

# Carcinoma anaplastico della tiroide insorto dopo terapia con $^{131}\text{I}$ per morbo di Basedow: descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura

## *$^{131}\text{I}$ therapy for hyperthyroidism and consequent appearing of anaplastic carcinoma of the thyroid: simple case-report or real pathophysiologic link?*

G. Scanelli<sup>1</sup>, B. Traverso<sup>1</sup>, F. Frabetti<sup>2</sup> \*

<sup>1</sup> UOC Medicina Interna Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, "Arcispedale Sant'Anna", Ferrara

<sup>2</sup> Medicina Interna, AUSL di Ferrara, Ospedale Civile di Argenta (FE)

### KEY WORDS

Anaplastic thyroid carcinoma  
Graves' disease  
Iodine radioisotopes

**Summary** **BACKGROUND**  $^{131}\text{I}$  is usually employed for the therapy of hyperfunctioning thyroid diseases. This  $\beta$ -emitting radioisotope acts releasing its radiations in small tissue volumes, but it is mandatory to consider, also for the small doses, the carcinogenic risk, well documented with the high  $^{131}\text{I}$  dosages used to cure differentiated thyroid cancers. **METHODS** We describe a case of anaplastic thyroid carcinoma appeared 4 years after therapy with  $^{131}\text{I}$  for Graves' disease. The patient was treated both surgically and with thionamides for Graves' disease 20 years before; thereafter she underwent simple nephrectomy owing to Grawitz disease. After some years of well being, she was treated with  $^{131}\text{I}$  for a relapse of Graves' disease. Four years later, she was treated with interleukin-2 and TNF- $\alpha$ , owing to distant metastases (pancreas, liver and lung) of Grawitz cancer. Some months later, because of a rapid enlargement of the thyroid gland, she was thyroidectomized and anaplastic thyroid cancer was histologically documented. **DISCUSSION AND CONCLUSIONS** It is very difficult to investigate the possible transformation of a benign thyroid lesion to a malignant one, and data from the literature are conflicting. Fractioned doses of  $^{131}\text{I}$  are known to induce less cancers than high doses: they allow DNA to repair. Nevertheless, in patients with altered or non valid genetic repair's mechanisms (i.e. patients with p53 mutations) and, for this reason, prone to develop cancers, even low doses of  $^{131}\text{I}$  can induce carcinogenetic effects. In a patient with a history of cancer, who subsequently develops hyperthyroidism, even low doses of  $^{131}\text{I}$  can induce anaplastic thyroid cancer; in these subjects, therefore, other treatments than  $^{131}\text{I}$  could be preferred for the therapy of Graves' disease. In our peculiar case, moreover, some studies have noteworthy demonstrated that certain cytokines (IL-1, TGF- $\beta$ 1 e TNF- $\alpha$ ) can, rather than inhibit, induce anaplastic thyroid cancer cells to grow.

### Introduzione

La terapia radiometabolica con  $^{131}\text{I}$  è una tecnica estesamente impiegata nella cura delle patologie iperfunzionanti della tiroide così come, a dosi maggiori, delle affezioni maligne [1]. Il radioiodio, captato attivamente dalle cellule

follicolari della tiroide, come lo iodio stabile, emette radiazioni  $\beta$  e  $\gamma$ ; l'effetto terapeutico è dovuto in larga parte (94%) alle radiazioni  $\beta$ , che presentano un percorso medio di 0,36 mm nei tessuti molli.

Esse determinano necrosi cellulare con successive reazione infiammatoria, distruzione dei follicoli e dismissione in circolo di ormoni tiroidei; a queste consegue fibrosi, dopo un intervallo di tempo variabile dal trattamento; si ha quindi una riduzione del tessuto tiroideo funzionante, paragonabile a una rimozione chirurgica.

La terapia radiometabolica rappresenta oggi il trattamento di prima scelta nel morbo di Basedow: è indicata nei pa-

\* Corrispondenza:

Giovanni Scanelli, UOC Medicina Interna Ospedaliera, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, Arcispedale Sant'Anna, c.so Giovecca 203, 44100 Ferrara, e-mail: g.scanelli@ospfe.it

zienti con allergia o scarsa compliance al trattamento con antitiroidei (tionamidi) e nelle recidive di ipertiroidismo dopo un ciclo di trattamento con questi farmaci [2]. È possibile curare circa l'80% dei pazienti con un'unica somministrazione terapeutica; il restante 20% richiede una seconda somministrazione e solo pochi pazienti necessitano di ulteriori dosi. Analogamente, nel gozzo multinodulare tossico e nell'adenoma tossico, la terapia con  $^{131}\text{I}$  (o in alternativa la tiroidectomia) costituisce il trattamento di elezione in quanto i farmaci antitiroidei non consentono una risoluzione permanente dell'ipertiroidismo: il radioiodio è captato selettivamente dai noduli "caldi", riducendone funzione e volume, mentre il parenchima extranodulare, funzionalmente inattivo, non viene irradiato in misura rilevante.

