krzyzanowska MK, Dutcus CE, de las Heras B, Zhu J, Sherman SI. Lenvatinib versus placebo in radioiodinerefractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 621-630.
6. Albero A, Lopéz JE, Torres A, de la Cruz L, Martín T. Effectiveness of chemotherapy in advanced differentiated thyroid cancer: a systematic review. *Endocr Relat Cancer*. 2016; 23: 71-84.
7. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, Guido JJ, Hill CS Jr, Hickey RC, Saman NA. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1984; 63: 319-342.
8. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer*. 1985; 55 (9 Suppl): 2062-2071.
9. Van Heerden JA, Grant CS, Gharib H, Hay ID, Ilstrup DM. Long-term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1990; 212: 395–400.
10. Mato E, Matias-Guiu X, Chico A, Webb Sm, Cabezas R, Berna' L, De Leiva A. Somatostatin and somatostatin receptor subtype gene expression in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2417–2420.

11. Mahler C1, Verhelst J, de Longueville M, Harris A. Long-term treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma with the somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33: 261-269.
12. Modigliani E, Cohen R, Joannidis S, Slame-Mouroto C, Guliana Jm, Charpentier G, Cassuto D, Bentatapessayre M, Tabarin A, Roger P, Caron P, Guillausseau Pj, Lalau Id, Tourniaire J, Bayard F, Aufevre P, James-Deidier A, Calmetes C. Results of long-term continuous subcutaneous octreotide administration in 14 patients with medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 183-186.
13. Díez JJ, Iglesias P. Somatostatin analogs in the treatment of medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 2002; 25: 773-778.
14. Vainas I, Koussis Ch, Pazaitou-Panayiotou K, Drimonitis A, Chrisoulidou A, Iakovou I, Boudina M, Kaprara A, Maladaki A. Somatostatin receptor expression in vivo and response to somatostatin analog therapy with or without other antineoplastic treatments in advanced medullary thyroid carcinoma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2004; 23: 549-559.
15. Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C, Mazzetta C, Rocca P, Bartolomei M, Lopera Sierra M, Cremonesi M, Chinol M, Mäcke HR, Paganelli G. Receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19: 65-71.
16. Salavati A, Puranik A, Kulkarni HR, Budiawan H, Baum RP. Peptide receptor radionuclide therapy (prrt) of medullary and nonmedullary thyroid cancer using radiolabeled somatostatin analogues. *Semin Nucl Med.* 2016; 46: 215-224.
17. Wells SA Jr1, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, Baudin E, Elisei R, Jarzab B, Vasselli JR, Read J, Langmuir P, Ryan AJ, Schlumberger MJ. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 134-141.
18. Elisei R, Schlumberger MJ,. Muller SP, Schoffski P, Brose MS, Shah MH, Licitra L, Jarzab B, Medvedev V, Kreissl MC, Niederle B, Cohen EEW, Wirth LJ, Ali H, Hessel C, Yaron Y, Ball D, Nelkin B, Sherman SI. Cabozantinib in Progressive Medullary Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3639-3646.
19. Droz JP, Rougier P, Goddefroy V, Schlumberger M, Gardet P, Parmentier C. Chemotherapy for medullary cancer of the thyroid. Phase II trials with adriamycin and cis-platinum administered as monochemotherapy. *Bull Cancer* 1984; 71: 195-1999.

20. Schlumberger M, Abdelmoumene N, Delisle MJ, Couette JE and the Groupe d'Etude des Tumeurs 'a Calcitonine (GETC). Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of 5FU-streptozocin and 5FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 1995; 71: 363-365.
21. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M, and the Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. *Br J Cancer* 2000; 83: 715–718.
22. Shimaoka K, Schoenfeld Da, Dewys Wd, Creech Rh, Deconti R. A Randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 56: 2155-2160.
23. Scherubl H, Raue F, Ziegler R. Combination chemotherapy of advanced medullary and differentiated thyroid cancer. Phase II study. *J Cancer Res Clin Oncol* 1990; 116: 21-23.
24. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, Puligheddu B, Pivano G, Dogliotti L, Angeli A. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 763–765.
25. Marchand L, Nozières C, Walter T, Descotes F, Decaussin-Petrucci M, Joly M-O, Lapras V, Bournaud C, Borson-Chazot F. Combination chemotherapy with 5-fluorouracil and dacarbazine in advanced medullary thyroid cancer, a possible alternative?. *Acta Oncologica* 2016; 55: 1064-1066.
26. Wu LT, Averbuch SD, Ball DW, de Bustros A, Baylin SB, McGuire WP 3rd. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 1994; 15; 73: 432-6.
27. Petursson SR. Metastatic medullary thyroid carcinoma. Complete response to combination chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil. *Cancer* 1988; 62: 1899– 1903.
28. Labidi SI, Gravis G, Tarpin C, Brun V, Viens P. Medullary thyroid cancer treated by capecitabine. *Anticancer Drugs* 2007; 18: 831-834.
29. Lacin S, Esin E, Karakas Y, Yalcin S. Metastatic medullary thyroid cancer: a dramatic response to a systemic chemotherapy (temozolomide and capecitabine) regimen. *OncoTargets and Therapy* 2015; 8: 1039–1042.
30. Kelsen D, Fiore J, Heelan R, Cheng E, Magill G. Phase II trial of etoposide in APUD tumors. *Cancer Treat Rep.* 1987; 71: 305-307.

31. Frame J, Kelsen D, Kemeny N, Cheng E, Niedzwiecki D, Heelan R, Lippermann R. A phase II trial of streptozotocin and adriamycin in advanced APUD tumors. *Am J Clin Oncol.* 1988; 11: 490-495.
32. Bajetta E, Rimassa L, Carnaghi C, Seregni E, Ferrari L, Di Bartolomeo M, Regalia E, Cassata A, Procopio G, Mariani L. 5-Fluorouracil, dacarbazine, and epirubicin in the treatment of patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* 1998; 83: 372–378.
33. Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, Gorges R, Sheu SY, Veit P, Mann K. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res* 2008; 40: 210-213.
34. Matuszczyk A, Petersenn S, Voigt W, Kegel T, Dralle H, Schmoll HJ, Bockisch A, Mann K. Chemotherapy with paclitaxel and gemcitabine in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res* 2010; 42: 61-64.
35. Strosberg JR, Fine RL, Choi J, Nasir A, Coppola D, Chen D-T, Helm J, Kvols L. First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer* 2011; 117: 268–275.
36. Crespo G, Jiménez-Fonseca P, Custodio A, López C, Carmona-Bayonas A, Alonso V, Navarro M, Aller J, Sevilla I, Grande E, Gajate P, Alonso-Gordoa T, Matos I, Capdevila J, Nieto B, Barriuso J. Capecitabine and temozolomide in grade 1/2 neuroendocrine tumors: A Spanish multicenter experience,” *Future Oncol* 2017; 13: 615–624.
37. Haymart MR, Banerjee M, Yin H, Worden F, Griggs JJ. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. *Cancer* 2013; 119: 3133-9.
38. Smallridge RC. Approach to the patient with anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2566–2572.
39. Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, Balkissoon J, Lu SP, Bal C, Marur S, Gramza A, Yosef RB, Gitlitz B, Haugen BR, Ondrey F, Lu C, Karandikar SM, Khuri F, Licitra L, Remick SC. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2014; 24: 232-240.
40. Onoda N, Sugino K, Higashiyama T, Kammori M, Toda K, Ito K, Yoshida A, Suganuma N, Nakashima N, Suzuki S, Tsukahara K, Noguchi H, Koizumi M, Nemoto T, Hara H, Miyauchi A, Sugitani I. The safety and efficacy of weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid cancer patients: a nationwide prospective study. *Thyroid* 2016; 26: 1293-1299.

41. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid*. 2000; 10: 587-594.
42. Kawada K, Kitagawa K, Kamei, Inada M, Mitsuma A, Sawaki M, Kikumori T, Fujimoto Y, Arima H, Imai T, Ando Y. The feasibility study of docetaxel in patients with anaplastic thyroid cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40: 596–599.
43. Seto A, Sugitani I, Toda K, Kawabata K, Takahashi S, Saotome T. Chemotherapy for anaplastic thyroid cancer using docetaxel and cisplatin: report of eight cases. *Surg Today* 2015; 45: 221–226.
44. Chintakuntlawar AV, Rumilla KM, Smith CY, Jenkins SM, Foote RL, Kasperbauer JL, Morris JC, Ryder M, Alsidawi S, Hilger C, Bible KC. Expression of PD-1 and PD-L1 in anaplastic thyroid cancer patients treated with multimodal therapy: results from a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017; 102: 1943–1950.
45. Iyer PC, Dadu R, Gule-Monroe M, Busaidy NL, Ferrarotto R, Habra MA, Zafereo M, Williams MD, Gunn GB, Grosu H, Skinner HD, Sturgis EM, Gross N, Cabanillas ME. Salvage pembrolizumab added to kinase inhibitor therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *J Immunoth Cancer* 2018; 6: 68.
46. Kollipara R, Schneider B, Radovich M, Babu S, Kiel PJ. exceptional response with immunotherapy in a patient with anaplastic thyroid cancer. *The Oncologist* 2017; 22: 1149–1151.
47. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, Wen PY, Zielinski C, Cabanillas ME, Urbanowitz G, Mookerjee B, Wang D, Rangwala F, Keam B. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600–mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2017; 36: 7-13.

————— *ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO* —————
DEI TUMORI DELLA TIROIDE

**NUOVE PROSPETTIVE DI CURA NELLA TERAPIA SISTEMICA
DEI CARCINOMI DELLA TIROIDE:
CARCINOMA DIFFERENZIATO IODIO-RESISTENTE**

F. Platini, S. Alfieri, C. Bergamini, L. D. Locati

*SC Oncologia Medica 3 Tumori della Testa e Collo, Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori di Milano*

I tumori differenziati della tiroide comprendono più del 95% di tutti i tumori tiroidei. Il più frequente è il tumore papillare seguito dal tumore follicolare, a cui seguono forme meno differenziate come il tumore a cellule di Hürtle e il carcinoma scarsamente differenziato¹. La prognosi di questi pazienti è generalmente buona, con una sopravvivenza superiore al 90% a 5 anni².

La comparsa di metastasi a distanza riguarda circa il 20% dei pazienti. Il radio-iodio rappresenta la prima linea di terapia e la sopravvivenza dei pazienti che rispondono al radio-iodio è paragonabile a quella della popolazione generale³. Tuttavia, circa 2/3 di questi pazienti sviluppano nel tempo una resistenza alla terapia metabolica e la loro prognosi peggiora drammaticamente passando dal 92% a 10 anni

dei pazienti con malattia iodio-sensibile al 30-10% dei pazienti con malattia iodio-resistente³.

Nel dettaglio, quando la malattia viene definita iodio-resistente? Quando non vi è alcuna captazione di radio-iodio a livello delle lesioni tumorali al basale oppure durante il trattamento; quando la captazione non è uniforme in tutte le lesioni; quando vi è una progressione di malattia dopo la terapia con iodio 131 negli ultimi 12 mesi oppure quando è stata già somministrata una dose cumulativa di radioiodio uguale o superiore a 600 mCi e vi è una persistenza di malattia⁴. Quest'ultimo criterio è tuttavia ancora piuttosto discusso.

Reversione della iodio-resistenza

Una strategia molto intrigante di cura dei pazienti con malattia iodio-resistente si basa sulla reversione della iodio-resistenza. Infatti la iodio-resistenza ha una base biologica nel deficit di funzione del gene NIS che si traduce in una riduzione di uptake di iodio 131 in un terzo dei casi, riduzione dell'emivita dello iodio 131 e minore risposta alla stimolazione del TSH. In passato sono stati condotti studi clinici con acido retinoico⁵ che però non si è dimostrato efficace nel revertere la iodio-resistenza. Più recenti sono invece l'esperienze con sorafenib⁶, selumetinib⁷ e dabrafenib e trametinib⁸. Selumetinib, inibitore di MEK 1-2, è stato utilizzato alla dose di 75 mg due volte per 4 settimane al dì per revertere la iodio-resistenza in un serie di 20 pazienti con tumore differenziato della tiroide metastatico e iodio-resistente⁷.

Il trattamento si è dimostrato efficace in 8 su 12 pazienti che hanno ottenuto la dosimetria adeguata per poter ricevere ancora radio-iodio, 5 pazienti su 8 (62%) hanno avuto anche una riduzione dimensionale delle lesioni.

È stata già descritta a livello preclinico l'interconnessione dei pathways di MEK e RAS ed è interessante notare che 4 su 5 pazienti "responders" avevano una mutazione di NRAS.

Terapia sistemica con inibitori delle tirosin-chinasi (TKI)

Quando la progressione non è suscettibile di approccio locale chirurgico o radioterapico, dovrebbe essere considerato un trattamento sistemico. Fino a pochi anni fa erano poche le terapie disponibili. Storicamente la classica chemioterapia citotossica non ha ottenuto risultati favorevoli nonostante l'approvazione della doxorubicina⁹ né mai sono stati completati studi randomizzati.

La presenza di numerose mutazioni (BRAFV600E, RAS) e riarrangiamenti genici (RET/PTC, PAX8-PPAR, RET/NTRK1) che caratterizzano i tumori differenziati della tiroide e la loro marcata vascolarizzazione, si prestano alla possibilità di utilizzo dei nuovi farmaci come i TKI. Nel 2016 è stato approvato in Italia lenvatinib, che ad oggi rappresenta la terapia di prima linea per i pazienti con carcinoma della tiroide iodio-resistente.

L'avvio di questi farmaci implica però una domanda fondamentale, il timing di avvio, cioè quando è il momento migliore per iniziare il trattamento.

Gli studi clinici in questo ambito hanno incluso pazienti con malattia iodio-resistente, almeno una lesione target, in progressione (entro 12-14 mesi) secondo criteri RECIST. Non dovrebbero essere considerati per avvio di terapia con TKI pazienti con malattia stabile o con progressione di malattia suscettibile di trattamento loco-regionale. Il solo incremento dei valori di tireoglobulina, anche se significativo, senza documentata progressione radiologica non è da solo indicativo per avviare trattamento con TKI.

Negli ultimi dieci anni molti farmaci sono stati analizzati (ad esempio, sunitinib, axitinib, pazopanib) la maggior parte nell'ambito di studi clinici di fase II e altri (lenvatinib, sorafenib e vandetanib) in studi clinici di fase III¹⁰.

Lenvatinib è un multi TKI che rispetto a sorafenib ha una maggior potenza di inibizione di VEGFR2, inoltre inibisce il *fibroblast growth factor receptor* (FGFR), implicato nei meccanismi di resistenza primaria ai trattamenti anti-angiogenici (Tab. 1).

ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE

| Recettore tirosin chinasi | IC50 (nmol/L) | | | | | | |
|---------------------------|---------------|--------------|--------------|-----------|-----------|----------|-----------|
| | VANDETANIB | CABOZANTINIB | LENVATINIB | SORAFENIB | SUNITINIB | AXITINIB | PAZOPANIB |
| VEGFR-1 | - | - | 22 | 26 | 10 | 0,1 | 10 |
| VEGFR-2 | 40 | 0,035 | 4 | 90 | 10 | 0,2 | 30 |
| VEGFR-3 | 110 | - | 5,2 | 20 | 10 | 0,29 | 47 |
| PDGFR-β | - | - | 39 | 57 | 39 | 2 | 84 |
| c-KIT | - | - | - | 68 | 1-10 | 1,7 | 74 |
| RET | 130 | 4 | 35 | 47 | 100 | 1,2 | - |
| RET/PTC | 100 | - | - | 50 | 224 | - | - |
| BRAF | - | - | - | 25 | - | - | - |
| OTHERS (IC50) | EGFR (500) | c-MET (1,8) | FGFR-1 (1,8) | - | - | - | - |

Tab. 1 Modificata da *Stjepanovic e Capdevila, 2014 (14)*

Nel trial SELECT¹¹, lenvatinib ha dimostrato un vantaggio significativo nella PFS: 18.3 mesi rispetto a 3.6 mesi del placebo (hazard ratio per progressione o decesso, 0.21; 99% CI, 0.14 to 0.31; P<0.001). L'aver ricevuto una precedente linea di terapia con TKI non ha influito sul PFS dei pazienti trattati con lenvatinib rispetto al PFS dei pazienti non pretrattati (PFS mediano 16.7 vs 15.1 mesi). Per i pazienti nel braccio placebo che hanno assunto lenvatinib alla progressione, il PFS mediano è stato 10.1 mesi (95% CI, 8.3- non stimabile) con un RR del 52.3%. Questi risultati in termini di RR e PFS mediano sono inferiori a quelli ottenuti nei pazienti che hanno ricevuto da subito lenvatinib, suggerendo l'importanza di un avvio precoce del trattamento. Il response rate è stato del 64.8 % nel braccio con lenvatinib rispetto all'1.5% nel braccio con solo placebo (odds ratio, 28.87; 95% CI, 12.46 to 66.86; P<0.001).

La durata media del trattamento con lenvatinib è stato di 13.8 mesi. Il tempo mediano alla risposta è stato due mesi (95% CI, 1.9 to 3.5), mentre la durata media della risposta non è stata ancora raggiunta. Robinson et al.¹² hanno dimostrato che la percentuale mediana di riduzione massima delle lesioni tumorali era del -42.9%; la percentuale di riduzione era massima nelle prime 8 settimane dalla randomizzazione (-24.7%) e poi la riduzione proseguiva, ma in maniera più graduale (-1.3% al mese). Sempre nello stesso lavoro è stato dimostrato che polmone e linfonodi sono le sedi di malattia con maggiore riduzione, mentre a livello epatico e soprattutto in sede ossea la differenza di attività del lenvatinib rispetto al placebo

è stata meno rilevante. Sappiamo che l'età è un fattore prognostico per i carcinomi differenziati della tiroide e l'incidenza di questi tumori aumenta progressivamente con l'età. In Italia, ad esempio, il tumore alla tiroide è il quinto tumore per frequenza nelle donne con età superiore a 50 anni¹³ e proprio le malattie iodio-resistenti possono essere riscontrate più frequentemente nei pazienti con età superiore ai 65 anni.

Nell'analisi per sottogruppi già pianificata nello studio SELECT, l'impiego di lenvatinib nei soggetti con più di 65 anni ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ai soggetti di pari età arruolati nel braccio placebo (HR, 0.53; 95% CI, 0.31 to 0.91; $p = 0.020$). Gli effetti collaterali di tutti i gradi sono stati più frequenti nel braccio dei soggetti con più di 65 anni e in particolare si è registrato un tasso di effetti collaterali \geq grado 3 significativamente superiore rispetto ai soggetti \leq 65 anni (89% versus 67% $p < .001$)¹⁴. Nella pratica clinica significa che, qualora indicato, debba essere considerato un trattamento con lenvatinib anche nei soggetti anziani, ponendo particolare attenzione alla prevenzione e gestione degli effetti collaterali. In Italia lenvatinib è approvato e rimborsato e può essere utilizzato sia in prima sia in seconda linea.

Sorafenib, multiTKI, alla dose di 400 mg x 2 volte al giorno ha dimostrato rispetto al placebo un prolungamento significativo della PFS, 10.8 mesi rispetto a 5.4 mesi del placebo (HR 0.49, 95% CI 0.39-0.61; $p < 0.0001$). Tale incremento però non si è tradotto in un vantaggio in termini di overall survival non essendoci differenza fra le due curve (HR 0.80, 95% CI 0.54-1.19; $p = 0.14$), al momento della pubblicazione¹⁵. Tale vantaggio era ottenuto prescindendo dai valori basali della tireoglobulina. La durata mediana della risposta è stata di 10.2 mesi, il response rate nel gruppo di pazienti trattati con sorafenib è stato 12%, piuttosto basso rispetto al 64.8% di lenvatinib, e comunque maggiore rispetto allo 0.5% del gruppo placebo. In Italia il sorafenib è approvato, ma non rimborsato.

In generale gli effetti collaterali per questo tipo di farmaci sono molto frequenti e avvengono soprattutto nelle prime due settimane di trattamento. Le tossicità sono in generale simili a

tutti gli antiangiogenetici, variano per frequenza in relazione alla potenza del farmaco e ai target inibiti. Le tossicità possono essere “on-target” (ad esempio, ipertensione) oppure “off-target” (ad esempio, ipotiroidismo) soprattutto per i farmaci meno selettivi.

È fondamentale conoscere gli effetti collaterali di ogni farmaco, il loro tempo d’insorgenza, prevenirli quando possibile, e gestirli al più presto, per garantire la prosecuzione del trattamento ed evitare variazioni di dosi o interruzioni della terapia perché sappiamo che questo potrebbe impattare negativamente sull’outcome del trattamento.

Nonostante questi vantaggi terapeutici, soprattutto legati all’introduzione del lenvatinib, i TKI sono destinati a perdere efficacia nel tempo perché la malattia sviluppa inevitabilmente delle resistenze.

Al momento non esiste un trattamento di seconda linea. Lo studio randomizzato con nintedanib verso placebo è risultato negativo¹⁶, attualmente è in corso uno studio randomizzato con cabozantinib verso placebo alla dose di 60 mg (NCT03690388, ClinicalTrials.gov). Il rationale è secondario al fatto che la resistenza alla prima linea con antiangiogenetici spesso è dovuta al pathway correlato a MET, di cui cabozantinib è inibitore¹⁷.

L’uso di anti PD-L1 è stato valutato nell’ambito di uno studio di Fase 1b. Pembrolizumab è stato somministrato in 22 pazienti con tumore avanzato della tiroide, dopo fallimento della terapia standard e con espressione di PD-L1.

La risposta è stata 9%, 2 pazienti hanno avuto risposta parziale con una durata della risposta di 8 e 20 mesi¹⁸.

Vi è uno studio randomizzato in corso con lenvatinib in combinazione con pembrolizumab dall’avvio delle cure o alla progressione (NCT02973997, ClinicalTrials.gov).

BIBLIOGRAFIA

1. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, et al. Thyroid cancer mortality and incidence: a global overview. *Int J Cancer* 2015;136:2187-2195
2. LineeDal Maso L, Tavilla A, Pacini F, et al. EUROCARE-5 Working Group. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: A population-based study in 29 European countries from EUROCARE-5. *Eur J Cancer* 2017;77:140-152.
3. LineeDurante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2006;91:2892-2899.
4. LineeSchlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 2014;2:356-358.
5. LineeFernández CA, Puig-Domingo M, Lomeña F, et al. Effectiveness of retinoic acid treatment for redifferentiation of thyroid cancer in relation to recovery of radioiodine uptake. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(3):228-33.
6. LineeHoftijzer H, Heemstra KA, Morreau H, et al. Beneficial effects of sora-fenib on tumor progression, but not on radioiodine uptake, in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2009 Dec;161(6):923-31.
7. LineeHo AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2013;368(7):623-32.
8. LineeLeboulleux S, Dupuy C, Lacroix L, et al. Redifferentiation of a BRAF-K601E mutated poorly differentiated thyroid cancer patient with dabrafenib and trametinib treatment. *Thyroid* 2019 Mar 18. doi: 10.1089/thy.2018.0457.
9. LineeSherman SI. Cytotoxic Chemotherapy for Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010;22(6):464-8.
10. LineeTahara M. Management of recurrent or metastatic thyroid cancer. *ESMO Open.* 2018;3(Suppl 1):e000359.
11. LineeSchlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30.
12. LineeRobinson B, Schlumberger M, Wirth LJ et al. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4103-4109.

