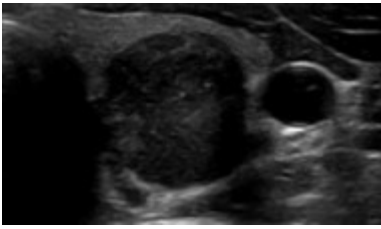


# TUMORE DELLA TIROIDE

Autore: Dott. Andrioli Massimiliano



Il riscontro di noduli tiroidei è un evento molto frequente.

Tuttavia il **carcinoma della tiroide** è presente solo in una piccola percentuale di noduli tiroidei (0.3%).

Pertanto il riscontro di un nodulo alla tiroide non deve far pensare necessariamente alla presenza di un tumore. Inoltre, il carcinoma tiroideo è un tumore solitamente associato ad

una lenta crescita e ad una bassa aggressività tanto che, talvolta, i carcinomi di piccole dimensioni (**microcarcinomi**) possono addirittura rimanere silenti e non dare segno di sé per tutta la vita (**carcinoma occulto**).

Per questo motivo, è probabile che il miglioramento delle tecniche diagnostiche a nostra disposizione possa portare ad un aumento del numero di diagnosi di tumore della tiroide, che verrà diagnosticato anche sempre più precocemente.

## CLASSIFICAZIONE

I tumori maligni della tiroide possono essere classificati, in base alle caratteristiche anatomopatologiche, in:

-tumori epiteliali: *carcinoma papillare, carcinoma follicolare, carcinoma midollare, carcinoma indifferenziato*;

-tumori non epiteliali: *sarcoma, emangioendotelioma, linfoma, metastasi*.

La maggior parte delle neoplasie tiroidee sono di origine epiteliale ed il carcinoma papillare ne è la forma tumorale più frequente ma fortunatamente anche quella associata ad una minore aggressività.

## CAUSE

La causa dei tumori tiroidei è sconosciuta, tuttavia esistono dei fattori di rischio per lo sviluppo del tumore della tiroide:

- *radiazioni ionizzanti*: la pregressa esposizione del collo a radiazioni ionizzanti durante l'infanzia si associa ad una maggiore incidenza di tumore tiroideo (dato confermato dall'incidente nucleare di Chernobyl);

- *carezza iodica*: anche se i dati su questo argomento sono contrastanti, sembra che nelle aree dove lo iodio è carente, vi sia un'augmentata frequenza di carcinomi tiroidei, con prevalenza soprattutto delle forme di tumore associate ad una maggiore invasività (carcinoma follicolare);

- *autoimmunità*: non si associa al carcinoma tiroideo ma esiste un'associazione fra **tiroidite cronica di Hashimoto** e linfoma tiroideo;

- *familiarità*: esiste una familiarità importante solo per un tipo di tumore tiroideo (**carcinoma midollare della tiroide**), soprattutto nell'ambito delle **MEN** (2A o 2B). Recentemente, tuttavia, sono state individuate alcune mutazioni geniche (RET/PTC, BRAF, RAS, PAX8/PPAR $\gamma$ , RET) che si associano, più o meno invariabilmente, ad alcuni specifici istotipi di tumore tiroideo.

## ANATOMIA PATOLOGICA

L'aspetto istologico è differente a secondo del tipo di tumore.

Il **carcinoma papillare** della tiroide è spesso non capsulato e multifocale (ovvero interessa contemporaneamente punti diversi della tiroide) e diffonde soprattutto per via linfonodale. Si caratterizza per la presenza di papille, corpi psammomatosi, pseudoinclusi e di *nuclei ingranditi* con contorno irregolare ed un' *incisura* centrale. Oltre alla forma

classica del carcinoma papillare esistono alcune varianti (*capsulata, follicolare, diffusa sclerosante, a cellule alte*).

Il **carcinoma follicolare** della tiroide è più o meno capsulato (*capsulato, minimamente invasivo o francamente invasivo*) ed è quasi sempre unifocale (ovvero interessa solo un punto della tiroide). Raramente presenta metastasi linfonodali ma diffonde soprattutto per via ematica dando metastasi a distanza (soprattutto ai polmoni e alle ossa). Le cellule del tumore follicolare non presentano aspetti caratteristici come quelle del carcinoma papillare e possono somigliare a quelle presenti nei noduli follicolari benigni (adenomi follicolari). La diagnosi differenziale, pertanto, non può essere effettuata con l'**agoaspirato (TIR 3 o proliferazione follicolare)** ma solo con l'istologia che consente di evidenziare l'invasione della capsula. Oltre alla forma classica del carcinoma follicolare esistono alcune varianti (*a cellule chiare, a cellule ossifile di Hurtle, insulare*).

