

# AIRO

Associazione Italiana Radioterapia Oncologica

---

Gruppo di Studio AIRO di Radioterapia Metabolica

---

Ottobre 2008

## ***RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO RADIANTE DEL CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE***

*Coordinatore:*

**-Renzo Mazzarotto**

(U.O. Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova)

*Vice-Coordinatore:*

**-Fabio Monari**

(U.O. Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna)

*Consiglieri:*

**-Annabella Blotta**

(U.O. Radioterapia, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna)

**-Carlo Gobitti**

(U.O. di Oncologia Radioterapica, CRO, IRCCS, Aviano)

**-Federica Vianello**

(U.O. Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova)

*Comitato di Revisione e Consenso*

**-Feisal Bunkheila**

(U.O. Radioterapia, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna)

**-Mauro Palazzi**

(U.O. Radioterapia, Istituto Tumori, Milano)

## Indice

<i>Nota Informativa</i>	3
1. INTRODUZIONE	4
1.1 Epidemiologia	
1.2 Fattori di rischio	
1.3 Presentazione clinica	
1.4 Diagnosi	
1.5 Stadiazione	
1.6 Prognosi	
2. TRATTAMENTO	8
2.1 Chirurgia	
2.2 Valutazione post-chirurgica	
2.3 Radioterapia Esterna	
a- Associazione con Chemioterapia	
b- Volumi, Dosi e Tecnica di trattamento	
3. BIBLIOGRAFIA	10

## ***Nota informativa:***

**Il Gruppo di Studio AIRO di Radioterapia Metabolica** si è costituito nel 2003 e riunisce gli specialisti in Radioterapia Oncologica che in Italia si occupano di tale modalità di trattamento radioterapico.

La preparazione di Raccomandazioni sul Trattamento Radiante dei Carcinomi Differenziati della Tiroide (DTC), la patologia più frequentemente trattata con RT metabolica nei nostri Centri, rappresentava una priorità e tali raccomandazioni sono disponibili sul sito AIRO.

Su richiesta del Comitato Direttivo dell'AIRO si è provveduto a completare quanto già elaborato estendendo lo spettro di raccomandazioni anche per altri tumori della tiroide, anche se non suscettibili a trattamenti radiometabolici.

Le presenti raccomandazioni si riferiscono esclusivamente al trattamento radiante esterno dei pazienti con carcinoma midollare della tiroide. Nessuna considerazione, con intento di raccomandazione, viene qui esposta sulle fasi diagnostiche e terapeutiche precedenti l'invio del paziente in ambiente radioterapico o su competenze relative ad altre branche specialistiche.

# 1. Introduzione

I carcinomi midollari della tiroide (MTC) sono tumori neuroendocrini che derivano dalle cellule parafollicolari, o cellule C, che producono calcitonina. Durante il periodo embrionale, le cellule C migrano dalla cresta neurale alla tiroide, dove vanno a collocarsi nei follicoli, fra lo strato basale e le cellule follicolari. Le cellule C rappresentano circa lo 0.1% delle cellule della tiroide e sono più numerose alla giunzione fra il terzo superiore e i due terzi inferiori dei lobi tiroidei dove, infatti, l'insorgenza dei MTC è più frequente (1).

Il meccanismo patogenetico alla base dell'insorgenza dei MTC è stato riconosciuto nell'attivazione del proto-oncogene RET. A seconda che la localizzazione del RET attivato sia somatica o germinale, si riconoscono due forme di MTC: sporadico e familiare. Nell'ambito delle forme familiari possono essere inoltre riconosciute tre sindromi distinte: MEN2A (che può associare MTC, feocromocitoma e patologie delle paratiroidi), MEN2B (MTC, feocromocitoma, neurinomi mucosi e ganglioneuromatosi) e FMTC (o familial medullary thyroid carcinoma) in cui la presenza di MTC ad andamento familiare non è apparentemente associata ad altre neoplasie endocrine.

## 1.1 Epidemiologia

I MTC rappresentano il 5-10% dei tumori della tiroide. Nella maggior parte dei casi hanno insorgenza sporadica, anche se in circa il 20-25% sono familiari nell'ambito della "multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome" (MEN2). Nelle forme sporadiche la diagnosi viene posta solitamente fra la quarta e la sesta decade di vita, con una lieve prevalenza del sesso femminile, mentre nelle forme familiari, in pazienti non sottoposti a screening, la diagnosi viene posta più precocemente attorno alla terza decade di vita (2).

