



PATOLOGIE DELLA TIROIDE

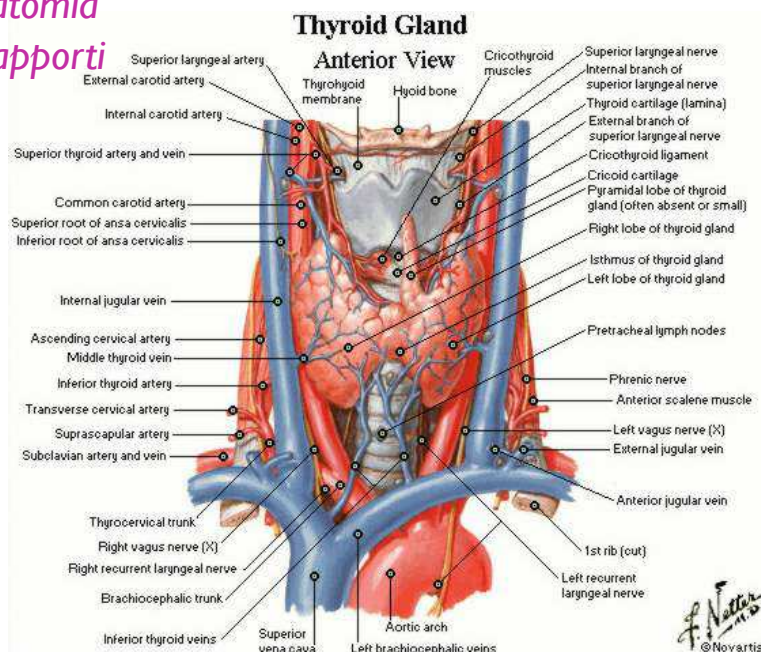
Mercoledì 23 marzo 2016



Servizio Sanitario Regionale
AZIENDA OSPEDALIERO - UNIVERSITARIA
Ospedale di riferimento nazionale e di alta specializzazione
(D.O.P.C.M. 8 aprile 1993)

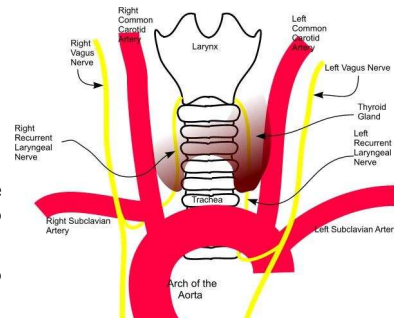


Anatomia e rapporti



Anatomia e rapporti

- Costituita da due lobi altamente vascolarizzati connessi dall'istmo (forma a farfalla)
- Ciascun lobo è costituito da un polo superiore ed uno inferiore
- La ghiandola è posta anteriormente all'esofago e alla trachea e sotto la cartilagine cricoide
- Di colorito rosso-brunastro e del peso di 15-25 g nell'adulto, nella donna aumenta del 50% del peso durante la fase secretoria del ciclo mestruale
- Provvista di **capsula fibrosa** con setti che dividono la ghiandola in lobuli.
- Il **lobo piramidale**, presente nel 40-55% dei casi, è vestigio del dotto tireoglossale e appare come una stretta proiezione di tessuto tiroideo che parte dall'istmo e giace sulla cartilagine tiroidea.
- 10% degli adulti presenta nel corso della propria vita un nodulo tiroideo.
- Le ghiandole paratiroidee giacciono sulla superficie posteriore.
- I **nervi laringei ricorrenti** decorrono nello spazio tra trachea ed esofago.



Struttura microscopica

Il follicolo tiroideo è l'unità anatomica e funzionale della tiroide; ha una forma sferica ed è rivestito da epitelio disposto su una membrana basale. Nel lume è presente la colloide che è ricca in tireoglobulina.

Nel neonato, i follicoli sono piccoli, l'epitelio è alto e la colloide è scarsa e debolmente acidofila. Con il passare del tempo la colloide diviene più abbondante ed eosinofila e l'epitelio acquisisce forma cubica.

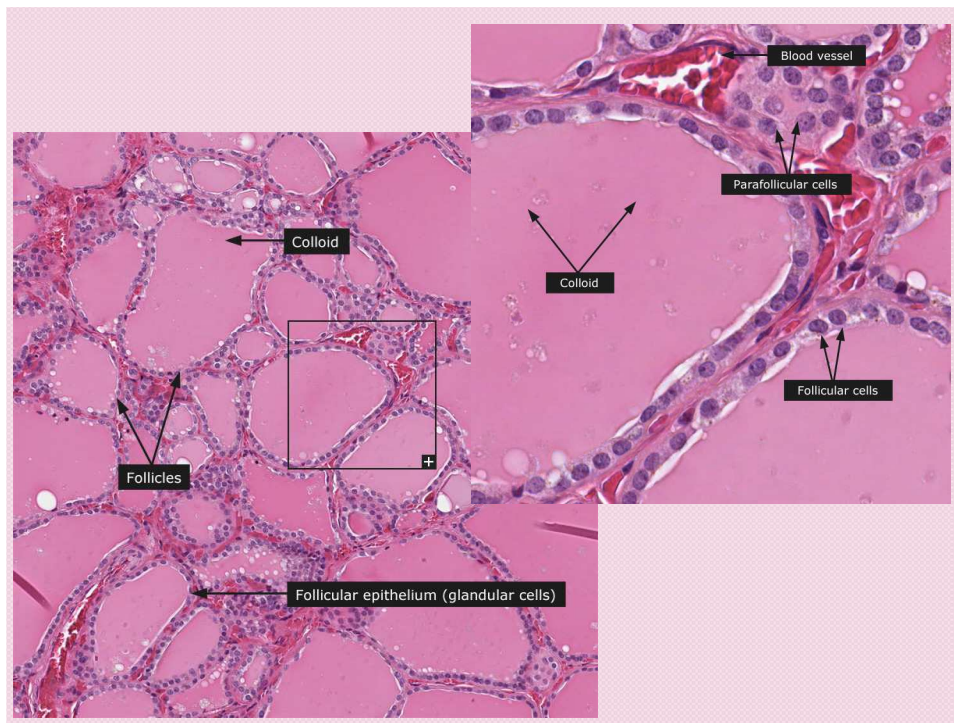
Nell'adulto si alternano follicoli grandi con epitelio piatto e follicoli piccoli con epitelio cubico.

Nell'anziano i follicoli sono piccoli con epitelio cubico e colloide densa e frammentata.

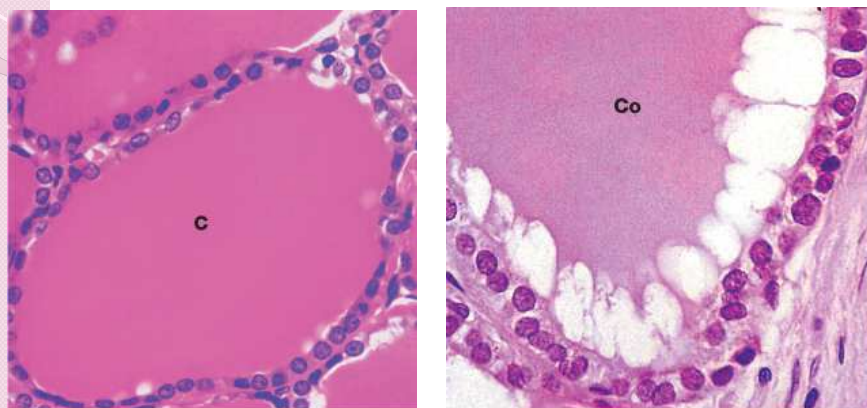
Struttura follicolare

Colloide
Cellule follicolari



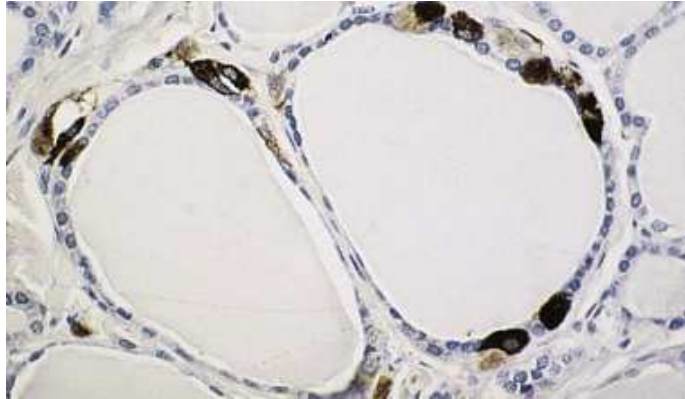


Struttura microscopica



Thyroid follicles. **(A)** Normofunctional thyroid follicle. **(B)** Stimulated thyroid follicle. Young B. Wheather's Functional Histology; 2006.

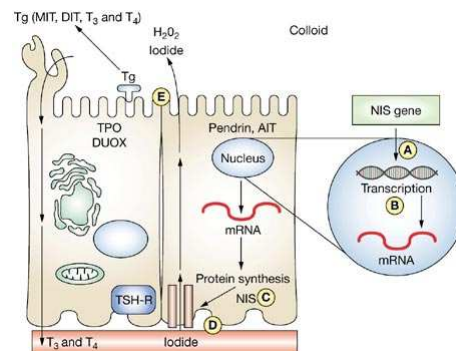
Cellule parafollicolari



Colorazione immunoistochimica per calcitonina

- Le cellule parafollicolari appartengono al sistema neuroendocrino: secernono **calcitonina** (→ormone **ipocalcemizzante**, antagonista del paratormone PTH prodotto dalle paratiroidi) in risposta ad un aumento della calcemia

Fisiologia della tiroide



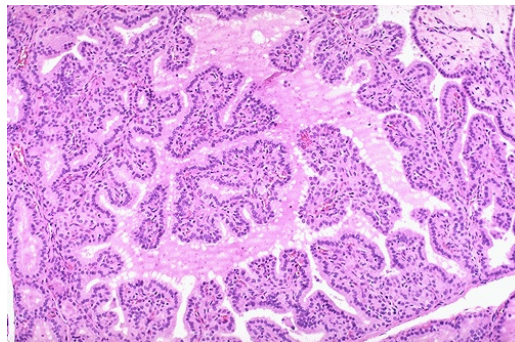
- Le cellule follicolari producono la **tireoglobulina** a partire dalla tirosina e la accumulano nella **colloide**, all'interno di ciascun follicolo
 - Sotto lo stimolo di **TSH** (tireostimolante), prodotto dall'ipofisi, i tireociti riassorbono la colloide e secernono nel circolo ematico gli **ormoni tiroidei** (T3 e T4)
 - La **tetraiodotironina** (T4) viene deiodata in periferia a **triiodotironina** (T3), ormone molto più attivo di T4 sulle cellule bersaglio.
 - T3 e T4 hanno un effetto inibente sulla secrezione ipotalamica di TRH (fattore di rilascio per TSH)
- **FEEDBACK NEGATIVO**

Patologie della tiroide

- **Patologia diffusa**
 - Gozzo diffuso
 - Malattia di Graves
 - Tiroiditi
- **Patologia nodulare**
 - Gozzo multinodulare
 - Cisti
 - Adenomi
 - Carcinomi

Gozzo (iperplasia tiroidea)

- Clinicamente il termine di GOZZO si utilizza per indicare qualsiasi aumento di volume della tiroide,
- ma in anatomia patologica si riferisce a processi iperplastici, diffusi o nodulari, di natura non neoplastica e non infiammatoria, che possono causare uno stato di normo, ipo o iperfunzione.
- I termini SEMPLICE e TOSSICO si utilizzano per indicare le iperplasie normo e ipo o iper funzionanti.



Malattia di Graves

- è un'iperplasia, o gozzo diffuso, che causa un ipertiroidismo con oftalmopatia e dermatopatia infiltrativa.
- Patologia ad eziologia autoimmune legata alla presenza di **autoanticorpi "TSH-simili"** che stimolano la ghiandola portandola all'**ipertrofia**
- Gli autoanticorpi cross-reagiscono con i **fibroblasti preadipocitari dell'orbita**, che esprimono il recettore per TSH (→ caratteristica oftalmopatia basedowiana)
- Colpisce giovani adulti, M:F = 1:5
- Può associarsi ad altre malattie autoimmuni come la tiroidite di Hashimoto, l'anemia perniziosa e l'artrite reumatoide.

Caratterizzato da:

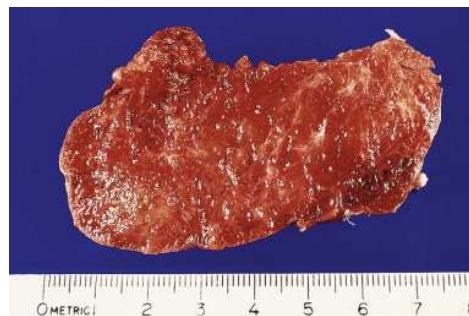
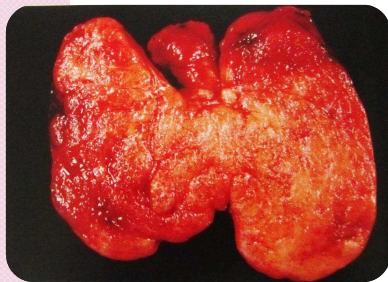
1. **Gozzo diffuso**
2. **Oftalmopatia infiltrativa (esoftalmo)**
3. **Dermopatia infiltrativa (mixedema pretibiale)**



Malattia di Graves

Aspetto macroscopico

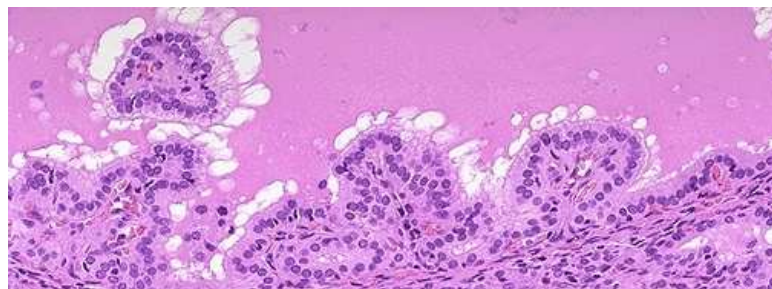
- La ghiandola è aumentata di volume e di forma conservata.
- Il suo peso oscilla tra 60 e 120 g.
- La capsula è intatta ed al taglio il tessuto appare di consistenza parenchimatosa e di aspetto carnoso.



