

Cancerul tiroidian

Thyroid cancer

A. GHEMIGIAN^{1,2}, A. BURUIANĂ¹, E. PETROVA², I. POPESCU¹, M. GHEMIGIAN¹

¹Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, București

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Cea mai frecventă neoplazie endocrină, manifestând o creștere importantă a incidenței în ultimele decade, cancerul tiroidian este o patologie a cărei cunoaștere asigură premisele diagnosticului precoce și tratamentului adecvat.

Cancerul tiroidian este o entitate heterogenă din punct de vedere al tipului celulei de origine, al gradului de diferențiere, al evoluției și prognosticului, formele de origine epitelială, bine diferențiate și cu prognostic bun și foarte bun fiind, din fericire, cel mai frecvent întâlnite.

Cancerul tiroidian apare sub forma unui nodul solitar sau în cadrul unei guși polinodulare. De maximă importanță practică este recunoașterea caracteristicilor clinice care ridică suspiciunea de nodul malign, deși este important de menționat faptul că, de multe ori, carcinomul tiroidian se găsește sub formă de microfocare în interiorul unor noduli fără caracteristici clinice suspecte.

Deși nodulii maligni pot avea anumite caractere morfologice la explorările imagistice, puncția aspirativă cu ac fin și examenul citologic al materialului obținut este metoda cea mai fidelă/fiabilă pentru diagnosticul diferențial preoperator al unei leziuni.

Tratamentul complex trebuie adaptat fiecărui caz în parte pentru a asigura maximum de eficiență.

Cuvinte cheie: carcinom tiroidian, nodul, ecografie tiroidiană, puncție aspirativă cu ac fin

ABSTRACT

The most common endocrine neoplasia, showing a large increase in incidence in recent decades, thyroid cancer is a disease requiring early diagnosis and appropriate treatment.

Thyroid cancer is a heterogeneous entity in terms of cell type origin, degree of differentiation, evolution and prognosis. Forms of epithelial origin, well-differentiated and with good prognosis are, fortunately, most commonly found. Thyroid cancer appears as a solitary node or multinodular goiter. The maximum practical importance is the recognition of clinical features that raise suspicion of malignant nodule, although it is important to note that, often, thyroid carcinoma appears inside of nodules without suspicious clinical features. Although malignant nodules may have certain morphological characters at imaging exploration, fine needle aspiration cytology is the most faithful/reliable method for preoperative differential diagnosis of an nodule. The complex treatment must be adapted to each case to ensure maximum efficiency.

Keywords: thyroid carcinoma, nodule, thyroid ultrasound, fine needle aspiration cytology

Adresă de corespondență:

Șef Lucr. Dr. Adina Ghemigian, Institutul Național de Endocrinologie „C.I. Parhon”, Bd. Aviatorilor nr. 34-36, sector 1, București, cod poștal 011863

E-mail: adinaghemi@yahoo.com

EPIDEMIOLOGIE (1,2)

Cancerul tiroidian este cea mai frecventă dintre neoplaziile endocrine, reprezentând 92% din totalul acestora. În prezent are o incidență de 9 cazuri/100.000 de locuitori, statisticile arătând o creștere a acesteia cu cca 310% în ultimii 50 de ani. În Institutul Național de Endocrinologie, în cazul pacienților tiroidectomizați în Secția de Chirurgie, incidența cancerului tiroidian a crescut de la 21% în 2009 la 41,2% în 2014. De asemenea, datorită metodelor de diagnostic și tratament, mortalitatea prin cancer tiroidian a scăzut cu 44%, reprezentând doar 0,3% din totalitatea deceselor prin cancer.

Deși poate apărea la orice vârstă, vârsta medie în momentul diagnosticului este de 50 de ani, femeile fiind de două ori mai frecvent afectate decât bărbații, dar având un prognostic mai bun decât aceștia.

Epidemiologia cancerului tiroidian e caracterizată în prezent prin (3):

- creșterea incidenței carcinoamelor papilare și reducerea celor foliculare, parțial datorită corectării deficitului de iod;
- creșterea incidenței microcarcinoamelor (diam. ≤ 1 cm) descoperite accidental;
- reducerea incidenței formelor cu extensie locală sau cu metastaze la distanță;
- scăderea incidenței cazurilor aflate în stadii avansate;
- prognostic mai bun al cancerelor diferențiate, cu mortalitate redusă.