L'impiego di radionuclidi  $\beta$ -emittenti permette di confinare l'azione radiante delle particelle in un piccolo volume, ottenendo una "concentrazione elettiva" del radioelemento; tuttavia emerge la necessità di considerare aspetti protezionistici, al fine di ottimizzare le dosi somministrate al paziente, in relazione al rischio cancerogenico, documentato in particolare a seguito della terapia radioablativa ad alte dosi delle affezioni neoplastiche tiroidee [3]. Aspetti meno studiati, quali il rischio di evoluzione neoplastica anche dopo terapia radiometabolica a basse dosi nelle affezioni tiroidee benigne iperfunzionanti, costituiscono campo di interesse scientifico recente [4].

## Caso clinico

Descriviamo un caso di carcinoma anaplastico della tiroide insorto circa quattro anni dopo la terapia con  $^{131}\text{I}$  per morbo di Basedow.

La paziente, di 63 anni, in giovane età fu sottoposta a tiroidectomia subtotala per morbo di Basedow; dopo un periodo di benessere, fu trattata con metimazolo per recidiva di ipertiroidismo (anni Ottanta del secolo scorso). Nel 1988 ha sviluppato ipertensione, con renina e angiotensina elevate. Gli accertamenti effettuati hanno portato alla diagnosi di neoplasia renale destra, sottoposta a nefrectomia. L'esame istologico era compatibile con tumore di Grawitz capsulato. In seguito la paziente è stata bene; non ha eseguito altri accertamenti o terapie di tipo oncologico.

Nel 1998, a causa della ripresa dei sintomi di ipertiroidismo, con residui ghiandolari tiroidei ingranditi e ipercaptanti alla scintigrafia (Fig. 1), è stata sottoposta a due cicli di terapia radiometabolica con  $^{131}\text{I}$ . Evoluta in ipotiroidismo, è stata trattata con terapia sostitutiva (L-tiroxina 50-75  $\mu\text{g}/\text{die}$ ), ben tollerata.

Nel settembre 2002, in seguito al rilievo di anemia, piastrosi e astenia, ha eseguito alcuni accertamenti, tra cui la TC dell'addome, che ha evidenziato la presenza di una lesione pancreatica del diametro massimo di circa 5 cm, in parte colliquata, oltre a lesioni epatiche e renali con aspetto sostitutivo (Figg. 2a-2b); la biopsia pancreatica ha mostrato adenocarcinoma a cellule chiare con primitività indeterminata.



Figura 1 Residui tiroidei ipercaptanti alla scintigrafia

Dopo 3 cicli di interluchina-2 e interferone- $\alpha$ , le lesioni epatiche secondarie apparivano ridotte di numero e di dimensioni, mentre restavano invariate la lesione pancreatica e quelle renali; venivano però rilevate lesioni polmonari-subpleuriche sospette per secondarismi. Contemporaneamente veniva notato un ingrandimento asimmetrico della tiroide, che appariva di consistenza dura, non dolente, fissa sui piani profondi; l'ecografia tiroidea metteva in evidenza, tra l'altro, un nodulo di dimensioni di circa  $6 \times 8 \times 8$  cm, fortemente disomogeneo e riccamente vascolarizzato, con aree colliquate al suo interno, a limiti indistinti, senza apparente infiltrazione della trachea, deviata contralateralmente. L'agoaspirato ecoassistito del nodulo non mostrava cellule neoplastiche, ma la TC del collo, richiesta per la comparsa di *tirage*, documentava la presenza di una lesione fortemente sospetta per neoplasia maligna a livello di residuo tiroideo (Fig. 3). La paziente è stata sottoposta a tiroidectomia totale e l'esame istologico definitivo ha evidenziato un carcinoma anaplastico della tiroide senza invasione linfonodale laterocervicale.

