



Patologie tiroidee istologicamente verificate in donne operate per cancro della mammella: una revisione della letteratura

Development of histologically verified thyroid diseases in women operated for breast cancer: a review of the literature and a case series

Barbara Vignati^{1,2} · Olivia Citterio^{1,2} · Carlo Cristofaro^{1,2} · Fausto Famà³ · Gianlorenzo Dionigi^{2,4} · Guido Zanghi⁵ · Francesco Frattini²

Accettato: 21 agosto 2023
© The Author(s) 2024

Sommario

Il cancro alla mammella e quello alla tiroide sono di comune diagnosi nelle donne. Il fenomeno dei due tumori che si verificano in modo sincrono o asincrono è ben noto e riconosciuto in letteratura. Tale associazione non è sorprendente in quanto entrambe le malattie sono a predominanza femminile, con un picco di incidenza postmenopausale simile. I potenziali meccanismi sono complessi e vari. Ormoni, l'autoimmunità e la predisposizione genetica sono fattori significativi e condivisi che influenzano i due tumori. Sono stati anche esaminati nella letteratura le terapie eseguite per il primo cancro e altri fattori legati alla vita. Questa Rassegna mira a esporre la relazione tra cancro alla mammella e alla tiroide e suggerisce che i medici dovrebbero monitorare adeguatamente il secondo cancro ogni volta che si verifica il primo cancro.

Parole chiave Carcinoma mammario · Patologie tiroidee · Carcinoma tiroideo · Noduli tiroidei

Abstract

The possible relationships between breast and thyroid diseases have been reported in the literature. The purpose of our study was to evaluate the occurrence of histologically verified thyroid pathologies in women who were diagnosed with breast cancer and, after mastectomy/quadrantectomy complemented by oncological treatment, were thyroidectomised based on their periodic thyroid evaluation. Our series consisted of 31 women with a mean age of 62.9 ± 10.9 years (range, 45–81) treated for breast cancer (18 right-sided, 11 left-sided, and 2 bilateral), of whom 29 were thyroidectomised, since two women who developed Graves' disease refused thyroidectomy. These 31 women belong to a cohort of 889 women who referred to the Breast

Proposto da G. Dionigi.

✉ B. Vignati
barbara.vignati10@gmail.com

- ¹ Scuola di Specializzazione in Chirurgia Generale, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia
- ² Divisione di Chirurgia Generale, Istituto Auxologico Italiano IRCCS (Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico), Milano, Italia
- ³ Dipartimento di Patologia Umana dell'adulto e dell'età evolutiva "G. Barresi", Università di Messina, Messina, Italia
- ⁴ Dipartimento di Fisiopatologia e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia
- ⁵ Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialità medico-Chirurgiche, Università di Catania, Catania, Italia

Surgery Unit of our university hospital during the period January 2010 through December 2020. The mean time interval between breast cancer and thyroid pathologies was 48.1 ± 23.4 months (range, 12–95). The final diagnosis at histopathology was infiltrating ductal breast carcinoma in 26 women (with 2/26 patients having bilateral carcinoma) and infiltrating lobular breast carcinoma in the other 5 women. Ten of the twenty-nine thyroidectomized women (34.5%) had a thyroid malignancy on histology: five papillary carcinomas, three papillary micro-carcinomas and two follicular carcinomas. Two of the five women with papillary carcinoma also had histological evidence of chronic lymphocytic thyroiditis/Hashimoto's thyroiditis, which was also detected in another five women with benign thyroid diseases. We suggest that breast cancer survivors should be made aware of the possible increased risk of thyroid pathologies (including thyroid malignancy) so that they can undergo screening and follow-up.

Keywords Breast cancer · Thyroid disease · Thyroid cancer · Thyroid nodules

Introduzione

Il cancro alla mammella (CM) è il tumore maligno più comune nelle donne. Le malattie della tiroide, compreso il cancro alla tiroide (CT), sono più frequenti nel sesso femminile [1, 2].

La diagnosi e il trattamento di tumori maligni, clinicamente non significativi, sono enormi sfide per coloro che forniscono cure primarie, specialisti e pazienti arruolati in programmi di screening [3]. Le seconde neoplasie primitive rappresentano circa il 10–15% dei tumori di nuova insorgenza, e il numero di individui che vengono sottoposti a trattamento per cancro, a un certo punto della loro vita, sta crescendo del 2% all'anno [3]. Lo sviluppo di tumori successivi può essere attribuito a una serie di potenziali fattori di rischio che includono la radioterapia, la chemioterapia, la predisposizione genetica, i fattori ambientali, i cambiamenti endocrinologici e la ridotta funzione immunitaria [4].