CLASIFICARE (4)

Cancerul tiroidian se clasifică în funcție de celula de origine:

Origine epitelială:

1. Carcinomul diferențiat:
 - papilar (86%);
 - folicular (10-12%);
 - foliculo-papilar.
2. Carcinomul slab diferențiat
3. Carcinomul nediferențiat – anaplastic (2%)

Origine parafoliculară – carcinomul medular tiroidian (4-7%)

Origine în țesutul stromal:

- limfom malign;
- sarcom;
- metastaze pe cale hematogenă (sân, colon, rinichi, melanom).

Carcinomul papilar tiroidian se caracterizează prin prezența prelungirilor papilare, alcătuite dintr-un miez fibro-vascular acoperit cu un

monostrat de celule epiteliale și care prezintă la vârf corpuri psamomatoși: aglomerări de celule tumorale calcificate (5). Clinic, în momentul diagnosticului, se prezintă de regulă sub forma unui nodul > 1 cm, cca 15% având deja invazie ganglionară latero-cervicală (procentul crește la 90% la pacienții cu vârsta < 17 ani). Are o evoluție lentă prin extensie limfatică, existând însă și excepții, mai ales la vârstnici, la care evoluția poate fi agresivă, cu invazia traheei, a ganglionilor mediastinali sau transformare anaplastică. Supraviețuirea la 25 ani e de 95% (4).

Carcinomul folicular tiroidian poate fi minim invaziv (tumori încapsulate, cu invazie capsulară și vasculară redusă, evoluție lentă) sau invaziv, mai rar (neîncapsulate/parțial încapsulate, invazie capsulară și vasculară masivă, evoluție agresivă). Dacă $>75\%$ dintre celule sunt celule Hurthle (mari, eozinofile, bogate în mitocondrii, nu captează iodul), se numește carcinom cu celule Hurthle. Clinic, în momentul diagnosticului asociază rar adenopatii latero-cervicale, dar extensia extratiroidiană este posibilă în formele invazive. Pot asocia (rar) tireotxicoză prin carcinom hiperfuncțional sau prin necroză tumorală. Evoluază prin extensie pe cale limfatică și hematogenă, determinând metastaze pulmonare și osoase. Supraviețuirea la 20 ani e de 80%; similară pentru carcinomul folicular sau cel cu celule Hurthle (4,5).

Carcinomul tiroidian slab diferențiat (insular, solid sau trabecular) este o tumoră de origine foliculară cu proprietăți morfologice și biologice intermediare între carcinomul diferențiat și cel anaplastic. Extensia extratiroidiană limfatică, esofagiană și traheală, precum și invazia vaselor sangvine sunt comune. Majoritatea acestor tumori au diametrul mai mare de 5 cm în momentul diagnosticului și margini invazive chiar la o examinare rapidă. Vârsta medie la diagnostic este de aproximativ 55 de ani. Este un cancer agresiv și adesea letal. Metastazele locale ganglionare și la distanță (pulmonare, osoase, cerebrale) sunt frecvente. Mortalitatea este de 56% la 8 ani de la tratamentul inițial (4,5).

Carcinomul anaplastic este o tumoră neîncapsulată, înalt invazivă în structurile vecine (laringe, esofag, piele, mușchi, vase sangvine), cu extensie rapidă limfatică și hematogenă. În aceeași tumoră carcinomul nediferențiat poate coexista cu focare de carcinom papilar sau folicular. Deci este posibil ca, în timp, la nivelul unei tumori bine diferențiate să apară o mutație care să determine evoluția către forma anaplastică (6). Se manifestă clinic prin creșterea

rapidă a unei mase cervicale dureroase, eventual într-o gușă cu un nodul vechi. Tumora invadează structurile vecine, ducând la disfonie, stridor, disfagie. Formațiunea tumorală este fermă și adesea fixată la structurile subiacente. Consistența poate fi dură, dar poate avea și zone moi, fluctuente. Adenopatiile latero-cervicale pot fi evidente și pot exista semne clinice de metastaze la distanță. Supraviețuirea este de 6 luni – 1 an de la diagnostic (4,5).

Carcinomul medular tiroidian poate fi *sporadic* (asociat cu mutația somatică a oncogenei RET) sau *familial*: izolat sau în sindroamele MEN 2A și 2B (asociat cu mutația genei RET de pe cromozomul 11). Este o tumoră neîncapsulată, a cărei stromă conține amiloid, imunohistochimic pozitivă pentru calcitonină și antigen carcinoembrionar. În sindroamele MEN, carcinomul medular poate fi bilateral, multicentric și poate coexista cu alte tipuri de leziuni: hiperplazie difuză și nodulară. Tumora secretă calcitonină, mai rar: corticotropină (putând determina tablou clinic de hiperkorticism), serotonină, histamină (ceea ce explică diareea și flush-ul din stadiile avansate ale bolii). Evoluează prin extensie locală, limfatică și hematogenă. Odată diagnosticată, screeningul familial e obligatoriu (4,5).