13. LineeAAVV, I Numeri del Cancro in Italia, edizione 2018. Intermedia Editore.
14. LineeBrose MS, Worden FP, Newbold KL, et al. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2692-2699.
15. LineeBrose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;384(9940):319-28.
16. LineeSchlumberger M, Newbold K, Hasan B et al. A randomized doubled blind phase II study exploring the safety and efficacy of nintedanib (BIBF1120) as second line therapy for patients (pts) with differentiated thyroid carcinoma (DTC) progressing after first line therapy: EORTC 1209. *Asco 2018, Abstract 6021.*
17. LineeShojaei F, Lee JH, Simmons BH et al. HGF/c-Met acts as an alternative angiogenic pathway in sunitinib-resistant tumors. *Cancer Res* 2010;70(24):10090-100.
18. LineeMehnert JM, Varga A, Brose MS, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. *BMC Cancer.* 2019;19(1):196.

**NUOVE PROSPETTIVE DI CURA NELLA TERAPIA SISTEMICA
DEI CARCINOMI DELLA TIROIDE:
CARCINOMA MIDOLLARE**

F. Platini, S. Alfieri, C. Bergamini, L. D. Locati

*SC Oncologia Medica 3 Tumori della Testa e Collo, Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori di Milano*

Il carcinoma midollare della tiroide è un tumore neuroendocrino che origina dalle cellule parafollicolari della tiroide. Può essere presente nella forma ereditaria (30% dei casi), nell'ambito delle più complesse patologie endocrine multiple (MEN 2A 95% e MEN 2B 5%) e nelle forme familiari di carcinoma midollare o più frequentemente nella forma sporadica (70% dei casi). La presenza di una mutazione del gene *RET* a livello di DNA germinale è utile a scopo diagnostico per distinguere le forme ereditarie da quelle sporadiche. I carcinomi midollari hanno in genere una prognosi peggiore rispetto ai carcinomi differenziati. Il tasso di sopravvivenza a 10 anni è di circa 75%, ma può scendere fino al 40% nei pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica¹.

La radioterapia a fasci esterni, la chemioterapia² e la terapia radio-

recettoriale³ hanno mostrato un vantaggio di sopravvivenza in questo setting di pazienti.

Le attuali opzioni terapeutiche sono molteplici, inclusa la sorveglianza con valutazioni clinico-radiologiche periodiche nei soggetti con sola malattia biochimica (livelli elevati di calcitonina e CEA in assenza di lesioni clinicamente e/o radiologicamente evidenti) oppure con malattia metastatica in caso di tumor burden modesto e malattia stabile.

I trattamenti loco-regionali (ad esempio, radioterapia a scopo antalgico; chirurgia su sedi a rischio di frattura; radiofrequenza su lesioni epatiche) devono essere sempre presi in considerazione sia prima di avviare una terapia con inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) che durante la terapia stessa, come coadiuvante per la gestione della malattia⁴.

Come per i carcinomi differenziati, anche per i carcinomi midollari sono stati individuati i pathways di geni coinvolti nella crescita e nello sviluppo del tumore, includendo prevalentemente *RET* e *RAS*. Anche il pathway di *VEGFR* risulta coinvolto nella patogenesi dei carcinomi midollari⁴, tanto che insieme a *RET* ha rappresentato il primo target terapeutico per le forme avanzate di malattia (Tab. 1). In Italia sono attualmente disponibili due farmaci per i pazienti con carcinoma midollare localmente avanzato (per cui non sia possibile una terapia chirurgica), recidivato e/o metastatico, vandetanib e cabozantinib.

L'utilizzo del vandetanib è stato approvato in seguito allo studio di fase III che prevedeva una randomizzazione fra vandetanib alla dose di 300 mg e placebo, con possibilità di cross-over in caso di progressione⁵. L'obiettivo primario era valutare la PFS, obiettivi secondari la sopravvivenza, le tossicità e la risposta in relazione allo stato del gene *RET*. La PFS mediana nel braccio vandetanib non era stata ancora raggiunta al momento della pubblicazione e, calcolata, risultava 30.5 mesi rispetto alla PFS mediana di 19.3 mesi del gruppo placebo (HR 0.46; 95% CI 0.31 to 0.69 p<.001). Non vi sono dati aggiornati sulla sopravvivenza che, all'epoca della pubblicazione, non era significativamente differente nei due bracci (HR 0.98; 95% CI 0.63 - 1.52). La percentuale di risposte osservate con vandetanib è stata 45% rispetto a 13% nel gruppo placebo (OR 5.48; 95% CI 2.99 - 10.79, p<.001). L'attività del farmaco è stata

confermata in prima e in seconda linea. È doveroso sottolineare che oggi solo i pazienti con malattia in progressione e con almeno una lesione target secondo i criteri RECIST 1.1^{6,7} sono candidati ad avviare un trattamento con TKI. Pazienti sintomatici per diarrea o pazienti con sola malattia biochimica (elevati valori di calcitonina), ma senza lesioni target non dovrebbero essere considerati per l'avvio di un trattamento sistemico. Nello studio ZETA invece la progressione non era un criterio di inclusione e molti pazienti sono stati inclusi per presenza di diarrea e questo potrebbe in parte giustificare i dati particolarmente significativi di attività e di efficacia del farmaco.

Per quanto riguarda la tollerabilità, gli effetti collaterali di ogni grado maggiormente presenti sono stati la diarrea (56% dei pazienti rispetto al 26% del gruppo placebo), seguita da rash cutaneo (45%), nausea (33%) e ipertensione (32%). L'8% dei pazienti ha sviluppato prolungamento del QTc \geq G3. Quest'ultimo effetto collaterale era inatteso ed ha portato le varie autorità regolatorie, a partire da FDA, ad approvare l'uso del farmaco con uno stretto monitoraggio degli effetti collaterali nonché a richiedere ulteriori dati clinici sulla sicurezza di vandetanib. La sospensione temporanea del farmaco è uno degli approcci utilizzati nella gestione degli effetti collaterali, tuttavia nel caso di vandetanib l'emivita è molto lunga (19 giorni), per cui bisogna tenerne conto sia nella gestione delle tossicità che nella programmazione di altre terapie, come ad esempio una chirurgia. Non vi sono dati conclusivi circa la maggiore efficacia di vandetanib nei tumori con mutazione somatica di *RET*.

Cabozantinib è un antiangiogenico più potente rispetto a vandetanib e il suo utilizzo nel carcinoma midollare della tiroide è stato approvato dopo uno studio di fase 3 (EXAM trial,⁸), in cui 330 pazienti con malattia in progressione erano stati randomizzati a ricevere cabozantinib 140 mg o placebo, senza possibilità di cross-over. Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario dimostrando che la PFS mediana nel gruppo di pazienti trattati con cabozantinib era superiore rispetto a quella dei pazienti nel gruppo placebo: 11.2 mesi versus 4.0 mesi (HR 0.28 95% CI, 0.19-0.40 p<.001).

