

## LINEE GUIDA ATA SU GESTIONE CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE (E NON SOLO)

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

La revisione del 2015 delle Linee Guida (LG) per la gestione del carcinoma midollare della tiroide (MTC) dell'American Thyroid Association (ATA) (1) comprende 67 raccomandazioni *evidence-based*, delle quali verranno riportate e commentate quelle ritenute più utili per la pratica clinica.

### FORME EREDITARIE

La **raccomandazione 1 (grado C)** riguarda le **categorie di rischio** per le forme ereditarie di MTC e dà indicazione su come dovrebbero essere modificate le categorie delle precedenti LG ATA 2009 (A, B, C, D, in ordine crescente di rischio) (2) (tab 1):

- la categoria di livello D dovrebbe essere modificata nella nuova categoria "Rischio altissimo" e include pazienti con MEN 2B e mutazione RET M918T;
- la categoria di livello C dovrebbe essere modificata nella nuova categoria "Rischio alto", che include pazienti con mutazioni del codone C634 (MEN 2A) o mutazione del codone A883F (MEN 2B);
- le categorie A e B dovrebbero essere riunite nella nuova categoria di "Rischio moderato", che include i pazienti con MTC familiare e mutazioni diverse dalle precedenti.

Rischio		Mutazioni	Sindrome
ATA 2009	ATA 2015		
D	Altissimo	M918T	MEN 2B
C	Alto	C634	MEN2A
		A883F	MEN 2B
B	Moderato	Altre mutazioni	MEN2A
A			

**Commento.** Questa proposta di nuova classificazione del rischio di aggressività biologica dell'MTC ereditario nasce dall'esigenza di fare chiarezza tra le classificazioni di diverse Società Scientifiche, come lo schema TNM dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC) utilizzato dalla North American Neuroendocrine Tumor Society e dalla National Comprehensive Cancer Network, o altri termini quali livello I, II, III o "alto", "più alto", "altissimo" (3-5), con l'intento di utilizzare un linguaggio comune in una classificazione semplice, che dia immediatamente l'idea del comportamento dell'MTC, della sindrome associata e del tipo di gestione che implica (tabella 1).

La **raccomandazione 2 (grado C)** si riferisce alla loro **classificazione**, sottolineando che:

- le sindromi MEN 2 sono due: MEN 2A e MEN 2 B;
- la MEN 2A, che rappresenta il 95% dei casi di MEN 2, comprende 4 varianti:
  - MEN 2A classica (presenza costante di MTC, e meno frequente di feocromocitoma, PHEO, e/o iperparatiroidismo primario, IPTH);
  - MEN 2A con amiloidosi cutanea - lichen;
  - MEN 2A con malattia di Hirschprung;
  - carcinoma midollare tiroideo familiare (FMTC): famiglie o individui con mutazioni RET germinali, ma senza storia familiare nota di MTC, e senza PHEO o IPTH.

È importante anche la sottolineatura che le LG fanno circa le rare famiglie con MEN 2A classica, nelle quali non viene identificata una mutazione RET germinale: in tale situazione la diagnosi della sindrome va posta se uno o più parenti di primo grado presentano il fenotipo della MEN 2A.



**Nadia Cremonini** ([ncremonini@alinet.it](mailto:ncremonini@alinet.it))  
Libera professionista, Bologna

**Commento.** Specificare che FMTC è una variante nello spettro di espressione clinica di MEN 2A e non un'entità clinica distinta da MEN 2A e MEN 2B è importante, per evitare che tali pazienti non vengano sottoposti a screening periodico per FEO e IPTH.

#### INTERPRETAZIONE DEI LIVELLI DI CALCITONINA (CT)

**R 13 (grado C):** in molte patologie oltre all'MTC si possono rilevare valori falsamente elevati o bassi di Ct; questa evenienza va presa in considerazione quando i valori di Ct non sono congrui con il quadro clinico.

**R 14 (grado B):** nei bambini < 3 anni i valori di Ct sono marcatamente elevati (in particolare prima dei 6 mesi); i livelli di Ct sono più elevati nei maschi rispetto alle femmine.

**R 15 (grado B):** i livelli sierici basali di Ct e CEA dovrebbero essere determinati insieme. Nei pazienti con MTC avanzato, un marcato incremento di CEA rispetto a bassi livelli di Ct, o livelli normali o bassi sia di Ct che di CEA, indicano MTC scarsamente differenziato.

**Commento.** Le LG, oltre a ricordare le patologie che possono determinare incremento dei livelli di Ct (insufficienza renale cronica, iperparatiroidismo, tiroidite autoimmune, carcinomi polmonari a grandi e a piccole cellule, carcinoma della prostata, mastocitosi e tumori neuroendocrini enterici e polmonari), sottolineano che la presenza di anticorpi eterofili causa livelli di Ct falsamente elevati (raramente falsamente bassi), e ricordano di considerare il possibile fenomeno "gancio" in pazienti con grande volume tumorale ma bassi livelli di Ct.

Le LG non stabiliscono i range di riferimento per la Ct basale e stimolata: **ogni laboratorio stabilisca i criteri per definire i range di riferimento.**

Riguardo ai valori dei bambini, viene riportato il lavoro di Basuyau et al (6) nel quale si proponeva un range normale di Ct < 40 pg/mL per i bambini di età < 6 mesi e < 15 pg/mL per i bimbi tra 6 mesi e 3 anni.

L'attenzione al dato biochimico è fondamentale per una corretta valutazione dei pazienti con malattia all'esordio, durante il follow-up, e per lo screening biochimico dei soggetti portatori di mutazione RET, al fine di stabilire la tempistica della tiroidectomia profilattica.

#### TERAPIA CHIRURGICA INIZIALE DEI PAZIENTI CON MTC

**R 24 (grado B):** i pazienti con MTC, senza evidenza ecografica (US) di metastasi dei linfonodi (LN) del collo (N1) e senza evidenza di metastasi a distanza, dovrebbero essere trattati con tiroidectomia totale e dissezione dei LN del comparto centrale (livello VI).

**R 25 (grado I):** nei pazienti con MTC, senza evidenza US di metastasi LN al collo e senza metastasi a distanza, la dissezione dei LN nei comparti latero-cervicali (LC, livello II-V) può essere considerata in base ai livelli sierici di Ct. La Task Force non ha raggiunto un consenso su questa raccomandazione.

**R 26 (grado C):** pazienti con MTC confinato al collo e metastasi LN cervicali dovrebbero essere sottoposti a tiroidectomia totale, dissezione del comparto LN centrale (livello VI) e resezione dei comparti LC coinvolti. Quando l'imaging pre-operatorio è positiva nel comparto omolaterale alla lesione primitiva ma negativa nel controlaterale, dovrebbe essere presa in considerazione la dissezione LN controlaterale se i livelli basali di Ct sono > 200 pg/mL.

**Commento.** Anche in assenza di evidenza US di N1 al collo, la chirurgia iniziale per le forme sporadiche ed ereditarie di MTC deve prevedere la dissezione del comparto LN centrale, in quanto la percentuale di N1 a tale livello può raggiungere l'80% nelle forme primitive intra-tiroidee, sia monolaterali che bilaterali, e la percentuale è elevata anche nei microMTC (fino al 50% in alcune casistiche).

Per la R 25, che non ha visto l'accordo tra i componenti della Task Force, il decidere in base ai livelli di Ct la dissezione LN dei comparti LC, oltre al centrale, in assenza di evidenza US di N1, si basa sulla correlazione tra valori di Ct sierica e presenza di N1 a livello dei comparti LC omolaterale o controlaterale alla lesione primitiva (7). Il gruppo tedesco indica la resezione dei comparti centrale e laterale ipsilaterali per Ct tra 20 e 50 pg/mL, anche del comparto centrale controlaterale per Ct tra 50 e 200 pg/mL, e anche del LC controlaterale se Ct tra 200 e 500 pg/mL (7).

L'estensione della dissezione dei LN del collo rimane un punto controverso, in quanto l'MTC è una malattia frequentemente già sistemica alla presentazione.

Può essere utile anche ricordare in sintesi quanto indicato dalle LG della British Thyroid Association (8):

- dissezione LC selettiva (livelli IIa-Vb) nei pazienti con evidenza clinica o radiologica di adenopatie a tale livello (buona pratica);
- raccomandata dissezione profilattica del comparto LC ipsilaterale alla lesione in presenza di N1 nel comparto centrale, dato l'elevato rischio di coinvolgimento del comparto laterale in tale situazione (9) (livello evidenza 3 – raccomandazione D);
- non viene data raccomandazione circa la dissezione profilattica del comparto contro-laterale in assenza di N1 ai comparti centrale bilaterale e omolaterale alla lesione primitiva, ma raccomandata una decisione personalizzata (livello evidenza 4 – raccomandazione D).