Factori de risc pentru dezvoltarea cancerului tiroidian (5):

- Iradierea regiunii cervicale, mai ales în copilărie;
- Accident nuclear;
- Sexul masculin;
- Vârsta < 20 de ani și > 60 de ani;
- Factori genetici (mutații PTEN, MEN, RET...)
- Afecțiuni tiroidiene preexistente;
- Aportul de iod din dietă;
- Sindroame familiale:
 - Cowden;
 - Carney;
 - Gardner (polipoza adenomatoasă familială);
 - Peutz-Jeghers;
 - sindroamele MEN 2A și 2B.
- Antecedente familiale de carcinom tiroidian.

Din **tabloul clinic**, reținem elementele care ridică suspiciunea de malignitate (4,5):

- nodul cu creștere continuă, progresivă (săptămâni-luni) sau rapidă (carcinom anaplastic, limfom);
- diametru > 3 cm;
- dispnee, disfagie, disfonie, pareză corzi vocale;
- disconfort-durere;
- nodul dur, aderent;

- adenopatii latero-cervicale;
- metastaze, scădere ponderală;
- flush, diaree (carcinom medular tiroidian).

DIAGNOSTICUL PARACLINIC AL CANCERULUI TIROIDIAN

Dintre *parametrii plasmatici*, singurul care are relevanță este dozarea **calcitoninei** a cărei valoare semnificativ crescută indică prezența carcinomului medular tiroidian (7). În cazul în care se identifică carcinomul medular tiroidian, screeningul genetic familial pentru identificarea mutației genomice a proto-oncogenei RET este practic obligatoriu.

Tireoglobulina se corelează cu volumul gușii sau al nodulilor, nefiind utilă în diagnosticul preoperator al cancerului tiroidian. Este însă extrem de importantă în urmărirea evoluției post-terapeutice (posttiroidectomie ± radioiodoterapie) a carcinoamelor diferențiate.

Evaluarea statusului tiroidian (TSH, fT4, T4, fT3, T3) sau a prezenței anticorpilor antitiroidieni (ATPO, antitireoglobulină, TRAb) au doar valoare orientativă în sensul că, în prezența hipertiroidiei sau a tiroiditei cronice, șansele ca un nodul tiroidian să fie benign sunt mai mari, dar nu oferă certitudine de benignitate.

Ecografia tiroidiană este cea mai bună metodă imagistică pentru investigarea nodulilor tiroidieni, având o sensibilitate de 80% și o specificitate de peste 90%. Caracterile ecografice sugestive pentru malignitate sunt: hipoeogenitatea, conturul neregulat și imprecis, prezența microcalcificărilor, circulația crescută intranodular, precum și adenopatia satelită (8).

Scintigrafia tiroidiană identifică nodulii tiroidieni hiperfuncționali (hipercaptanți) sau nefuncționali (reci) față de restul țesutului

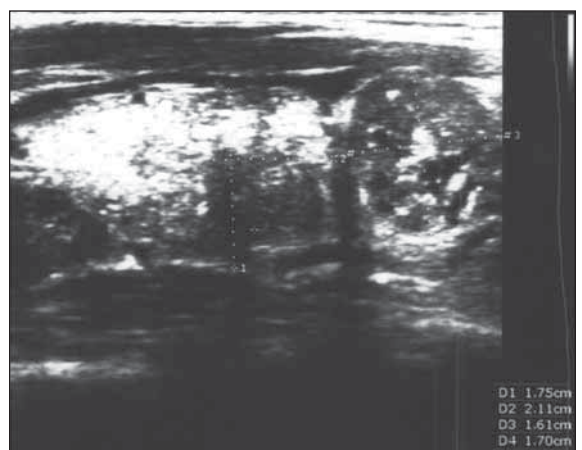


FIGURA 1. Carcinom papilar – aspect intens hipoeogen, neomogen, microcalcificări în interior

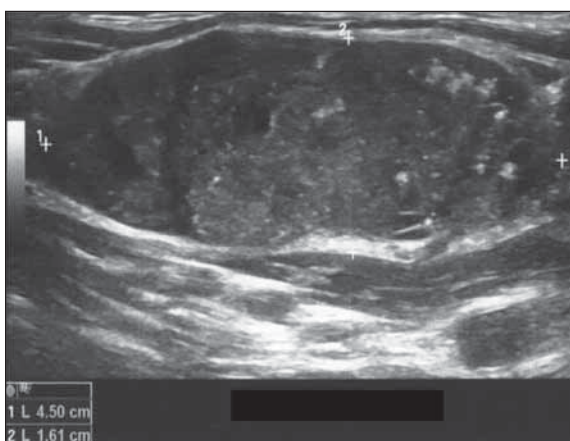


FIGURA 2. Carcinom papilar – lob tiroidian transformat nodular, hipoecogen, numeroase microadenopatii