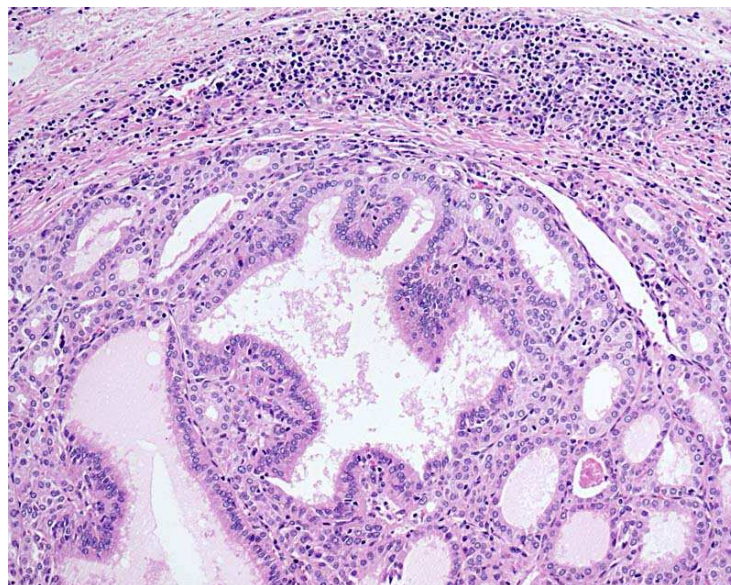
Malattia di Graves

Aspetto istologico

- **Diffusa ipertrofia ed iperplasia dell'epitelio follicolare**, le cellule hanno citoplasma chiaro, sono cubiche o cilindriche e sono affollate
- **Formazione di pseudopapille** non ramificate senza asse fibrovascolare, quando sono grandi possono riempire completamente i follicoli.
- La **colloide** è pallida e presenta vacuolizzazione periferica all'interfaccia con il bordo apicale dell'epitelio (**aspetto «festonato»**)
- Lo stroma presenta infiltrato linfoide.

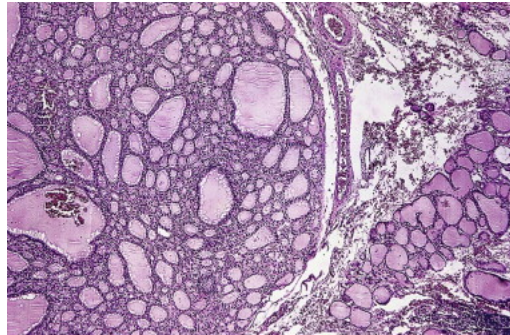


Malattia di Graves



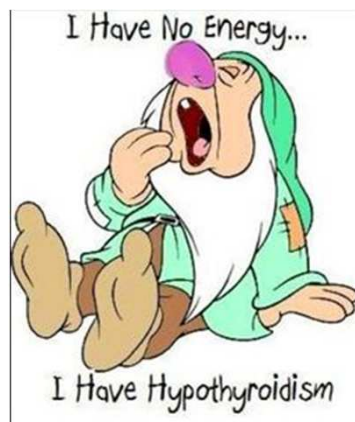
Gozzo multinodulare

- L'iperstimolazione continua da parte del TSH può portare all'autonomizzazione funzionale di alcune aree della ghiandola, che vanno incontro ad iperplasia e ipertrofia formando **noduli**



Tiroiditi

- Trovate questo argomento in Moodle





Inizio modulo moodle

- Da copiare da computer casa deborah



Tiroiditi

- Patologie infiammatorie della tiroide, in base al decorso clinico si suddividono in:
 - **Acute**
 - **Sub-acute**
 - **Croniche**
- In base alla patogenesi:
 - **Infettive (virali, batteriche)**
 - **Autoimmunitarie**
 - **Fisiche**

Tiroiditi: classificazione

Tiroiditi acute e subacute

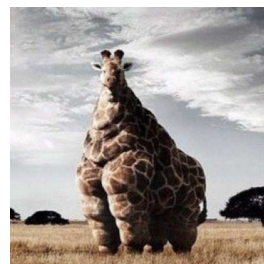
- Acuta (batterica)
- Subacuta granulomatosa (di De Quervain)
- Silente:
 - Sporadica
 - Post-partum
- Amiodarone-indotta tipo II
- Attinica

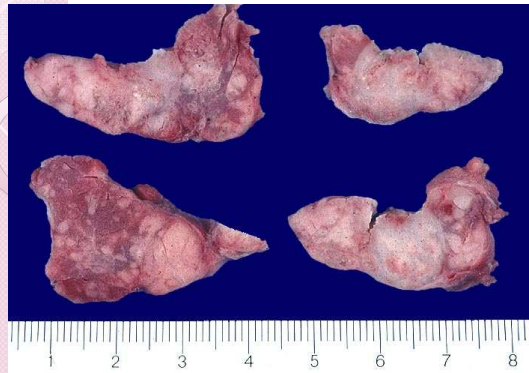
Tiroiditi croniche

- Cronica linfocitaria:
 - Con gozzo (di Hashimoto)
 - Atrofica (mixedema idiopatico dell'adulto)
 - Giovanile
 - Focale
- Invasiva fibrosa (di Riedel)

Tiroidite di Hashimoto (*struma linfocitario*)

- Malattia autoimmune descritta per la prima volta da Hakaru Hashimoto nel 1912
- forma più frequente di tiroidite, **causa più comune di ipotiroidismo** nei paesi con dieta normo-iodica
- Malattia più comune nei bambine nei giovani adulti, M:F = 1:7
- Reazione autoimmune anticorpale e cellulo-mediata contro i tireociti con distruzione lenta e progressiva della ghiandola e sostituzione fibrosa





Tiroidite di Hashimoto

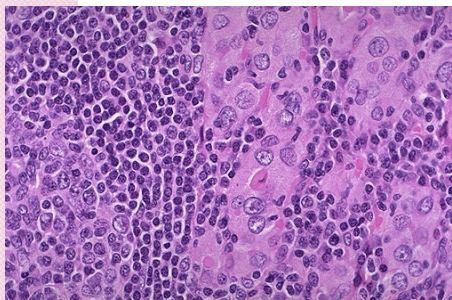
Fibrosi



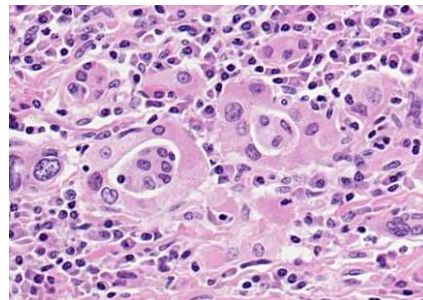
Tiroidite di Hashimoto

La malattia ha tre varianti:

1. **Tiroidite linfocitaria diffusa** tipica dell'infanzia con scarsa distruzione del parenchima tiroideo
2. **Variante gozzigena** con ingrandimento diffuso della ghiandola, capsula intatta. Microscopicamente: parenchima tiroideo sostituito da linfociti, plasmacellule, immunoblasti e macrofagi, con formazione di centri germinativi. Alcuni follicoli presentano trasformazione ossifila dell'epitelio (oncociti o cellule di Hurthle) La fibrosi è delicata e scarsa.
3. **Variante atrofica** mostra fibrosi più abbondante e diminuzione dell'infiltrato linfoide. La fibrosi non si estende mai oltre la capsula.

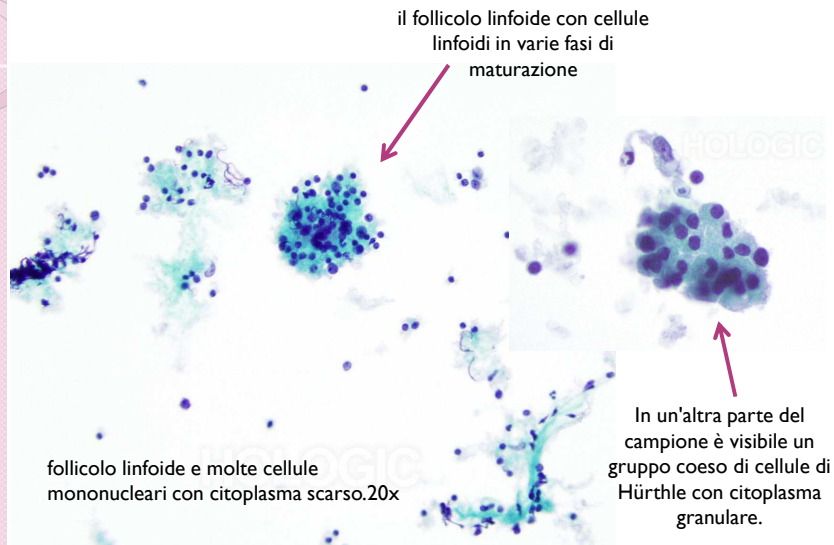


oncociti o cellule di Hurthle



Cellule giganti multinucleate

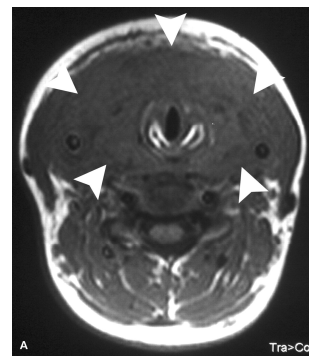
Tiroidite di Hashimoto: citologia



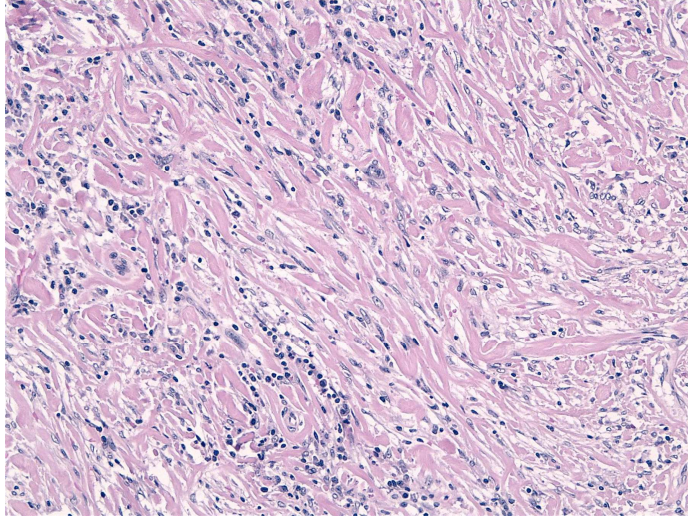
Tiroidite di Riedel

o tiroidite lignea o tiroidite fibrosante invasiva

- Infiammazione cronica molto rara, a carattere fibrosante multifocale, che abitualmente si estende oltre i limiti naturali della tiroide causando **compromissione delle strutture adiacenti**.
 - A volte si accompagna a sintomi che fanno sospettare una lesione maligna: **disfonia, disfagia, dispnea**.
 - La malattia si risolve una volta che è stata rimossa la ghiandola con relativa fibrosi.
 - Colpisce adulti, M:F = 1:4
 - **Massa dura non dolente**
- La ghiandola aumenta di volume con uno o più noduli di consistenza duro-lignea che aderiscono tenacemente ai tessuti peritiroidei.
 - Al taglio le aree coinvolte sono di colore grigio-biancastro e si alternano con aree di colore brunastro (normali).



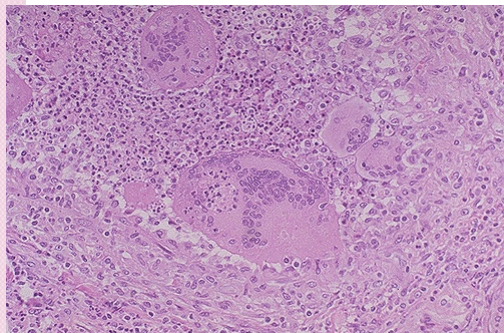
Tiroidite di Riedel



Perdita dell'architettura lobulare, il parenchima viene sostituito da tessuto connettivo denso, all'interno del quale si riconoscono occasionalmente dei follicoli tiroidei atrofici e focolai infiammatori perivascolari. Un aspetto caratteristico della lesione è il limite netto tra parenchima sano e parenchima coinvolto dalla lesione.

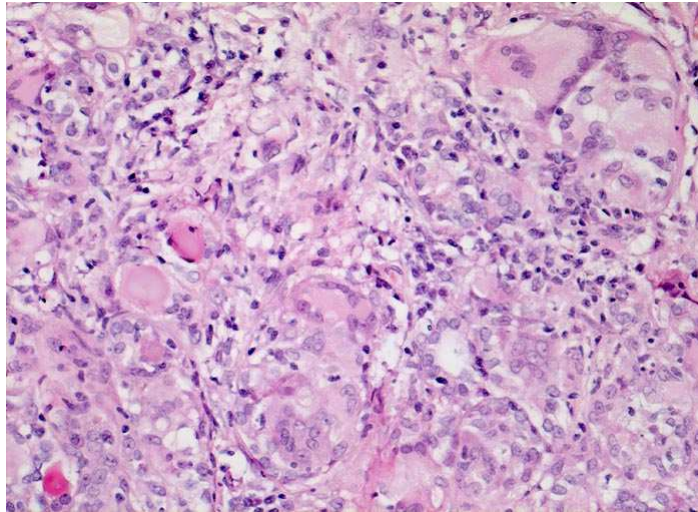
Tiroidite subacuta granulomatosa di De Quervain

- Patologia infiammatoria di probabile origine **virale** (spesso in anamnesi pregressa infezione delle vie aeree superiori)
- La reazione immunitaria indotta dal virus non si automantiene e il processo si estingue in alcune settimane
- Ipertiroidismo seguito da fase di ipotiroidismo e in fine ritorno alla funzione normale (6-8 settimane dopo)



Istologicamente: presenza di infiltrato infiammatorio (neutrofili, microascessi, linfociti, macrofagi) e **cellule giganti multinucleate**. Tardivamente fibrosi riparativa.

Tiroidite subacuta granulomatosa di De Quervain



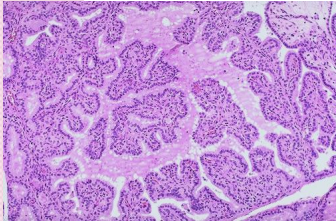
Patologia nodulare della tiroide

- Problematica relativamente frequente nella popolazione:
 - 4-7% presenta noduli palpabili
 - Almeno il 70% presenta noduli subclinici evidenziabili con metodiche strumentali



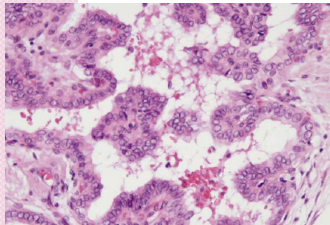
Perché è importante la definizione del nodulo tiroideo?

È di fondamentale importanza distinguere la nodulazione benigna da quella maligna.