Il **carcinoma midollare** della tiroide può essere monolaterale (nelle forme sporadiche) o multicentrico (nelle forme familiari) e si caratterizza per cellule ricche di granuli positivi per *calcitonina*.

Il **carcinoma indifferenziato (anaplastico)** della tiroide, infine, presentare cellule con caratteristiche molto variabili (cellule piccole o talvolta molto grandi) e si caratterizza invariabilmente per un'elevata invasività locale e generale.

## QUADRO CLINICO

Nel caso del carcinoma tiroideo differenziato il tumore è quasi sempre asintomatico. Solo nelle forme più avanzate o nelle forme indifferenziate vi possono essere segni clinici di compressione o infiltrazione chiaramente sospetti per tumore come la difficoltà a parlare (*disfonia*), a deglutire (*disfagia*) o a respirare (*dispnea*).

Dal punto di vista obiettivo, il nodulo tumorale può presentare una maggiore durezza e margini irregolari, può essere poco mobile rispetto ai piani sottostanti ed è solitamente non dolente. La presenza di linfonodi laterocervicali duri e indolenti, invece, va sempre considerato con sospetto.

Nel complesso l'esame fisico pur non rappresentando uno strumento preciso per la valutazione della tiroide, ha tuttora un suo valore nel processo diagnostico e decisionale del tumore della tiroide.

Il **carcinoma papillare** della tiroide rappresenta circa l'80% delle neoplasie tiroidee e dà metastasi linfonodali con localizzazione limitata, spesso per lungo tempo, ai soli linfonodi del collo; solo successivamente il tumore metastatizza fuori dal collo. Per questo motivo il carcinoma papillare può presentare **metastasi linfonodali** nel 30% dei casi, già al momento della diagnosi. Oltre ad essere il più frequente, fortunatamente, il carcinoma papillifero è anche quello con prognosi migliore, soprattutto se al momento della diagnosi non sono presenti metastasi.

Il **carcinoma follicolare**, invece, rappresenta circa il 10% delle neoplasie tiroidee e dà metastasi prevalentemente per via ematica con localizzazione ai polmoni, all'osso ed al cervello. Compare più frequentemente come nodulo solitario e presenta spesso dimensioni maggiori rispetto al carcinoma papillare.

Il **carcinoma indifferenziato o anaplastico** costituisce circa il 5% delle neoplasie tiroidee e si presenta solitamente in soggetti di età più avanzata. Ha una consistenza dura, lignea, con rapido accrescimento ed invasione delle strutture contigue che determina sintomi (*disfagia, dispnea, disfonia*) che peggiorano rapidamente. In breve tempo diffonde infiltrando la trachea, l'esofago ed il mediastino causando spesso emorragie e soffocamento.

Il **carcinoma midollare**, infine, rappresenta circa il 5% delle neoplasie tiroidee e diffonde sia per via linfatica che ematica dando metastasi a distanza ai polmoni, all'osso ed al fegato. Solitamente si presenta come un nodulo singolo ma in presenza di metastasi

diffuse si può manifestare anche con diarrea, crisi vasomotorie o **sindrome di Cushing** da **secrezione ectopica di ACTH** in quanto può produrre sostanze in grado di causare questi sintomi (*serotonina, istamina, prostaglandine ed ACTH*). Nel 20 % dei casi questa neoplasia può avere carattere familiare (carcinoma midollare familiare o MEN 2) e quindi, una volta effettuata la diagnosi è doveroso sottoporre anche i familiari ad accertamenti per escludere la presenza di tale malattia.

## DIAGNOSI

In presenza di nodularità della tiroide il punto cruciale è capire se il nodulo è benigno o maligno.

Questa distinzione non può essere effettuata solo con il dosaggio degli *ormoni tiroidei* e del *TSH* in quanto questi risultano quasi sempre nella norma; infatti i pazienti con tumore tiroideo hanno spesso esami tiroidei assolutamente normali.

Anche il dosaggio degli *autoanticorpi anti-tiroide* e della *tireoglobulina* è di scarsa utilità per la diagnosi differenziale mentre la **calcitonina**, invece, è un importante marker del carcinoma midollare della tiroide e, se elevata, potrebbe essere meritevole di ulteriori accertamenti (**test alla pentagastrina**).

Pertanto gli esami più importanti nella diagnosi del tumore della tiroide sono strumentali: l'ecografia e l'agoaspirato tiroideo.