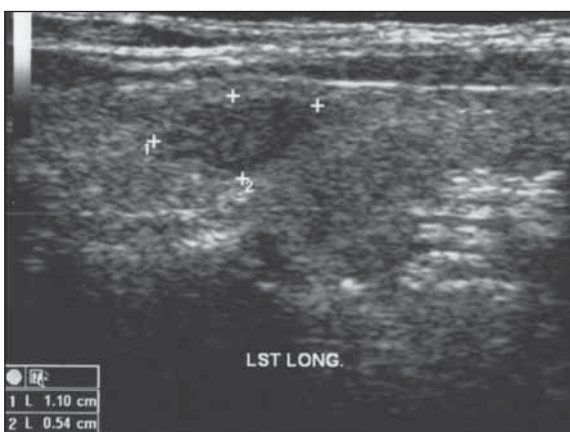


FIGURA 3. Carcinom folicular – hipoecogen, contur imprecis și neregulat

tiroidian. Capacitatea scintigrafiei de a deosebi nodulii benigni de cei maligni este redusă, doar 5-8% din nodulii reci fiind maligni (9). Pe de altă parte, captarea radioiodului nu exclude riscul de carcinom.

Tomografia computerizată/RMN/PET-CT nu stabilește caracterul malign sau benign al unei leziuni tiroidiene sau caracterul inflamator sau secundar al adenopatiilor. Sunt utile pentru: stabilirea raporturilor unei guși retrosternale cu organele mediastinale, precum și pentru evaluarea extensiei locale și mediastinale a unui carcinom anaplastic (7).

Puncția aspirativă cu ac fin și examenul citologic al materialului obținut reprezintă standardul de aur al diagnosticului diferențial pre-operator, știut fiind că diagnosticul de certitudine se obține numai prin examenul histopatologic post-operator. Metoda are o sensibilitate de 77% și o specificitate de 95% (10).

CONDUITA TERAPEUTICĂ ÎN CANCERUL TIROIDIAN

Primul pas este reprezentat de intervenția chirurgicală constând în **tiroidectomie totală** și excizia în totalitate a eventualelor adenopatii satelite (11) (disecția limfatică a gâtului).

Managementul postoperator al **carcinomului tiroidian diferențiat** (12) constă în **ablația cu iod radioactiv** a resturilor de țesut tiroidian. Ținta terapeutică este negativarea scintigrafiei și a tireoglobulinei. În mod ideal, la 6 săptămâni postoperator (când TSH depășește 30 mcUI/ml) se administrează prima doză de ¹³¹I (radioiodoablația inițială). Apoi se inițiază terapia de supresie tireotropă care constă în administrarea de levotiroxină în doză care să asigure nu numai substituția, dar și o valoare supresată sub 1 mcUI/ml a TSH-ului, cu scopul de a împiedica creșterea eventualelor resturi de țesut tiroidian. Primul control are loc după 3 luni și constă în

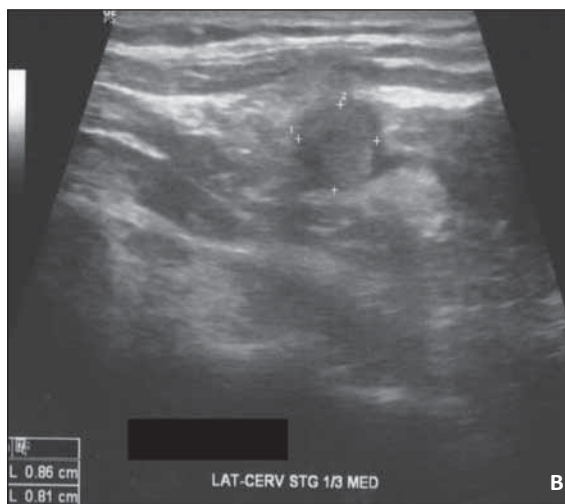
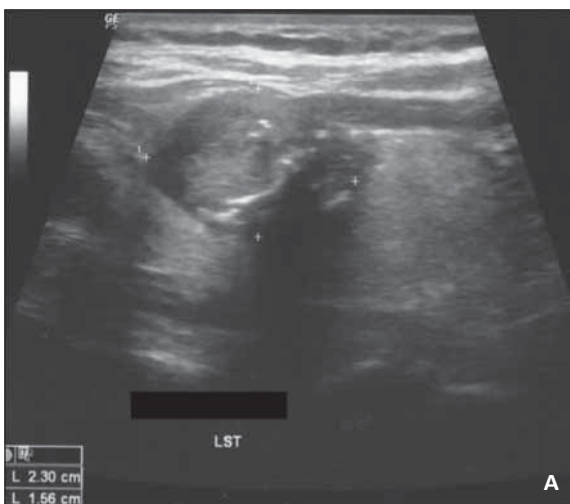


