



PATOLOGIE DELLA TIROIDE

Mercoledì 15 marzo 2017



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



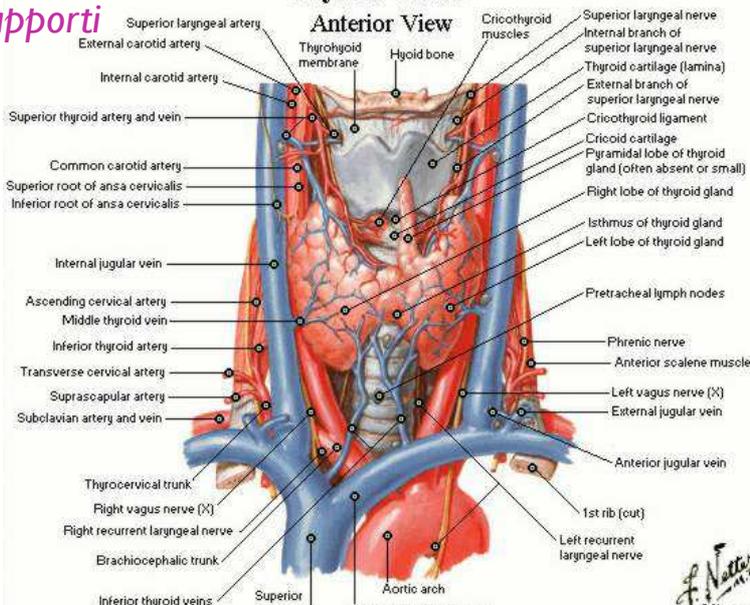
Facoltà di Medicina e Chirurgia



Anatomia e rapporti

Thyroid Gland

Anterior View

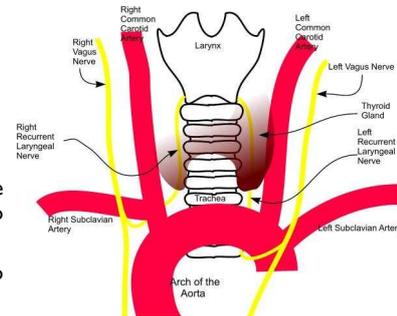


- Superior laryngeal artery
- Thyroid gland
- Cricothyroid muscles
- Superior laryngeal nerve
- External carotid artery
- Thyroid membrane
- Hyoid bone
- Internal branch of superior laryngeal nerve
- Internal carotid artery
- Thyroid cartilage (lamina)
- External branch of superior laryngeal nerve
- Superior thyroid artery and vein
- Cricothyroid ligament
- Cricoid cartilage
- Pyramidal lobe of thyroid gland (often absent or small)
- Common carotid artery
- Right lobe of thyroid gland
- Superior root of ansa cervicalis
- Isthmus of thyroid gland
- Left lobe of thyroid gland
- Inferior root of ansa cervicalis
- Pretracheal lymph nodes
- Internal jugular vein
- Phrenic nerve
- Ascending cervical artery
- Anterior scalene muscle
- Middle thyroid vein
- Left vagus nerve (X)
- Inferior thyroid artery
- External jugular vein
- Transverse cervical artery
- Anterior jugular vein
- Suprascapular artery
- 1st rib (out)
- Subclavian artery and vein
- Left recurrent laryngeal nerve
- Thyrocervical trunk
- Right vagus nerve (X)
- Right recurrent laryngeal nerve
- Brachiocephalic trunk
- Superior vena cava
- Aortic arch
- Inferior thyroid veins
- Left brachiocephalic veins

F. Natter
@Novartis

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 paratiroidi 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.