## 1.2 Fattori di Rischio

Non sono stati dimostrati significativi fattori di rischio ambientali o etnici associati all'insorgenza di MTC, anche se uno studio ha evidenziato una associazione con precedenti patologie tiroidee, ipertensione arteriosa, allergie o malattie della colecisti (3).

## 1.3 Presentazione Clinica

Nelle forme sporadiche i MTC si presentano di solito come nodo tiroideo palpabile, singolo, più frequentemente localizzato al terzo superiore di uno dei lobi tiroidei, associato in circa il 50% dei casi a metastasi linfonodali al collo. Le metastasi al di fuori del collo, solitamente a fegato, polmoni e ossa, sono presenti all'esordio in circa il 20% dei pazienti. Può anche essere presente dolore alla palpazione del tumore primitivo, disfagia e dispnea. In alcuni casi, particolarmente se con grossi depositi neoplastici, possono essere presenti sindrome diarroica e flush cutanei al volto, compatibili con la derivazione neuroendocrina della neoplasia.

I MTC insorti nell'ambito delle sindromi MEN si presentano invece con nodi tiroidei multipli e bilaterali, espressione di malattia multifocale nel 100% dei casi (2).

## 1.4 Diagnosi

Nelle forme sporadiche, la diagnosi di MTC viene generalmente posta seguendo il classico iter diagnostico consigliato per i nodi tiroidei che prevede anamnesi, esame obiettivo, ecografia del collo e FNAB del nodo tiroideo e/o dei linfonodi sospetti sotto guida ecografica. Una TC è utile per la ricerca di metastasi polmonari o ai linfonodi mediastinici, mentre una ecografia o una TC dell'addome sono utili per valutare eventuale malattia epatica o surrenalica. La scintigrafia ossea è indicata nel sospetto di metastasi ossee. Lo studio dei surreni è indicato per escludere la presenza di un concomitante feocromocitoma che dovrebbe essere asportato prima della tiroidectomia. Nelle forme avanzate, qualsiasi esame ritenuto utile per valutare i rapporti fra la neoplasia e gli organi limitrofi quali vasi del collo, esofago e trachea, dovrebbe essere eseguito per favorire una corretta pianificazione dell'intervento chirurgico. La scintigrafia tiroidea con  $^{99}\text{Tc}$ , se eseguita, mostra la presenza di uno o più nodi freddi.

Il dosaggio della calcitonina sierica, eventualmente seguito da test di stimolo con pentagastrina, si è dimostrato utile nella diagnosi precoce di MTC e, secondo alcuni autori, dovrebbe sempre essere eseguito nei pazienti con nodo tiroideo. Va comunque segnalato che, secondo altri autori, solo il 40% dei pazienti con calcitonina aumentata ha un MTC, mentre i rimanenti hanno altre patologie tiroidee.

Il dosaggio del CEA dovrebbe essere eseguito prima dell'intervento in quanto alti livelli sono solitamente indicativi di malattia avanzata.

Poiché circa il 5-7% dei casi apparentemente sporadici sono in realtà delle forme ereditarie, dopo che è stata posta diagnosi di MTC, è utile eseguire una analisi genetica del RET, una accurata rivalutazione dell'anamnesi familiare alla ricerca di patologie endocrine quali ipeparatiroidismi e feocromocitomi, come pure uno studio accurato delle ghiandole surrenali e delle paratiroidi (2).

## 1.5 Stadiazione

### 1.5a Classificazione TNM

La classificazione TNM dei MTC è analoga a quella dei DTC e viene di seguito riportata:

---

**Definizione di TNM per il Carcinoma Midollare della Tiroide.**  
**(6<sup>a</sup> edizione - 2002)**

---

#### **Tumore primitivo (T):**

Tx Tumore primitivo non valutabile.

T0 Mancata evidenza di tumore primitivo.

T1 Tumore con diametro massimo pari o inferiore a 2 cm, limitato alla tiroide.