Anche in seconda linea, cabozantinib ha confermato un vantaggio in PFS. Il tasso di risposta è stato 28% per i pazienti trattati con cabozantinib verso 0% nei pazienti in placebo (p<.001) e la risposta è

stata indipendente dallo stato di *RET*. Nonostante il vantaggio in PFS e nonostante non fosse ammesso il cross-over alla progressione, all'analisi ad interim (96 su 217 eventi attesi) non si è osservato un vantaggio di sopravvivenza (HR 0.98; 95% CI 0.63-1.52). Tuttavia, se si analizza solo il gruppo di pazienti con la mutazione *RET918*, la sopravvivenza mediana è risultata significativamente migliore per i pazienti trattati con cabozantinib rispetto a chi aveva ricevuto il placebo, 44.3 mesi versus 18.9 mesi (HR, 0.60; 95% CI, 0.38-0.94; $p=0.03$), suggerendo una particolare efficacia di cabozantinib in questi pazienti⁹. I risultati dello studio EXAM sono significativamente differenti rispetto ai dati di risposta ottenuti con vandetanib, ma si sottolinea come la popolazione di pazienti arruolati sia caratterizzata da malattia avanzata, in progressione e prognosi sfavorevole come chiaramente dimostrato dalle mediane di PFS del gruppo placebo dei due studi, 19.3 mesi verso 4 mesi, per cui le due popolazioni di pazienti non sono paragonabili.

Il trattamento è stato sospeso nel 16% dei pazienti per eventi avversi. Gli eventi avversi più frequenti sono stati diarrea 63%, eritrodismetria palmo-plantare 50%, calo ponderale 47.7%, nausea 43% e fatigue 40.7% mentre non si sono osservati casi di prolungamento del QTc, per cui cabozantinib potrebbe essere considerato come farmaco di scelta in quei soggetti affetti da prolungamento congenito di QTc o in trattamento con farmaci che potenzialmente interagiscono con il QTc. Cabozantinib ha un'attività antiangiogenica maggiore rispetto a vandetanib e proprio per il meccanismo d'azione bisogna prestare particolare attenzione ai pazienti con diverticolosi o a rischio di sviluppare fistole o perforazioni; anche l'emorragia è un evento avverso caratteristico di questi farmaci e può capitare anche come effetto collaterale di una risposta al farmaco stesso¹⁰. Inoltre, in caso di programmazione chirurgica è fondamentale tenere conto anche di questo aspetto, programmando per tempo la sospensione dei farmaci.

Di fatto, il controllo degli effetti collaterali è mandatorio per massimizzare l'efficacia della terapia. È attualmente in via di completamento uno studio (NCT01896479, ClinicalTrials.gov) che confronta cabozantinib 140 mg verso 60 mg con l'obiettivo di dimostrare uguale attività con un dosaggio minore di farmaco e migliore tollerabilità. Lenvatinib¹¹ e nintedanib (NCT01788982,

ClinicalTrials.gov) sono stati studiati come terapie di II linea nell'ambito di studi di fase II. Lenvatinib ha ottenuto il 36% di risposte con una PFS mediana di 9 mesi, mentre lo studio con nintedanib è stato chiuso prima di raggiungere il sample size previsto e non vi sono analisi di attività né efficacia.

Di più recente introduzione nella pratica clinica sono i farmaci inibitori di *RET* di seconda generazione (LOXO 292 e BLU 667). Entrambi i farmaci sono al momento in sperimentazione in fase I, potenziali vantaggi sono rappresentati dal fatto che sono super selettivi e specifici per *RET* (Tab. 2), hanno una rapida risposta clinica (inclusa la sede encefalica), un migliore profilo di tossicità e risposta anche su mutazioni considerate resistenti come la *RET804*¹². In Italia, la ricerca delle mutazioni somatiche di *RET* e altri geni come *RAS* non fa parte della pratica clinica standard. Tuttavia, considerando che più del 90% dei pazienti con carcinoma midollare metastatico ha una qualche mutazione somatica e che le mutazioni di *RET* rappresentano il 93.8% di questa popolazione¹³ e che il futuro delle terapie è racchiuso in farmaci sempre più *RET* selettivi, l'analisi somatica di questo gene dovrebbe entrare a far parte della nostra pratica clinica in quanto utile per le scelte terapeutiche.

In conclusione, non esiste attualmente una sequenza farmacologica per il trattamento di prima linea. Sia vandetanib che cabozantinib possono essere prescritti in prima e seconda linea, tuttavia vi è un'evidenza di un vantaggio in sopravvivenza per i pazienti con mutazione di *RET918* trattati con cabozantinib. I farmaci *RET* selettivi sono estremamente promettenti sia in termini di attività che di profilo di tossicità. Ad oggi non vi è un farmaco di II linea.

| MOLECOLA | IC50 (Nm) | | |
|--------------|-----------|-----------|-----------|
| | WT RET | RET M918T | RET V804M |
| LOXO-292 | 0,4 | 0,7 | 0,8 |
| BLU-667 | 0,4 | 0,4 | 0,4 |
| CABOZANTINIB | 11 | 8 | 162 |
| VANDETANIB | 4 | 7 | 726 |

Tab. 2 - Modificata da Subbiah et al., 2018¹²

BIBLIOGRAFIA

1. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*. 2006 Nov 1;107(9):2134-42.
2. Martins RG, Rajendran JG, Capell P, et al. Medullary thyroid cancer: options for systemic therapy of metastatic disease? *J Clin Oncol*. 2006;24(11):1653-5.
3. Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C, et al. Receptor radionuclide therapy with 90Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm*. 2004;19(1):65-71.
4. Cabanillas ME, McFadden DG, Durante C. Thyroid cancer. *Lancet*. 2016;388(10061):2783-2795.
5. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134-41.
6. Valerio L, Pieruzzi L, Giani C, et al. Targeted Therapy in Thyroid Cancer: State of the Art. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2017;29(5):316-324.
7. Siano M, Alfieri S, Granata R, et al. The dilemma of metastatic medullary thyroid carcinoma: when to start systemic treatment. *Tumori* 2019;19:300891619829571.
8. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(29):3639-46.
9. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*. 2017;28(11):2813-2819.
10. Resteghini C, Cavalieri S, Galbiati D, et al. Management of tyrosine kinase inhibitors (TKI) side effects in differentiated and medullary thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017;31(3):349-361.
11. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A Phase II Trial of the Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitor Lenvatinib (E7080) in Advanced Medullary Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res* 2016;22(1):44-53.
12. Subbiah V, Velcheti V, Tuch BB, et al. Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers. *Ann Oncol*. 2018 Aug 1;29(8):1869-1876.
13. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12(4):192-202.
14. Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics*. 2014 Apr 10;8:129-39.

**CRITERI ORGANIZZATIVI DEL FOLLOW-UP
DEI CARCINOMI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE (DTC)**

F. Diaferia, E. Vesperini, M. Simone, M. Tombolini, D. Tassone

*UOC Otorinolaringoiatria,
Azienda Ospedaliera San Giovanni - Addolorata, Roma*

Il follow up delle neoplasie maligne della tiroide presenta finalità e criteri organizzativi differenti rispetto allo standard utilizzato per la patologia tumorale testa-collo, legati alle caratteristiche anatomico-funzionali, fisiopatologiche, istopatologiche e cliniche della ghiandola tiroide. Per definizione anatomopatologica, tra i carcinomi differenziati della tiroide (DTC) annoveriamo l'istotipo papillare ed il follicolare, entrambi ad origine dall'epitelio follicolare tiroideo.

Il tasso di sopravvivenza dei DTC a 20 anni risulta essere maggiore del 90% ed abbiamo addirittura l'80% dei pazienti che risultano "liberi da malattia" dopo il trattamento iniziale.

Solamente una bassa percentuale dei pazienti affetti da DTC pari al 5-20%, sviluppa negli anni recidive locali o a distanza.

La programmazione organizzativa del follow up è da considerare parte integrante del piano di cura e ha l'intento di valutare il rischio di sviluppare eventuali recidive e, di conseguenza, poterle identificare precocemente tanto da poterle trattare in maniera efficace. Interpretando i dati statistici in letteratura, sopra indicati, si può affermare che la prognosi dei DTC risulta favorevole, grazie

non solo alle proprietà biologiche del tumore, ma anche all'efficacia del trattamento iniziale.

