



LA RICERCA NELLE MALATTIE DELLA TIROIDE

INTERVENTO DEL DOTT. ROBERTO VALCAVI

**DIRETTORE DELLA STRUTTURA COMPLESSA DI ENDOCRINOLOGIA E
COORDINATORE DEL CENTRO MALATTIE DELLA TIROIDE DELL'ARCISPEDALE
SANTA MARIA NUOVA DI REGGIO EMILIA**

CURRICULUM

Laureato Medicina e Chirurgia a Bologna nel 1977. Specializzato in Endocrinologia e in Medicina Interna a Parma. Nel 1983-1984 è stato visiting fellow in Endocrinologia presso la Welsh University School of Medicine, Cardiff, Gran Bretagna. Dal 1980 lavora presso l'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia dove dal 1996 è Direttore della Struttura Complessa di Endocrinologia e dal 2002 Coordinatore del Centro per le Malattie della Tiroide.

È Past President AME (Associazione Medici Endocrinologi). Coordina la Scuola Avanzata di Ecografia in Endocrinologia AME con sede a Reggio Emilia. È autore di oltre 200 pubblicazioni scientifiche, delle quali 54 indicizzate Pubmed. E' collaboratore di testate specialistiche internazionali. E' coautore delle linee guida AME-AACE (American Association of Clinical Endocrinologists)-ETA (European Thyroid Association) per la gestione del nodulo tiroideo. E' responsabile per l'Europa dell'International Committee AACE. Coopera con la Mayo Clinic, Rochester, MN, USA.

L'unità ospedaliera di cui è responsabile tratta noduli e tumori della tiroide, tumori delle paratiroidi, tumori neuroendocrini, tumori ipofisari, tumori dei surreni ed altre patologie endocrine.

Ha sviluppato l'ecografia della tiroide e le tecniche interventistiche guidate dalla ecografia. Tra queste, il prelievo agobiottico su tiroide, paratiroidi e linfonodi, la terapia dei noduli tiroidei cistici mediante iniezione di alcool (PEI, Percutaneous Ethanol Injection), e la ablazione dei noduli tiroidei solidi mediante laser (PLA, Percutaneous Laser Ablation). Per gli studi sulla ecografia tiroidea e sulle tecniche di terapia ecoguidata, nel 2004 ha ricevuto a Boston l'International Clinician Award ACE (American College of Endocrinologists), riservato al miglior Endocrinologo non statunitense.



LA RICERCA NELLE MALATTIE DELLA TIROIDE

Malattie della tiroide: una nuova epidemia.

Negli anni recenti sono apparentemente esplose le malattie della tiroide. In realtà molte di esse erano semplicemente sconosciute o allo stato latente. La frequenza delle patologie tiroidee è stata svelata dalla diffusione dei test di laboratorio e dall'uso routinario delle tecnologie di immagine del collo, in particolare l'eco-color-doppler delle carotidi. Si è visto che il 15-20 % della popolazione ha disfunzioni della tiroide e che i noduli della tiroide si ritrovano in oltre il 50 % dei soggetti. Nel sesso femminile ad ogni decade di vita oltre i 50 anni corrisponde la stessa percentuale numerica di incidenza, ad esempio a 50 anni i noduli sono presenti nel 50% dei soggetti, a 70 anni nel 70%. Ciò significa che circa un quinto dei lettori ha disfunzioni alla tiroide e che potenzialmente ciascuno di noi avrà noduli nella tiroide se vivrà abbastanza a lungo.

Ricerca di laboratorio e disfunzioni tiroidee

Iper- ed ipotiroidismo sono sinonimo di eccesso o carenza di produzione di ormoni tiroidei. Nella gran parte dei casi iper- ed ipotiroidismo sono aspetti clinici delle tiroiditi autoimmuni, la patologia tiroidea più frequente dopo i noduli. La ricerca ha utilizzato la tiroide come modello per lo studio della autoimmunità. Ciò ha favorito una grande espansione di sperimentazioni negli ultimi 30 anni. Tuttavia, la facilità con cui la ghiandola può essere rimpiazzata mediante terapie sostitutive orali o bloccata in caso di iperfunzione ha forse limitato l'interesse allo sviluppo di nuove cure cliniche. Da svariati decenni le terapie sono invariate. In caso di ipotiroidismo la sola cura è la somministrazione quotidiana di una dose orale di tiroxina. In caso di ipertiroidismo le opzioni sono la somministrazione di un farmaco anti-tiroideo, la disattivazione dell'organo mediante iodio radioattivo, o infine la asportazione chirurgica.

I tumori della tiroide

Nei laboratori di ricerca sono allo studio le mutazioni genetiche causa di neoplasia ed i meccanismi molecolari che ne permettono la crescita. Alcune mutazioni sono state individuate. Tuttavia, quando un tumore viene diagnosticato o sospettato dopo prelievo agobiottico ecoguidato, le incertezze sulla gestione del paziente sono ancora alte. Per la patologia nodulare tiroidea l'alternativa corrente è lasciare o togliere il nodulo. Spesso viene effettuata tiroidectomia totale o parziale solo a scopo diagnostico. La maggioranza dei noduli è benigna o minimamente maligna. Conoscenze biologiche più avanzate potrebbero evitare l'intervento chirurgico o consentirne una minore invasività. Attendiamo che gli immensi sforzi della ricerca si traducano in cambiamenti della pratica clinica. Le cure attuali per il tumore o anche per il semplice sospetto di tumore portano alla asportazione chirurgica.