T2 Tumore con diametro massimo superiore a 2 cm ma inferiore a 4 cm, limitato alla tiroide.

T3 Tumore con diametro massimo superiore a 4 cm, limitato alla tiroide.

Tumore di qualsiasi diametro con minima estensione extratiroidea (tessuti molli peritiroidei o muscolo sternocleidomastoideo).

T4a Tumore di qualsiasi diametro con estensione oltre la capsula tiroidea ed invasione di tessuti molli sottocutanei, laringe, trachea, esofago o nervo laringeo ricorrente.

T4b Tumore che invade la fascia prevertebrale o ingloba l'arteria carotide o i vasi mediastinici.

Nota: tutte le categorie devono essere suddivise in tumore singolo e tumore multifocale (m).

In caso di multifocalità, la lesione più grande determina la classificazione T.

#### **Linfonodi Regionali (N):**

I linfonodi regionali sono costituiti dai seguenti compartimenti:

-centrale (livello VI),

-latero-cervicale (livelli IV, III e II)

-mediastinico superiore (livello VII).

Nx Linfonodi regionali non valutabili.

N0 Assenza di metastasi linfonodali.

N1 Metastasi ai linfonodi regionali.

N1a metastasi al livello VI (linfonodi pretracheali, paratracheali e prelaringei).

N1b metastasi omolaterali, controlaterali o bilaterali ai linfonodi cervicali o mediastinici superiori.

#### **Metastasi a Distanza (M):**

Mx Metastasi a distanza non valutabili.

M0 Assenza di metastasi a distanza.

M1 Presenza di metastasi a distanza.

## 1.5b Stadiazione TNM

Contrariamente ai DTC, la stadiazione TMN dei MTC non prende in considerazione l'età.

---

**TNM 6<sup>a</sup> edizione (2002)**  
**Carcinoma Midollare della Tiroide**

**Suddivisione in Stadi**

---

Stadio	T	N	M
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T3 T1 – T3	N0 N1a	M0 M0
<b>IVA</b>	T4a T4a T1 – T4a	N0 N1a N1b	M0 M0 M0
<b>IVB</b>	T4b	Qualsiasi N	M0
<b>IVC</b>	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

---

## 1.6 Prognosi

La prognosi dei pazienti con MTC sembra fortemente condizionata dalla presenza di metastasi linfonodali e/o a distanza, dall'età alla diagnosi e dall'estensione della chirurgia iniziale (2,4-6).

Va comunque segnalato che si tratta spesso di neoplasie a decorso indolente e che pazienti con metastasi sistemiche possono avere una sopravvivenza di oltre 10 anni.

La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con MTC è di circa il 75% (5,7).

## 2. Trattamento

I MTC possono essere trattati con intento radicale solo con l'asportazione chirurgica completa del tumore primitivo e delle localizzazioni metastatiche loco-regionali o a distanza.

Non è al momento definito con certezza quale sia il trattamento migliore per la malattia residua o recidivata dopo chirurgia o per i pazienti con metastasi a distanza. In questi casi, un approccio terapeutico multidisciplinare, in cui chirurgo, radioterapista e oncologo medico valutano insieme il paziente, consente di scegliere il trattamento, o l'associazione di trattamenti, che verosimilmente offre le migliori possibilità di cura in ogni specifico caso.

### 2.1 Chirurgia

La tiroidectomia totale, con dissezione dei linfonodi del compartimento centrale, è considerato il trattamento di minima nei pazienti con MTC. Infatti, fino al 30% dei pazienti con MTC sporadico e virtualmente tutti i pazienti con forme familiari hanno una malattia bilaterale o multifocale (8).

La dissezione del comparto centrale è giustificata dal fatto che il 50-60% dei pazienti con MTC ha metastasi in tali linfonodi all'esordio (9).

L'indicazione alla dissezione dei linfonodi dei compartimenti laterali, omo o bilaterale, e dei linfonodi mediastinici superiori è invece dibattuta. Alcuni autori prediligono un sampling di tali regioni seguito da una dissezione in caso di positività, mentre altri suggeriscono fortemente una resezione "en bloc" del compartimento centrale e di quelli laterali insieme alla tiroidectomia. Va però considerare che una dissezione radicale dei linfonodi del collo, oltre a non aver mostrato un chiaro beneficio sulla prognosi della malattia, è gravata da una alta morbilità e provoca danni funzionali ed estetici significativi.

