

CARCINOMI FAMILIARI DELLA TIROIDE NON MIDOLLARI (FNMTTC)

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Definizione ed epidemiologia

I carcinomi della tiroide originano dalle cellule dell'epitelio follicolare in oltre il 90% dei casi (carcinomi papillari, PTC, o follicolari, FTC), solo in piccola parte (4-5%) dalle cellule para-follicolari o cellule C (carcinomi midollari, MTC), in numero trascurabile dalle cellule stromali.

Gli MTC sono sporadici nel 75-80% dei casi e nel resto dei casi familiari, isolati (FMTC) o nel contesto di neoplasie endocrine multiple (MEN).

Anche le cellule dell'epitelio follicolare possono dare origine a neoplasie familiari, che **si manifestano in due o più familiari di primo grado**, definite "**carcinomi tiroidei non midollari di natura familiare**" (*Familial Non Medullary Thyroid Cancer*, FNMTTC). Un'interessante revisione, pubblicata di recente su *Thyroid*, ha analizzato frequenza e impatto di carcinomi tiroidei non midollari su base familiare in termini di diagnosi e *follow-up*.

La **frequenza** degli FNMTTC varia fra **3 e 10%**.

Le donne colpite 2-3 volte più degli uomini.

L'**età** alla diagnosi sembrerebbe più bassa negli FNMTTC rispetto agli sporadici (39-43 vs 46-49 anni), ma tale rilievo potrebbe essere viziato da un più precoce ricorso allo *screening* dei familiari del paziente affetto, piuttosto che da una reale differenza biologica.

Eziopatogenesi e patologia

Così come gli MTC, anche i **FNMTTC possono essere associati a sindromi ereditarie note oppure essere non-sindromici o isolati**. Le cause sindromiche includono la sindrome di Gardner, la malattia di Cowden, il complesso di Carney e la sindrome di Werner.

La **sindrome di Gardner** o poliposi adenomatosa familiare, con ereditarietà autosomica dominante, è caratterizzata dalla presenza di polipi adenomatosi gastro-intestinali, osteomi, cisti epidermoidi e tumori desmoidi. Il PTC è presente nel 2-12% dei soggetti affetti. La sindrome è causata da mutazioni del gene onco-soppressore *APC* (cromosoma 5q21).

La **malattia di Cowden**, con ereditarietà autosomica dominante, si presenta con amartomi multipli, aumento del rischio di carcinomi mammari e tiroidei. PTC e FTC sono presenti fino al 66% dei pazienti. L'80% dei pazienti ha una mutazione germinale del gene onco-soppressore *PTEN* (cromosoma 10q22).

Il **complesso di Carney**, con ereditarietà autosomica dominante, si caratterizza per l'associazione di mixomi (cardiaci), schwannomi, lentiggini e di patologie del surrene, dell'ipofisi e carcinomi della tiroide. PTC e FTC sono presenti in una percentuale variabile fra 4 e 60%. La sindrome è associata a una mutazione del gene *PPRKAR-1-alfa* (cromosoma 17q23-24).

La **sindrome di Werner**, autosomica recessiva, è principalmente una malattia del tessuto connettivo, caratterizzata da sarcomi dei tessuti molli, osteosarcomi, invecchiamento precoce. PTC e FTC possono essere presenti fino al 18% dei casi. La sindrome è associata a mutazioni del gene *WRN* (cromosoma 8p11-p12).

La patogenesi dei **FNMTTC non sindromici** non è altrettanto ben conosciuta. Il *pattern* di eredità è probabilmente autosomico dominante, ma il grado di penetranza è variabile e non esiste un singolo gene responsabile della malattia. La **diagnosi si basa esclusivamente sull'anamnesi familiare**. Si stima che il *trait* genetico possa essere presente in circa un terzo dei membri di famiglie con due soggetti affetti da FNMTTC, mentre la probabilità di presentare il *trait* genetico raggiunge il 96% in famiglie con tre o più componenti affetti. Finora sono state identificate numerose regioni genetiche potenzialmente coinvolte nella patogenesi dei FNMTTC, ma nessuna ha raggiunto un'evidenza definitiva.