Per trattamento iniziale dei DTC intendiamo la terapia chirurgica (Tiroidectomia totale, Lobectomia, Linfadenectomia) di cui si è discusso nei capitoli precedenti, e la terapia radiometabolica con Iodio 131 che deve essere accuratamente eseguita solamente nei casi selezionati ed utilizzando basse dosi del radioisotopo.

Qualora il trattamento iniziale dei DTC venga eseguito in maniera tempestiva ed in modo adeguato, il paziente potrà giovare delle seguenti fattori:

- a) riduzione delle complicanze correlate a trattamenti troppo invasivi (over-treatment)
- b) miglioramento della sopravvivenza
- c) riduzione del rischio di persistenza/recidiva di malattia
- d) accurata stadiazione e stratificazione del rischio di recidiva.

Il follow up post-chirurgico dei DTC si basa pertanto su alcuni capisaldi che permetteranno, attraverso una personalizzazione del protocollo sul singolo paziente, di ottenere standard elevati di controllo e prevenzione delle recidive di malattia. Gli elementi fondamentali del follow up sono pertanto il mantenimento di una adeguata terapia a base di ormoni tiroidei, l'individuazione dei pazienti liberi da malattia da seguire con protocolli meno aggressivi ed infine la precoce individuazione di persistenza/recidiva di malattia a cui farà necessariamente seguito un follow up più intensivo ed aggressivo "stretto".

Per tale motivo la finalità del follow up oncologico nei tumori della tiroide presenta particolare rilievo sia per le opzioni terapeutiche disponibili (chirurgia/radioterapia/ oncologia medica) con possibilità di successo altamente significative, e quindi una lunga sopravvivenza con una buona qualità di vita; sia in quanto le neoplasie ben differenziate della tiroide presentando intervalli di tempo "lunghi" tra il trattamento primario e l'eventuale riscontro di recidiva, devono essere pertanto considerati costanti per l'intero arco di vita del paziente.

La maggior parte delle recidive di malattia locali o a distanza si

manifesta entro 5 anni dalla diagnosi ma possono svilupparsi anche dopo 20 anni dal trattamento iniziale. La corretta definizione e programmazione del follow up dei DTC vengono pertanto eseguite basandosi su alcuni fattori che ne influenzano la strategia e la tempistica. I principali fattori risultano essere la classe di rischio del paziente (rischio di mortalità, rischio di recidiva) e la risposta al trattamento iniziale.

La corretta definizione e programmazione del follow up dei DTC vengono pertanto eseguite basandosi su alcuni fattori che ne influenzano la strategia e la tempistica. I principali fattori risultano essere la classe di rischio del paziente (rischio di mortalità, rischio di recidiva) e la risposta al trattamento iniziale.

Ovviamente il follow up è caratterizzato da una continua integrazione in fieri tra stratificazione iniziale del rischio (alla diagnosi), dati clinici del paziente, radiologici e laboratoristici che si acquisiscono nel tempo. In poche parole il follow up dei DTC va concepito come un processo standard ma contemporaneamente “dinamico”.

| Età alla diagnosi | T | N | M | Stadio | Sopravvivenza a 10 anni |
|-------------------|---------|-------|----|--------|-------------------------|
| < 55 anni | Any T | Any N | M0 | I | 98-100% |
| | Any T | Any N | M1 | II | 85-95% |
| >55 anni | T1 | N0/Nx | M0 | I | 98-100% |
| | T1 | N1 | M0 | II | 85-95% |
| | | | | | |
| | T2 | N1 | M0 | II | 85-95% |
| | T3a/T3b | Any N | M0 | II | 85-95% |
| | T4a | Any N | M0 | III | 60-70% |
| | T4b | Any N | M0 | IVA | <50% |
| | Any T | Any N | M1 | IVB | <50% |

Tab. 1 - Raggruppa gli stadi in funzione della nuova classificazione TNM (8ª edizione) correlandola alla sopravvivenza.

Va sottolineato che il sistema di stadiazione TNM non predice il rischio di recidiva di malattia.

**ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE**

Per una corretta analisi in corso di follow up dei DTC verranno considerati dei parametri inerenti alla neoplasia (TNM e varianti istologiche) e dei parametri clinici (Tireoglobulina, Captazione del radioiodio, Captazione alla 18FDG-PET).

Verrà pertanto costituita una stratificazione di rischio di recidiva di malattia in 3 gradi:

1. Basso rischio: DTC intratiroidi con presenza di ≤ 5 micrometastasi linfonodali del diametro $< 0,2$ cm.
2. Rischio intermedio: istologia aggressiva, minima estensione extratiroidica, invasione vascolare, o un numero di linfonodi coinvolti > 5 con diametro compreso tra i 0,2 e i 3 cm.
3. Alto rischio: estensione extratiroidica maggiore, asportazione incompleta del tumore, metastasi a distanza o presenza di linfonodi con diametro maggiore di 3 cm.

| Classi di rischio ATA | Basso rischio | Rischio intermedio | Rischio alto |
|---|---|---|---|
| | Tumore intratiroidico Non metastasi loco-regionali o a distanza < 5 linfonodi documentati all'istologia (< 0.2 cm) Tumore intratiroidico < 1 cm BRAF+ Se terapia con ^{131}I assenza di captazione patologica | Minima estensione extratiroidica Varianti istologiche aggressive, invasione vascolare Metastasi linfonodali clinicamente evidenti o >5 linfonodi documentati alla istologia (< 3.0 cm) PTC intratiroidico (1-4 cm) BRAF + Micro PTC multifocale BRAF + | Metastasi a distanza Metastasi linfonodali $< 3\text{cm}$ Tg elevata al momento dell'ablazione con ^{131}I |
| TSH target nei follow-up a breve termine | \pm ablazione con ^{131}I : Tg indosabile, e TSH 0.5-2 mU/L. Bassi valori di Tg, TSH 0.1-0.5 mu/L | TSH 0.1-0.5 mU/l | TSH < 0.1 mU/l |

Tab. 2 - Definizione della classe di rischio proposta dall'American Thyroid Association (ATA) e TSH target nel follow up a breve termine in accordo con la classe di rischio ATA.

Vediamo ora nel dettaglio come va definita la frequenza e l'intensità del follow up dei pazienti con DTC sottoposti a tiroidectomia totale e a trattamento ablativo con radioiodio.

Il follow up iniziale valuta la risposta al trattamento dopo 6-12 mesi nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e terapia radiometabolica con ¹³¹I e si basa sul dosaggio della Tireoglobulina (Tg) con metodo ultrasensibile in corso di terapia con L-T4 (levotiroxina) o dopo stimolo con Rh-TSH (TSH ricombinante); dosaggio degli anticorpi anti-Tireoglobulina (Ab anti TG); Ecografia del collo; Scintigrafia total body con ¹³¹I (WBS) in casi selezionati.

Tale protocollo sarà eseguito al fine di accertare se il paziente è libero da malattia.

I criteri per definire "libero da malattia" un paziente con DTC sottoposto a tiroidectomia totale e a terapia ablativa con ¹³¹I saranno i seguenti:

- Nessuna evidenza clinica di tumore.
- Assenza di captazione al di fuori della loggia tiroidea alla scintigrafia dopo dose terapeutica di ¹³¹I.
- In caso di captazione al di fuori della loggia tiroidea, nessuna evidenza di tumore con altre indagini diagnostiche o alla ecografia del collo.
- Bassi livelli di Tireoglobulina (< 0.2 ng/ml) durante la terapia con L-tiroxina o dopo stimolazione con Rh-TSH, in assenza di (Ab Anti TG).

ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DELLA TIROIDE

Journal of Endocrinological Investigation

| | | After initial treatment | | | | |
|------------------------------------|-----|-----------------------------------|---|--|--|-----------------------|
| | | ATA high risk | ATA intermediale risk | Low risk 131I yes or not Undetectable Tg and neg TgAb | Low risk 131I yes Low Tg and neg TgAb | Low risk lobectomy |
| | TSH | ≤0.1 | 0.1-0.5 | 0.5-2 | 0.1-0.5 | 0.5-2 |
| Comorbidities and/or age>65 yrs | TSH | 0.1-0.5 | 0.5-2 | 0.5-2 | 0.5-2 | 0.5-2 |
| | | During follow-up | | | | |
| | | Structural incomplete response | Biochemical incomplete or indefinite response | Excellent response | No remnant ablation Excellent response | |
| | TSH | ≤0.1 | 0.1-0.5 | 0.5-2 | 0.5-2 | |
| Comorbidities and/or age>65 yrs | TSH | 0.1-0.5 | 0.5-2 | 0.5-2 | 0.5-2 | |

Tab. 3 - Livelli di TSH dopo trattamento iniziale e durante il follow up in considerazione della classe di rischio (Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer 2018).

Dosaggio della tireoglobulina

Il dosaggio della Tireoglobulina (TG) risulta essere il marcatore più specifico e sensibile nel monitoraggio dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide. Tireoglobulina in assenza di Ab Anti TG circolanti. Il dosaggio della Tg in corso di terapia con L-T4 può non essere sufficientemente sensibile nell'evidenziare la persistenza della malattia tumorale e pertanto, per ottenere una sensibilità ottimale dei livelli della TG, sono necessari elevati livelli di TSH endogeno o esogeno. Elevati livelli di TSH endogeno si ottengono sospendendo la terapia con L-tiroxina per 4-6 settimane prima del test; elevati livelli di TSH esogeno si ottengono somministrando TSH umano ricombinante (Rh-TSH).

TSH Ricombinante (Rh-TSH)

L’Rh-TSH è ottenuto con tecnica ricombinante, presenta una sequenza aminoacidica identica a quella del TSH ipofisario umano ed il legame tra Rh-TSH ed i recettori del TSH sulle cellule tiroidee normali o neoplastiche stimola la captazione e l’organificazione dello iodio,

la sintesi e la secrezione di Tg. La somministrazione di Rh-TSH permette di eseguire il dosaggio della TG con ottima sensibilità evitando i sintomi dell’ipotiroidismo che, in alcune categorie di pazienti quali gli anziani o i cardiopatici, non sono assolutamente da minimizzare.

Scintigrafia Total Body con iodio 131 (WBS)

La Scintigrafia Total Body con 131I (WBS) rappresenta un esame di insostituibile importanza nel follow up del carcinoma della tiroide.

Si basa sul concetto che i DTC captano attivamente lo iodio mentre le metastasi di DTC hanno una ridotta capacità iodio-captante.

Pertanto risulta necessario eseguire l’esame scintigrafico sotto intensa stimolazione del TSH ($> 25-30 \mu\text{U/ml}$) per massimizzare la captazione dello iodio da parte delle cellule tiroidee.

Per evitare di esporre i pazienti ai sintomi dell’ipotiroidismo e ad uno stimolo prolungato delle eventuali cellule tumorali al TSH, le strategie attuali prevedono la somministrazione Rh-TSH in preparazione alla WBS, senza sospendere la terapia con L-T4.

L’utilizzo del Rh-TSH è stato approvato anche per la preparazione alla terapia ablativa con 131I. Nell’ambito del follow up dei DTC è ormai consolidato il concetto che il dosaggio della TG dopo stimolo con Rh-TSH abbia una maggiore sensibilità rispetto al WBS per l’identificazione di tessuto tiroideo residuo o metastatico. La strategia ormai standardizzata di associare al dosaggio della TG (dopo Rh-TSH) una ecografia del collo comprendente lo studio delle stazioni linfatiche cervicali, garantisce una accuratezza diagnostica pari quasi al 100% nei confronti dell’identificazione di eventuali recidive o metastasi nel collo.

Ecografia del collo

L'esame ultrasonografico del collo con le sue stazioni linfonodali (US) va sempre associato ad un accurato esame clinico palpatorio locoregionale e può pertanto rilevare recidive locali ed eventuali metastasi linfonodali laterocervicali anche di piccole dimensioni.

Va inoltre considerato che l'US funge da valido ed insostituibile ausilio per eseguire l'agoaspirato con esame citologico su i linfonodi considerati sospetti con associato dosaggio della TG nel liquido di lavaggio.

Nel follow up a 6-12 mesi, la risposta al trattamento iniziale può essere classificata con la seguente modalità:

- **Risposta Eccellente:** non evidenza clinica, biochimica e strumentale di malattia;
- **Risposta Indeterminata:** persistenza di valori dosabili di Tg TSH-stimolata e/o positività degli Ab Anti TG e/o alterazioni morfologiche aspecifiche;
- **Risposta Biochimica Incompleta:** persistenza di valori dosabili di Tg in terapia con L-T4 e TSH-stimolata. Progressivo incremento degli Ab Anti TG in assenza di alterazioni strutturali;
- **Risposta Strutturale Incompleta:** presenza di malattia metastatica documentata

*Criteria organizzativi del Follow-Up
dei carcinomi differenziati della tiroide (DTC)*

| Risposta alla terapia | Criteri di risposta | Outcome a lungo termine | Gestione del Follow up |
|--|--|---|---|
| Risposta eccellente | <ul style="list-style-type: none"> • LT4-TG <0,2 ng/ml • Rh-TSH-TG <1ng/ml • Ab Anti TG - • Indagini strumentali negative | Rischio di recidiva: 1-4 % | <ul style="list-style-type: none"> • Controlli: 12-18 mesi • TSH target: 0,5-2 uIU/ml |
| Risposta indeterminata | <ul style="list-style-type: none"> • LT4-TG<1 ng/ml e/o • Rh-TSH-TG 1-10 ng/ml e/o • Ab Anti TG + e/o • Indagini strumentali: alterazioni aspecifiche | <ul style="list-style-type: none"> • Eccellente risposta: 80% • Persistenza biochimica: 20% • Malattia metastatica: 0% • Mortalità: 0% | <ul style="list-style-type: none"> • Controlli: 12 mesi • TSH target: 0,5-1 uIU/ml • Rivalutazione strumentale (eco collo): 12-24 mesi |
| Risposta biochimica incompleta | <ul style="list-style-type: none"> • LT4-TG>1 ng/ml e/o • Rh-TSH-TG>10 ng/ml e/o • Ab Anti TG in aumento • Indagini strumentali negative | <ul style="list-style-type: none"> • Eccellente risposta: 56-68% • Persistenza biochimica: 10-27% • Malattia metastatica: 8-17% • Mortalità: 0% | <ul style="list-style-type: none"> • Controlli: 6-12 mesi • TSH target: 0,1-0,4 uIU/ml • Rivalutazione strumentale basata sul trend della TG |
| Risposta strutturale incompleta | <ul style="list-style-type: none"> • Malattia metastatica documentata | <ul style="list-style-type: none"> • Eccellente risposta:4% • Persistenza biochimica: 45% • Mortalità: 12% | <ul style="list-style-type: none"> • TSH target: <0,1 uIU/ml • Trattamenti terapeutici personalizzati |

Tab. 4 - Gestione del follow up del DTC basato sulla risposta al trattamento.

Gestione del follow up nei pazienti con DTC a rischio basso e intermedio non trattati con 131I

- Si esegue un dosaggio a 9-12 mesi della Tireoglobulina (Tg) con metodo ultrasensibile in corso di terapia con L-T4;
- Dosaggio degli anticorpi Ab Anti TG;
- Ecografia del collo.

In questa categoria di pazienti non risulta necessario il test di stimolazione della TG con Rh-TSH nei pazienti con TG <0,3-0,4 ng/ml in terapia con L-T4.