I vantaggi dello screening ecografico diffuso (US) sono ancora controversi [4]. La revisione sistematica e la meta-analisi di Chen e collaboratori hanno dimostrato che l'ipertiroidismo, la tiroidite linfocitica cronica/tiroidite di Hashimoto (HT) e il CT sono significativamente associati a un aumentato rischio di CM [4]. La sensibilità dello screening di massa per CT, con l'ecografia del collo, è stata valutata anche per pazienti che hanno in programma di sottoporsi a un controllo del seno o un esame di follow-up per CM [5]. Complessivamente, i noduli tiroidei (NT) sono stati rilevati nel 25,2% dei casi, con un tasso di rilevamento di CT del 2,6%. Nei pazienti con NT rilevato in ecografia, nello screening di massa, la dimensione del CT era inferiore rispetto ai pazienti con NT rilevato solo clinicamente [5]. È interessante notare che uno studio cinese [6] ha riportato che i NT non maligni erano più comune nelle donne con CM rispetto a quelle che non ne erano affette.

Lo screening ecografico del collo ha portato a una potenziale riduzione della malattia avanzata e della mortalità specifica per CT, che è già generalmente bassa. L'incidenza di CT, in particolare di forme piccole e indolenti, è quasi triplicata dal 1975, mentre i tassi di mortalità sono rimasti

sostanzialmente invariati [7]. Il trattamento eccessivo è associato a una morbilità ben documentata che influisce sulla qualità della vita (ad esempio, lesioni del nervo laringeo ricorrente postoperatorie e ipoparatiroidismo) [2].

Lo scopo di questa rassegna è stato quello di esaminare ciò che è riportato in letteratura su pazienti che hanno sviluppato patologie tiroidee dopo il trattamento di CM.

Selezione della letteratura e risultati

La nostra revisione della letteratura è stata condotta effettuando una ricerca nel database PubMed utilizzando le seguenti parole chiave: (cancro al seno AND malattie della tiroide) OR (cancro al seno AND tiroide nodulo) OPPURE (cancro al seno E cancro alla tiroide). Sono stati esclusi dalla revisione *case report*. Sono stati inclusi solo articoli che riportano studi su casistiche di pazienti con diagnosi di neoplasia della mammella e neoplasia tiroidea accertate istologicamente sincrone o asincrone.

Dalla revisione dei database sono stati selezionati quattro articoli che soddisfano i criteri di inclusione con un totale di 166 pazienti.

La Tabella 1 riassume i dati rilevanti della letteratura esaminata.

Analisi critica della letteratura

Associazione fra patologie della mammella e della tiroide non neoplastiche

Il rischio di sviluppare patologie a carico della mammella e della tiroide dipende dalle caratteristiche dell'individuo e dalla probabilità di riscontrare tali patologie con la diagnostica comunemente utilizzata. In un nostro studio precedente, abbiamo analizzato la possibile correlazione tra i noduli alla mammella non cancerosi (BN) e i noduli tiroidei (TN), raccogliendo prove che possono essere prese in considerazione nella pratica clinica [7, 8]. In una coorte di 127 donne

Tabella 1 Confronto delle serie cliniche pubblicate dopo il 2017. *pz*, pazienti; *ID-CM*, cancro alla mammella duttale infiltrante; *ER*, recettore degli estrogeni; *TR*, recettore dell'ormone tiroideo; *NT*, nodulo tiroideo; *GMIN*, gozzo multinodulare; *CT*, cancro alla tiroide; *HT*, tiroidite di Hashimoto; *CPT*, carcinoma papillare della tiroide; *CFT*, carcinoma tiroideo follicolare; *FNAC*, citologia per aspirazione con ago sottile; *US*, ultrasuoni