Il 90-95% delle nodulazioni tiroidee è di natura benigna:

- Adenomi
- Cisti follicolari
- Gozzo multinodulare
- Tiroidite cronica



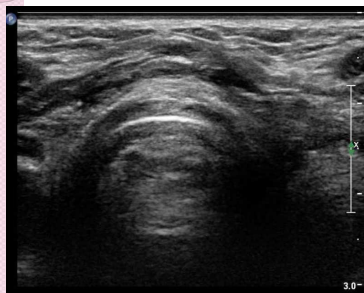
Il 5% delle nodulazioni tiroidee è di natura **MALIGNA**

Diagnostica dei noduli tiroidei

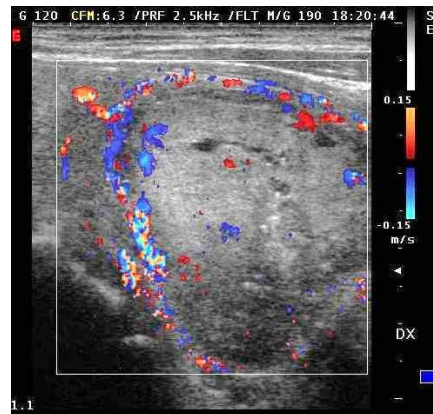
1. Ecografia
2. Scintigrafia
3. Esame citologico

Ecografia

- Individuazione e caratterizzazione dei noduli



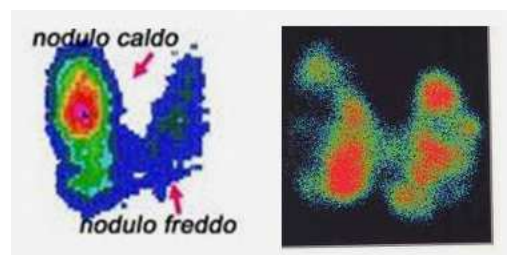
Con la tecnica **color-doppler** è possibile ottenere informazioni sulla vascolarizzazione (e quindi l'attività) dei noduli



Scintigrafia

con somministrazione di iodio ^{131}I

- informazioni sull'**attività** dei noduli in base alla captazione dello iodio radioattivo



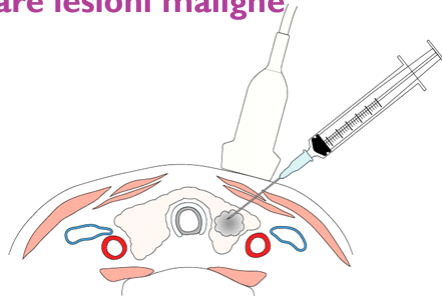
- Noduli "**caldi**", cioè iperfunzionanti, sono più probabilmente di **natura benigna**
- I carcinomi sono molto più spesso ipo-captanti, quindi formano noduli "**freddi**"

Citologia agoaspirativa

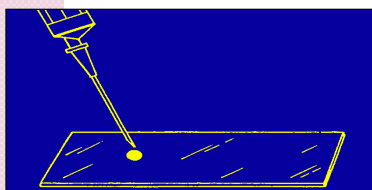
La FNA (Fine Needle Aspiration) sembra essere la metodica diagnostica più efficace per far fronte a questo problema.

È considerata infatti il metodo più accurato nella valutazione dei noduli tiroidei ed il test preoperatorio più specifico e sensibile nell'individuare lesioni maligne.

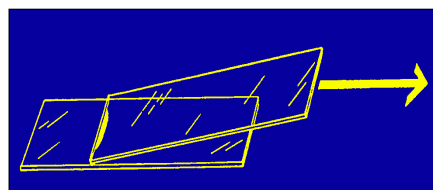
Agrawal S., Diagnostic accuracy and role of neele aspiration cytology in management of thyroid nodules; J Surg Oncol 1995; 58: 168-72



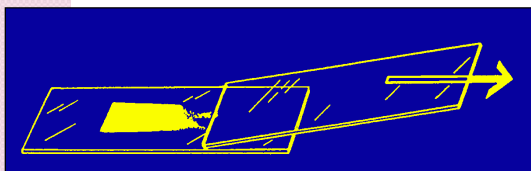
Striscio



Il materiale cellulare è deposto sull'estremità di un vetrino portaoggetto ...



... ed è fatto avanzare delicatamente verso l'estremità opposta con un altro vetrino inclinato di 10°



Lo striscio così ottenuto è omogeneo



Categorie diagnostiche (sec. Siapec 2008)

Tir 1: Non diagnostico.

- I referti "non diagnostici" non dovrebbero superare il 20% delle FNAC (e comunque è opportuno che siano al di sotto del 15%).

Tir 2: Negativo per cellule maligne

- Costituisce circa il 60-75% degli esami citologici. Include il gozzo colloidico-cistico, la tiroidite autoimmune (di Hashimoto) e la tiroidite granulomatosa (di De Quervain).

Tir 3: Inconclusivo/indeterminato (Proliferazione Follicolare).

- In questi casi la citologia non è in grado di fornire una conclusione diagnostica, che è possibile solo con l'esame istologico. Questa categoria costituisce circa il 20% degli esami citologici. In circa l'80% dei casi si tratta di lesioni benigne, mentre il 20% risulta maligno all'esame istologico.
Secondo alcuni Autori i marcatori immunocitochimici (GAL-3, HBME-1, CK-19) potrebbero aumentare l'accuratezza diagnostica, ma la mancanza di un evidente vantaggio condiviso e le difficoltà tecniche di riproducibilità ne ha limitato l'uso.

Tir 4: Sospetto di malignità

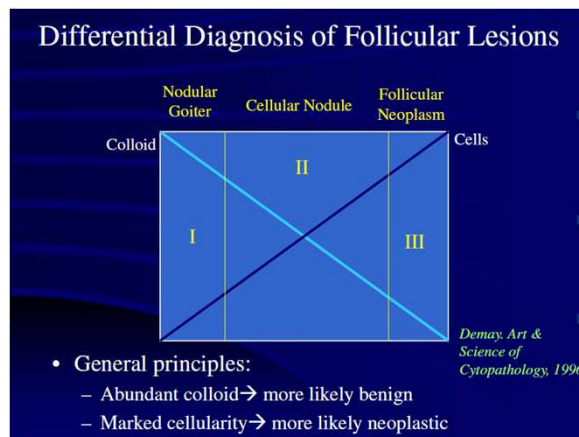
- per lo più si tratta di sospetti carcinomi papillari. Questa categoria costituisce circa il 5% degli esami citologici.

Tir 5: Positivo per cellule maligne

- Comprende tutti i casi con citologia sicuramente diagnostica di neoplasia maligna (carcinoma papillare, midollare, anaplastico, linfoma e neoplasia metastatica). Costituisce il 5-15% dei risultati citologici.

Fadda G et al: Classificazione citologica dei noduli tiroidei.
Pathologica 102 (5), 407-408, 2010

Citologia agoaspirativa



- Obiettivo: selezione dei casi che necessitano del trattamento chirurgico e di quelli che non lo necessitano
- Tir3: "area grigia", rimane tuttora un problema diagnostico ...
 - È sempre necessario valutare accuratamente il caso, confrontando il referto citologico con i dati clinici

Neoplasie della tiroide

- **Benigne**

- Adenomi follicolari

- **Maligne**

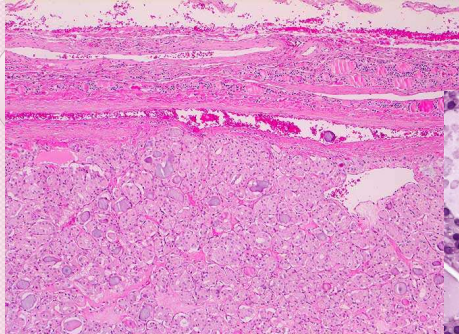
- Carcinoma papillare (60-80%)
- Carcinoma follicolare (15-25%)
- Carcinoma anaplastico (1-10%)
- Carcinoma midollare (5-10%)

Adenoma follicolare

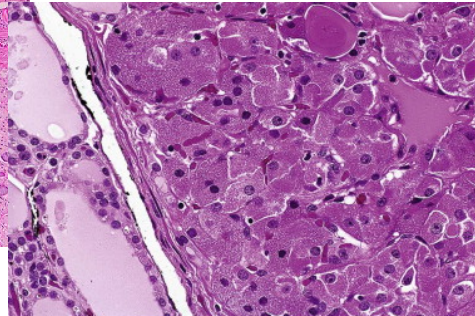
- Tumore epiteliale benigno, ben capsulato, con differenziazione follicolare.
- Nodulo **ben circoscritto** composto da tireociti normali o poco atipici formanti follicoli di varie forme e dimensioni
- Capsula spessa e completa, ha colore giallo marrone e comprime il parenchima circostante.
- Può essere iperfunzionante → **adenoma di Plummer**



Adenoma follicolare



Variante a cellule di Hurtle: cellule con ampio citoplasma granulare eosinofilo



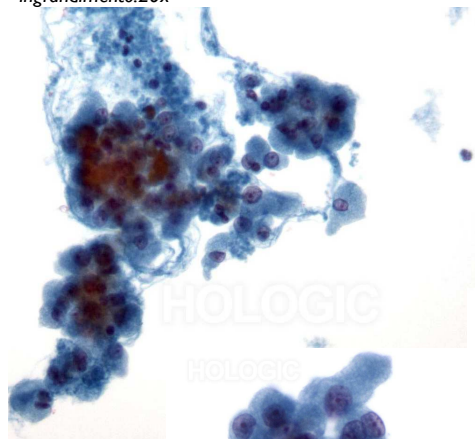
Gli **adenomi a cellule di Hurtle** sono rari, con cellule eosinofile. Questo tipo di adenoma è da ritenere come potenzialmente maligno.

Gli **adenomi papilliferi** sono abbastanza rari.

Gli **adenomi atipici** sono una forma borderline tra benigna e maligna, con atipie cellulari ma con capsula indenne, assenza di invasione della capsula e di invasione vascolare.

Neoplasia a cellule di Hürthle.

In citologia, la neoplasia a cellule di Hürthle è caratterizzata dalla presenza di cellule di Hürthle singole o in aggregati lassi visibili a piccolo ingrandimento. 20x



A un ingrandimento maggiore si osserva il citoplasma granulare moderato o abbondante e i nucleoli centrali prominenti che caratterizzano le cellule di Hürthle. 60x



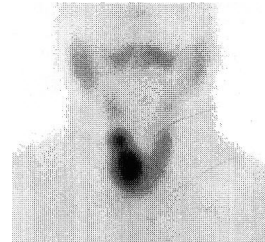
Anche la binucleazione, presente nell'angolo superiore destro e inferiore sinistro di questo aggregato cellulare, è una caratteristica tipica delle cellule di Hürthle. 60x

Adenoma di Plummer

Adenoma con **iperproduzione autonoma** di ormoni tiroidei

- T3 e T4 aumentati
- TSH diminuito

Nodulo "caldo" alla scintigrafia, il restante parenchima tiroideo è meno attivo (per i bassi livelli di TSH) e capta meno iodio del normale



Carcinoma della tiroide

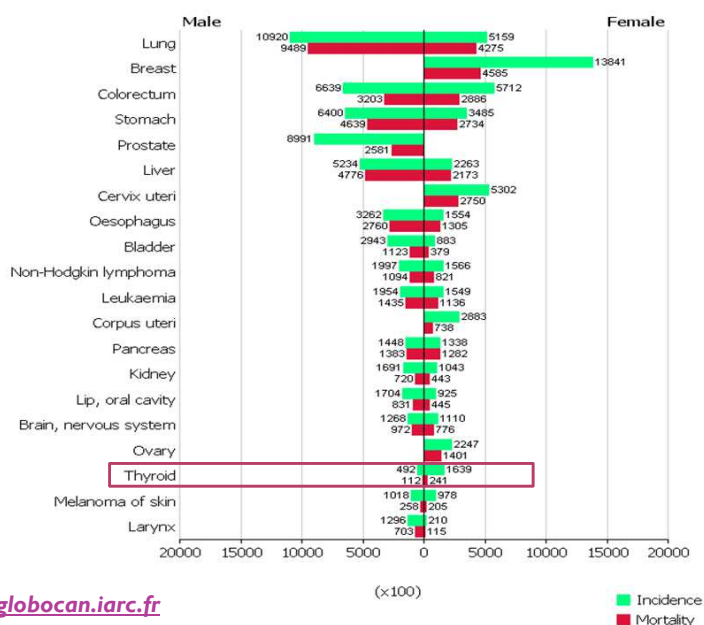
Epidemiologia

- Incidenza (su 100.000 persone)
4.1
12.5
- Rappresenta solo l'1-2% di tutti i tumori nel mondo (ma è in aumento!)

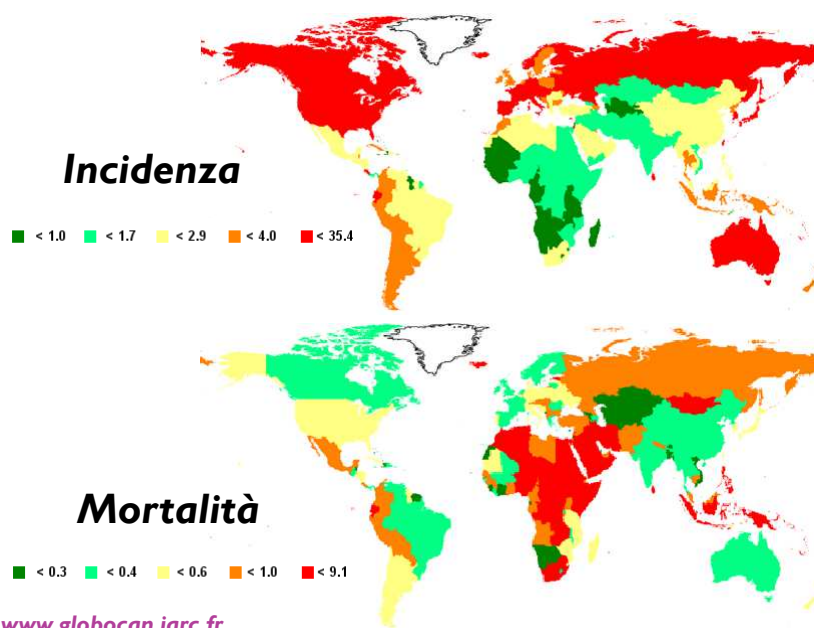
Tuttavia si stima che circa il 30% delle tiroidi esaminate in corso di autopsia nasconda una forma tumorale non diagnosticata: è più comune di quanto si pensi, ma crescita lenta e poco invasivo

www.globocan.iarc.fr

Incidenza e mortalità dei tumori nel mondo

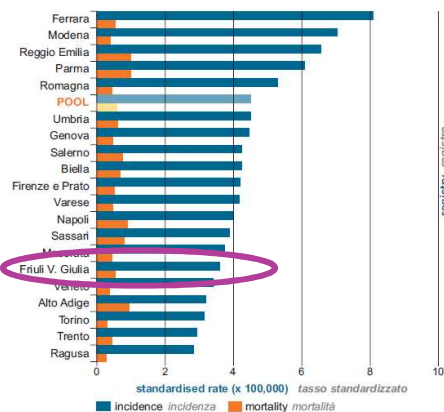


Incidenza e mortalità del carcinoma tiroideo

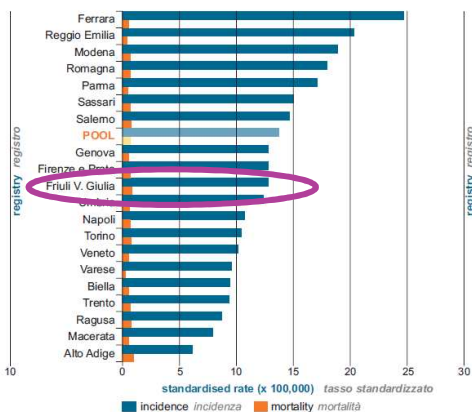


EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DELLA TIROIDE

♂ Maschi Males



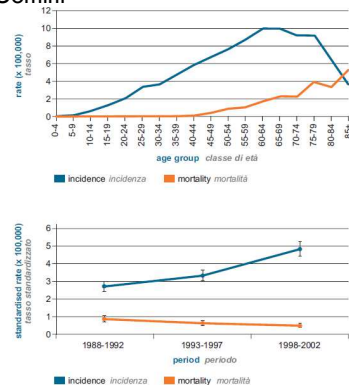
♀ Femmine Females



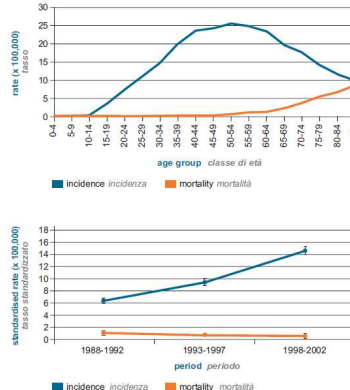
AIRTUM Tumori in Italia – Rapporto 2006

Epidemiologia del carcinoma della tiroide

Uomini



Donne



AIRTUM Tumori in Italia – Rapporto 2006

Incidenza FVG. Nel 2006-2007 in FVG ci sono state 297 nuove diagnosi di tumore della tiroide (circa 150 all'anno), in media 5.2 casi ogni 100.000 uomini e 15.7 ogni 100.000 donne all'anno..

Trend 1995-2007. I tassi di incidenza del tumore della tiroide sono in aumento per gli uomini per le donne.

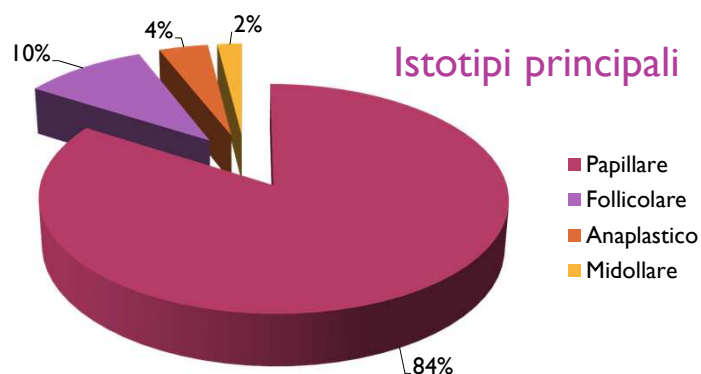
Registro tumori FVG – aggiornamento 2007

Carcinoma della tiroide

Fattori di rischio

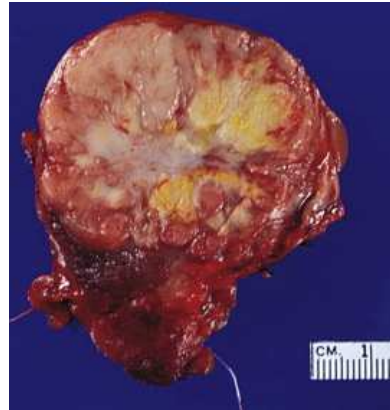
- **Carenza iodica** (gozzo multinodulare)
- **Radiazioni ionizzanti** (specie in età pediatrica
→ *trattamento di patologie timiche, tonsillari, linfoma di Hodgkin*)
- **Familiarità**
- **Patologie autoimmuni** (tiroidite di Hashimoto)
- **Pregresso adenoma** (anche se la degenerazione maligna di un adenoma è un evento raro)

Carcinoma della tiroide nella provincia di Trieste

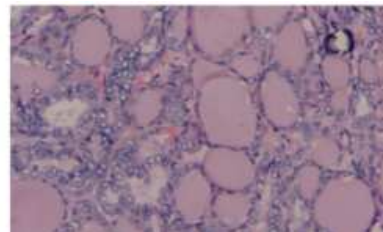
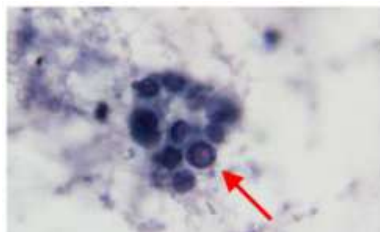


Carcinoma papillare

- Il più frequente tra i tumori maligni della tiroide (84% di tutti i carcinomi tiroidei primitivi negli Stati Uniti)
- Tumore epiteliale maligno che origina dalle cellule follicolari, presenta strutture papillari ed alterazioni nucleari caratteristiche.
- Picco d'insorgenza tra i 25 e i 50 anni, F:M = 3:1
- Buona prognosi, anche in stadio avanzato – sopravvivenza del 98% per lo stadio I e II
- Solitamente lesione di 1-5 cm di diametro con contorno irregolare, consistenza dura e colore bianco.
- Nel 10% dei casi è totalmente capsulato
- Nel 10% dei casi si osserva trasformazione cistica



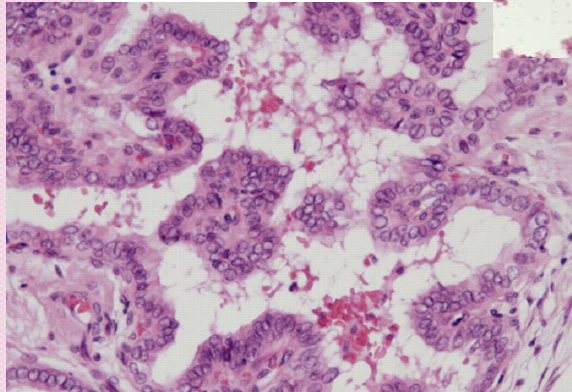
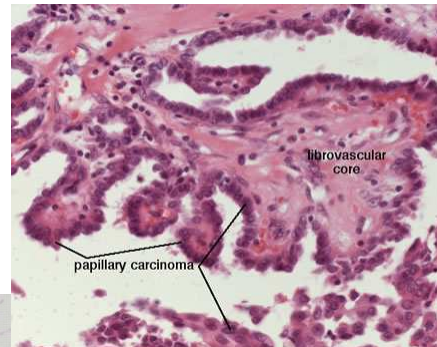
La diagnosi istologica si basa sul riconoscimento delle strutture papillari e delle alterazioni nucleari caratteristiche.



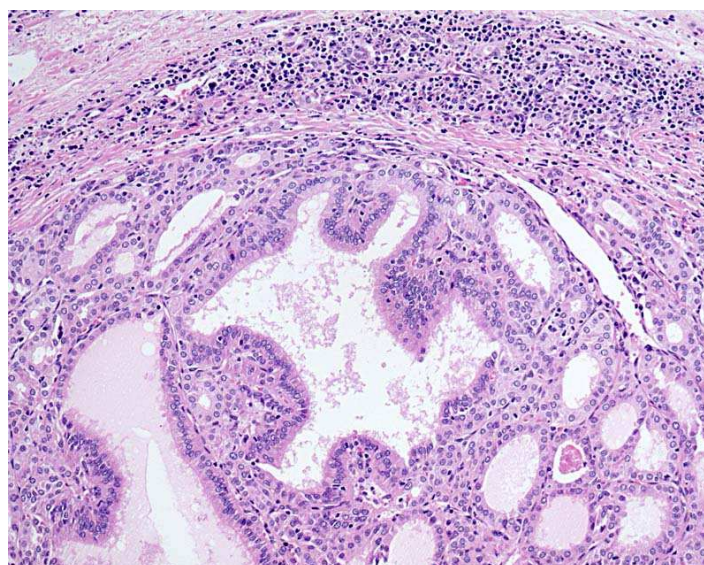
Carcinoma papillare

Aspetti istologici

Le **PAPILLE** sono costituite da proiezioni ramificate, con un sottile asse connettivale vascolarizzato rivestite da epitelio pseudostratificato.



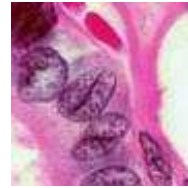
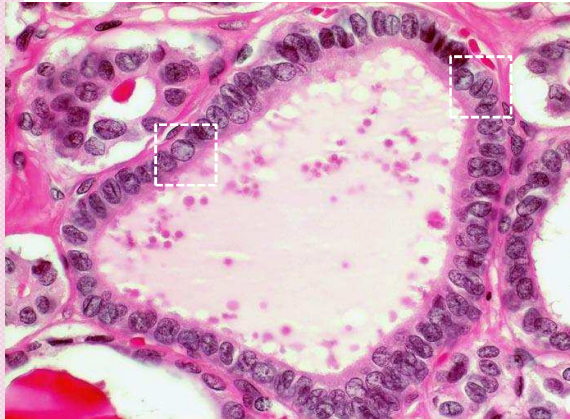
Confronto con pseudopapille della malattia di Basedow
Le alterazioni nucleari non sono presenti, inoltre si tratta di pseudopapille (manca l'asse fibrovascolare).



Carcinoma papillare

Caratteristiche nucleari

- Nuclei grandi, sovrapposti, con contorno irregolare ed angolato, con cromatina chiara finemente dispersa, otticamente vuoti, a “occhi dell'orfanella Annie” (aspetto smerigliato) con nucleolo poco evidente e membrana nucleare spessa
- Incisure nucleari causate da pieghe della membrana nucleare o “**pseudoinclusioni**” nucleari



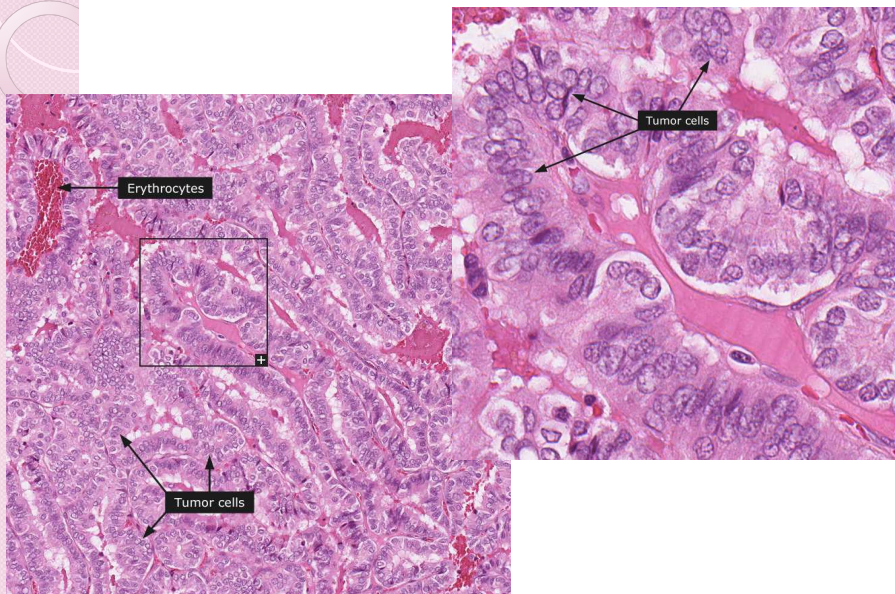
Incisure nucleari a chicco di caffè



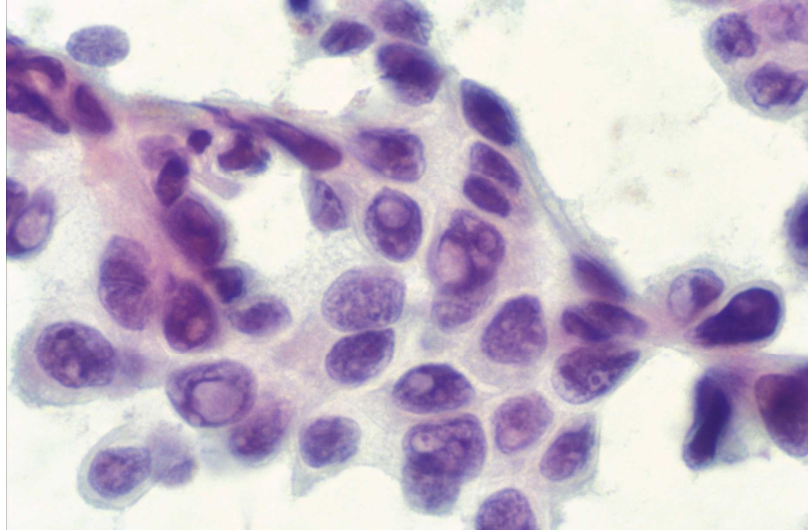
Aspetto smerigliato con membrana nucleare spessa

Carcinoma papillare

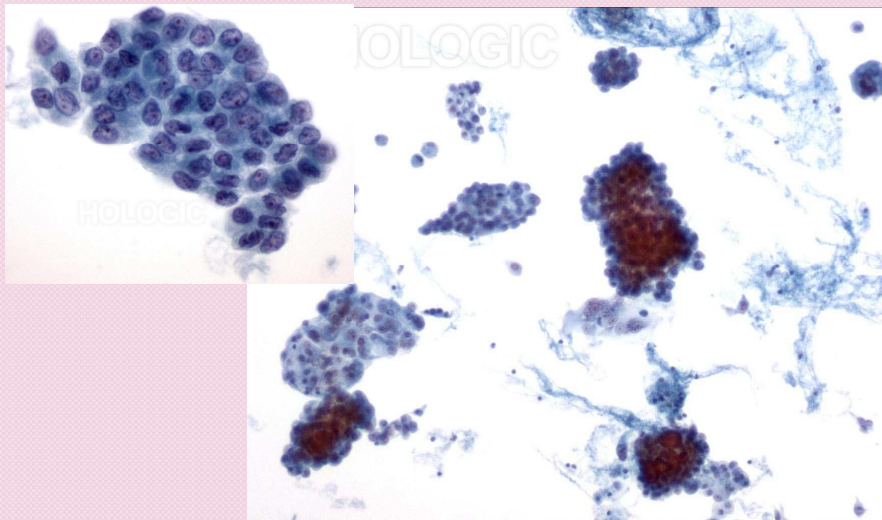
Caratteristiche architetturiche



... caratteristiche riconoscibili già in citologia



Nuclei angolati, aspetto smerigliato e inclusioni nucleari.



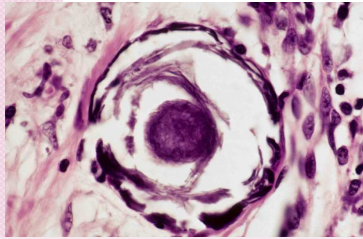
Carcinoma papillare.

Il primo criterio per la formulazione di una diagnosi di carcinoma papillare è l'osservazione a basso ingrandimento di ipercellularità con vari lembi coesi e aggregati di cellule follicolari, come in questa figura. 10x

Carcinoma papillare

Aspetti istologici

- Mentre le pseudoinclusioni e le incisure nucleari sono alterazioni costanti, la chiarificazione nucleare è un artefatto presente solo nelle inclusioni in paraffina.
- Sebbene gli aspetti nucleari siano diagnostici, essi non sono costanti ed in alcuni tumori possono essere presenti solo in un numero ridotto di cellule.
- Altre caratteristiche istologiche meno frequenti sono :

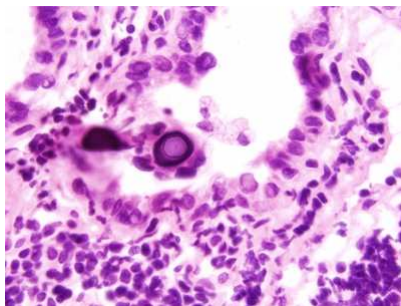


Corpi psammomatosi: calcificazioni distrofiche concentriche disposte sulle papille necrotiche. Si osservano nel 50% dei tumori e vengono considerate come aspetti patognomonici.

- I corpi psammomatosi
- Il tipo di crescita trabecolare o solida
- L'infiltrazione linfocitaria focale
- La metaplasia squamosa
- La reazione desmoplastica dello stroma
- La disseminazione endolinfatica nella ghiandola.

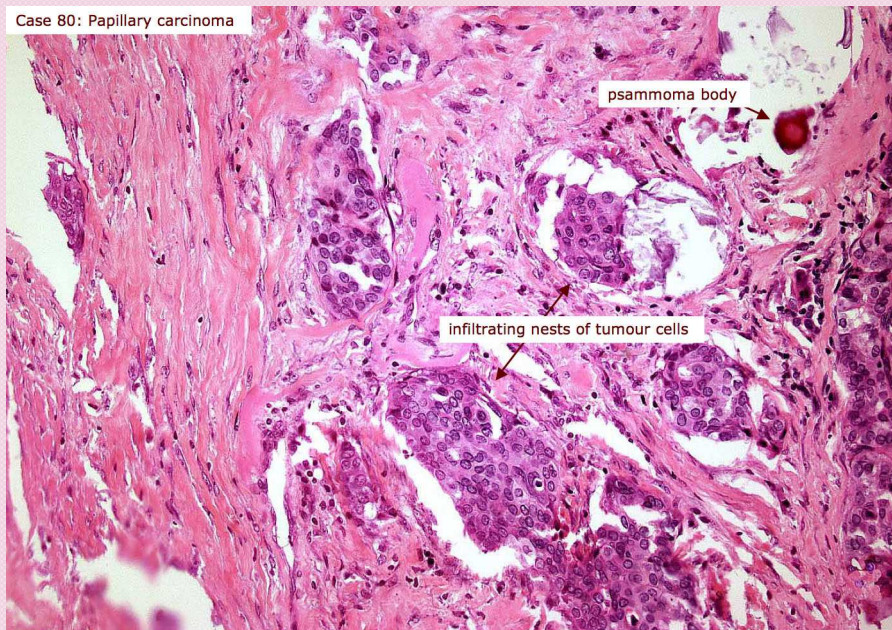
Carcinoma papillare

Aspetti istologici

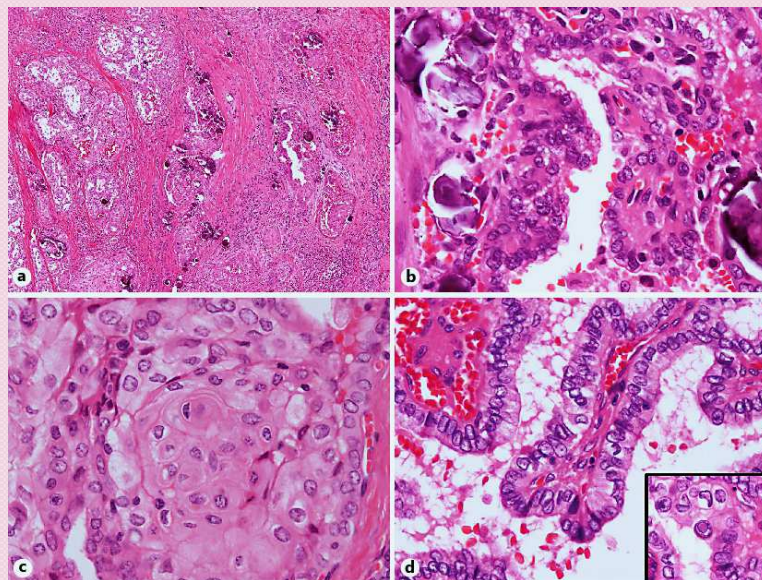


Papillary Carcinoma of Thyroid-Frozen Section
Psammoma Body in Papillary Carcinoma.

Case 80: Papillary carcinoma

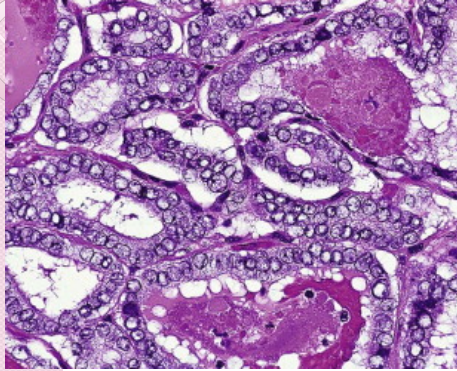


CARCINOMA PAPILLARE

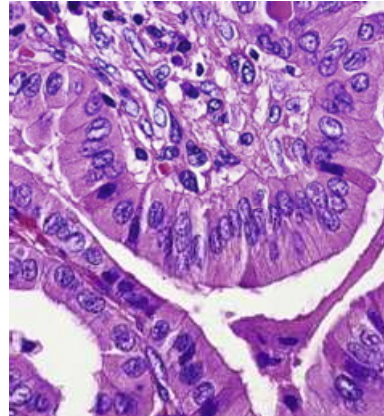


A. Carcinoma papillare con intensa fibrosi e infiltrato linfocitico. B. Corpi psammomatosi. C. Metaplasia squamosa. D. Alterazioni nucleari: aspetto smerigliato, membrana nucleare spessa, inclusioni e indentature.

Carcinoma papillare Varianti



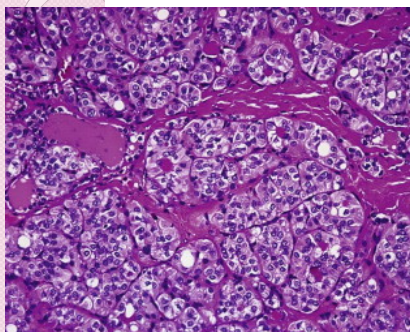
Variante follicolare: con caratteristiche nucleari tipiche del carcinoma papillare, ma con architettura follicolare. Comportamento clinico analogo al carcinoma papillare con possibilità di metastasi linfonodali.



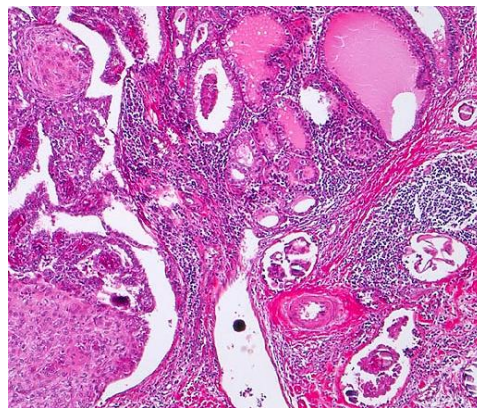
Variante a cellule colonnari/alte:

strutture papillari rivestite da cellule con abbondante citoplasma simil-oncocitario, di dimensioni doppie in altezza rispetto alle cellule neoplastiche del carcinoma papillare variante classica, senza le caratteristiche nucleari tipiche. Insorge in pazienti in età più avanzata ed ha comportamento biologico aggressivo.

Carcinoma papillare Varianti

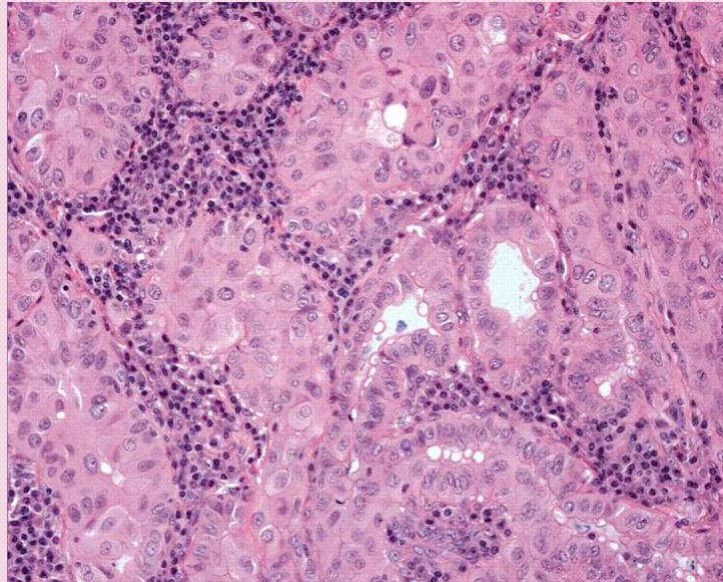


Variante follicolare solida: più frequente nei bambini, costituito da nidi solidi di forma rotonda, mantiene le caratteristiche nucleari tipiche del carcinoma papillare.



Variante sclerosante diffusa: si caratterizza per il totale coinvolgimento di uno o di entrambi i lobi con sclerosi massiva, numerosi corpi psammomatosi, focolai solidi, metaplasia squamosa e marcato infiltrato infiammatorio linfocitario. Frequenti le metastasi linfonodali e polmonari; intervallo libero da malattia inferiore a quello del carcinoma papillare classico.

TUMORE WARTHIN-LIKE DELLA TIROIDE.



Carcinoma papillare Comportamento clinico

- Clinicamente si può manifestare come un nodulo tiroideo solitario (70%)
- Come un nodulo tiroideo associato ad un'adenopatia cervicale (13%)
- O come un adenopatia cervicale isolata (20%).

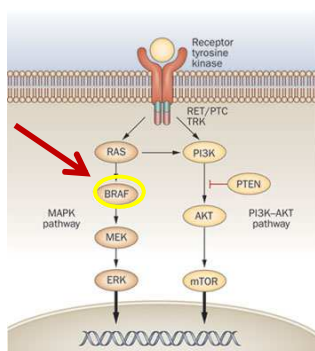
Fattori che influenzano negativamente la prognosi:

- Età superiore ai 45 anni
 - Sesso maschile
 - Perdita di differenziazione istologica
 - Diametro superiore ai 3 cm
 - Presenza di linfangite carcinomatosa
 - Estensione oltre la capsula tiroidea
 - Presenza di metastasi
- La presenza di metastasi linfonodali isolate ha scarsa influenza sulla prognosi
 - Terapia chirurgica: tiroidectomia totale e linfadenectomia
 - Terapia adiuvante con radioiodio

Marcatori molecolari

L'utilizzo di nuovi marcatori molecolari è in grado di aumentare l'accuratezza della diagnosi citologica.

Un approccio che comprenda, oltre all'analisi citologica anche la caratterizzazione molecolare delle lesioni tiroidee, potrebbe migliorare significativamente la diagnosi dei tumori tiroidei.



The main signaling pathways involved in thyroid carcinogenesis are the MAPK and PI3K-AKT pathways

Nikiforov, Y. E. & Nikiforova, M. N. (2011) Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer
Nat. Rev. Endocrinol. doi:10.1038/nrendo.2011.142

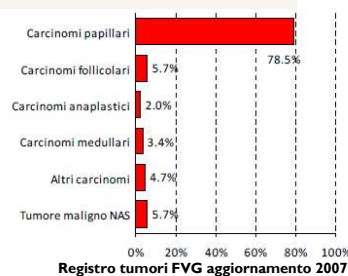
Prevalenza vari tipi di cancro e loro mutazioni.

Characteristics	Papillary carcinoma	Follicular carcinoma	Poorly differentiated carcinoma	Anaplastic (undifferentiated) carcinoma	Medullary carcinoma
Cell type	Follicular	Follicular	Follicular	Follicular	C cell
Main histopathologic variants	Classic papillary type, microcarcinoma, follicular variant, tall-cell variant	Conventional type, oncocytic (Hurthle cell) type	—	—	—
Prevalence (%)	80–85	10–15	<2	1–2	3–5
Frequency of familial forms (%)	5	5	0	0	15–30
Typical route of spread	Local lymph-node metastasis	Hematogenous metastasis, typically to bones and lungs	Invasive local growth, lymph-node and hematogenous metastases	Invasive local growth, lymph-node and hematogenous metastases	Lymph-node and hematogenous metastases
10-year survival (%)	95–98	90–95	~50	<10	60–80
Common mutations and their prevalence (%)	BRAF 40–45 RAS 10–20 RET/PTC 10–20 TRK <5	RAS 40–50 BAX/PPARγ 30–35 PIK3CA <10 PTEN <10	RAS 20–40 TP53 20–30 BRAF 10–20 CTNNB1* 10–20 PIK3CA 5–10 AKT1 5–10	TP53 50–80 CTNNB1* 5–60 RAS 20–40 BRAF 20–40 PIK3CA 10–20 PTEN 5–15 AKT1 5–10	Familial forms: RET >95 Sporadic: RET 40–50 RAS 25

*The gene that encodes β-catenin.

80-85% dei cancri della tiroide sono papillari
40-45% di questi cancri sono BRAF +

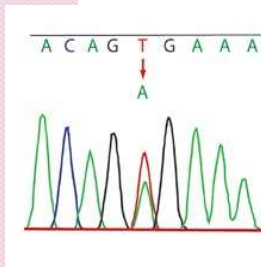
Nikiforov, Y. E. & Nikiforova, M. N. (2011) Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer *Nat. Rev. Endocrinol.* doi:10.1038/nrendo.2011.142



Carcinoma Papillare della tiroide (PTC)

La stragrande maggioranza dei PTC è caratterizzata da mutazioni o riarrangiamenti lungo la cascata di segnale delle MAPK.

L'alterazione genetica più comune nei PTC sporadici è la mutazione dell'oncogene BRAF, che è presente in circa il 45% dei casi.

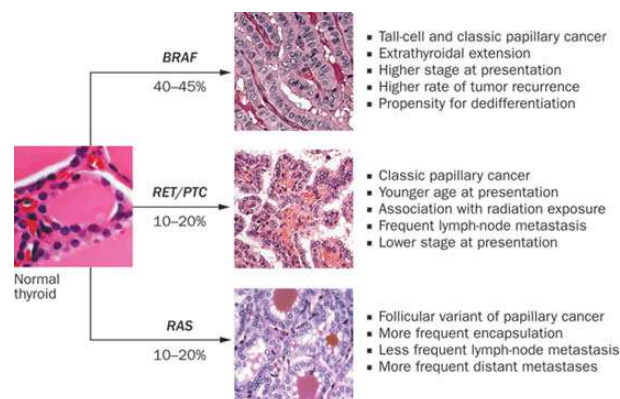


Il gene **BRAF** codifica per un enzima che ha la funzione di mediare il pathway della crescita cellulare e della trasformazione maligna. La più comune mutazione del gene BRAF è la **mutazione V600E** che consiste in una sostituzione di una Timina con una Adenina al nucleotide 1796 e conseguentemente ad una sostituzione al residuo 600 sulla proteina di una Valina con un Glutammato. Il trascritto di RNA derivante da questa variante genetica ha la capacità di comportarsi da **ONCOGENE** all'interno della cellula.

Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011 Aug 30;7(10):569-80.

Carcinoma Papillare della tiroide (PTC)

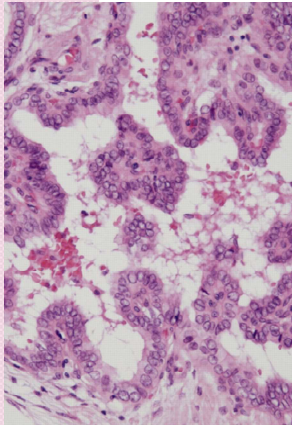
La presenza di mutazione **BRAF-V600E** è indicativa di carcinoma papillare con un VPP del 99,3%.



Nikiforov YE, Nikiforova MN. Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2011 Aug 30;7(10):569-80.

Carcinoma Papillare della tiroide (PTC)

La positività di BRAF ci fornisce ulteriori informazioni sulle caratteristiche del carcinoma in esame.

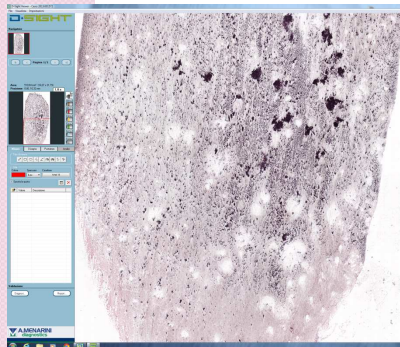


Infatti, numerosi studi associano la presenza di mutazioni in BRAF con:

- invasione della capsula,
- estensione extra-tiroidea,
- presenza di metastasi linfonodali,
- stadio avanzato al momento della diagnosi
- possibilità di recidivare

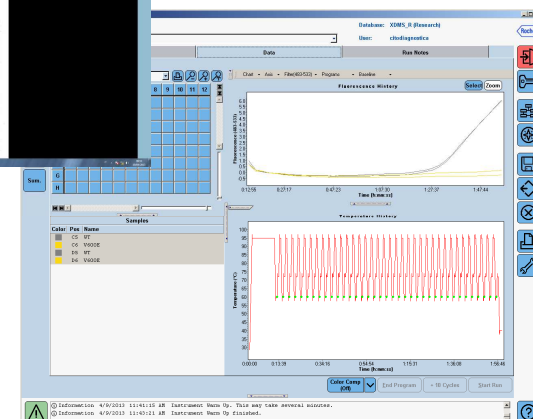
Adeniran et al. 2006; Lee et al. 2007; Lupi et al. 2007; Namba et al. 2003; Nikiforova et al. 2003; Puxeddu et al. 2008; Wang et al. 2008; Xing et al. 2007; Xing et al. 2005

Processazione del materiale per la ricerca di BRAF



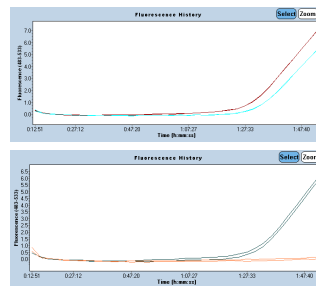
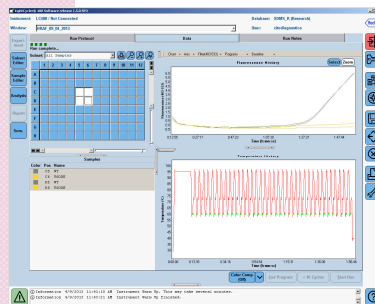
Dallo stesso vetrino su cui è stata posta la diagnosi e la categoria diagnostica si ricava il materiale citologico per poter indagare la presenza o meno di mutazione BRAFV600E.

L'analisi molecolare preoperatoria su FNAB, atta ad individuare la presenza di mutazioni in BRAF, rappresenta un utile parametro per la stratificazione dei pazienti, al fine di definire il tipo di chirurgia più adeguato ed il corretto trattamento del tumore.



Analisi molecolari applicate alla diagnosi su FNAB

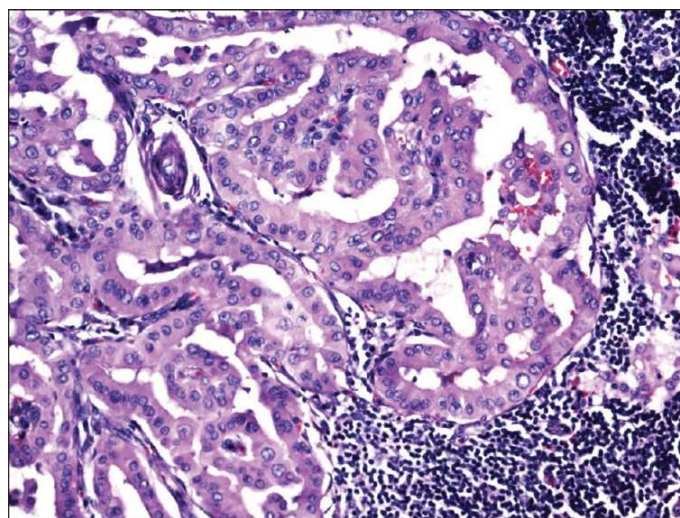
Quindi avere il dato di mutazione in BRAF prima della chirurgia potrebbe essere di ausilio nella scelta dell'estensione dell'intervento chirurgico (tiroidectomia radicale vs. lobectomia), ma anche nel decidere per una eventuale dissezione linfonodale profilattica del compartimento centrale ed aiutare a pianificare un'appropriata terapia post-chirurgica. Infatti, i PTC con mutazioni in BRAF mostrano una minor risposta alla terapia con I¹³¹Iodio.



Mutato

NON mutato

Metastasi linfonodale da carcinoma papillare della tiroide



Carcinoma follicolare

- Tumore maligno epiteliale con differenziazione follicolare
- 5-10% dei carcinomi tiroidei primitivi
- Età di insorgenza mediamente più avanzata rispetto ai carcinomi papillari (picco tra i 40 e i 60 anni)
- Più frequente nelle aree geografiche con carenza di iodio alimentare
- Distinguiamo una forma **microinvasiva** e una **ampiamente invasiva**.

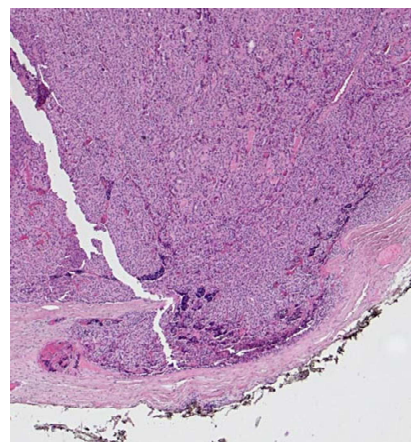
PROBLEMA DIAGNOSTICO:

- Vs. *adenoma follicolare*
- Vs. *ca. papillare variante follicolare*

I CRITERI DI MALIGNITÀ SONO RAPPRESENTATI DALL'INVASIONE CAPSULARE E VASCOLARE.

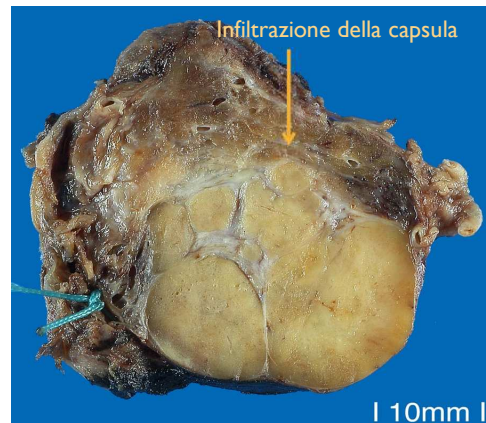
Carcinoma follicolare minimamente invasivo

- Lesione capsulata che assomiglia all'adenoma, dal quale si differenzia per la presenza di **invasione vascolare o capsulare**.
- Si definisce minimamente invasivo il carcinoma follicolare con **invasione capsulare microscopica e con numero di invasioni vascolari ≤ 4** . I vasi devono contenere trombi di cellule neoplastiche adesi alle pareti o anche gruppi di cellule tumorali rivestite da endotelio. A volte per identificare questi segni di invasione è necessario valutare molte sezioni della capsula.



Carcinoma follicolare ampiamente invasivo

- Marcata invasione vascolare con infiltrazione dei tessuti tiroidei adiacenti.
- Meno frequenti delle forme minimamente invasive, inoltre si presentano ad una età più avanzata.
- Macroscopicamente: lesioni grandi e mal delimitate

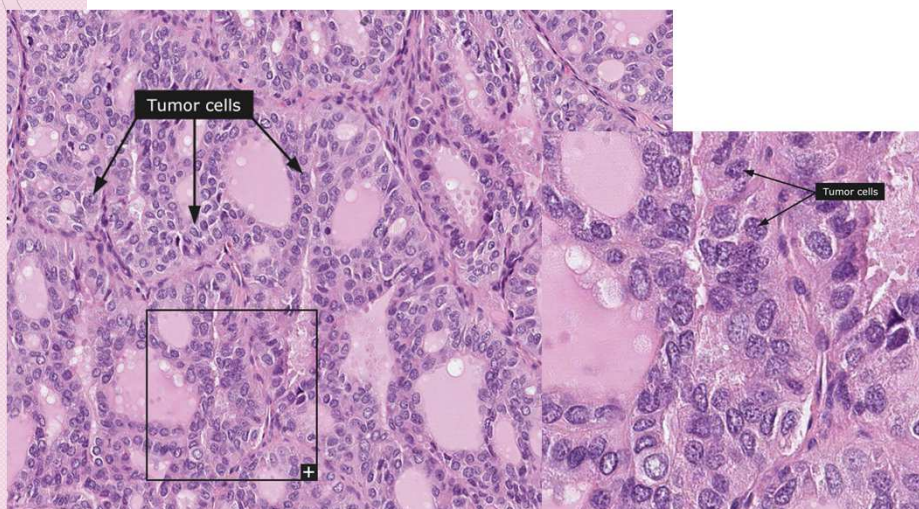


Alcune evidenze suggeriscono che il carcinoma minimamente invasivo sia una lesione precursore, dal momento che si presenta ad un tempo medio di 10 anni prima rispetto la forma ampiamente invasiva.

Carcinoma follicolare

Aspetti istologici

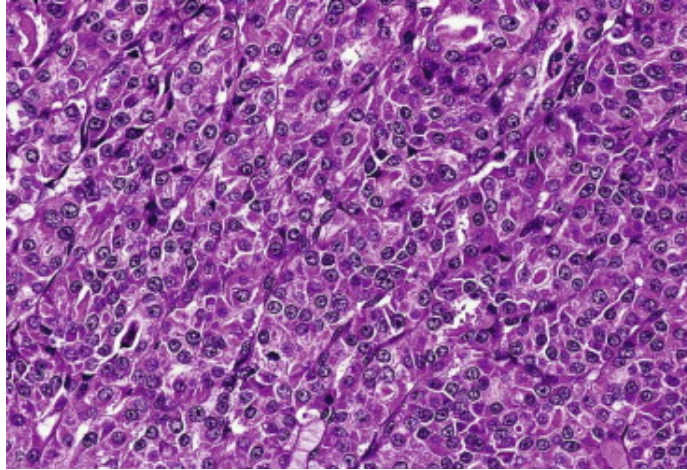
- Come l'adenoma, è composto da cellule uniformi che compongono piccoli **follicoli**, ricorda l'architettura normale della tiroide



Carcinoma follicolare

Aspetti istologici

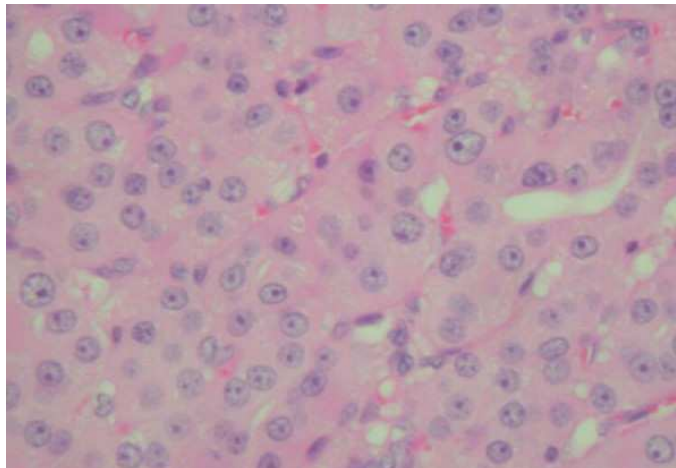
La differenziazione follicolare può essere più o meno evidente



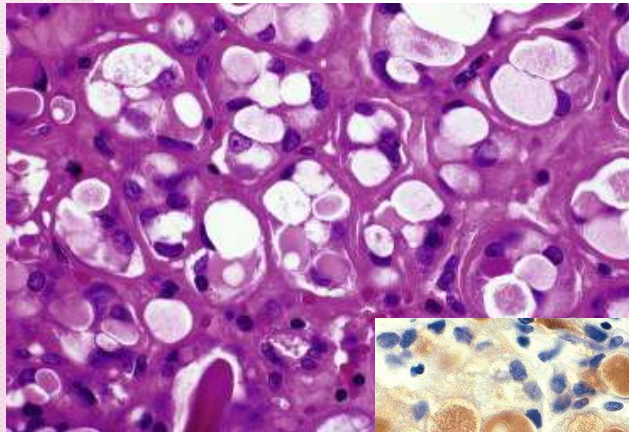
Nidi o lamine di cellule prive di colloide

Carcinoma follicolare

variante a cellule ossifile o di Hürtle

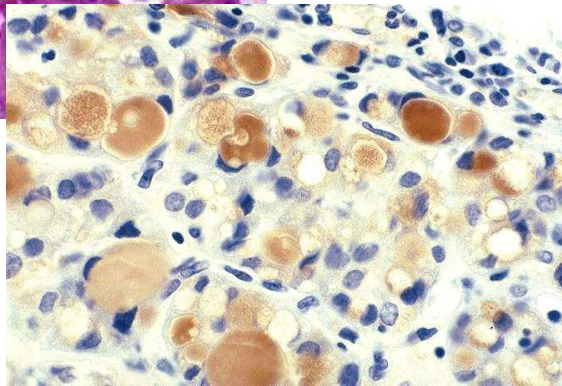


Citoplasma eosinofilo e nucleoli prominenti. Il comportamento biologico di tali tumori è molto discusso in letteratura, attualmente si accetta che i criteri istologici di malignità siano gli stessi del carcinoma follicolare convenzionale, però è accettato che i carcinomi a cellule di Hürtle siano tumori a maggiore aggressività biologica.

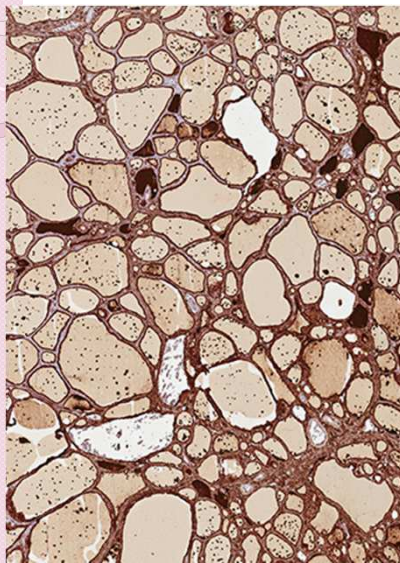


Signet ring follicular
adenoma is
thyroglobulin+

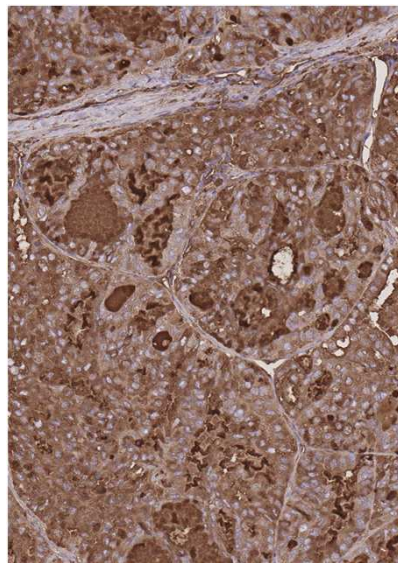
Carcinoma follicolare
variante con aspetto a
“cellule ad anello con
castone” (raro)



Espressione della tireoglobulina



Tiroide normale



Carcinoma follicolare

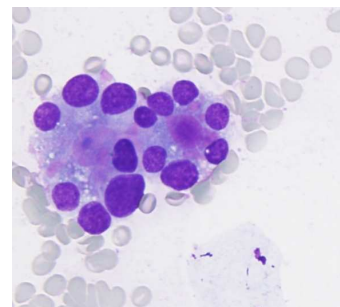
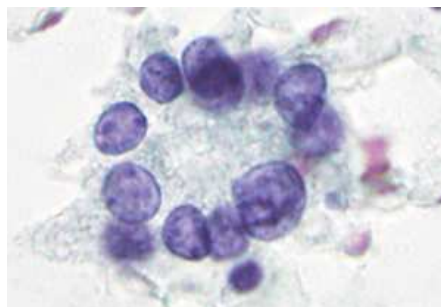
Carcinoma follicolare

Diagnosi differenziale

- Caratteristica fondamentale distintiva del carcinoma follicolare è l'**invasione della capsula** o delle **strutture vascolari** (DD con adenoma follicolare)
- **Non** sono presenti le caratteristiche nucleari del carcinoma papillare né i corpi psammomatosi

Carcinoma follicolare – citologia

- Anche in citologia il carcinoma follicolare tende a formare follicoli



- La diagnosi citologica di carcinoma follicolare è difficile, tipicamente questa neoplasia rientra nella categoria Tir3
- Non è infatti possibile valutare in citologia l'integrità della capsula ...

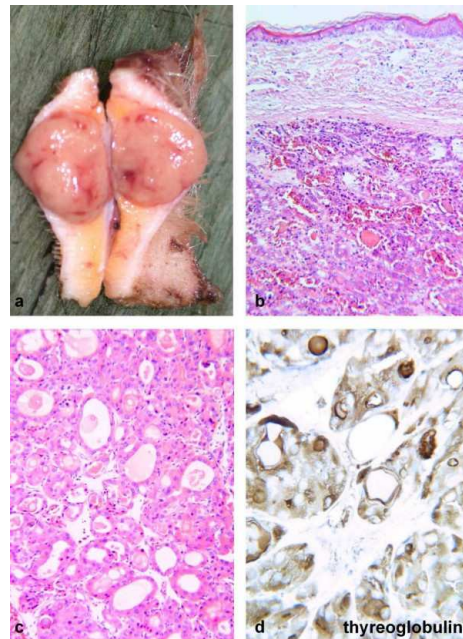
Carcinoma follicolare

Comportamento clinico

- Scarsa tendenza ad invadere i linfatici (a differenza del carcinoma papillare)
- Più frequente l'invasione vascolare ematogena, con metastasi a ossa, fegato, polmoni
- Prognosi leggermente peggiore rispetto al papillare
- Trattamento: tiroidectomia totale e terapia con radioiodio



Scintigrafia con ^{131}I : multiple localizzazioni scheletriche da carcinoma follicolare metastatico



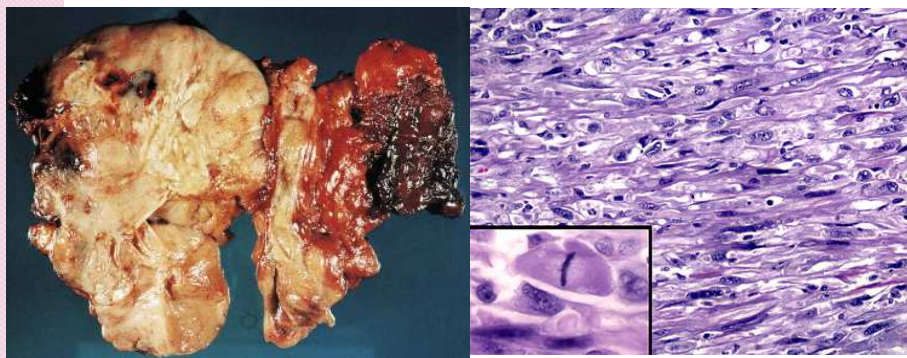
Metastasi dello scalpo.

Terapia e follow-up dei carcinomi differenziati

- Dopo l'intervento di **tiroidectomia**, vengono iniettate grandi dosi di **iodio radioattivo I31** (^{131}I). Questo viene captato dal tessuto tiroideo residuo (*incluse le cellule neoplastiche in transito e le metastasi a distanza*), che subisce un danno attinico e va incontro a necrosi.
- Le cellule superstiti vengono inibite con la somministrazione esogena di ormone tiroideo (che sopprime la produzione di TSH).
- **Follow-up e monitoraggio** delle recidive: dosaggi ripetuti **tireoglobulina**.

Carcinoma anaplastico

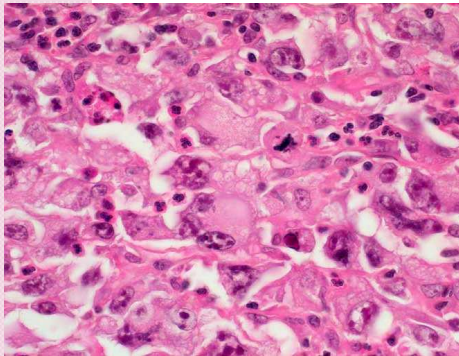
- Tumore **indifferenziato** o poco differenziato dell'epitelio follicolare della tiroide
- Meno del 5% dei carcinomi della tiroide
- Età media di insorgenza avanzata (65 anni)
- Possibile sequenzialità o contemporaneità con tumori differenziati
- **Tasso di mortalità vicino al 100%**



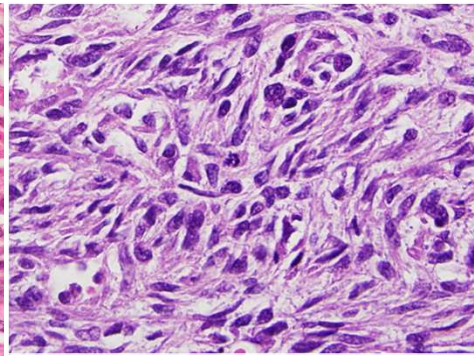
Carcinoma anaplastico

Aspetti istologici

- Cellule fortemente anaplastiche, possono assumere vari aspetti:
 - **Cellule giganti** (anche multinucleate, simili ad osteoclasti)
 - **Cellule fusiformi di aspetto sarcomatoso**
 - **Cellule miste** (giganti e fusate)

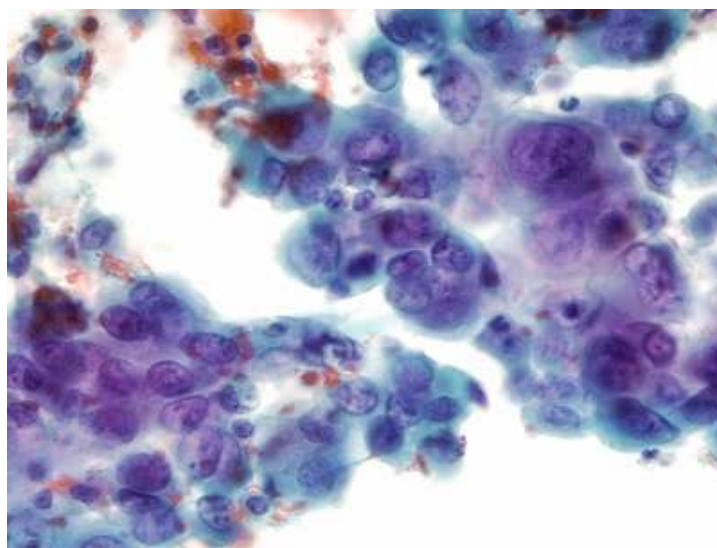


Cellule giganti



Cellule fusiformi

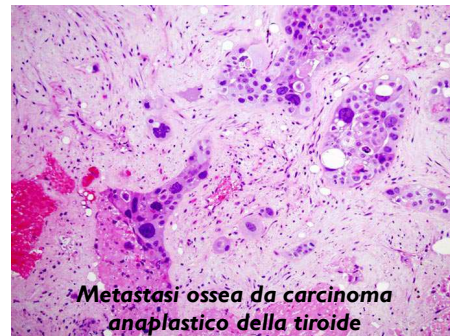
Carcinoma anaplastico - citologia



Carcinoma anaplastico

Comportamento clinico

- Forma masse cervicali voluminose a rapida crescita.
- Rapida infiltrazione della capsula e delle strutture adiacenti, causando dispnea, disfonia, disfagia, tosse.
- Morte per la crescita aggressiva e la compromissione di strutture vitali del collo.
- Frequente riscontro alla diagnosi di metastasi polmonari.



Carcinoma midollare

- Tumore neuroendocrino derivante dalle **cellule parafolicolari** (cellule C) della tiroide.
- Tali cellule secernono **calcitonina** e in alcuni casi altri ormoni polipeptidici, come VIP (peptide intestinale vasoattivo), serotonina, ACTH.
- Può essere sporadico (70%) o associato a una sindrome ereditaria (MEN 2A o 2B)

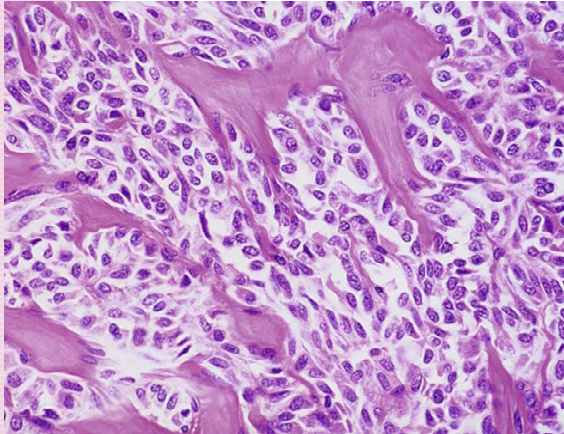
- Tumori sporadici sono solitamente solitari, mentre quelli associati a sindromi ereditarie possono essere multipli.
- Masse grigie pallide o scure di consistenza sostenuta e aspetto infiltrativo.
- Necrosi ed emorragia nelle lesioni di maggiori dimensioni.

In una minore percentuale, il tumore insorge in soggetti giovani, che hanno ereditato mutazioni del **gene RET** e che dunque hanno le cellule C prone a sviluppare tumore: queste sono le forme "ereditarie".