## Discussione

Nel corso degli anni sono stati proposti e indagati numerosi fattori di rischio per il cancro della tiroide: la patologia nodulare benigna, il deficit o l'eccesso di iodio, la sovrastimolazione ghiandolare TSH-indotta: solo le radiazioni ionizzanti sono risultate fattori causali documentati, in maniera ancora più significativa qualora l'esposizione avvenga in giovane età, in relazione all'elevato turnover cellulare [5].

Un radioisotopo, una volta immesso nel corpo umano, diventa oggetto di un ciclo metabolico in grado di influenzare il suo normale comportamento: per esempio, la distribuzione dello iodio all'interno della ghiandola tiroidea è tale che la (debole) emissione di particelle  $\beta$  durante il periodo

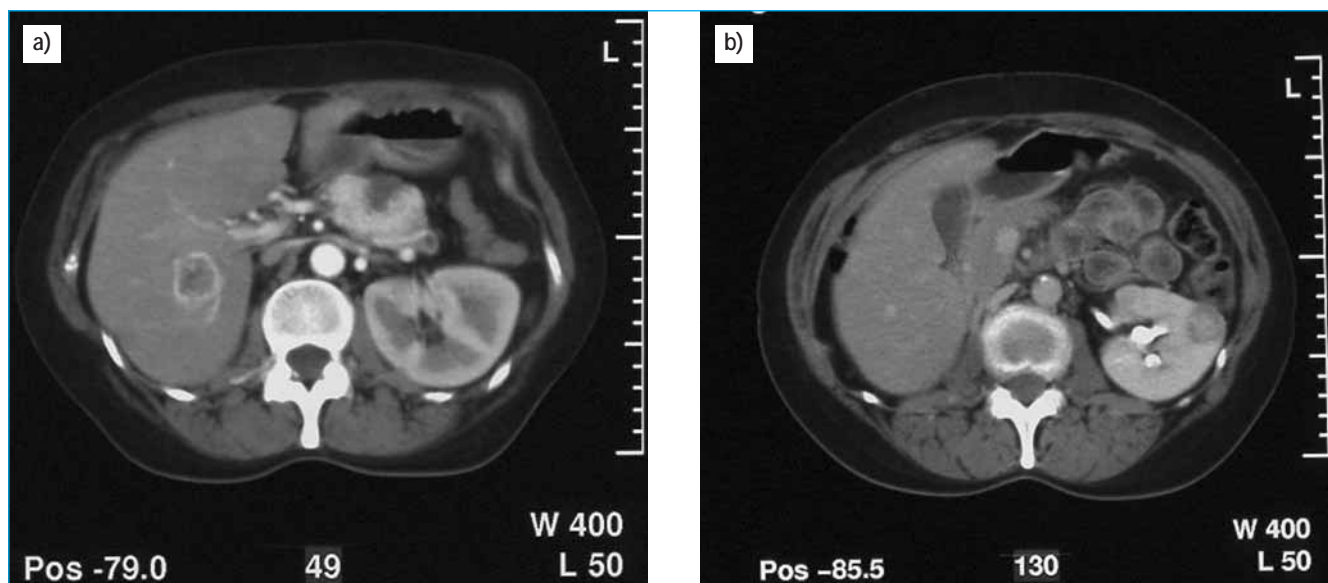


Figura 2 a) Massa pancreatica e b) massa renale sinistra con secondarismi epatici

di decadimento radioattivo non avviene in modo uniforme, determinando possibili effetti genetici e somatici [5].

Per quanto riguarda i possibili effetti mutageni in soggetti giovani, i dati in letteratura sono limitati; un'informazione indiretta può derivare dall'esperienza maturata con i bambini esposti al fall-out di Chernobyl (che peraltro presenta caratteristiche differenti rispetto all'irradiazione conseguente al trattamento radioablativo per ipertiroidismo). I dati raccolti hanno confermato la maggiore suscettibilità all'induzione di carcinomi tiroidei nei bambini e negli adolescenti esposti alle radiazioni ionizzanti derivanti dal fall-out rispetto agli adulti [6]. In ogni caso, la possibile evoluzione di una tireopatia benigna verso una forma maligna è

metodologicamente difficile da investigare e i dati relativi sono contraddittori: alcuni studi documentano un nesso, altri di fatto lo smentiscono. Occorre poi sottolineare la possibilità, qualora la relazione tra lesioni benigne e neoplastiche della tiroide fosse significativa, di incorrere in una sovrastima del rischio cancerogenico associato all'esposizione a radioiodio [5,6].