Autore, anno [referenza]	Tipologia studio (anni reclutamento)	n. pz con associate malattie della tiroide	Verifica	Malattie della tiroide associate e punti chiave più importanti degli articoli
Famà F, 2022 [35]	Retrospectivo, monocentrico (2010–2020)	31	istologia	Gli autori hanno analizzato 31 pazienti su 294 operate per CM e che hanno sviluppato una patologia tiroidea accertata istologicamente almeno 1 anno dopo l'intervento al seno (10,5%). La tiroidectomia è stata eseguita su 29/31 pz con CM. La malattia tiroidea maligna come secondo tumore primitivo è stata riscontrata nel 34,5% dei pazienti (5 macro-CPT, 3 micro-CPT e 2 CFT). Sette di questi 10 tumori maligni della tiroide erano entrambi ER e PR positivi. La diagnosi finale più frequente (51,7%) è stata GMN colloidale cistica, mentre HT è stata riscontrata in 7 pz (24,1%).
Cieszynska et al., 2022 [24]	Prospettivo, multicentrico (1996–2014)	53	istologia	Tra i 10.792 pz CM, 53 pz (0,49%) hanno sviluppato CT durante un periodo medio di follow-up di 14 anni, che è 4 volte maggiore del numero previsto di 12 pz. L'istologia CT era disponibile per 50 pazienti ed era CPT (n = 45, 90% di 50), CFT (n = 3, 6%) o CT midollare (n = 2, 4%). Il tempo mediano dalla diagnosi di CM alla diagnosi di CT è stato di 6,3 anni. Un totale di 914 CM pz (8,3%) portava una mutazione CHEK2 mentre 502 CM pz (4,6%) portavano una mutazione BRCA1. Tra le 914 donne con mutazione CHEK2, sono state osservate 10 CT, ma solo uno era atteso.
Kim et al., 2021 [28]	Retrospectivo, monocentrico (1973–2009)	39	istologia	Su un totale di 6150 pz trattati chirurgicamente per CT ben differenziata durante il periodo di studio, gli autori hanno indagato retrospettivamente tutti i casi in cui vi era stata una co-diagnosi con CM, trovandone 99 fino alla fine del 2012. Di questi 99 pz con co-diagnosi, solo in 75 casi è stato possibile esaminare i blocchi in paraffina fissati in formalina relativi al CM. Le caratteristiche istologiche del CT differenziato sono state indicate in 71/75 pz (65 CPT, 5 CFT e 1 caso con entrambi gli istotipi). Gli autori riportano che in 39/75 pz il CS si è verificato prima o contemporaneamente al CT (gruppo CM/CT) e nei restanti 36 è stato diagnosticato dopo CT (gruppo CT/CM) ma l'intervallo di tempo tra le 2 neoplasie non è specificato. È stato ipotizzato un possibile ruolo di ER e TR nel legame tra due malattie neoplastiche, considerando che la loro maggiore espressione è associata all'insorgenza di CT.
Del Rio et al., 2020 [18]	Retrospectivo, monocentrico (2010–2016)	43	US Citologia	Lo scopo dello studio è stato quello di valutare l'incidenza di CM in pazienti con anamnesi personale di CT differenziato e, viceversa, l'incidenza di CT differenziato in pazienti con CM pregresso entro 5 anni dalla diagnosi del primo tumore. Tutti i pazienti con precedente CM sono stati sottoposti a ecografia del collo prima dell'intervento (2010) e 6 anni dopo (2016) mentre i pazienti con precedente CT differenziato sono stati valutati con screening mammografico. In questa valutazione retrospettiva, gli autori affermano di aver trovato risultati inconcludenti sulla co-occorrenza di CM e CT. Solo 43 CM sono stati ulteriormente considerati (28 avevano ID-CM o IL-CM, 13 avevano in situ-D-CM o in situ-L-CM e i rimanenti avevano altri 2 istotipi); tra questi pazienti, l'ecografia del collo ha rilevato NT in più pazienti nel 2016 rispetto al 2010 (21 vs 13; 49 vs 30%) così come le diagnosi di tiroidite che sono state effettuate prevalentemente nei pz nel 2016 (10 vs 6; 23 vs 14%). Nel 2016 sono stati effettuati sei FNAC (tutti i risultati erano di categoria II), ma gli autori non forniscono diagnosi chiare di malattia della tiroide.

sottoposte a ecografia sia della tiroide che della mammella, due terzi di queste ($n = 84$) avevano simultaneamente un BN cistico e il rimanente terzo ($n = 43$) aveva un BN solido [7]. Inoltre, il BN cistico, ma non il BN solido, era più probabile che fosse localizzato dallo stesso lato del TN. I BN cistici sono stati più spesso associati a TN multipli (64% dei casi). Nelle donne con BN solidi, i TN risultavano più voluminosi e localizzati nella porzione media dei lobi tiroidei, mentre nelle donne con BN cistici, le lesioni tiroidee erano più piccole e localizzate nella porzione inferiore dei lobi tiroidei [7].

Uno studio spagnolo ha valutato l'associazione tra le varie patologie tiroidee e la densità dei tessuti della mammella nelle mammografie, la densità dipendente direttamente dalla proporzione di tessuto stroma-epiteliale e, indirettamente, dalla proporzione di tessuto adiposo [8]. Gli autori hanno preso in esame 2883 donne con un'età compresa tra i 47 e i 71 anni che avessero partecipato a vari programmi di screening, segnalando che un incremento della densità del tessuto mammario superiore al 75% incrementa il rischio di sviluppare un tumore di circa sei volte, paragonato a una densità inferiore al 5% [8]. Tra queste pazienti, il 13,9% presentava alterazioni della funzionalità tiroidea o patologia tiroidea. In pazienti con gozzo non autoimmune la densità del tessuto mammario risultava diminuita, mentre in pazienti con Tiroidite di Hashimoto risultava aumentata [8].