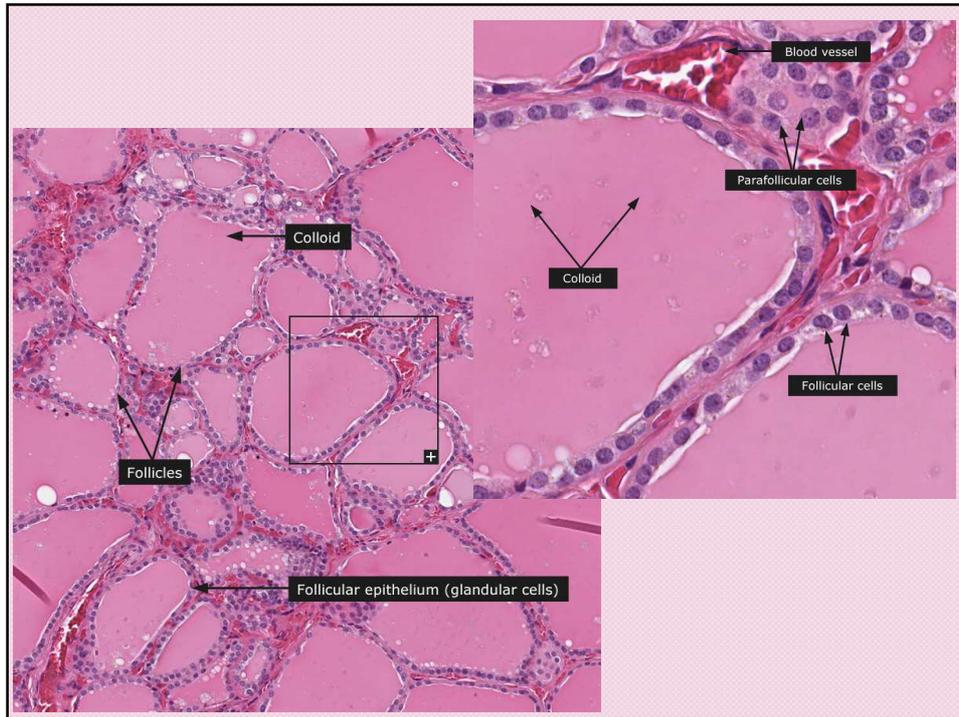
Nell'anziano i follicoli sono piccoli con epitelio cubico e colloide densa e frammentata.

Struttura follicolare

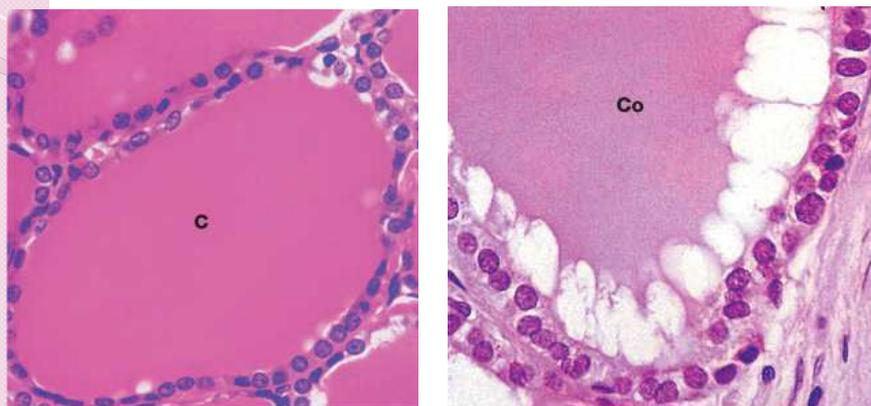
Colloide

Cellule follicolari





Struttura microscopica



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

Cellule parafolicolari



Colorazione immunohistochimica per calcitonina

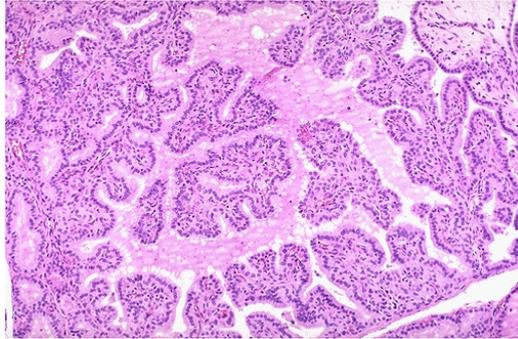
- Le cellule parafolicolari appartengono al sistema neuroendocrino: secernono **calcitonina** (→ormone **ipocalcemizzante**, antagonista del paratormone PTH prodotto dalle paratiroidi) in risposta ad un aumento della calcemia

Patologie della tiroide

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

Gozzo (iperplasia tiroidea)

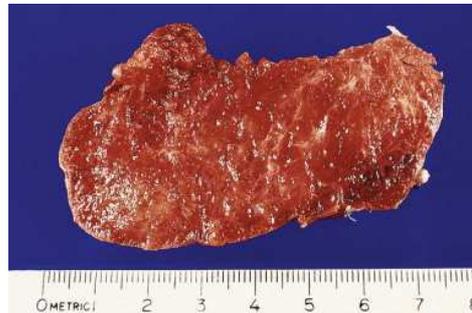
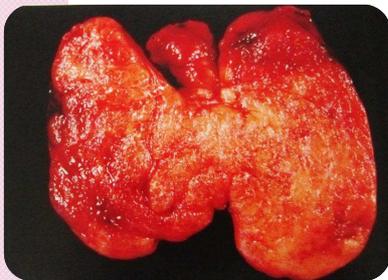
- Clinicamente il termine di GOZZO si utilizza per indicare qualsiasi aumento di volume della tiroide,
- ma in anatomia patologica si riferisce a processi iperplastici, diffusi o nodulari, di natura non neoplastica e non infiammatoria, che possono causare uno stato di normo, ipo o iperfunzione.
- I termini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



Malattia di Graves

Aspetto macroscopico

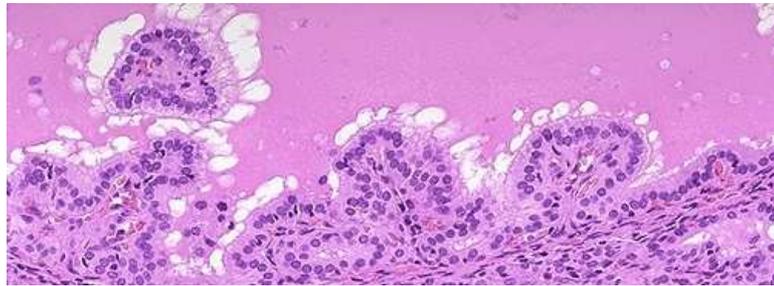
- La ghiandola è aumentata di volume e di forma conservata.
- Il suo peso oscilla tra 60 e 120 g.
- La capsula è intatta ed al taglio il tessuto appare di consistenza parenchimatosa e di aspetto carnoso.



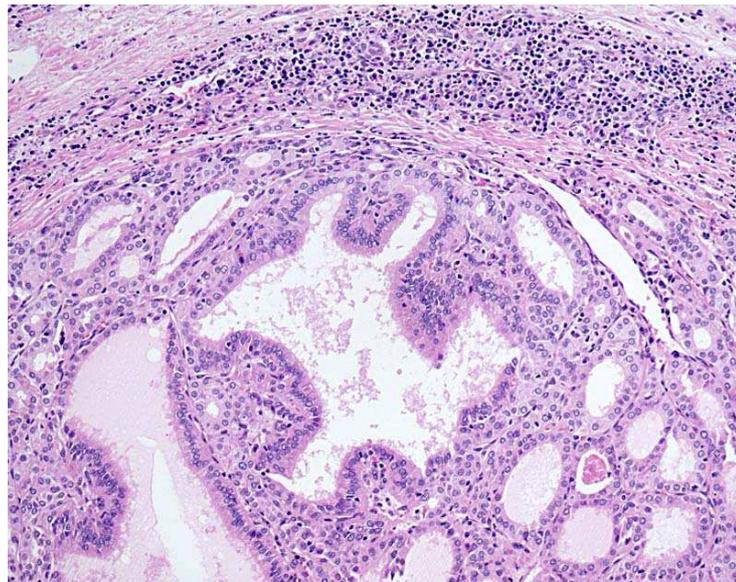
Malattia di Graves

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.

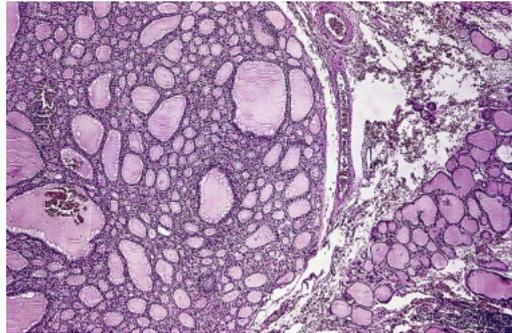


Malattia di Graves



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

- 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

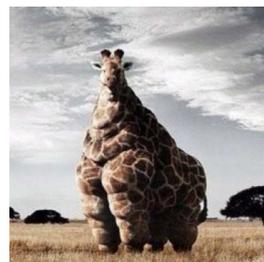
- Acuta (batterica)
- Subacuta granulomatosa (di De Quervain)
- Silente:
 - Sporadica
 - Post-partum
- Amiodarone-indotta tipo II
- Attinica