Anche in presenza di malattia con vasta invasione loco-regionale, gli approcci chirurgici che consentono una buona preservazione funzionale sono di solito preferiti.

### 2.2 Valutazione post-chirurgica

Dopo tiroidectomia per MTC deve essere instaurato un trattamento con L-T4 con l'obiettivo di mantenere il paziente in eutiroidismo, mentre la TSH soppressione non è indicata in quanto le cellule C, contrariamente alle cellule follicolari, non sono TSH-responsive. I livelli di calcitonina e di CEA devono essere misurati a distanza di mesi (circa 6) dopo chirurgia per valutare la presenza di eventuale malattia residua. Pazienti con normali valori sierici di calcitonina e CEA vengono considerati biochimicamente guariti e hanno bassa probabilità (circa 5%) di recidiva a 5 anni (10).

Al contrario i pazienti con persistenti alti livelli di calcitonina o di CEA devono essere ristadiati alla ricerca di malattia residua loco-regionale, mediastinica o a distanza. L'approccio terapeutico ai pazienti con persistenza o recidiva loco-regionale non è definito. Alcuni autori consigliano una accurata stadiazione, compresa una valutazione laparoscopica o a cielo aperto del fegato, e se non vi è evidenza di malattia sistemica propongono una meticolosa dissezione ultra-radiale dei linfonodi del collo (11). Con tale trattamento aggressivo, sono state riportate percentuali di negativizzazione della calcitonina stimolata comprese fra il 28 ed il 38% (12,13).



## 2.3 Radioterapia esterna

I pazienti che possono essere guariti con sola chirurgia sono quelli con malattia in stadio iniziale e senza interessamento dei linfonodi dei compartimenti laterali. Numerosi studi hanno dimostrato che quando i linfonodi dei compartimenti laterali sono coinvolti all'esordio, la chirurgia ha scarse possibilità di cura (9). Poiché, a differenza delle cellule follicolari, le cellule C non concentrano lo Iodio, i MTC non possono beneficiare del trattamento radiometabolico con  $^{131}\text{I}$ . La radioterapia esterna resta quindi l'unica opzione radioterapica nei pazienti che presentano residui micro o macroscopici post-chirurgici o in quelli non operabili.

La risposta dei MTC alla radioterapia è comunemente considerata insoddisfacente. In letteratura non vi sono studi prospettici specifici sul trattamento radiante dei MTC, e vista anche la rarità di questa neoplasia, gli studi retrospettivi sono rari e quasi tutti con un basso numero di pazienti.

La maggior parte degli autori ritiene comunque che la radioterapia esterna possa essere indicata:

A) come trattamento esclusivo in pazienti con malattia non operabile, nei quali può indurre delle stabilizzazioni di malattia di lunga durata (14).

B) come trattamento adiuvante in pazienti con grossi depositi di malattia o con fattori prognostici sfavorevoli quali la non radicalità chirurgica o una estesa invasione extratiroidea e linfonodale, nei quali la radioterapia esterna migliora il tasso di sopravvivenza libera da malattia loco-regionale a 10 anni dal 52% al 86% (4,14) e, secondo uno studio, anche i tassi di sopravvivenza a 5 anni dal 60% al 95% (15).

C) in pazienti con livelli di calcitonina persistentemente elevati dopo chirurgia, nei quali la radioterapia riduce di un fattore 2-4 il rischio di recidiva (16,17).

### *a. Associazione con Chemioterapia*

Non vi sono in letteratura dati su associazioni chemio-radioterapiche nel trattamento dei MTC.

### *b. Volumi, Dosi e Tecnica di trattamento*

L'analisi della letteratura non consente di formulare raccomandazioni definitive sui volumi di trattamento. Tenuto conto però dell'alta frequenza di interessamento bilaterale, sia tiroideo che linfonodale, l'irradiazione delle stazioni linfonodali del collo, bilateralmente, e del mediastino superiore fino all'arco aortico può essere ritenuta indicata (18). Come per i DTC, l'irradiazione dei linfonodi del II livello, se non direttamente interessati, può essere evitata così da ridurre la probabilità di xerostomia.