Associazione fra tumori della mammella e della tiroide

Il tumore della mammella e il tumore della ghiandola tiroide sono neoplasie comuni nelle donne [9] e la loro coincidenza risulta essere associata a un'aumentata sopravvivenza a lungo termine [10].

La letteratura mostra un'associazione tra diagnosi di tumore della mammella e di tumore della ghiandola tiroide, senza tener conto di quale tumore viene diagnosticato per primo. I pazienti con tumore della mammella presentavano un rischio aumentato del 10–30% di tumore della ghiandola tiroide, mentre le donne con tumore primitivo della ghiandola tiroide avevano un rischio aumentato del 5–20% di diagnosi di tumore della mammella, paragonato a quello della popolazione generale [7, 11]. In entrambi i casi il rischio aumentato di identificare un secondo tumore primitivo era maggiore nel periodo successivo alla diagnosi del tumore primario [3, 4, 7, 8, 11].

Il rischio di sviluppare un secondo tumore è aumentato sia in pazienti con tumore della mammella che con tumore della ghiandola tiroide. La bilateralità di questa correlazione è riportata nella letteratura medica nonostante le cause sottostanti rimangano sconosciute. Bolf e collaboratori [12] hanno ipotizzato che chemioterapia e radioterapia del tumore primario, varianti genetiche, segnalazione ormonale, stile

di vita e fattori ambientali possono contribuire. Gli autori hanno revisionato otto articoli riguardanti il possibile collegamento tra l'incidenza di malattia della mammella e della tiroide [12]. Tra questi, due articoli analizzavano soltanto patologie a carico della mammella sviluppatasi in seguito a patologie della tiroide, mentre un altro valutava l'incidenza di tumore della ghiandola tiroide in pazienti con patologia benigna della mammella. I restanti cinque articoli, pubblicati tra il 2013 e il 2017, analizzavano la ricorrenza di patologia tiroidea in pazienti sopravvissute a tumore della mammella. Nel dettaglio, quattro studi retrospettivi valutavano l'esordio metacrono del tumore della ghiandola tiroide e hanno trovato che le donne affette da tumore della mammella sono almeno due volte più predisposte allo sviluppo di tumori della ghiandola tiroide rispetto alla popolazione generale [12].

In una precedente revisione condotta da Nielsen e colleghi, 19 studi pubblicati nel periodo dal 1984 al 2013, tutti riferiti a un lasso di tempo compreso tra il 1935 e il 2007 e con più di 1000 soggetti inclusi, hanno valutato tutti i tumori primitivi insorti secondariamente a un tumore della mammella [11]. In tutti questi ampi studi, i rapporti di incidenza standardizzati di vari tumori primitivi insorti secondariamente venivano descritti e paragonati con il rischio relativo e i numeri previsti. Tuttavia, sono stati forniti pochi dettagli riguardanti i tumori secondari, come la scoperta che l'allungamento della vita media delle pazienti, comprese quelle con una prima diagnosi di CM, si associava a un rischio aumentato di sviluppare un secondo tumore, compreso il CT rispetto alla popolazione generale [11]. Focalizzandosi sull'incidenza del tumore della ghiandola tiroide in pazienti sopravvissute a un tumore della mammella, cinque di questi studi presentavano un numero di casi di tumori primitivi della ghiandola tiroide insorti secondariamente maggiore di 50, fornendo risultati inconcludenti riguardo all'influenza del tempo di diagnosi del tumore della mammella e il ruolo della chemio- e radioterapia ricevuta dopo l'intervento [11].

Ipotesi sull'apparente associazione tra le neoplasie

Diverse ipotesi potrebbero spiegare l'apparente associazione tra due tumori distinti, come fattori di rischio genetici o ambientali, o gli effetti delle terapie (Fig. 1) [3, 11]. Inoltre, la sorveglianza degli individui che hanno ricevuto un trattamento per un tumore influenza conseguentemente la diagnosi di un nuovo tumore, un fenomeno conosciuto come “bias di sorveglianza”. Questo fenomeno si presenta quando i pazienti si sottopongono a test diagnostici o a stretti follow-up rispetto ad altri individui, portando così a riscontri diagnostici più frequenti. In aggiunta, i pazienti sopravvissuti a tumori sono più inclini a sottoporsi a screening per patologie maligne rispetto alla popolazione generale, portando così alla diagnosi di tumori con una limitata rilevanza clinica. Questo bias di sorveglianza può contribuire alla diagnosi di altri