Il tumore midollare della tiroide: il primo esempio di ricerca biomolecolare con dirette applicazioni cliniche

In ristretti ambiti della patologia tiroidea le ricerche biomolecolari hanno prodotto dirette applicazioni cliniche. Nel tumore midollare della tiroide sono state identificate le mutazioni genetiche che lo provocano. Talora le mutazioni sono trasmesse per via familiare. La predisposizione al tumore può essere diagnosticata con altissima probabilità con un test di analisi genetica del gene RET su prelievo di sangue. La asportazione della tiroide nei soggetti portatori della mutazione può curare il tumore prima ancora che insorga. Tuttavia nella maggior parte dei casi, le mutazioni del gene RET del tumore midollare non sono presenti nel sangue ma solo nel tessuto neoplastico. Ciò rende impossibile la diagnosi preventiva. Viene allora utilizzata la misurazione nel sangue della calcitonina, il marcatore specifico del tumore. E' stata proposta la misurazione routinaria della calcitonina in tutti i pazienti con nodulo tiroideo. Il tumore midollare è raro, meno del 5 % tra tutti i tumori della tiroide e meno dello 0.5 % dei noduli della tiroide. Perciò lo screening con la misurazione della calcitonina ha un rapporto costo/beneficio scarsamente

favorevole. Le società scientifiche Europee hanno avviato la strada dello screening perchè questi tumori, anche se rari, sono curabili con la diagnosi precoce.

Le ricerche genetiche sul tumore papillare e sugli altri tumori

Il tumore tiroideo papillare è di gran lunga il più comune. Esso costituisce dall'80 al 90% dei tumori tiroidei. In anni recenti vi è stata una esplosione della diagnosi di carcinoma papillare, dovuta alla diagnosi ecografica e citologica mediante biopsia con ago sottile dei tumori. I microcarcinomi papillari sono tumori di dimensioni inferiori al centimetro a malignità bassa. Il trattamento standard di ogni tumore maligno è la asportazione della tiroide. Probabilmente la tiroidectomia totale è un trattamento eccessivo per una parte dei microcarcinomi papillari. Le ricerche biomolecolari delle mutazioni del gene BRAF e di altri geni individuano i tumori papillari a tendenza invasiva e sono di imminente introduzione nella routine clinica. Anni di ricerca di laboratorio promettono di introdurre cambiamenti importanti nella gestione clinica del nodulo tiroideo. La tipizzazione genetica del tumore consentirà di prevedere il grado di rischio correlato al tumore e perciò di praticare terapie più mirate e conservative.

La chirurgia, la chirurgia mini-invasiva e la chirurgia robotica

In considerazione della sede molto delicata e del danno estetico, la chirurgia tradizionale ha ridotto al minimo la incisione di accesso alla tiroide alla base del collo. Per masse di piccole dimensioni sono sufficienti incisioni inferiori ai 4 cm. In casi selezionati, con la chirurgia video-assistita MIVAT (minimally invasive video assisted thyroidectomy) è possibile ridurre ulteriormente l'incisione. L'organo o parte di esso sono asportati con l'aiuto di un endoscopio. Al fine di evitare cicatrici sul collo, in oriente sono stati studiati complessi accessi alla tiroide attraverso l'ascella. La macchinosa tecnica trans-ascellare è stata ignorata per anni, ma recentemente è stata ripresa dai coreani grazie ai sistemi endoscopici e di chirurgia robotica. Il robot permette accessi endoscopici e manipolazioni impossibili per la mano umana. Il chirurgo manovra il robot da una consolle. La chirurgia robotica sulla tiroide è ancora troppo complessa e costosa rispetto a quella tradizionale. I progressi delle tecnologie promettono importanti sviluppi nei prossimi anni.

Le tecniche eco-interventistiche

Più semplici, già disponibili e meno costose sono le tecniche eco-interventistiche. Attraverso aghi inseriti sotto immagine ecografica è possibile trattare cisti e tumori benigni. I mezzi attualmente utilizzati sono lo svuotamento del liquido seguito da infusione di alcool nei noduli cistici (PEI, Percutaneous Ethanol Injection) e la distruzione dei noduli solidi mediante la introduzione di sottili fibre ottiche che surriscaldano i tessuti con il laser (Percutaneous Laser Ablation). L'Italia è stata la prima al mondo ad introdurre le terapie eco-interventistiche. La esperienza di Reggio Emilia su queste tecniche ha portato medici italiani, americani e di altri paesi a frequentare il reparto di Endocrinologia. Mediante PEI e laser possono essere trattate a scopo palliativo recidive di tumore non operabili. E' teoricamente possibile distruggere in situ con il laser i microtumori a basso potenziale di aggressività ancora inclusi nella ghiandola. Al momento, questa è solo di una ipotesi.

Conclusioni

Decenni di ricerche non hanno introdotto finora innovazioni significative nelle terapie. Per l'ipotiroidismo è somministrata una pillola quotidiana di tiroxina. Per l'ipertiroidismo le cure consistono nella somministrazione di un farmaco antitiroideo per via orale, nella inattivazione della tiroide con iodio radioattivo o nella tiroidectomia. Per i noduli della tiroide benigni e maligni la alternativa standard è nessuna cura/asportazione chirurgica. Le terapie eco-interventistiche riduttive potranno occupare una posizione intermedia ma sono ancora poco praticate. Le nuove opzioni terapeutiche saranno presto più solide e più disponibili grazie ai progressi della biologia molecolare e agli avanzamenti delle tecnologie.