Nel corso degli ultimi anni inoltre, la messa a punto di tecniche biologico-molecolari molto sensibili ha consentito l'identificazione e l'analisi di numerosi eventi chiave, genomici e postgenomici, coinvolti nello sviluppo cancerogenico: l'andamento clinico di una neoplasia deriva dall'interazione stocastica di tali elementi in grado di influenzare aspetti come la differenziazione cellulare, il tasso di crescita, la diffusione metastatica. L'interazione tra questi fattori è alla base della profonda eterogeneità della malattia neoplastica e la loro correlazione con l'andamento clinico della malattia ha importanti riflessi prognostici e predittivi.

È stato dimostrato, per esempio, che la somministrazione protratta o frazionata di radioiodio risulta meno cancerogena rispetto alla  $\beta$ -esposizione; il tempo di decadimento dello  $^{131}\text{I}$  è approssimativamente di una settimana e la maggior parte della dose assorbita dalla tiroide viene eliminata in circa sei settimane: basse dosi radianti consentono di riparare il danno al DNA, mentre tali meccanismi riparativi sono saturati ad alte dosi, con effetti trasformativi a livello cellulare ampiamente documentati [5]. Tuttavia, soggetti con alterati/inefficienti meccanismi riparativi del DNA, per esempio a causa di mutazioni a carico dell'oncosoppressore p53, e pertanto portatori di una generica suscettibilità per patologia neoplastica, possono subire effetti trasformativi anche per basse dosi di radionuclide somministrate; emerge così la necessità di investigare la complessa e ancora solo parzialmente chiarita interazione tra fattori genetico-biologici e ambientali nella stratificazione del rischio cancerogenico tiroideo.

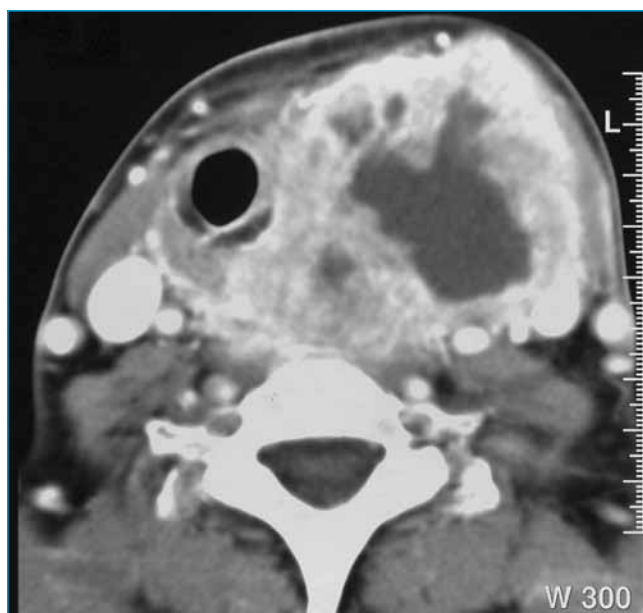


Figura 3 Massa tiroidea con colliquazione centrale; dislocazione laterale della trachea

In letteratura sono stati descritti rari casi di comparsa di carcinoma anaplastico della tiroide dopo la terapia per cancro differenziato con dosi ablative di  $^{131}\text{I}$  e ancor più rari casi comparsi dopo la terapia con  $^{131}\text{I}$  per ipertiroidismo [7].

Non esiste ancora un "marcatore" molecolare del danno indotto dalla terapia radiometabolica e grandi sono le difficoltà nel discriminare in modo statisticamente significativo, con l'osservazione epidemiologica diretta, i tumori radioindotti rispetto a quelli spontanei. Si fa strada l'ipotesi che, in presenza di alterati meccanismi riparativi del DNA, gli effetti stocastici in realtà non siano casuali e possano verificarsi anche per basse dosi radianti [7]. L'oncosoppressore p53 è coinvolto nella progressione della patologia neoplastica tiroidea e diversi studi hanno documentato come mutazioni a suo carico siano più frequenti nei carcinomi della tiroide scarsamente differenziati rispetto ai carcinomi ben differenziati. È stata pertanto formulata l'ipotesi che la terapia con  $^{131}\text{I}$  di forme ben differenziate possa determinare la loro trasformazione in forme scarsamente differenziate a pessima prognosi. In realtà lo  $^{131}\text{I}$  non costituirebbe causa diretta di trasformazione anaplastica: una dose insufficiente per curare le neoplasie tiroidee differenziate potrebbe determinare precoce de-differenziazione in senso anaplastico per il sovrapporsi di nuovi danni genomici; è ragionevole ipotizzare un percorso cancerogenetico sovrapponibile anche per la terapia radioablativa per ipertiroidismo.