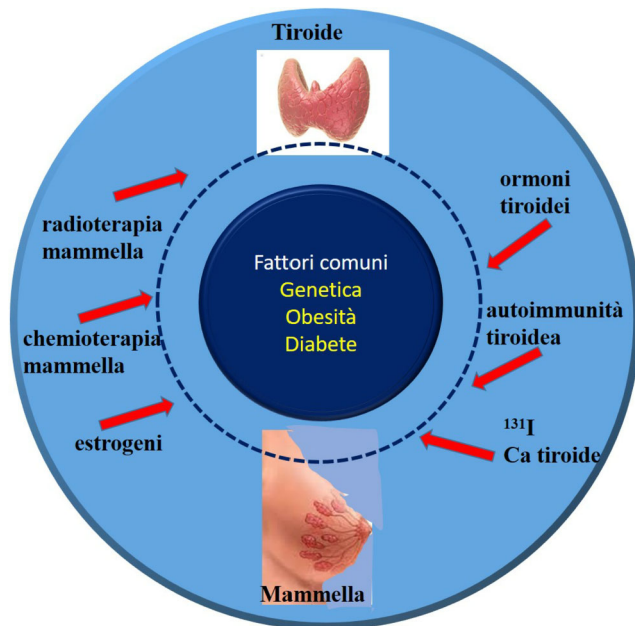


Fig. 1 Correlazione tra tumore della mammella e tumore della tiroide, con evidenza di come, nelle pazienti con carcinoma mammario, il fattore ormonale e le terapie per patologia neoplastica favoriscano l'insorgenza del carcinoma tiroideo. Allo stesso modo, in pazienti con carcinoma tiroideo, il fattore ormonale, l'autoimmunità e la terapia radioablattiva rappresentano fattori favorevoli allo sviluppo di carcinoma mammario

tumori in pazienti affetti da tumore della ghiandola tiroide [11, 13]. Bisogna notare però che i pazienti sopravvissuti a tumore non sono gli unici responsabili dell'aumentato accesso al maggiore screening ma anche gli operatori sanitari possono giocare un ruolo importante nella gestione di questi pazienti. Inoltre, i servizi di screening per patologie neoplastiche sono più frequentemente proposti quando gli oncologi e i medici di medicina generale lavorano insieme [13].

Un numero di studi riporta rari casi di metastasi tiroidee derivate da un tumore della mammella o, meno frequentemente ancora, metastasi alla mammella derivate da un tumore della ghiandola tiroide. Le metastasi alla tiroide si dovrebbero sospettare in pazienti con un nodulo tiroideo e un'anamnesi che comprenda una neoplasia maligna non tiroidea; la loro prognosi è sfavorevole, ma il trattamento chirurgico può essere d'aiuto [14]. Molti autori suggeriscono che una patologia tiroidea preesistente (come un gozzo multinodulare o un nodulo tiroideo) possa fungere da nidus per una ghiandola tiroide metastatica [15].

Relazione bidirezionale noduli mammari e tiroidei

Un recente studio cinese riguardante 12.538 donne sottoposte simultaneamente a ecografia della mammella e della ghiandola tiroide ha mostrato una relazione bidirezionale tra noduli della mammella (BN) e noduli tiroidei; ciò significa

che le donne con un nodulo della mammella hanno un rischio aumentato per lo sviluppo di noduli tiroidei e viceversa. Inoltre, gli ormoni tiroidei, oltre ad essere correlati all'insorgenza di noduli tiroidei, influenzano anche lo sviluppo di noduli della mammella [16].

Interessante come Shi e collaboratori abbiano evidenziato che l'incidenza di noduli tiroidei in donne sottoposte a interventi per patologie benigne e maligne della mammella sia maggiore rispetto alla popolazione cinese normale [6]. Inoltre, questi autori hanno riscontrato come i livelli di tiroxina in pazienti con diagnosi recente di tumore alla mammella fossero significativamente più alti rispetto a quelli riscontrati in pazienti con patologia benigna della mammella [6].

Discussioni aperte

La prevalenza complessiva dei disturbi della ghiandola tiroide, soprattutto il gozzo non tossico e la tiroidite di Hashimoto, è aumentata in pazienti con tumore duttale della mammella (circa 28 e 14%, rispettivamente). Questa prevalenza rimane indipendente sia dai recettori per gli estrogeni (ER) che dai recettori per il progesterone (PR) che caratterizzano il tumore della mammella [17].

Del Rio e colleghi, invece, hanno avuto risultati inconclusivi per quanto riguarda la concorrenza di tumore della mammella e tumore della ghiandola tiroide [18].