La Tg TSH stimolata aumenta con valori >1 ng/ml nel 50% dei pazienti senza residui tumorali e in proporzione all'entità del tessuto residuo normale.

Nei pazienti a basso rischio i livelli di TG diventano indosabili entro 5-7 anni con valori <0,1 ng/ml nell'85% dei casi. Se la TG rimane elevata o aumenta progressivamente bisogna considerare la terapia ablativa con 131I ma non sussiste alcuna evidenza che il trattamento ablativo ritardato possa influire negativamente sull'outcome del paziente.

Gestione del follow up nei pazienti con DTC trattati con lobo-istmectomia

- Verrà eseguita una US del collo dopo 3-6 mesi per rilevare le recidive che, nella maggior parte dei casi, si manifestano nel lobo contro laterale o nei linfonodi laterocervicali;
- Non esiste un cut-off per i livelli di TG controlaterale o nei linfonodi laterocervicali.

Qualora vi sia la coesistenza di TG non stimolata <30 ng/ml, di Ab Anti TG indosabili e di imaging negativo, potremo affermare che vi sia una eccellente risposta al trattamento iniziale.

Livelli di TG progressivamente in aumento sono indicativi di una recidiva o persistenza di malattia strutturale.

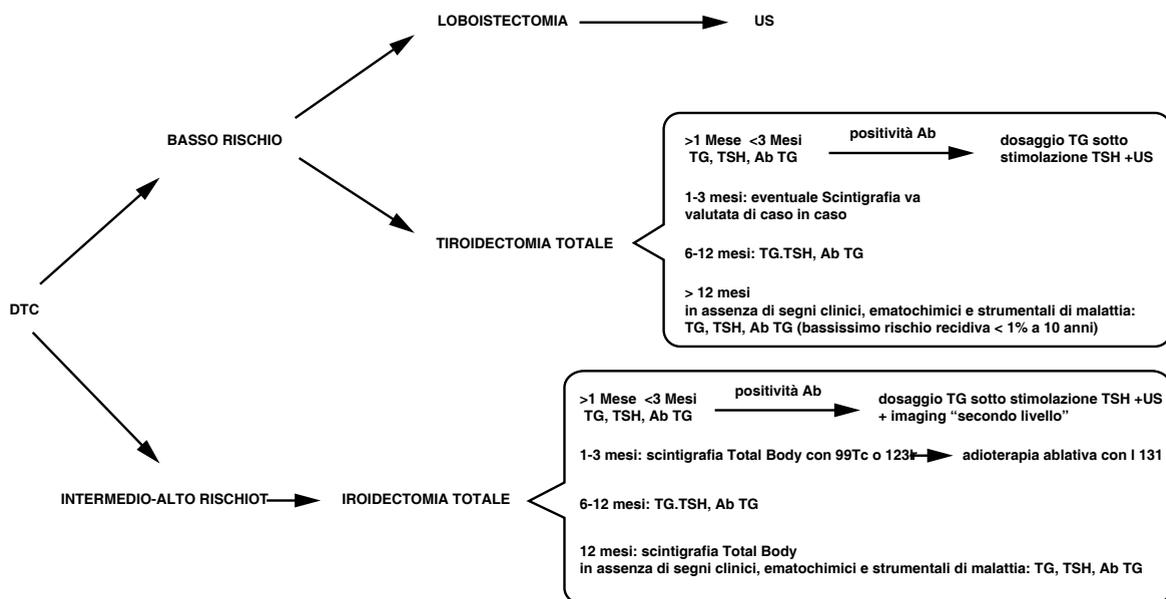
L'eventuale presenza del lobo tiroideo contro laterale non permette di prendere in considerazione i livelli di Ab Anti TG nel follow-up.

La gestione a lungo termine del paziente con DTC va modulata sulla risposta al trattamento iniziale e, successivamente, sui dati clinici disponibili ad ogni controllo, ridefinendo in maniera dinamica lo stato di malattia del paziente ad ogni controllo.

Un fattore aggiuntivo nei tumori tiroidei ben differenziati “ a basso rischio” è rappresentata dalla scelta terapeutica chirurgica, in quanto sono possibili due approcci chirurgici: tiroidectomia parziale (loboistmectomia) e la tiroidectomia totale.

Alla luce delle più recenti indicazioni di letteratura e delle linee guida internazionali e nazionali abbiamo pensato di schematizzare il percorso di follow up oncologico dei DTC in base al fattore “tempo”.

ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO DEI TUMORI DELLA TIROIDE



Nei pz responsive allo I131, consigliabile una scintigrafia TB ogni 12.24 mesi se la TG è significativa, se metastasi a distanza, se invasione peritiroidea, se TG elevata e scintigrafia TB negativa: imaging "secondo livello" (TC; RM; PET-TC)

Considerazioni finali

A partire dagli anni '90 sono state formulate linee guida e programmi di follow up che si sono andati affinando nel tempo, tanto che ad oggi si sta verificando un progressivo aumento del numero di pazienti che hanno raggiunto remissione completa dopo trattamento di tumore maligno testa-collo.

Questo ci impone la necessità di pianificare correttamente e definire con precisione le caratteristiche del follow up oncologico-patologia correlata, ottimizzando le risorse non solo economiche a disposizione in un'ottica di standard internazionali.

Nella gestione del paziente con DTC l'obiettivo del clinico è quello di assicurare un follow up sempre più personalizzato, basato sul reale rischio di persistenza/recidiva di malattia che andrà ridefinito ad ogni controllo.

Tutto ciò eviterà al paziente inutili procedure diagnostiche qualora il rischio di recidiva sia pressochè nullo e, allo stesso tempo, permetterà di individuare quella minoranza di pazienti ancora a rischio di persistenza/recidiva di malattia.

Il trattamento ed il follow up dei pazienti con DTC impone un approccio multidisciplinare, con un tumor board che coinvolge Endocrinologi, Medici Nucleari, Chirurghi, Radiologi e Patologi Oncologi che insieme contribuiscono a garantire al paziente con DTC il trattamento migliore e una migliore qualità di vita utilizzando procedure efficaci e sempre meno Invasive per un tumore che, pur avendo una bassa mortalità, richiede una sorveglianza che dura tutta la vita.

BIBLIOGRAFIA

- Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies- 2018. <https://doi.org/10.1007/s40618-018-0884-2>
- Linee Guida dell'American Thyroid Association sulla Gestione dei Pazienti con Carcinoma Differenziato della Tiroide, The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer- David S. Cooper, M.D.1 (Presidente) et al.
- Tuttle RM, Tala H, Shah J, Leboeuf R, Ghossein R, Gonen M, Brokhin M, Omry G, Fagin JA, Shaha A (2010) Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association staging system. *Thyroid* 20:1341–1349
- Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, Pessoa CH, da Cruz MD, Dias F, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM (2013) Thyroid lobectomy is associated with excellent clinical outcomes in properly selected differentiated thyroid cancer patients with primary tumors greater than 1 cm. *J Thyroid Res* 2013:398194. <https://doi.org/10.1155/2013/39819>

*ATTUALI ORIENTAMENTI NEL TRATTAMENTO
DEI TUMORI DELLA TIROIDE*

- Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, Bulzico DA, Corbo R, Vaisman M, Tuttle RM (2016) Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 101(7):2692–2700
- Freudenberg LS, Jentzen W, Petrich T, Fr.mke C, Marlowe RJ, Heusner T, Brandau W, Knapp WH, Bockisch A (2010) Lesion dose in differentiated thyroid carcinoma metastases after rhTSH or thyroid hormone withdrawal: 124I PET/CT dosimetric comparisons. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:2267–2276
- Rani D, Kaiser S, Awasare S, Kamaldeep P, Abhyankar A, Basu S (2014) Examining recombinant human TSH primed 131I therapy protocol in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma: comparison with the traditional thyroid hormone withdrawal protocol. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:1767–1780
- Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM (2011) Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 96:2105–2111