Il **sottotipo istologico** più frequente è rappresentato dal PTC, con alcuni casi di FTC. Secondo alcuni studi (non confermati da altri) gli FNMTTC sarebbero più aggressivi delle forme sporadiche, perché l'esordio di malattia sarebbe più precoce e perché alla diagnosi sarebbero più frequenti le forme multifocali, con una maggiore estensione extra-tiroidea e con coinvolgimento linfonodale; sarebbero inoltre inferiori la sopravvivenza libera da malattia, o in altre parole sarebbero più frequenti le recidive, e la stessa sopravvivenza complessiva sarebbe inferiore.

Gestione dei pazienti con FNMTTC

Tutte le raccomandazioni sono di grado C, perché si basano su studi caso-controllo (livello III), studi retrospettivi (livello IV), o sull'opinione di esperti (livello V).

Tutte le famiglie con due o più membri affetti da NMTC non sindromico devono essere sottoposte a un protocollo di screening.

L'età di inizio dello *screening* dei familiari asintomatici di pazienti affetti da FNMTTC è dibattuta. Poiché è stato segnalato un esordio della malattia in età più precoce e con stadio più avanzato, sembra ragionevole, in assenza di studi clinici *ad hoc*, iniziare lo *screening* a 20 anni o comunque 10 anni prima rispetto all'età più precoce di esordio della malattia all'interno della famiglia.

Lo *screening* deve includere un'accurata **anamnesi** familiare e ambientale e uno scrupoloso **esame obiettivo** locale e generale alla ricerca di segni di altre patologie sindromiche di cui i FNMTTC possono far parte.

Deve essere raccomandata l'**ecografia** tiroidea, anche se non vi sono valutazioni di costo-efficacia, per la maggior frequenza di patologie tiroidee benigne associate e per la supposta maggior aggressività dei FNMTTC.

L'indicazione a sottoporre ad **ago-aspirato** noduli tiroidei riscontrati incidentalmente in familiari di pazienti affetti da FNMTTC è dibattuta per la minore accuratezza diagnostica segnalata da alcuni autori, a causa di una maggior prevalenza di patologie tiroidee benigne associate. Alcuni autori suggeriscono di inviare direttamente al chirurgo per la tiroidectomia totale, senza sottoporli a valutazione citologica, tutti i pazienti con nodulo tiroideo e familiarità importante per FNMTTC (3 o più membri affetti; aggressività familiare della patologia). Altri, non avendo osservato differenze significative tra forme familiari e non familiari, consigliano un atteggiamento più cauto e non dissimile per le due forme.

Il **follow-up** deve essere effettuato con ecografia e ago-aspirato eco-guidato dei noduli sospetti.

L'approccio chirurgico dovrebbe essere di regola la **tiroidectomia** totale con l'esecuzione routinaria di una dissezione dei linfonodi del comparto centrale del collo.

Nei pazienti con 3 o più familiari affetti e/o con malattia familiare più aggressiva, è consigliata la **terapia ablativa radiometabolica**, anche se le sole caratteristiche intrinseche del tumore non porterebbero a questa indicazione nei casi sporadici. La terapia con L-tiroxina deve ottenere livelli appropriati di soppressione del TSH.

Conclusioni

La definizione di FNMTTC, per quanto precisa, si basa esclusivamente su criteri clinici. È una patologia rara, che spiega meno del 10% dei carcinomi che originano dall'epitelio follicolare della tiroide. La patogenesi non è chiara e non esistono a tutt'oggi marcatori genetici.

I dati relativi all'aggressività del FNMTTC rispetto alle forme sporadiche sono contraddittori.

È auspicabile che la ricerca possa identificare marcatori molecolari in grado di definire in maniera più precisa questi tumori. È oltremodo necessaria una collaborazione multicentrica.

Bibliografia

1. Mazeh H, Sippel RS. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2013, 23: 1049–56.
2. Sturgeon C, Clarc OH. Familial nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2005, 15: 588–93.
3. American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer; Cooper DS, Doherty GM, et al. 2009 Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009, 19: 1167–14.
4. American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce; Kloos RT, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009, 19: 565–613.
5. Falchetti A. Complesso di Carney. [Endowiki](#).
6. Autori vari. Tumori della tiroide. [Endowiki](#).