Le dosi più frequentemente riportate in letteratura variano da 50-60 Gy, fino a 70 Gy, erogate con frazioni giornaliere da 1.8-2 Gy (1,18,19). Probabilmente i seguenti range di dose possono essere ritenuti adeguati: 54 Gy e 60-64 Gy per le aree ritenute rispettivamente a basso ed alto rischio di malattia microscopica residua, mentre 63-66 Gy e 67-70 Gy per aree con margini positivi rispettivamente microscopici e macroscopici.

Nel trattamento dei carcinomi tiroidei la IMRT si è dimostrata nettamente superiore alle tecniche conformazionali 3D in quanto consente una adeguata copertura del target rispettando la dose di tolleranza del midollo spinale (19-21). Come per i DTC, quando disponibile, la IMRT dovrebbe essere la tecnica di scelta almeno nei casi in cui il piano di cura 3D non si dimostri adeguato.

### 3. Bibliografia

1. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, et al. Medullary Thyroid Carcinoma. *Clin Endocrinol*, 61: 299-310, 2004.
2. Orlandi F, Caraci P, Mussa A, et al. Treatment of medullary thyroid carcinoma: an update. *Endocr Rel Cancer*, 8: 135-147, 2001.
3. Negri E, Ron E, Franceschi S, et al. Risk factors for medullary thyroid carcinoma: a pooled analysis. *Cancer Causes Control*, 13: 365-372, 2002.
4. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, et al. Medullary thyroid cancer: analysis of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid*, 6: 305-310, 1996.
5. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM et al. A National Cancer Data Base report on 53 856 cases of thyroid carcinoma treated in the US1985-1995. *Cancer*, 83: 2638-2648, 1998.
6. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer*, 88: 1139-1148, 2000.
7. Raue F. German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. German MTC/MEN Study Group. Medullary Thyroid Carcinoma/Multiple Endocrine Neoplasia Type 2. *Archives of Surgery*, 383: 334-336, 1998.
8. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK, et al. Medullary carcinoma of the thyroid. A study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine (Baltimore)*, 63: 319-42, 1984.
9. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 88: 2070-2075, 2003.
10. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. *Clin Endocrinol*, 48: 265-273, 1998.
11. Tisell LE, Dilley WG & Wells SA Jr. Progression of postoperative residual edullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels. *Surgery*, 119: 34-39, 1996.
12. Moley JF, Wells SA, Dilley WG, et al. Reoperation for recurrent or persistent medullary thyroid cancer. *Surgery*, 114: 1090-1095, 1993.
13. Moley JF, Dilley WG & DeBenedetti MK. Improved results of cervical reoperation for medullary thyroid carcinoma. *Annals of Surgery*, 225: 734-743, 1997.
14. Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, et al. External radiotherapy in thyroid cancer. *Cancer*, 55: 2062-2071, 1985.
15. Fife KM, Bower M, Harmer C. Medullary thyroid cancer: the role of radiotherapy in local control. *Eur J Surg Oncol*, 22: 588-591, 1996.
16. Schlumberger M, Gardet P, De Vathaire F, et al. External radiotherapy and chemotherapy in MTC patients. In: *Medullary Thyroid Carcinoma* (eds C. Calmettes & J. M. Guliana), pp. 211-220, 1991. Colloque INSERM/John Libbey, Eurotext Ltd, Paris, France.

17. Fersht N, Vini L, A'Hern R, et al. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid*, 11: 1161–1168, 2001.
18. Hyer SL, Vini L, A'Hern R, et al. Medullary thyroid cancer: multivariate analysis of prognostic factors influencing survival. *Eur Jour Surg Oncol*, 26: 686-690, 2000.
19. Rosembluth BD, Serrano V, Happersett L, et al. Intensity modulated radiation therapy for the treatment of nonanaplastic thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63: 1419-1426, 2005.
20. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, et al. Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. *Radiother & Oncol*, 60: 173-180, 2001.
21. Posner MD, Quivey JM, Akazawa PF, et al. Dose optimization for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma: a comparison of treatment planning techniques. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48: 475-483, 2000.