

IL CARCINOMA TIROIDEO SECONDARIO

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Il **cancro differenziato della tiroide (DTC)** è uno dei tumori maligni **più frequenti tra adolescenti e giovani adulti**: occupa il 4° posto negli adolescenti (15-19 anni) e il 2° nei giovani adulti (20-39 anni).

Rispetto ai soggetti di età > 39 anni, gli adolescenti e i giovani adulti colpiti da carcinoma tiroideo papillare presentano prevalenza maggiore di sesso femminile e metastasi linfonodali, minore di metastasi a distanza, e sopravvivenza maggiore (anche *disease-free*). Tale differente comportamento biologico non sembra essere correlato a differente frequenza o tipologia di mutazioni somatiche, ma alcuni geni potenzialmente rilevanti nella biologia delle cellule tumorali mostrano differente espressione tra i diversi gruppi di età (1).

Nel 3-4% dei casi il DTC si sviluppa in soggetti sopravvissuti ad altri tumori maligni (soprattutto leucemia linfocitica acuta, neoplasie del sistema nervoso centrale, sarcomi ossei o dei tessuti molli), già sottoposti a chemioterapia e/o radioterapia, fattori che potenzialmente sono in grado di causare tumori secondari (2).

In un recente lavoro (3) è stato valutato se negli adolescenti/giovani adulti esistano differenze demografiche, cliniche, patologiche o di sopravvivenza tra DTC primari o secondari (***secondary malignant neoplasms*, SMN**). Utilizzando il *National Cancer Database*, gli autori hanno esaminato 41.062 casi di DTC in soggetti di età 15-39 anni, suddivisi in tumori primari e SMN (1349 casi, **3.3%** del campione). L'analisi multivariata mostrava che, rispetto alle forme primarie, gli SMN si presentavano **più frequentemente nei maschi, di etnia caucasica e di età 35-39 anni; erano più spesso microcarcinomi, multifocali, e mostravano più frequentemente le caratteristiche della variante a cellule alte/colonnari del DTC**. Al contrario, gli SMN colpivano meno frequentemente soggetti di sesso femminile, ispano-americani, di età 15-19 e 24-29 anni, e presentavano meno frequentemente un diametro massimo > 4 cm. Dopo gli opportuni aggiustamenti per le variabili demografiche, cliniche e patologiche, gli SMN mostravano un **rischio relativo di morte di 6.63** (IC95% = 4.97-8.86, $p < 0.001$) rispetto alle forme primarie; inoltre, limitatamente agli SMN, soltanto etnia ispano-americana, istologia a cellule alte/colonnari e presenza di metastasi a distanza erano le variabili che correlavano con riduzione di sopravvivenza.

Si possono avanzare alcune **ipotesi patogenetiche**:

- gli SMN colpiscono più frequentemente i giovani adulti > 29 anni probabilmente come conseguenza di un lungo periodo di latenza dopo il trattamento radio- o chemioterapico, oppure perché è necessario un lungo periodo di tempo per sviluppare una patologia tiroidea benigna (come il gozzo nodulare o l'ipertiroidismo), che, richiedendo la tiroidectomia, determina il riscontro incidentale di un carcinoma tiroideo all'esame istologico;
- l'elevata prevalenza di microcarcinomi tra gli SMN potrebbe essere dovuta all'applicazione dello *screening* suggerito dalle linee guida del *Children's Oncology Group* per il *follow-up* dei soggetti sopravvissuti a tumori (4) sottoposti a radioterapia in sede tiroidea o iuxta-tiroidea. Visto che lo *screening* prevede un esame obiettivo annuale e l'agoaspirato tiroideo soltanto nei noduli palpabili, si potrebbe ipotizzare che i clinici eseguano anche uno *screening* ecografico, capace di individuare noduli più piccoli, alcuni dei quali sono microcarcinomi;
- invece, l'aumentata prevalenza e l'impatto negativo sulla sopravvivenza di varianti a cellule alte/colonnari e l'aumentata prevalenza di forme multifocali, potrebbero essere conseguenza dell'induzione di un processo di de-differenziazione causato dalla terapia oncologica.

L'elevata mortalità degli SMN negli adolescenti e giovani adulti è un dato di grande **rilevanza clinica**, se si tiene conto che i tumori secondari rappresentano il 3-4% di tutti i casi di DTC, che rappresenta una delle patologie maligne più frequenti in questo gruppo di età. Il dato dell'elevata mortalità è ancora più rilevante quando si considera che, nello studio esaminato, il *follow-up* dopo la diagnosi di DTC era di soli 35.5 ± 24.0 mesi, mentre usualmente questo tumore richiede un *follow-up* di 15-20 anni per apprezzare significative differenze di sopravvivenza.



I risultati del lavoro di Goldfarb e Freyer suggeriscono la **necessità di rivalutare la strategia** di diagnosi, terapia e *follow-up* nei pazienti con neoplasie tiroidee che hanno avuto altri tumori in età pediatrico-adolescenziale. Infatti, sebbene l'esposizione a radiazioni in questa età sia considerata fattore di rischio per malignità nel nodulo tiroideo, tanto da raccomandare l'agoaspirato su noduli di qualsiasi dimensione, molti autori considerano che la giovane età (< 40 anni) sia un fattore rilevante nel determinare una prognosi più favorevole, suggerendo talora un approccio chirurgico meno aggressivo. Invece, alla luce del lavoro di Goldfarb e Freyer, potrebbe essere utile:

- considerare che, quando si riscontra un tumore tiroideo, qualsiasi radio- o chemioterapia effettuata in età pediatrico-adolescenziale può aumentare la mortalità;
- **un atteggiamento terapeutico più aggressivo** nel caso di riscontro di SMN.

Bibliografia

1. Vriens MR, Moses W, Weng J, et al. Clinical and molecular features of papillary thyroid cancer in adolescents and young adults. *Cancer* [2011, 117: 259-67](#).
2. Ng AK, Travis LB. Subsequent malignant neoplasms in cancer survivors. *Cancer J* [2008, 14: 429-34](#).
3. Goldfarb M, Freyer DR. Comparison of secondary and primary thyroid cancer in adolescents and young adults. *Cancer* [2014, doi: 10.1002/cncr.28463](#).
4. Children's Oncology Group. [Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer](#) (accesso effettuato il 7/4/2014: attenzione il file è di 14 Mb e 238 pagine!!).
5. Autori vari. Tumori differenziati della tiroide. [Endowiki](#).