FIGURA 4A. Carcinom medular – hipoecogen, neomogen, macrocalcificări în interior, întrerupe conturul capsular anterior; **4B.** Adenopatie metastatică – rotundă, hipoecogenă

repetarea scintigrafiei și a dozării tireoglobulinei. Dacă acestea sunt negative, se continuă tratamentul de supresie care se menține 3-5 ani. În caz contrar, se repetă administrarea de ¹³¹I până la negativare.

Managementul postoperator al **carcinomul medular tiroidian** (13) constă în măsurarea calcitoninei și efectuarea ecografiei cervicale anterioare inițial la 3 luni postoperator, apoi la 6 luni și ulterior anual dacă rezultatele se mențin negative. În cazul recidivelor locale sau metastazelor abordabile chirurgical se reintervine chirurgical. La pacienții cu carcinom medular tiroidian metastazat pot fi luați în considerare ca terapie de primă intenție **inhibitorii de tirozin-kinază** (vandetanib și carbozantinib). De asemenea, ca alternative terapeutice cu intenție paliativă avem: radioterapia stereotaxică pentru metastazele cerebrale izolate, chemoemboliza-

rea metastazelor hepatice sau terapia cu bisfosonați IV pentru metastazele osoase. Se poate încerca chimioterapia (doxorubicina, 5FU, dacarbazina), dar cu rezultate slabe.

Carcinomul nediferențiat/slab diferențiat are un prognostic extrem de rezervat, de multe ori intervenția chirurgicală radicală fiind înlocuită cu traheostomia. Răspunsul la chimioterapie sau radioterapie este slab.

CONCLUZIE

Deși majoritatea pacienților cu cancer tiroidian au un prognostic de supraviețuire net mai favorabil comparativ cu pacienții cu alte tipuri de tumori solide, incidența crescută a bolii obligă la cunoașterea metodelor de diagnostic precoce și a principiilor terapeutice eficiente.

BIBLIOGRAFIE

1. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/thyro.html>
2. <http://www.arupconsult.com/Topics/ThyroidCancer.html>
3. **Elisei R., Molinaro E., Agate L., Bottici V., Masserini L., Ceccarelli C., Lippi F., Grasso L., Basolo F., et al.** Are the Clinical and Pathological Features of Differentiated Thyroid Carcinoma Really Changed over the Last 35 Years? Study on 4187 Patients from a Single Italian Institution to Answer this Question. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010 Feb 15
4. **Larsen P.R., Fronenberg H.M., Melmed S., et al.** „Williams Textbook of Endocrinology”, 2008
5. **Gardner D.G., Shoback D.** „Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology”, 2007
6. **Fortson J.K., Durden F.L. Jr., Patel V., Darkeh A.** The coexistence of anaplastic and papillary carcinomas of the thyroid: a case presentation and literature review, *Am Surg.* 2004 Dec;70(12):1116-9
7. **Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., et al.** European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium, *European Journal of Endocrinology*, 154, 787-803, 2006, ISSN 0804-4643
8. **Hong Y.J., Son E.J., Kim E.K., et al.** Positive predictive values of sonographic features of solid thyroid nodule. *Clin Imaging.* March-April 2010; 34(2):127-133
9. **Dumitrache C.** Endocrinologie, Editura Național, 2002
10. **Sandeep G.M., Navin M., Murthy P.** Investigating the value of fine needle aspiration cytology in thyroid cancer, *J Cytol.* 2011 Oct-Dec; 28(4):185-190
11. **Ragunandan V., Guerrero M.A.** Recent Advances in the Surgical Treatment of Differentiated Thyroid Cancer: A Comprehensive Review, *The Scientific World Journal* Volume 2013 (2013), Article ID 425136, 7 pages
12. **Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., et al.** Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, *Thyroid*, Volume 19, Number 11, 2009
13. **Wells S.A., Jr., Asa S.L., Dralle H., Elisei R., Evans D.B., Gagel R., Lee N., Machens A., Moley J.F., Pacini F., Raue F., Frank-Raue K., Robinson B., et al.** Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma