



## REGIONE AUTONOMA DELLA SARDEGNA

### ASSESSORATO DELL'IGIENE E SANITA' E DELL'ASSISTENZA SOCIALE

#### Allegato 2.

#### PIANO OPERATIVO DEL PRP REGIONE SARDEGNA 2010-2012

**1) Regione:**

Regione Autonoma della Sardegna

**2) Titolo del progetto:**

Eziologia, monitoraggio e valutazione delle patologie tiroidee a partire dall'età pediatrica

**Obiettivo generale di salute (nazionale)**

diagnosi precoce dell'autoimmunità tiroidea e prevenzione del carcinoma della tiroide insorto in età giovanile

**3) Identificativo della Linea o delle linee di intervento generali di cui in Tabella 1:**

**Macroarea 1:**

Medicina Predittiva

**Linea di intervento generale 1.1:**

Valutazione del rischio individuale di malattia

**4) Numero identificativo del progetto all'interno del Piano operativo regionale:**

1.1.2

**5) Breve descrizione dell'intervento programmato**

**5.1) ANALISI DI CONTESTO**

Numerosi studi osservazionali hanno evidenziato, negli ultimi anni, un'elevata incidenza di malattie a carico della tiroide nella popolazione sarda, specie nelle donne. Le patologie più frequentemente osservate sono il gozzo, le tireopatie autoimmuni e le neoplasie tiroidee a origine follicolare<sup>(1)(2)</sup>

Tra i Principali fattori di rischio di insorgenza di carcinoma tiroideo, numerosi studi epidemiologici hanno indicato la carenza dell'apporto alimentare di iodio e una preesistente patologia tiroidea benigna. In molte aree della nostra regione, dove il terreno, l'acqua e gli alimenti contengono bassi livelli di iodio, più del 10% della popolazione femminile presenta un aumento di volume della tiroide definito gozzo. Il deficit alimentare di iodio causa una diminuzione della sintesi di ormoni tiroidei, che stimola la secrezione da parte dell'ipofisi dell'ormone tireo-stimolante (TSH), che a sua volta causa ipertrofia e proliferazione delle cellule follicolari tiroidee e l'aumento volumetrico dell'organo<sup>(3)</sup>. Nelle prime fasi della malattia l'aumento di volume interessa in modo omogeneo tutta la ghiandola (gozzo diffuso). Con il tempo, la proliferazione cellulare può provocare la formazione di noduli (gozzo multinodulare)<sup>(4)</sup> in parte dei quali (- 5%) può insorgere una neoplasia maligna<sup>(5,6)</sup>. Nelle zone a carenza iodica (come la nostra regione) si osserva una maggiore incidenza di noduli tiroidei e quindi di carcinomi tiroidei che spesso si caratterizzano per insorgenza precoce, e aggressività istologica. Questi dati indicano che un intervento volto a migliorare l'apporto alimentare di iodio nella popolazione sarda possa portare al decremento nell'insorgenza del gozzo nodulare e<sup>(7)(8)</sup>, di conseguenza, del carcinoma tiroideo<sup>(6)</sup>.

Da un punto di vista epidemiologico è stata identificata una chiara associazione tra la presenza di tireopatie autoimmuni quali la tiroidite di Hashimoto (TH) e lo sviluppo del carcinoma della tiroide<sup>(9)</sup> (ed in particolare del carcinoma papillare ben differenziato, che rappresenta il 79% dei carcinomi tiroidei). La maggiore incidenza di carcinomi in pazienti con TH suggerisce infatti che la tiroidite possa essere una condizione precancerosa o predisponente allo sviluppo del carcinoma tiroideo<sup>(10)(11)</sup>. Le tireopatie autoimmuni, ed in particolare la TH, sono molto diffuse in Sardegna<sup>(12)</sup>. In base ai dati del Progetto ProgeNIA (sia di diagnosi riferite, che effettuate da endocrinologi sulla base di dati ecografici ed ematochimici sui valori di TSH, FT4, ed autoanticorpi anti-tireoperossidasi (TPO) e anti-tiroglobulina (Tg)), abbiamo calcolato una prevalenza di TH del 6.8 % nella popolazione ogliastina, con 8.2% nelle donne e 5% negli uomini. Di questi casi, il 65,5 % viene riscontrato in donne con età < 55 e il 54.4 % in uomini con

età < 55, suggerendo un esordio precoce della malattia. In mancanza di screening genetici predittivi dello sviluppo di tireopatie autoimmuni, si propone lo studio nella popolazione sarda in età scolare dei livelli di autoanticorpi tiroidei anti-TPO. Questi anticorpi sono infatti il marcatore principale delle malattie autoimmuni della tiroide ed in particolare della tiroidite di Hashimoto, dove sono presenti a concentrazione elevata in una percentuale superiore al 90% dei soggetti affetti. La comparsa di anticorpi anti-TPO può infatti precedere la comparsa dei primi segni clinici di TH anche di decenni. La valutazione dei livelli sierici di tali anticorpi, e dei livelli di ormoni tiroidei e del TSH unitamente all'esame ecografico della tiroide, consentono di identificare la presenza di tireopatie sia conclamate che a livello subclinico, con un impatto significativo sul trattamento di queste patologie, e sulla successiva prevenzione del carcinoma tiroideo.

Dall'esame delle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) degli Ospedali della Regione Sardegna si rileva che nel triennio 2007-2009 sono stati ricoverati e trattati per carcinoma della tiroide una media di 10,3 ragazzi/anno di età compresa tra gli 8 e i 18 anni, a fronte di una popolazione generale media di 168.692 persone in tale fascia di età (6.1 casi su 100.000 abitanti). Nelle fasce di età > 18 anni il numero dei ricoveri ospedalieri per tumore della tiroide su residenti in Sardegna equivale a una media di 1067 casi/anno su una popolazione media di 1.496.661 (7.1 casi su 100.000 abitanti) (Vedi Tabella 1).

I dati del Registro Tumori di Sassari mostrano, nel periodo 1998-2002, un'incidenza di 15 nuovi casi/100.000 donne/anno e di 3,9 casi/100.000 uomini/anno di carcinoma della tiroide.

Dati preliminari sull'incidenza del carcinoma della tiroide nel Centro-Sud Sardegna, relativa al 2008 (comprendente tutte le diagnosi di carcinoma tiroideo eseguite in tutti i Reparti di Anatomia Patologica a Sud di Oristano), mostrano dati di incidenza che si discostano nettamente dal quadro nazionale e richiedono un'attenzione, un approfondimento e una sorveglianza del fenomeno al fine di comprenderne il significato e la portata. Dalle nostre proiezioni, l'incidenza del carcinoma della tiroide nella popolazione sarda viene stimata in 85,78 casi/100.000 donne/anno e 7,65 nuovi casi/100.000 uomini/anno. Da questi dati, si ottiene un'incidenza del carcinoma della tiroide su una popolazione standard di 73,62 casi/anno/100.000 donne e 5,97 nuovi casi/anno/100.000 uomini. La distribuzione per età dei tumori tiroidei nella popolazione del Centro-Sud Sardegna evidenzia una neoplasia che colpisce le donne in giovane età. Il 14% dei tumori tiroidei del nostro campione sono stati osservati in donne di età compresa tra 25 e 34 anni, il 20% tra 35 e 44 anni, il 20% tra 45 e 54 anni e 28% in donne di età compresa tra 55 e 64 anni.

Ancora più allarmanti sono le stime di incidenza del carcinoma della tiroide ottenute dai dati di uno studio longitudinale condotto in un gruppo di 6182 volontari dell'Ogliastra (Progetto ProgeNIA), rappresentanti il 62% della popolazione di Lanusei, Arzana, Elini e Ilbono. In base ai dati relativi alle diagnosi riferite di carcinoma della tiroide nel quinquennio 2005-2010, l'incidenza calcolata nella fascia di età >18 anni è di 152,4 nuovi casi/100.000 donne/anno e 27,7 nuovi casi/100.000 uomini/anno. In questo caso sia le stime di incidenza delle donne che quelle degli uomini sembrano discostarsi notevolmente da quelle rilevate nel resto dell'Italia.

Attingendo dai dati della casistica dell'Istituto di Anatomia Patologica dell'Università di Cagliari (P.O. San Giovanni di Dio), si osserva che, nel quadriennio 2007- 2010 (novembre), sono pervenuti 2.113 casi istologici di tiroidectomia. In circa il 40% di tali casi è stata fatta diagnosi di neoplasia maligna.

Andando a studiare le diverse fasce di età sono stati riscontrati 10 casi di neoplasia tiroidea in soggetti di età compresa fra i 12 e i 19 anni, 8 femmine e 2 maschi, così distribuiti: 8 tumori maligni (7 carcinomi papillari, 1 follicolare (variante insulare) e 2 benigni (adenomi follicolari). 4 carcinomi al momento della diagnosi avevano metastasi linfonodali multiple (in soggetti di anni 12, 15, 16 e 19) e in 5 casi si è osservata una variante istologica giudicata aggressiva. 4 carcinomi papillari insorgevano in tireopatia autoimmune.

Sempre dalla stessa casistica, nello stesso periodo, sono stati osservati 53 casi di tiroidectomia in soggetti tra i 21 e i 29 anni. In 36 casi (30 femmine e 6 maschi), 68% del totale, è stata fatta diagnosi di malignità (27 carcinomi papillari, (23 F e 3 M) 10 carcinomi follicolari (7 femmine e 3 maschi), 2 dei quali marcatamente invasivi). 4 casi avevano metastasi linfonodali alla diagnosi.

Tali osservazioni inducono a ipotizzare che il tumore maligno tiroideo insorto precocemente abbia un andamento clinico più aggressivo e prognosi peggiore.

## 5.2) SCOPI GENERALI DELL'INTERVENTO

Lo scopo generale che il presente progetto operativo si prefigge, in linea con gli obiettivi e le strategie del Piano Nazionale di Prevenzione 2010-2012, è quello di pervenire ad una diagnosi precoce di gozzo nodulare e delle tireopatie autoimmuni in giovane età, attraverso azioni mirate ed efficaci di comunicazione oltre che di prevenzione e sorveglianza.

## 5.3) FASI IN CUI SI ARTICOLA L'INTERVENTO

L'insorgenza di noduli tiroidei delle tireopatie autoimmuni e dei tumori tiroidei in soggetti giovani, stando alle nostre osservazioni preliminari, (diagnosi di carcinoma già nella fascia di età 12-19 anni), indica come target un intervento di studio preliminare, ecografico, genetico ed ematochimico, nella popolazione in età scolare.

Pertanto, come meglio rappresentato nel cronoprogramma di cui al punto 5.9, si prevede di modulare l'intervento nelle seguenti fasi:

**1<sup>a</sup> fase.**

Il gruppo di progetto (di cui al punto 5.6.1), responsabile tecnico scientifico, in raccordo con le AA.SS.LL. che provvederanno ad individuare un referente, richiederà la collaborazione della Direzione Scolastica Regionale e di quelle Provinciali per programmare delle attività di formazione, informazione e sensibilizzazione da effettuarsi nel 1° semestre del 2011. Sensibilizzazione che riguarderà, principalmente l'importanza dell'uso del sale iodato nella dieta e contestualmente l'importanza di sottoporre i bambini all'ecografia tiroidea per escludere la presenza del gozzo e di noduli tiroidei.

**2<sup>a</sup> fase.**

Inizio delle attività da parte di personale esperto e altamente qualificato (genetista – endocrinologo – ecografista). Si procederà con un colloquio, con anamnesi familiare e personale e compilazione di un questionario. Seguirà l'esecuzione di un esame clinico della ghiandola tiroide e di un'ecografia tiroidea (con l'uso di un ecografo portatile), con metodo standardizzato di esecuzione secondo i protocolli internazionali.

**3<sup>a</sup> fase.**

Previo consenso informato, successivamente, verrà effettuato un prelievo di sangue venoso dal quale sarà separato il siero sul quale verrà valutato il livello di anticorpi anti-TPO.

**4<sup>a</sup> fase.**

In tutti i soggetti in cui verrà evidenziato dall'esame clinico e dall'esame ecografico la presenza di noduli tiroidei con caratteri di sospetto (per caratteristiche ecografiche e dimensioni), verrà proposta l'esecuzione di un esame citologico su agoaspirato, per l'accertamento della natura dei noduli che ecograficamente presentino caratteristiche sospette.

**5<sup>a</sup> fase.**

Si provvederà inoltre, a consigliare l'esecuzione di esami ematochimici specifici per accertare l'eventualità di una disfunzione tiroidea e/o di una patologia autoimmune associata nei casi in cui sia evidente un gozzo o un pattern ecografico di tiroidite.

**6<sup>a</sup> fase.**

Da un'aliquota di sangue verrà anche estratto il DNA su quale potranno essere condotte indagini genetiche *ad hoc*. In particolare, potranno essere ricercate una serie di mutazioni note predisponenti allo sviluppo di tumori e all'autoimmunità, definite attraverso precedenti studi genetici. Inoltre, il DNA potrà essere utilizzato per il disegno di studi di associazione caso-controllo (GWAS) su tutto il genoma per l'identificazione di nuove varianti che predispongono specificamente allo sviluppo di tireopatie autoimmuni. Infatti, considerata l'elevata frequenza di queste malattie nella popolazione sarda, e la numerosità del campione su cui verrà effettuato lo studio epidemiologico, ci aspettiamo di identificare un numero di individui affetti tale da consentire un'analisi genetica con sufficiente potere statistico (circa 4000 casi previsti con esordio <55).

**7<sup>a</sup> fase.**

L'identificazione mirata di varianti genetiche di predisposizione allo sviluppo di tumori, obiettivo prioritario della medicina predittiva potrà consentire, come nel caso del carcinoma della mammella, l'attuazione di terapie geniche mirate all'oncosoppressione.

**5.4) ATTIVITÀ DEL PROGETTO**

**1. Diffondere la "cultura della prevenzione" e del rilievo della medicina "predittiva" mediante:**

1.a Formazione del personale docente delle scuola interessate

1.b Informazione rivolta alle associazioni di pazienti tireopatici, in quanto fattori moltiplicatori dell'informazione, che nell'ambito dell'assistenza ai loro iscritti, possono fornire sempre più competenti informazioni

1.c Organizzazione di iniziative (seminari, incontri) per una sensibilizzazione capillare delle famiglie e dei ragazzi interessati alle patologie tiroidee.

**2. Nel corso del 1° anno, verranno testati tutti i ragazzi di età compresa tra i 12 e 15 anni della città di Cagliari per poi estendere le indagini alla Provincia di Cagliari per un totale di 37.429 soggetti.**

2.a Successivamente il test verrà esteso alla Provincia di Carbonia-Iglesias (8.148 soggetti), Medio Campidano (6.867 soggetti) e Oristano (11.020 soggetti).

2.b Nel corso del secondo anno, le attività verranno estese alle Province di Ogliastra (4.222 soggetti), Olbia-Tempio (10.673 soggetti), Nuoro (11.976 soggetti) e Sassari (23.151).

#### 5.5) CRITICITÀ

- Mancanza di screening genetici predittivi dello sviluppo di tireopatie autoimmuni.
- conoscenza limitata della cultura della medicina predittiva con conseguente scarsa adesione della popolazione bersaglio.
- Servizi ASL territoriali e Servizi Ospedalieri con risorse umane non adeguate e all'uopo organizzate nella fase iniziale.
- Scarsa informazione sull'importanza dell'apporto dietetico di iodio.

#### 5.6) ATTORI

Regione Autonoma della Sardegna - Servizio Prevenzione - Assessorato dell'Igiene e Sanità ed Assistenza Sociale

Aziende Sanitarie Locali

Aziende Ospedaliere Universitarie di Cagliari e Sassari

Direzione Scolastica Regionale e Provinciali

Medici di Medicina Generale – Pediatri di Libera Scelta

##### 5.6.1) GRUPPO DI PROGETTO

Dr.ssa Donatella Campus, Dr.ssa Rita Masala (Servizio Prevenzione RAS), Prof.ssa Anna Maria Nurchi (Clinica Pediatrica AOU – Cagliari), Prof. Francesco Cucca (Genetica Medica AOU – Sassari – CNR), Dott.ssa Maria Letizia Lai (Anatomia Patologica AOU – Cagliari), Dott. Angelico Lampis (Clinica Pediatrica AOU – Cagliari), , Dott.ssa Eleonora Cocco (CNR Cagliari), Dott. Giovanni Pinna (Endocrinologo Specialista Territoriale), Dott.ssa Rosa Puggioni (Clinica Pediatrica AOU – Cagliari), Dott. Guido Sanna (MMG), Dott. Giorgio Puxeddu (PLS – ASL 5).

#### 5.7) ALTRI PORTATORI DI INTERESSE

Associazioni di pazienti tireopatici e delle famiglie.