Oggi in più Centri si tende ad avere un atteggiamento chirurgico per i comparti LC basato sull'evidenza clinica o US di N1 a prescindere dai livelli di Ct, e comunque, quando effettuata, la dissezione del comparto LC deve interessare i livelli IIa-Vb.

### TIROIDECTOMIA PROFILATTICA NEI PORTATORI DI MUTAZIONE RET (tabella 2)

Il chirurgo e il pediatra che seguono il bambino dovrebbero decidere il *timing* della tiroidectomia previa consultazione con i genitori.

**R 34 (grado C):** i bambini di categoria ATA-altissima con mutazione RET codone M918T dovrebbero essere sottoposti a tiroidectomia nel primo anno di vita, forse anche nei primi mesi. In assenza di LN sospetti, la dissezione del comparto centrale dovrebbe essere basata sulla possibilità di individuare le paratiroidi e lasciarle in situ o di effettuare l'auto-trapianto.

**R 35 (grado B):** i bambini di categoria ATA-alta dovrebbero essere operati di tiroidectomia all'età di 5 anni, o prima in caso di livelli elevati di Ct. Nei bambini con Ct > 40 pg/mL o in caso di evidenza di LN metastatici, dovrebbe essere eseguita la dissezione del comparto centrale.

**R 36 (grado B):** I bambini di categoria ATA-moderata dovrebbero essere valutati clinicamente, con US del collo e dosaggio di Ct a partire dai 5 anni. Il *timing* della tiroidectomia dovrebbe essere basato sul rilievo di valori elevati di Ct; comunque tale valutazione semestrale o annuale può durare anni o decenni. I genitori, edotti del programma a lungo termine, possono optare per la tiroidectomia intorno ai 5 anni.

Tabella 2				
Indicazioni di gestione dei bambini con MEN 2, basata sulle categorie di rischio				
Rischio ATA 2015	Timing tiroidectomia	Dissezione comparto LN centrale se	Inizio screening MTC	Inizio screening FEO e IPTH
Altissimo (M918T)	entro 1° anno	N1 sospetti	Non applicabile	11 anni
Alto (C634/A883F)	a 5 anni (o prima se rialzo Ct)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ct &gt; 40 pg/mL</li> <li>• <i>imaging</i> positivo</li> <li>• N1 sospetti durante chirurgia</li> </ul>	3 anni	11 anni
Moderato (altre mutazioni)	quando rialzo di Ct (o prima, se impossibile monitoraggio a lungo termine)	Ct elevata	5 anni	16 anni

**Commento.** È importante sottolineare il concetto che **per il timing della tiroidectomia profilattica per le categorie di rischio Alto e Moderato non ci si può affidare solo al tipo di mutazione e all'età del bambino**, bensì anche ad altri elementi clinici, primo fra tutti i valori di Ct. Lo studio retrospettivo di Elisei et al (10) in 84 portatori di mutazione RET, per i quali l'indicazione alla tiroidectomia veniva data per Ct basale o stimolata (con pentagastrina) > 10 pg/mL, ha dimostrato che tutti i portatori di mutazione (anche quelli con rischio ATA 2009 = C, che ora rientrano nel rischio alto) operati al momento della positivizzazione della Ct stimolata erano liberi da malattia a un follow-up medio di 7.5 anni; una delle conclusioni del lavoro era che la tiroidectomia effettuata al

momento della positivizzazione del test di stimolo è sicura quanto la tiroidectomia profilattica per la guarigione. Ora non abbiamo più a disposizione la pentagastrina, quindi in questi anni ogni Centro ha dovuto definire i propri range di riferimento con il test al calcio gluconato.

Se si opta per la tiroidectomia al momento del rialzo di Ct basale o dopo stimolo, è fondamentale che i genitori comprendano, accettino e garantiscano i controlli periodici che deve compiere la/il bambina/o.

Nei bambini < 5 anni, deve essere valutato bene il rapporto tra le possibili complicanze della tiroidectomia, più frequenti in età infantile (la più significativa è l'ipoparatiroidismo), e la possibilità di non guarigione (in presenza di Ct elevata) se si rimanda la chirurgia.

#### VALUTAZIONE POST-OPERATORIA

**R 45 (grado C):** per prevedere l'esito e pianificare il *follow-up* a lungo termine dei pazienti tiroidectomizzati per MTC, i clinici dovrebbero tenere in considerazione la classificazione TNM, il numero di LN metastatici e i livelli sierici di Ct.

**R 46 (grado C):** nel post-operatorio dosare i livelli di Ct e CEA dopo 3 mesi, poi se indosabili o nel *range* di norma, ogni 6 mesi per un anno, e poi annualmente.