Se è ampiamente documentato l'effetto trasformante delle radiazioni ionizzanti, rimane ancora non completamente chiarito il meccanismo molecolare che sottende l'evento trasformativo: recenti studi hanno dimostrato che l'arresto del ciclo cellulare in G1 visto dopo irradiazione è p53-dipendente. Le radiazioni ionizzanti porterebbero a un incremento dei livelli di p53 attraverso meccanismi post-trascrizionali e l'attivazione del check-point G1 solo nelle cellule con oncosoppressore p53 funzionante. La perdita di detto check-point dopo irradiazione avrebbe importanti implicazioni nella cancerogenesi, in quanto le cellule con perdita della funzione "p53-dipendente" progrediscono in fase S senza riparare il danno al DNA [8].

Nel nostro caso particolare, poi, non va trascurato che:

- studi sperimentali hanno dimostrato che alcune citochine (interleuchina-1, *transforming growth factor-β1* e *tumor necrosis factor-α*) possono, anziché inibire, stimolare la crescita di cellule di carcinoma anaplastico della tiroide agendo su meccanismi alterati di trasduzione del segnale [9,10];
- è possibile che l'ipertiroidismo fosse associato, *ab ovo*, a una neoplasia occulta differenziata della tiroide e che, nonostante la tiroidectomia fosse stata *near total*, la te-

rapia con  $^{131}\text{I}$  abbia solo slatentizzato e reso più aggressiva una neoplasia già presente [11].

Sulla base di questi dati, è plausibile che in un paziente con pregressa storia di neoplasia, anche non tiroidea, e che sviluppi poi ipertiroidismo, le basse dosi di iodio radioattivo utilizzate nella terapia di tale forma morbosa possano indurre la comparsa di neoplasia tiroidea indifferenziata. In questi pazienti, pertanto, sarebbero da preferire, secondo la nostra esperienza e quella di alcuni altri autori, terapie diverse dallo  $^{131}\text{I}$ .

## Bibliografia

- [1] Meier DA, Brill DR, Becker DV, et al; Society of Nuclear Medicine. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with ( $^{131}\text{I}$ )iodine. *J Nucl Med* 2002;43(6):856-61.
- [2] Klein I, Becker DV, Levey GS. Treatment of hyperthyroid disease. *Ann Intern Med* 1994;121:281-8.
- [3] Ron E, Doody MM, Becker DV, et al. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 1998;280(4):347-55.
- [4] Holm LE, Hall P, Wiklund K, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(15):1072-7.
- [5] Dickman PW, Holm LE, Lundell G, Boice JD Jr, Hall P. Thyroid cancer risk after thyroid examination with  $^{131}\text{I}$ : a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2003;106(4):580-7.
- [6] Franklyn JA, Maisonneuve P, Sheppard M, Betteridge J, Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population-based cohort study. *Lancet* 1999;353(9170):2111-5.
- [7] Sera N, Ashizawa K, Ando T, et al. Anaplastic changes associated with p53 gene mutation in differentiated thyroid carcinoma after insufficient radioactive iodine ( $^{131}\text{I}$ ) therapy. *Thyroid* 2000;10(11):975-9.
- [8] Namba H, Hara T, Tukazaki T, et al. Radiation-induced G1 arrest is selectively mediated by the p53-WAF1/Cip1 pathway in human thyroid cells. *Cancer Res* 1995;55(10):2075-80.
- [9] Ohta K, Pang XP, Berg L, Hershman JM. Antitumor actions of cytokines on new human papillary thyroid carcinoma cell lines. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(7):2607-12.
- [10] Vella V, Mineo R, Frasca F, et al. Interleukin-4 stimulates papillary thyroid cancer cell survival: implications in patients with thyroid cancer and concomitant Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(6):2880-9.
- [11] Majima T, Komatsu Y, Doi K, et al. Anaplastic thyroid carcinoma associated with Graves' disease. *Endocr J* 2005;52(5):551-7.