

SCREENING PER CARCINOMA TIROIDEO DIFFERENZIATO IN POPOLAZIONI SELEZIONATE

Uno **screening** oncologico si propone di identificare precocemente i tumori a elevata morbilità e mortalità. L'applicazione generalizzata di metodi diagnostici (a basso costo) trova giustificazione quando sia possibile diagnosticare nella popolazione generale un tumore (possibilmente allo stadio pre-clinico), che altrimenti avrebbe avuto un impatto più significativo per gravità (e costi gestionali).

Traslando il discorso alla patologia oncologica tiroidea, un noto esempio di *screening* giustificato è rappresentato dal carcinoma midollare della tiroide (CMT): una strategia diagnostico-gestionale validata è rappresentata dalla **diagnosi molecolare del proto-oncogene RET nei soggetti con diagnosi di CMT**. L'analisi genetica di *RET* permette, infatti, di selezionare precocemente i pazienti con CMT geneticamente determinati, quindi i loro familiari di primo grado portatori di mutazione e fra questi quelli che devono essere tiroidectomizzati immediatamente (anche i bambini, che devono essere operati entro il 1° anno di vita se portatori di mutazioni *RET* Met918Thr, o entro i primi 5 anni di vita se portatori di mutazioni Cys634 e Ala883Phe), oppure controllati periodicamente (altri codoni mutati). Inoltre, alcune mutazioni possono essere associate al rischio di sviluppare altre neoplasie endocrine (feocromocitoma, iperparatiroidismo) e pertanto i soggetti che ne sono portatori devono essere sottoposti a *screening* per tali patologie.

Al contrario, **lo screening nella popolazione generale per carcinoma tiroideo differenziato (CTD) non è attualmente raccomandato** dalle maggiori società scientifiche, trattandosi di tumori con mortalità e morbilità molto basse. Infatti, l'uso non selezionato di una metodica diagnostica a basso costo (ecografia tiroidea) aumenterebbe significativamente il numero di sovra-diagnosi e sovra-trattamenti ingiustificati di tumori clinicamente irrilevanti, senza dare quindi reali benefici sulla salute della popolazione.

Una *personal view* recentemente pubblicata discute alcuni aspetti peculiari dello *screening* per CTD in soggetti ad alto rischio. Gli autori forniscono il loro punto di vista sull'approccio ai pazienti esposti a radiazioni ionizzanti, portatori di mutazioni genetiche predisponenti o membri di famiglie con casi ricorrenti.

PREGRESSA ESPOSIZIONE A RADIAZIONI IONIZZANTI

Rappresenta un noto fattore stocastico di rischio per lo sviluppo di tumori radio-indotti. Per quanto non esista un'omogeneità nei risultati pubblicati da molteplici studi scientifici, risulta ormai assodato che vi sia un aumentato rischio di CTD nei soggetti, soprattutto giovani, irradiati terapeuticamente per altri tumori maligni o a seguito di incidenti nucleari.

I pazienti irradiati in giovane età per linfoma di Hodgkin presentano un'aumentata incidenza di CTD (specie se di sesso femminile). I bambini sottoposti prima del trapianto allogenico ad ablazione midollare *whole-body* per malattie emo-linfoproliferative hanno un rischio 200 volte maggiore di sviluppare CTD.

Dopo incidente nucleare, l'esordio di CTD mostrerebbe una latenza media di 5 anni dall'irradiazione, anche se il rischio di sviluppo permanerebbe comunque per diversi decenni. Nel 60-70% dei pazienti esposti si sono inoltre osservate altre disfunzioni tiroidee entro 2-5 anni (più frequentemente ipotiroidismo, ma anche ipertiroidismo da morbo di Basedow).

Non esiste la chiara raccomandazione di sottoporre a *follow-up* ecografico regolare i pazienti radio-esposti, ma si suggerisce **maggiore attenzione** in quelli che abbiano ricevuto un'irradiazione in epoca intra-uterina o quando erano bambini o adolescenti, specie quando la dose radiante alla tiroide sia stata di 100-500 mGy, come nel caso di incidenti nucleari.

SINDROMI EREDITARIE

Poliposi adenomatosa familiare (e sottotipi sindrome di Gardner e di Turcot). È la più frequente sindrome ereditaria associata a CTD (autosomica dominante – mutazione dell'onco-soppressore APC – cromosoma 5q21). L'incidenza di carcinoma papillare della tiroide (CPT) è precoce (entro i 30 anni) e si manifesta fino all'8% dei soggetti portatori di mutazione, soprattutto nelle donne (rapporto F:M tra 6.9-19:1, a seconda degli studi). Poiché la mortalità per CPT in questi pazienti è decisamente più bassa rispetto a quella legata all'oncogenesi intestinale, non vi è accordo generale sul fatto di sottoporre questi pazienti a *screening* periodico ecografico o citologico.