**R 47 (grado C):** nei pazienti con valori post-operatori di Ct patologici ma < 150 pg/mL, eseguire esame clinico e US del collo. Se negativi, i pazienti dovrebbero essere seguiti con esame clinico, dosaggio di Ct, CEA e US collo ogni 6 mesi.

**R 48 (grado C):** se la Ct post-operatoria è > 150 pg/mL, i pazienti dovrebbero essere valutati con esami di *imaging* (US collo, TC torace, RM con contrasto o TC trifase epatica, scintigrafia scheletro, RM pelvi e rachide).

**R 49 (grado B):** nei pazienti con livelli misurabili di Ct e CEA dopo tiroidectomia, i livelli dei marcatori dovrebbero essere misurati almeno ogni 6 mesi per determinarne il tempo di raddoppio.

**Commento.** Per il *follow-up* post-operatorio, la Task Force sottolinea come il sistema di stadiazione TNM/AJCC non tenga conto di importanti fattori prognostici, quali età del paziente e Ct post-operatoria, e ritiene che la classificazione dovrebbe essere modificata in base anche al numero di LN metastatici.

Nelle LG non viene data indicazione specifica per la **stratificazione del rischio di recidiva dell'MTC**, in base alla risposta alla terapia chirurgica iniziale, stratificazione già acquisita e applicata in clinica per i tumori differenziati non midollari della tiroide. Già nel 2013 Tuttle e Ganly (11) avevano proposto la definizione di risposta di MTC alla chirurgia:

- eccellente: Ct indosabile e CEA normale, non evidenza di malattia strutturale;
- incompleta biochimica: Ct dosabile e CEA elevato, non evidenza di malattia strutturale;
- incompleta strutturale: persistenza/recidiva di malattia strutturale a prescindere dai valori di Ct e CEA.

Nel 2015 il gruppo di Tuttle (12) in 287 pazienti con MTC ha confrontato l'impatto clinico di tale proposta di stratificazione del rischio con la stadiazione standardizzata TNM/AJCC per MTC (7° edizione). In questa coorte di pazienti, età media 50 anni, 80% con forma sporadica, 50% con metastasi LN loco-regionali (N1) all'esordio, e 18% con metastasi a distanza (M1) diagnosticate entro 6 mesi dall'esordio, a un anno dalla chirurgia iniziale si è riscontrata risposta eccellente alla terapia iniziale nel 27%, risposta biochimica incompleta nel 35%, risposta strutturale incompleta nel 38%. Al *follow-up* finale (mediana 5.2 anni, range 0.2-33.2), il 26% dei pazienti era deceduto a causa della neoplasia, mentre il 21% non aveva evidenza di malattia. In base al sistema AJCC, la mortalità malattia-specifica variava dal 2% per lo stadio I al 40% per lo stadio IV, mentre la probabilità di non evidenza di malattia decresceva dal 71% per lo stadio I al 3% per lo stadio IV.

La stratificazione sulla base della risposta alla terapia iniziale ha fornito importanti informazioni sulla prognosi (tabella 3). Tali dati portano alla considerazione **che il sistema di stratificazione dinamica del rischio** (dopo il primo trattamento e durante il *follow-up*) **fornisce informazioni prognostiche cliniche più utili rispetto al sistema di stadiazione statico iniziale basato sull'istologia**, mentre il sistema TNM/AJCC fornisce un'adeguata stratificazione del rischio di mortalità malattia-specifica e la probabilità di non avere evidenza di malattia al *follow-up* finale, ma non stratifica i pazienti in modo adeguato in merito alla probabilità di persistenza di malattia, strutturale o biochimica o di recidiva.

Tabella 3			
Stratificazione sulla base della risposta alla terapia iniziale			
Follow-up (mediano di 5 anni)	Risposta iniziale		
	Eccellente	Incompleta biochimica	Incompleta strutturale
Non evidenza di malattia	76%	-	-
Malattia biochimica	15%	51%	8%
Malattia strutturale	4%	37%	36%
Decesso malattia-specifico	3%	11%	56%

Per personalizzare la diagnostica e la tempistica dei controlli cui sottoporre i pazienti con MTC, è importante iniziare ad applicare tale sistema di stratificazione del rischio (affiancando sempre anche la valutazione del tempo di raddoppio di Ct e CEA).