#### 5.8) BUDGET

Costi presunti (suscettibili di modifiche in corso d'opera) per la realizzazione del presente progetto operativo sono stimabili in Euro 430.000,00 così ripartiti

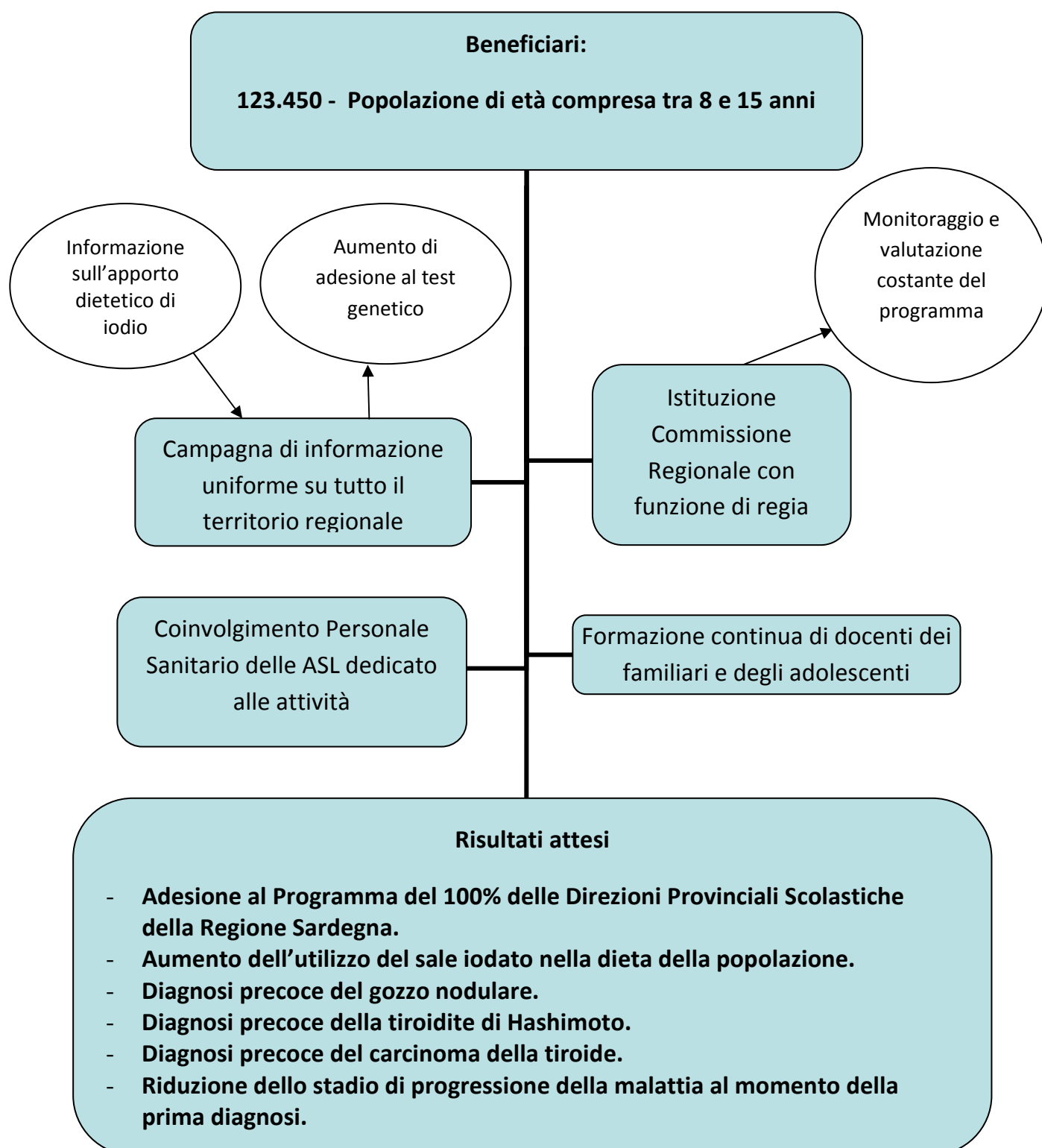
	Anno 2011	Anno 2012
Attività Formazione/Sensibilizzazione	20.000	20.000
Costo prestazioni sanitarie	80.000	80.000
Strumenti e materiale	130.000	50.000
Spese Generali	20.000	30.000
TOTALE	250.000	180.000