Altre sindromi genetiche associate a CTD

- **Sindrome di Cowden:** caratterizzata dalla presenza di amartomi e neoplasie maligne, tra cui carcinoma mammario, endometriale, renale, colo-rettale. Geni interessati: *PTEN*, *SDHB-D*, *PIK3CA*, *AKT1*, *SEC23B*, *KLLN promoter methylation*.
- **Carney Complex:** caratterizzata da anomalie della pigmentazione cutanea, patologie endocrine (tra cui acromegalia, sindrome di Cushing, tumori tiroidei e testicolari) e mixomi (cardiaci, cutanei e mammari). Gene mutato: *PRKAR1A*.
- **Sindrome di Werner:** caratterizzata da invecchiamento precoce a esordio nella 3° decade di vita, con cataratta bilaterale, diradamento e incanutimento dei capelli, bassa statura e alterazioni cutanee (ipercheratosi, macchie da invecchiamento, atrofia sottocutanea), e maggiore rischio di sviluppare tumori mesenchimali e aterosclerosi. Gene mutato: *WRN*.
- **Sindrome DICER1:** caratterizzata dalla predisposizione allo sviluppo di tumori rari, tra cui carcinoma sarcomatoide del polmone, blastoma pleuro-polmonare, tumori a cellule di Sertoli-Leydig, rhabdomyosarcoma embrionale, nefroma cistico multi-loculare, sarcoma anaplastico del rene, amartoma condromatoso e diverse altre forme tumorali a carico del sistema nervoso. Gene mutato: *DICER1*.
- **Sindrome di Birt-Hogg-Dubé:** caratterizzata da lesioni cutanee, tumori renali e cisti polmonari, che possono esitare in pneumotorace. Gene mutato: *FLCN*.

CTD familiari non midollari (FNMTC, *Familial Non-Medullary Thyroid Cancer*)

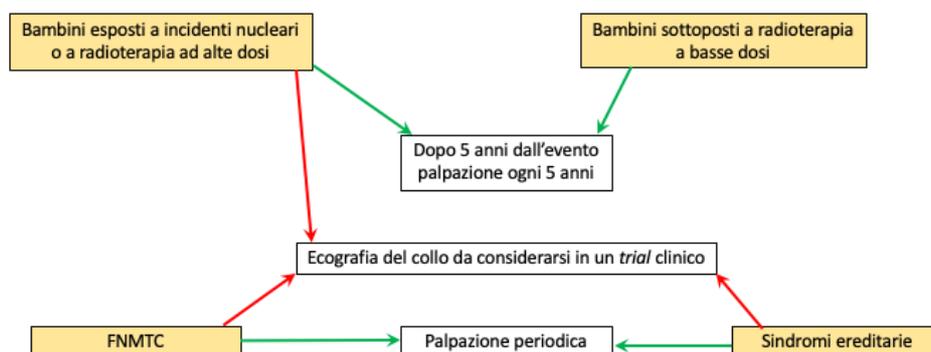
Rappresentano il 10% dei CTD. Vista l'elevata frequenza dei CTD, la semplice concomitanza di due casi in una stessa famiglia viene considerata del tutto casuale. Al contrario, la presenza di ≥ 3 casi riduce la probabilità che l'associazione sia casuale a $< 4\%$. Per questa ragione **si parla di FNMTC solo nel caso di almeno 2 ma preferibilmente 3 casi di parenti di primo grado affetti da DTC**, specie se a esordio precoce (< 33 anni), multicentrico-bilaterale, con istologia aggressiva, a estrinsecazione extra-ghiandola. La patogenesi genetica rimane tuttora ignota.

QUANDO FARE LO SCREENING?

La palpazione del collo eseguita da personale sanitario esperto permette di identificare noduli tiroidei nell'1-5% della popolazione residente in aree iodo-sufficienti. Pochissimi di questi sono poi CTD clinicamente significativi. In generale, si ritiene quindi accettabile che nelle popolazioni a rischio (esposti a irradiazione o con maggiore rischio genetico) **l'esame palpatorio del collo possa identificare sufficientemente i casi clinicamente più rilevanti**, da sottoporre poi a controllo ecografico e successivo eventuale approfondimento citologico. Pertanto, anche in queste categorie di pazienti, considerata la scarsa aggressività dei CTD, esiste un generale accordo nel **non utilizzare l'ecografia come screening di massa**.

Vista la peculiarità delle popolazioni a cui questo breve commento si riferisce, appare peraltro opportuno sottolineare che studi di ricerca *ad hoc*, in cui l'ecografia tiroidea venga impiegata in maniera ultra-specialistica, potrebbero aiutare a ottenere una maggiore stratificazione dei pazienti maggiormente a rischio.

Raccomandazioni per lo screening in popolazioni ad alto rischio di CTD



BIBLIOGRAFIA

1. Lamartina L, Grani G, Durante C, et al. Screening for differentiated thyroid cancer in selected population (personal view). *Lancet* [2020, 8: 81-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30818-8).