L'**ecografia tiroidea**, infatti, non solo permette di evidenziare la presenza di noduli di piccole dimensioni altrimenti non rilevabili ma permette anche la stima delle dimensioni e delle principali caratteristiche del nodulo tiroideo. Alcune di queste caratteristiche ecografiche (*ipoecogenicità, disomogeneità, irregolarità dei margini, vascolarizzazione intranodulare*), soprattutto se associate, possono orientare decisamente verso la diagnosi di tumore della tiroide. Tuttavia, l'ecografia può solo porre il sospetto di tumore ma non consente di distinguere con certezza assoluta un nodulo benigno da uno maligno e pertanto, per una diagnosi certa, è sempre necessario effettuare l'agoaspirato del nodulo sospetto.

L'**agoaspirato tiroideo** (*Fine Needle Aspiration, FNA*) è una metodica minimamente invasiva che consente, nella maggior parte dei casi, una diagnosi certa e sicura della natura del nodulo tiroideo. Il rationale dell'agoaspirato tiroideo consiste nel prelevare alcune cellule tiroidee contenute nel nodulo (*tireociti*) per studiarne le caratteristiche e capire se sono cellule benigne o maligne.

La **scintigrafia tiroidea**, invece, ha oramai solo un ruolo marginale nella diagnostica del nodulo tiroideo. Va eseguita solo in presenza di TSH basso e consente di distinguere i noduli in caldi o freddi. I noduli tumorali sono sempre scintigraficamente freddi tuttavia anche la maggior parte dei noduli benigni risultano freddi alla scintigrafia. Pertanto nel caso di **nodulo freddo** (che pertanto potrebbe benissimo non essere un tumore) è indicata l'esecuzione di un agoaspirato per distinguere fra nodulo benigno o maligno; il **nodulo caldo**, invece, è molto probabilmente un nodulo di natura benigna.

## TERAPIA

La terapia del carcinoma differenziato della tiroide consiste nell'asportazione di tutta la tiroide (**tiroidectomia totale**) anche se un approccio più radicale è particolarmente richiesto nel carcinoma follicolare, che è generalmente più aggressivo del carcinoma papillare e dà più frequentemente metastasi per via ematica.

L'asportazione di un solo lobo tiroideo o peggio ancora del solo nodulo tumorale, è da sconsigliare in quanto la presenza di tessuto tiroideo normale residuo: a) impedisce la visualizzazione di eventuali metastasi con la scintigrafia post-operatoria; b) impedisce l'impiego della tireoglobulina come marker di malattia; c) favorisce l'espressione di eventuali foci di carcinoma occulto presente nel tessuto tiroideo residuo.

Per tutti questi motivi l'intervento deve prevedere l'asportazione di tutta la tiroide (*tiroidectomia totale*).

In base al livello di rischio del paziente, subito dopo l'intervento chirurgico può essere somministrato dello iodio radioattivo (**radioiodio**) a dosi ablativa (**terapia radiometabolica**) al fine di distruggere l'eventuale tessuto tiroideo residuo o le eventuali metastasi.

Si instaura quindi una **terapia soppressiva** con levotiroxina finalizzata ad abbassare i livelli di TSH e quindi a ridurre lo stimolo proliferativo su eventuali foci neoplastici residui. A distanza di 3 mesi dall'intervento è consigliato un controllo ecografici, il dosaggio della funzione tiroidea, del TSH, della **tireoglobulina** e degli anticorpi anti tireoglobulina.

A distanza di 6-12 mesi è consigliabile ripetere un'ecografia del collo ed un controllo della tireoglobulina dopo stimolo con TSH ricombinante (Thyrogen).

In base agli esiti di tali accertamenti potranno rendersi necessari ulteriori trattamenti di tipo **radiometabolico** o chirurgico.

## **FOLLOW-UP**

Il tumore della tiroide presenta un tasso di recidiva abbastanza basso (35%) e solitamente un terzo delle recidive si verifica entro 10 anni dall'intervento e solitamente solo a livello locale.

Tuttavia sono segnalati casi di recidiva di tumore della tiroide anche dopo 40 anni dall'intervento. Pertanto, anche se il tasso di mortalità per tumore tiroideo è più basso rispetto ad altri tumori, è necessario che il follow up del carcinoma tiroideo dopo l'intervento, duri per molti anni se non tutta la vita.

**Dott. Massimiliano Andrioli**

*Specialista in Endocrinologia e Malattie del Ricambio*

Fonte: <http://lnx.endocrinologiaoggi.it/2011/06/tumore-della-tiroide/>