Uno studio retrospettivo ha considerato un gruppo eterogeneo di malattie neoplastiche (cioè 23 pazienti con cancro gastrointestinale, 11 pazienti con carcinoma della mammella e 7 con cancro primario di altra sede). Sono stati scoperti casualmente noduli tiroidei superiori al cm di diametro massimo, in pazienti con un altro tumore maligno, risultato tale alla biopsia con un tasso del 24%, che è superiore al tasso previsto del 5% osservato nei noduli tiroidei scoperti tradizionalmente, giustificando così una valutazione più accurata di questi pazienti [19].

Ruolo degli estrogeni

I fattori ormonali possono essere responsabili dell'associazione tra patologia mammaria e patologia tiroidea: infatti, è stata descritta una maggiore espressione di ER nei tessuti mammari di donne che hanno sviluppato entrambi i tipi di cancro rispetto a quelle che hanno avuto solo CM. È stato dimostrato che ER è espresso sia sul tessuto tiroideo normale che su quello maligno, quest'ultimo a livelli quantitativamente maggiori rispetto al primo [20]. In particolare, gli estrogeni sono associati a una maggiore invasività e capacità metastatica delle cellule neoplastiche tiroidee [21]. Questi dati sottolineano che ER gioca un ruolo nello sviluppo di CT e nell'aumento dei tassi di associazione tra CT e CM. Zervoudis e colleghi [22] hanno ipotizzato un possibile pathway ormonale di queste due neoplasie poiché il cambiamento ormonale nelle donne che hanno avuto molti figli

o aborti potrebbe essere un fattore di rischio per sviluppare entrambi i tumori. La predisposizione genetica nella coincidenza di CM e CT potrebbe svolgere un ruolo importante [23]. Considerando le mutazioni, un rischio a dieci anni di sviluppare CT era più alto nelle donne portatrici di una mutazione CHEK2 (1,5%) rispetto alle donne senza mutazione (0,9%) (Tabella 1) [24].

Nutrizione iodica

D'altra parte, diversi studi si sono concentrati sul ruolo dello iodio nel CM. La carenza di iodio può stimolare la secrezione delle gonadotropine determinando uno stato iperestrogenico, con un'elevata produzione di estrone ed estradiolo. Questa alterazione dello stato endocrino può aumentare il rischio di CM, specialmente nelle giovani donne [25]. Al contrario, anche l'eccessiva assunzione di iodio gioca un ruolo sfavorevole stimolando l'attività trascrizionale di ER- α nelle cellule CM, favorendone così la crescita [26]. Il trattamento con iodio radioattivo per CT differenziato aumenta il rischio di CM secondario nelle pazienti di sesso femminile [27].

Recettori per gli ormoni tiroidei nel tumore della mammella

Inoltre, la possibile interazione tra ghiandola tiroide e il CM può essere spiegata dalla presenza di recettori per gli ormoni tiroidei (TR) nel CM. L'aumento dell'espressione di TR- α e ER- α nei pazienti con CM può essere associato a un maggior rischio di sviluppare una TC [28]. È stato ipotizzato che la sovra espressione di TR nei pazienti con CM ne faciliti lo sviluppo, sia in maniera indipendente che in combinazione con gli estrogeni [29]. Gli ormoni tiroidei modulano il contenuto cellulare e citochinico del microambiente di CM [30]. Inoltre, il rapporto FT3/FT4 predice la presenza di carcinoma in situ, tumori multifocali/multicentrici e invasione linfovaskolare in campioni patologici: un aumento del livello sierico di FT3 è associato alla presenza di carcinoma in situ, tumori multifocali/multicentrici, aumento dell'attività proliferativa e prognosi infausta [31].

Autoimmunità tiroidea

Le malattie autoimmuni della tiroide sono caratterizzate da livelli aumentati di TPOAb e TgAb e un'associazione tra HT e CM è stata segnalata in precedenza [17, 26, 32, 33]. In particolare, la prevalenza di questi anticorpi nei pazienti con CM è significativamente più alta che nei controlli sani [34].

Nella nostra serie, 10 su 29 donne tiroidectomizzate (34,5%) e con una storia clinica precedente di intervento chirurgico per CM, presentavano un tumore maligno così istologicamente determinato: 5 macro-CPT, 3 micro-CPT e 2 CFT. La concordanza tra esame citologico e istologico era

più affidabile per CFT (categoria Bethesda IV in entrambi i casi) rispetto a macro-CPT (categoria Bethesda IV in 2/5 casi). Inoltre, in accordo con altre serie recenti [24, 28], l'istotipo più frequente tra i pazienti con malattia neoplastica della tiroide nel nostro studio era papillare (80%, 8/10).