### 5.9) CRONOPROGRAMMA

ATTIVITA'	ANNO 2011 BIMESTRI						ANNO 2012 BIMESTRI					
	I	II	III	IV	V	VI	I	II	III	IV	V	VI
Approvazione "Diagnosi precoce del carcinoma tiroideo insorto in età giovanile" Progetto Giunta Regionale												
Costituzione commissione Progetto "Diagnosi precoce del carcinoma tiroideo insorto in età giovanile"												
Definizione di linee di indirizzo operativo del Progetto "Diagnosi precoce del carcinoma tiroideo insorto in età giovanile"												
Azioni utili a informare e potenziare l'organizzazione del Progetto "Diagnosi precoce del carcinoma tiroideo insorto in età giovanile" e importanza dell'apporto dietetico di iodio												
Estensione del Progetto												
"Diagnosi precoce del carcinoma tiroideo insorto in età giovanile" alle province del Centro-Nord Sardegna												
Organizzazione campagne di sensibilizzazione (scuole, comuni)												
Formazione Operatori												
Valutazione attività e monitoraggio dei dati												

## 6. BENEFICIARI (target dell'intervento)

Bambini ed adolescenti di età compresa tra gli 8 anni e i 15 anni pari a n. 123.450 (dati ISTAT 2010)



## 7. OBIETTIVI DI SALUTE (E/O OBIETTIVI DI PROCESSO) PERSEGUITI

Indicatori	Fonti di verifica	Valore dell'indicatore al 31 dicembre 2010	Valore dell'indicatore al 31 dicembre 2011		Valore dell'indicatore al 31 dicembre 2012	
			ATTESO	OSSERVATO	ATTESO	OSSERVATO
N. personale docente formato/N. totale da formare	DATI regionali	0	20%		40%	
N. di ragazzi sottoposti a test/totale da sottoporre a test	DATI regionali	0	15%		30%	
Incremento utilizzo sale iodato attraverso idonee campagne di educazione	Dati ISTAT	18,7%	25%		35%	
Diagnosi precoce di tireopatia autoimmune (Soggetti sottoposti alla ricerca di autoanticorpi anti-tireoperossidasi (TPO))	Dati regionali	0	4%		4%	
Diagnosi precoce di noduli tiroidei (Dei soggetti sottoposti a ecografia tiroidea)	Dati regionali	0	10%		10%	

## Bibliografia

1. AIRTUM. I tumori in Italia – Rapporto 2006. Il tumore della Tiroide (ICD-10 = C73), pg 80-81
2. Dal maso L, Lise M, Zambon P, Falcini F, Crocetti E, Serraino D, Cirilli C, Zanetti R, Vercelli M, Ferretti S, Stracci F, De Lisi V, Busco S, Tagliabue G, Budroni M, Tumino R, Giacomini A, Franceschi S: for the AIRTUM working group. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Annals of Oncology* 2010, October 15 (Epub ahead of print) PMID 20952599.
3. Volzke H, Ludemann J, Robinson DM, Spieker KW, Schwahn C, Kramer A, John U, Meng W. The prevalence of undiagnosed thyroid disorders in a previously iodine-deficient area. *Thyroid* 2003, 13, 803-810.
4. Belfiore A, La Rosa G, La Porta G, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, Regalbuto C, Vigneti R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am J Med* 1992, 93, 363-369.
5. Knudsen N, Perrild H, Christiansen E, Rasmussen S, Dige-Petersen H, Jorgensen T. Thyroid structure and size and two-year-follow-up of solitary cold thyroid nodules in an unselected population with borderline iodine deficiency. *Eur J Endocrinol* 2000, 142, 224-230.
6. Belfiore A, La Rosa G, Padova G, Sava L, Ippolito O, Vigneti R. The frequency of cold thyroid nodules and thyroid malignancies in patients from a iodine-deficient area. *Cancer* 1987, 60, 3096-3102.
7. Paschke R, Schmid KW, Gartner R, Mann K, Dralle H, Reiners C. Epidemiology, pathophysiology, guideline-adjusted diagnostics, and treatment of thyroid nodules. *Med Klin* 2010, 105, 80-87.
8. Gharib H, Papini E, Paschke R. Thyroid nodules: a review of current guidelines, practice, and prospects. *European Journal of Endocrinology* 2008, 159, 493-505.
9. Segal K, Ben-Bassat M, Avraham A, Har-El G, Sidi J. Hashimoto thyroiditis and carcinoma of the thyroid gland. *Int Surg* 1985, 70, 205-209.
10. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *New Engl J Med* 1985, 312, 601-604.
11. Tomer Y. Genetic susceptibility to autoimmune thyroid disease: past, present, and future. *Thyroid* 2010, 20, 715-725.
12. Scuteri A, Sanna S, Chen WM, Uda M, Pilia G, Albai G, Usala G, Maschio A, Busonero F, Mulas A. Case-control study of autoimmune diseases in Sardinia. *PlosGenetics* 2007, 3, 31-46.