Nel corso del follow-up non possiamo programmare il timing e il tipo di valutazione strumentale unicamente in base ai livelli di Ct e CEA, ma anche in base al loro tempo di raddoppio: se questo è rapido, va presa in considerazione una valutazione con imaging pesante (iniziando con TC collo e torace) anche per valori di Ct < 150 pg/mL, in quanto si è di fronte a una malattia in rapida progressione.

Per l'imaging radiologico, in caso di negatività di US collo, TC torace e TC /RMN fegato è consigliabile anche TC o RMN collo per eventuali metastasi LN in sedi non evidenziabili con US (es. para-faringee).

Nelle raccomandazioni ATA non viene inserita la PET con i diversi traccianti, ma la Task Force sottolinea come la F-DOPA-PET/TC sia più sensibile nel rilevare l'estensione di malattia, mentre la FDG-PET/TC è più accurata nell'identificare i pazienti con malattia in rapida progressione e/o con de-differenziazione, e la positività a questo tracciante correla con significativa riduzione di sopravvivenza. Va ricordato che F-DOPA è il tracciante PET di prima scelta per rilevare persistenza o recidiva di malattia vs FDG e PET-analoghi della somatostatina quando le altre tecniche di imaging risultano negative.

#### TRATTAMENTO DEI PAZIENTI CON MALATTIA METASTATICA

**R 53 (grado C):** non utilizzare una terapia sistemica per pazienti con incremento progressivo di Ct e CEA ma senza evidenza di malattia metastatica, o con malattia metastatica di basso volume e stabile, valutata con studi di imaging, e con tempo di raddoppio di Ct e CEA > 2 anni.

**Commento.** Questo è un punto importante, in quanto molti pazienti con malattia metastatica di basso volume sono asintomatici e presentano una lentissima evoluzione. Con un adeguato follow-up, da un lato non si modifica la loro qualità di vita, e dall'altro si garantisce di cogliere il momento in cui la malattia va in progressione e necessita di una terapia sistemica, o di terapie loco-regionali, in base a numero e sede dei secondarismi.

**R 65 (grado A):** nei pazienti con significativa estensione di malattia, sintomatici e con malattia in progressione secondo i criteri RECIST, prendere in considerazione una terapia sistemica con inibitori di tirosin-chinasi (TKI) che hanno come target RET e VEGF-R. I TKI vandetanib o cabozantinib possono essere utilizzati come singoli farmaci di prima linea nei pazienti con MTC avanzato in progressione.

**Commento.** Sulla base dei risultati di studi clinici di fase III (13,14), le due molecole sono state approvate per il trattamento di MTC localmente avanzato o metastatico, in progressione, non trattabile con altre terapie (chirurgia, radioterapia esterna, terapie loco-regionali). Entrambi i farmaci hanno indotto un significativo aumento della sopravvivenza libera da malattia (PFS) vs placebo:

- vandetanib: 30.5 vs 19.3 mesi (ma va sottolineato che nel trial la progressione di malattia non era un requisito di arruolamento, come si deduce anche dal lungo PFS nel gruppo placebo);
- cabozantinib: 11.2 vs 4 mesi.



*Se si concorda con la/il paziente di iniziare terapia con TKI, vanno spiegati non solo gli effetti sul controllo della malattia, ma anche i possibili effetti collaterali, che possono essere anche gravi, ma nella maggior parte dei casi gestibili con terapie di supporto e/o con riduzione della posologia o temporanea sospensione. Non disponiamo ancora di dati sulla tossicità a lungo termine.*

#### BIBLIOGRAFIA

1. Wells SA Jr, Asa SA, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. The American Thyroid Association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* [2015, 25: 567-610](#).
2. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* [2009, 19: 565-612](#).
3. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* [2001, 86: 5658-71](#).
4. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, et al. Medullary carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw* [2010, 8: 512-30](#).
5. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer. *Pancreas* [2010, 39: 775-83](#).
6. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clin Chem* [2004, 50: 1828-30](#).
7. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 2655-63](#).
8. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al; British Thyroid Association. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* [2014, 81 suppl 1: 1-122](#).
9. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg* [2008, 95: 586-91](#).
10. Elisei R, Romei C, Renzini G, et al. The timing of total thyroidectomy in RET gene mutation carriers could be personalized and safely planned on the basis of serum calcitonin: 18 years experience at one single center. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 426-35](#).
11. Tuttle RM, Ganly I. Risk stratification in medullary thyroid cancer: moving beyond static anatomic staging. *Oral Oncol* [2013, 49: 695-701](#).
12. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, Tuttle RM. Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer. *Thyroid* [2015, 25: 242-9](#).
13. 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: 134-41](#).
14. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* [2013, 31: 3639-46](#).