Per quanto riguarda l'associazione tra lo stato immunostochimico del CM e le patologie tiroidee, sottolineiamo che nella maggior parte dei casi (3 macro-CPT, 2 micro-CPT e 2 CFT), i CM erano ER/PR-positivi, solo 1 micro-CPT era ER-positivi e PR-negativi, mentre 2 macro-CPT erano ER/PR-negativi. Complessivamente, la diagnosi finale più frequente è stata GMN colloidio-cistico (51,7%, 15/29) e la maggior parte delle patologie tiroidee erano associate a un recettore ormonale positivo CM (62,1%, 18/29), avvalorando l'ipotesi della loro influenza sullo sviluppo del secondo CT.

Infine, nel contesto della malattia autoimmune della tiroide, la cui frequenza nelle donne di CM è stata segnalata da studi precedenti come aumentata [2, 17], abbiamo riscontrato che istologicamente la Tiroidite di Hashimoto era presente in tre casi di GMN colloidio-cistico, in due con macro-CPT, e in due con FA. Inoltre, due donne, che hanno rifiutato di essere tiroidectomizzate, avevano Morbo di Graves (6,5%, 2/31), l'altra classica malattia autoimmune della tiroide.

Il limite principale del nostro studio è che i dati presentati non consentono una forte analisi statistica ma sono di natura descrittiva, a causa delle dimensioni ridotte del campione. Tuttavia, le nostre pazienti sono state reclutate in un unico centro, seguendo una metodologia rigorosa e ben definita per rilevare la patologia tiroidea (in tutti i casi verificata istologicamente) successiva a quella mammaria. Le cause alla base dello sviluppo di un secondo tumore maligno e il potenziale legame tra tumori al seno e alla tiroide trarrebbero beneficio da ulteriori discussioni.

Conclusioni e prospettive

Sebbene il nostro piccolo campione iniziale possa rappresentare una limitazione del nostro studio, le pazienti sopravvissute al CM dovrebbero essere informate del possibile aumento del rischio di sviluppare malattie della tiroide, inclusa anche la CT. Pertanto, suggeriamo di inserirle in programmi di screening e follow-up secondo linee guida standardizzate che prevedano almeno un'ecografia e una valutazione biochimica della funzionalità tiroidea all'anno, anche in assenza di sintomi. Diversi fattori potrebbero spiegare l'associazione tra le due malattie, inclusi i bias di controllo, ma anche fattori biologici e ambientali. È possibile che ci siano anche fattori genetici che possono contribuire a questo evento ed è importante valutare appieno questa possibilità.

Informazioni Supplementari La versione online contiene materiale supplementare disponibile su <https://doi.org/10.1007/s40619-024-01435-6>.

Funding Open access funding provided by Università degli Studi di Milano within the CRUI-CARE Agreement.

Dichiarazioni etiche

Conflitto di interesse Gli autori Barbara Vignati, Olivia Citterio, Carlo Cristofaro, Fausto Famà, Gianlorenzo Dionigi, Guido Zanghi e Francesco Frattini dichiarano di non avere conflitti di interesse.

Consenso informato Lo studio presentato in questo articolo non ha richiesto sperimentazione umana.

Studi sugli animali Gli autori di questo articolo non hanno eseguito studi sugli animali.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

Bibliografia

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 136:E359–E386
2. Chiappa C, Rovera F, Rausei S et al (2017) Breast cancer and thyroid diseases: analysis of 867 consecutive cases. *J Endocrinol Invest* 40:179–184
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al (2021) Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71:209–249
4. Chen S, Wu F, Hai R et al (2021) Thyroid disease is associated with an increased risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gland Surg* 10:336–346
5. Chung WY, Chang HS, Kim EK, Park CS (2001) Ultrasonographic mass screening for thyroid carcinoma: a study in women scheduled to undergo a breast examination. *Surg Today* 31:763–767
6. Shi Y, Li X, Ran L et al (2017) Study on the status of thyroid function and thyroid nodules in Chinese breast cancer patients. *Oncotarget* 8:80820–80825
7. Sindoni A, Fama F, Rosano A et al (2017) Thyroid nodules coexisting with either cystic or solid breast nodules: a new clue for this association between nodules coming from ultrasonography. *Gland Surg* 6:630–637
8. Pedraza-Flechas AM, Lope V, Vidal C et al (2017) Thyroid disorders and mammographic density in Spanish women: Var-DDM study. *Breast* 34:12–17
9. Travis LB, Demark Wahnefried W, Allan JM et al (2013) Aetiology, genetics and prevention of secondary neoplasms in adult cancer survivors. *Nat Rev Clin Oncol* 10:289–301
10. De Moor JS, Mariotto AB, Parry C et al (2013) Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 22:561–570
11. Nielsen SM, White MG, Hong S et al (2016) The breast-thyroid cancer link: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 25:231–238
12. Bolf EL, Sprague BL, Carr FE (2019) A linkage between thyroid and breast cancer: a common etiology? *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 28:643–649
13. Zhang J, Zhou L, Dionigi G et al (2021) Association between the presence of female-specific tumors and aggressive clinicopathological features in papillary thyroid cancer: a retrospective analysis of 9822 cases. *Front Oncol* 11:611471
14. Stergianos S, Juhlin CC, Zedenius J et al (2021) Metastasis to the thyroid gland: characterization and survival of an institutional series spanning 28 years. *Eur J Surg Oncol* 47:1364–1369
15. Haugen BR, Nawaz S, Cohn A et al (1994) Secondary malignancy of the thyroid gland: a case report and review of the literature. *Thyroid* 4:297–300
16. Chen J, Xu Z, Hou L et al (2021) Correlation analysis of breast and thyroid nodules: a cross-sectional study. *Int J Gen Med* 14:3999–4010
17. Giani C, Fierabracci P, Bonacci R et al (1996) Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 81:990–994
18. Del Rio P, Viani L, Bonati E et al (2020) Possible association between breast thyroid carcinoma: analysis of risk factors. *Ann Ital Chir* 91:173–180
19. Wilhelm SM, Robinson AV, Krishnamurthi SS, Reynolds HL (2007) Evaluation and management of incidental thyroid nodules in patients with another primary malignancy. *Surgery* 142:581–587
20. Yane K, Kitahori Y, Konishi N et al (1994) Expression of the estrogen receptor in human thyroid neoplasms. *Cancer Lett* 84:59–66
21. Rajoria S, Suriano R, Shanmugam A et al (2010) Metastatic phenotype is regulated by estrogen in thyroid cells. *Thyroid* 20:33–41
22. Zervoudis S, Iatrakis G, Markja A et al (2021) Risk factors of synchronous breast and thyroid cancer: a controlled multicenter study and review of the literature. *Mater Sociomed* 33:298–303
23. Bakos B, Kiss A, Árvai K et al (2021) Co-occurrence of thyroid and breast cancer is associated with an increased oncogenic SNP burden. *BMC Cancer* 21:706
24. Cieszyńska M, Kluźniak W, Wokołorczyk D et al (2022) Risk of second primary thyroid cancer in women with breast cancer. *Cancers* 14:957
25. Rappaport J (2017) Changes in dietary iodine explains increasing incidence of breast cancer with distant involvement in young women. *J Cancer* 8:174–177
26. He S, Wang B, Lu X et al (2017) Iodine stimulates estrogen receptor signaling and its systemic level is increased in surgical patients due to topical absorption. *Oncotarget* 9:375–384
27. Zhao X, Chen M, Qi X et al (2022) Association of radioiodine for differentiated thyroid cancer and second breast cancer in female adolescent and young adult. *Front Endocrinol* 12:805194
28. Kim YA, Kim YA, Cho SW et al (2021) Increased expression of thyroid hormone receptor alpha and estrogen receptor alpha in breast cancer associated with thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 47:1316–1323

29. Silva JM, Domínguez G, González-Sancho JM et al (2002) Expression of thyroid hormone receptor/erbA genes is altered in human breast cancer. *Oncogene* 21:4307–4316
30. Sterle HA, Hildebrandt X, Valenzuela Álvarez M et al (2021) Thyroid status regulates the tumor microenvironment delineating breast cancer fate. *Endocr-Relat Cancer* 28:403–418
31. Meirovitz A, Nisman B, Allweis TM et al (2022) Thyroid hormones and morphological features of primary breast cancer. *Anticancer Res* 42:253–261
32. Jiskra J, Límanová Z, Barkmanová J et al (2004) Autoimmune thyroid diseases in women with breast cancer and colorectal cancer. *Physiol Res* 53:693–702
33. Hardefeldt PJ, Eslick GD, Edirimanne S (2012) Benign thyroid disease is associated with breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 133:1169–1177
34. Prinzi N, Baldini E, Sorrenti S et al (2014) Prevalence of breast cancer in thyroid diseases: results of a cross-sectional study of 3921 patients. *Breast Cancer Res Treat* 144:683–688
35. Famà F, Sindoni A, Sun H et al (2022) Development of histologically verified thyroid diseases in women operated for breast cancer: a review of the literature and a case series. *J Clin Med* 11(11):3154

Nota della casa editrice Springer Nature rimane neutrale in riguardo alle rivendicazioni giurisdizionali nelle mappe pubblicate e nelle affiliazioni istituzionali.