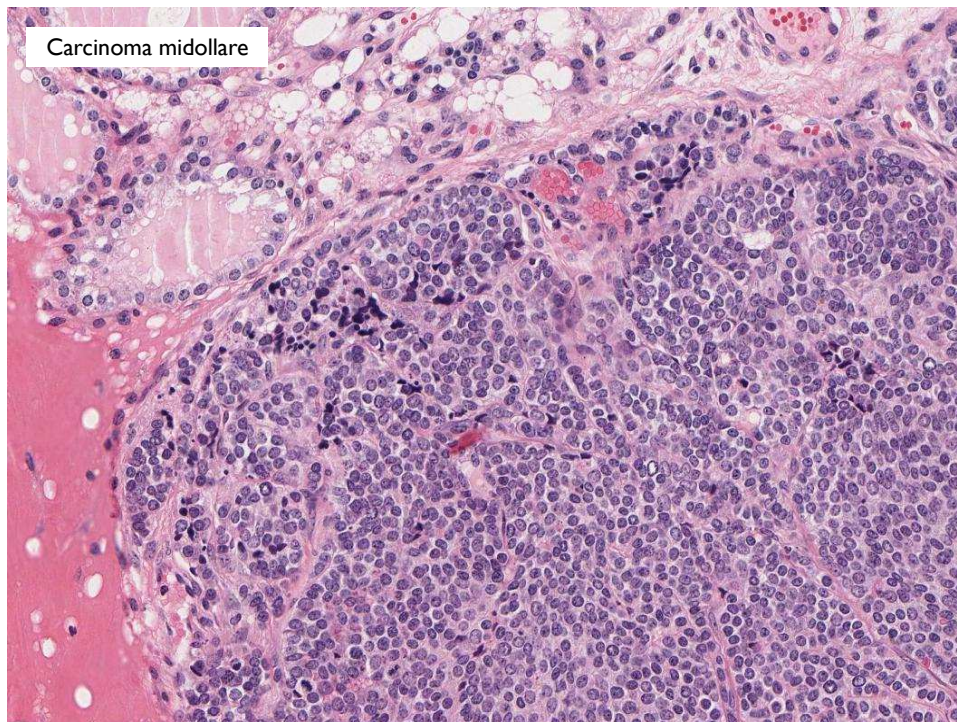
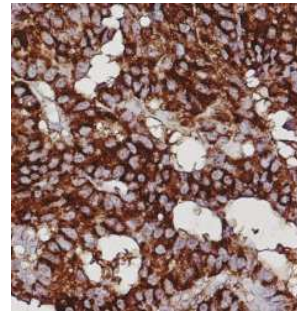


Carcinoma midollare: istologia

- Cellule poligonali o fusiformi disposte a formare nidi, trabecole o follicoli
- Possibili piccole cellule in tumori meno differenziati
- **Depositi di amiloide** nello stroma (accumuli di polipeptidi alterati secreti in eccesso dal tumore)
- Cellule positive per **calcitonina** e **marcatori neuroendocrini**

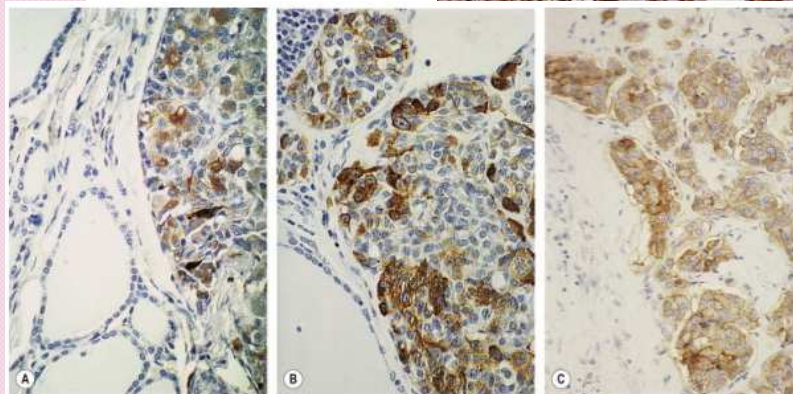
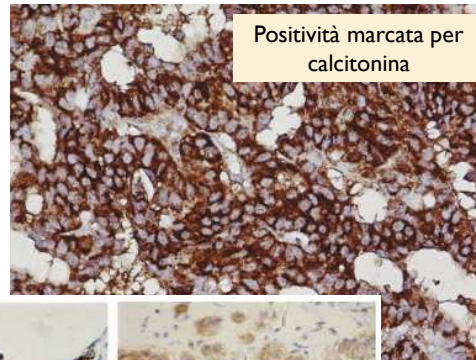


Cellule di piccola taglia con aspetti fusati e ampi depositi di sostanza ialina (amiloide). Sotto positività per calcitonina.



Immunohistochimica

A: calcitonina
B: cromogranina
C: CEA



Carcinoma midollare

Comportamento clinico

- Tumore **aggressivo** con crescita rapida, solitamente i pazienti accusano sintomi da compressione ingravescenti
- Possibile esordio con **sindrome paraneoplastica** (sindrome da carcinoide o sindrome di Cushing)
- L'ipocalcemia non è un segno rilevante, nonostante gli alti livelli di calcitonina, che sono invece utilizzati come ausilio diagnostico (dosaggio calcitonina in tutti i pazienti con masse del collo!)

TNM 7^{ma} edizione – 2008 (T)

T – tumore primitivo	
T1	Tumore limitato alla tiroide < 2 cm
T1a	Tumore limitato alla tiroide <1 cm
T1b	Tumore limitato alla tiroide tra 1 e 2 cm
T2	Tumore limitato alla tiroide tra 2 e 4 cm
T3	Tumore limitato alla tiroide >4 cm o qualsiasi tumore con minima estensione extratiroidea
T4a*	Tumore che si estende oltre la capsula tiroidea e invade: tessuti sottocutanei, laringe, trachea, esofago, nervo ricorrente laringeo
T4b*	Tumore che invade la fascia prevertebrale, i vasi mediastinici o ingloba l'arteria carotide

*: tutti i carcinomi anaplastici sono considerati T4 (a = limitato alla tiroide, b = oltre la capsula)

TNM (N e M)

N – linfonodi regionali	
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in linfonodi regionali
N1a	Metastasi in linfonodi del livello VI (linfonodi pretracheali, paratracheali o prelaringei/delfici)
N1b	Metastasi in altri linfonodi cervicali monolaterali, bilaterali o controlaterali (livelli I, II, III, IV, o V) o in linfonodi retrofaringei o del mediastino superiore

M – metastasi a distanza	
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza

UICC 7^{ma} ed. 2009

Raggruppamento in stadi

➤ Varia a seconda dell'istotipo!

Carcinoma papillare o follicolare

Età < 45 anni

Stadio I	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M0
Stadio II	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Età ≥ 45 anni

Stadio I	T1a, T1b	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1a	M0
Stadio IVa	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	N0, N1	M0
Stadio IVb	T4b	Qualsiasi N	M0
Stadio IVc	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Carcinoma midollare

Stadio I	T1a, T1b	N0	M0
Stadio II	T2, T3	N0	M0
Stadio III	T1, T2, T3	N1a	M0
Stadio IVa	T1, T2, T3	N1b	M0
	T4a	Qualsiasi N	M0
Stadio IVb	T4b	Qualsiasi N	M0
Stadio IVc	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

Carcinoma anaplastico*

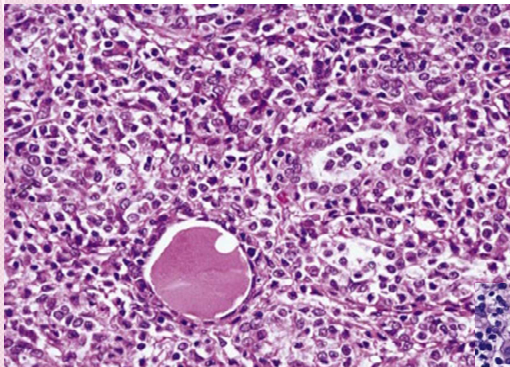
Stadio IVa	T4a	Qualsiasi N	M0
Stadio IVb	T4b	Qualsiasi N	M0
Stadio IVc	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

*: tutti i carcinomi anaplastici sono considerati stadio IV

Sindromi da neoplasie multiple neuroendocrine

- **MEN 1**
 - Iperplasia/adenoma delle paratiroidi
 - Tumore secernente della ghiandola pituitaria (solitamente prolattinoma)
 - Tumore neuroendocrino del pancreas (insulinoma, gastrinoma, glucagonoma ...)
- **MEN 2**
 - Feocromocitoma
 - Carcinoma midollare della tiroide
 - Iperplasia delle paratiroidi (2-A) o neurofibromi multipli (2-B)

Tumori rari: LINFOMI



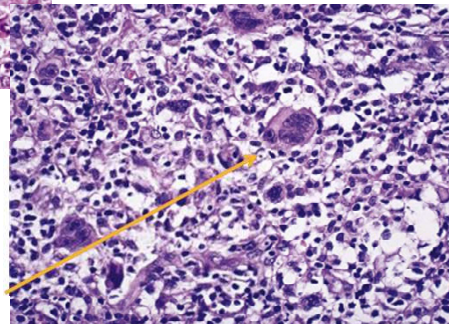
Linfoma maligno primitivo della tiroide

Il linfoma primitivo della tiroide rappresenta il 1-3% dei tumori primitivi maligni tiroidei. Colpisce più frequentemente le donne sopra i 50 anni e nel 25% dei casi si associa ad una tiroidite di Hashimoto.

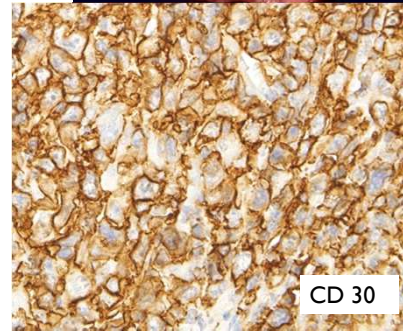
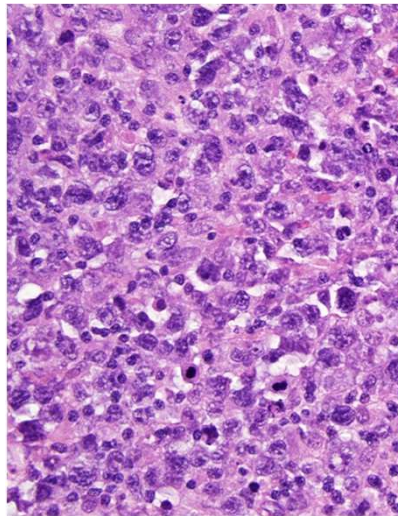
Linfoma di Hodgkin

Localizzazione extranodale tiroidea

Cellule di Reed Sternberg



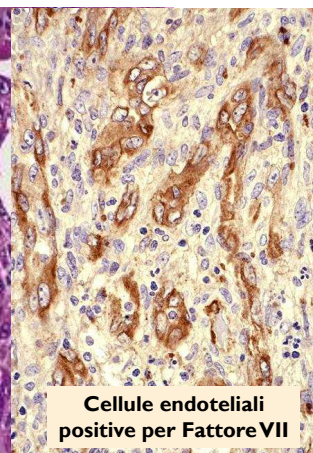
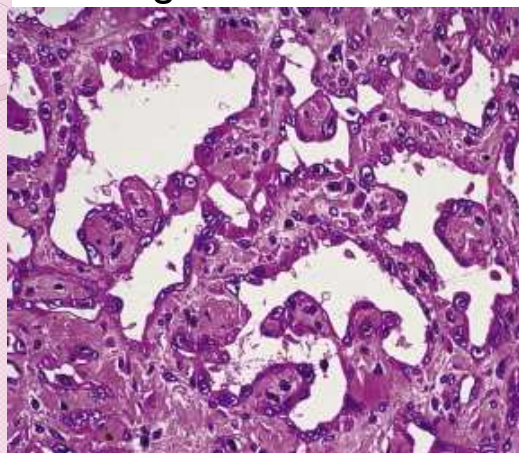
Linfoma diffuso a grandi cellule



Macroscopicamente è un tumore nodulare, biancastro di consistenza elastica. Microscopicamente, il parenchima tiroideo è infiltrato da un tappeto di cellule linfoidi. Quasi la totalità dei linfomi primitivi sono non-Hodgkin, che nel 95% dei casi sono a cellule B.

Tumori rari

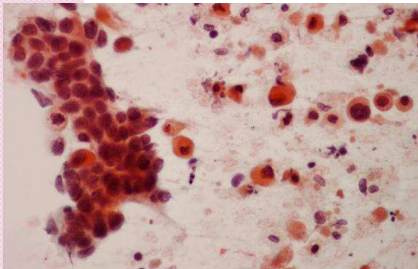
• Angiosarcoma tiroideo



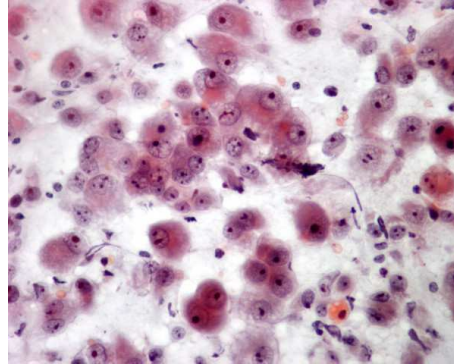
È un tumore eccezionale, che praticamente si presenta esclusivamente nelle regioni montagnose dell'Europa Centrale. Macroscopicamente assomiglia al carcinoma indifferenziato ed istologicamente è composto totalmente da canali vascolari anastomizzati che presentano un'evidente differenziazione endoteliale.

Neoplasie metastatiche

- Nel 10% delle autopsie di pazienti morti per neoplasia maligna si riscontrano metastasi tiroidee
- Sedi più frequenti:
 - **Melanoma (33%)**
 - **Mammella (21%)**
 - **Rene (12%)**
 - **Polmone (11%)**

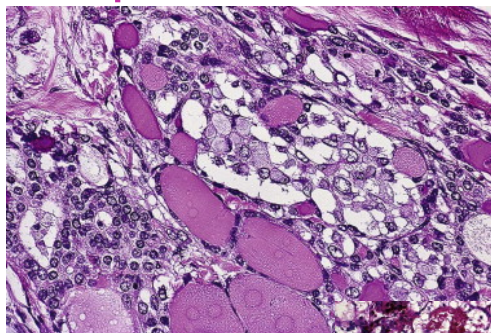


The thyroid needle aspirate in patient 1 yields a sheet of nonkeratinizing malignant squamous cells admixed with several single, keratinizing malignant squamous cells (Papanicolaou stain, × 400).



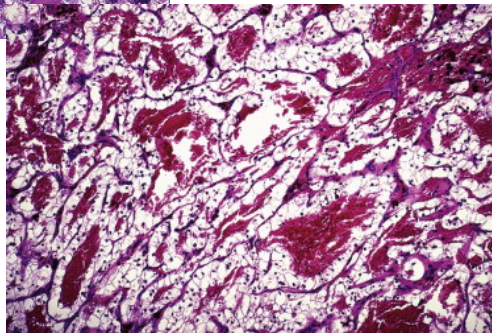
The thyroid needle aspirate in patient 4 shows single and loosely clustered polygonal cells with abundant, granular cytoplasm and eccentrically located oval nuclei with prominent nucleoli, suggesting a Hurthle cell carcinoma versus a metastatic amelanotic melanoma (Papanicolaou stain, × 400).

Neoplasie metastatiche



Metastasi da carcinoma lobulare della mammella con morfologia a cellule ad anello con castone

Metastasi da carcinoma a cellule chiare del rene



Fine!!!