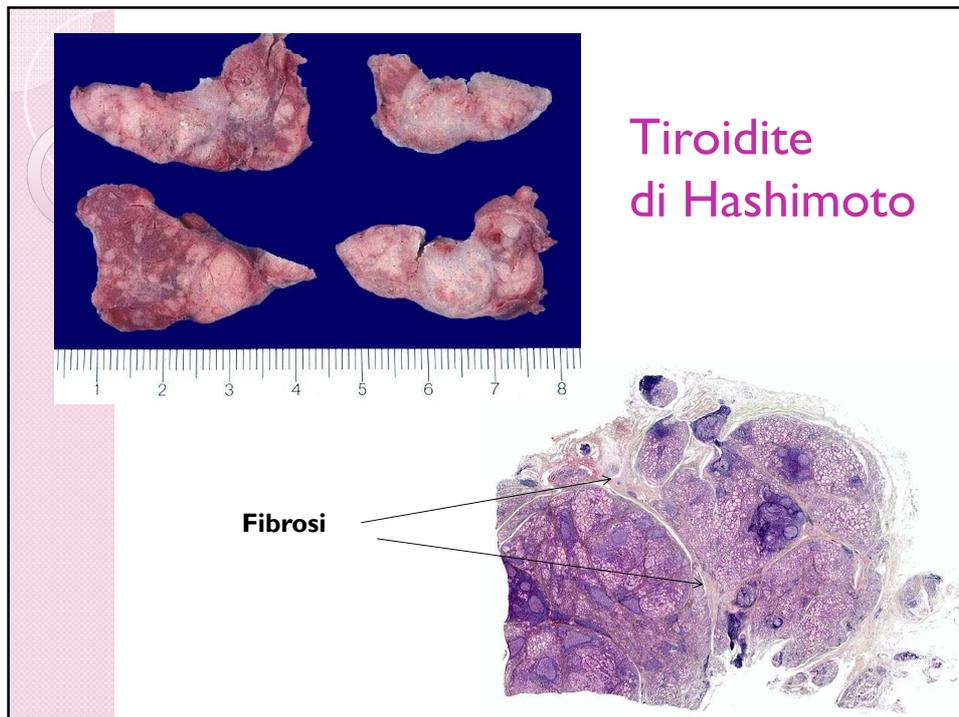
Tiroiditi croniche

- 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 autoimmunitaria anticorpale e cellulo-mediata contro i tireociti con distruzione lenta e progressiva della ghiandola e sostituzione fibrosa

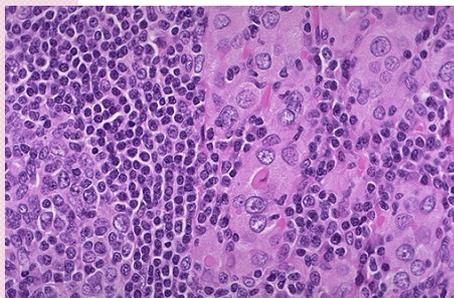




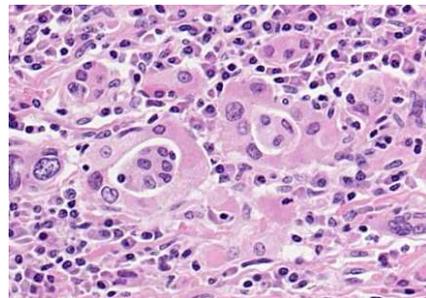
Tiroidite di Hashimoto

La malattia ha tre varianti:

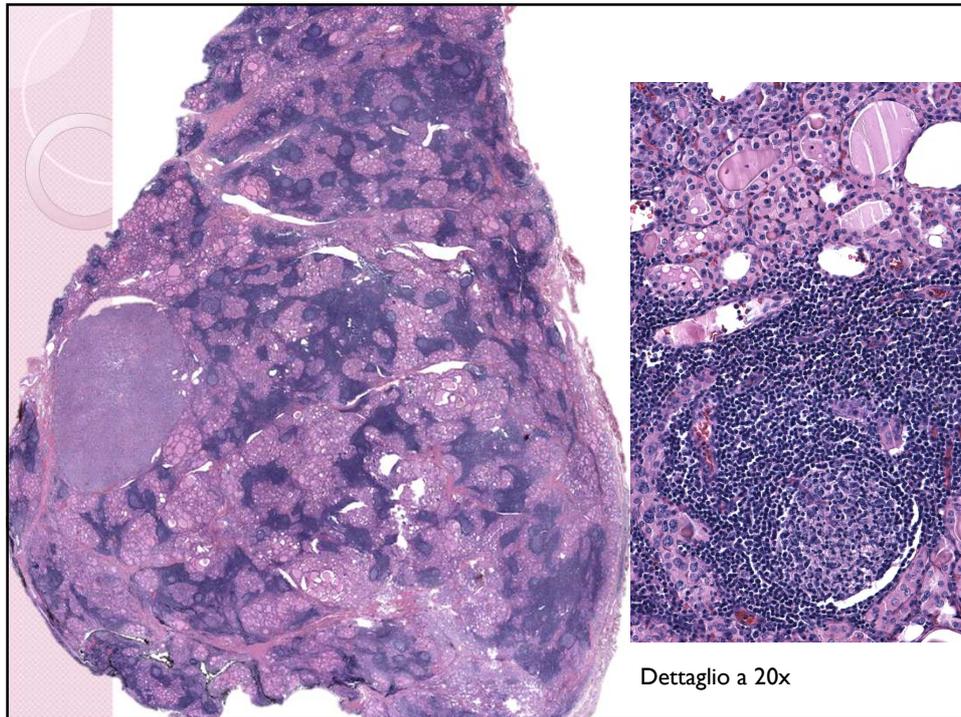
1. **Tiroidite linfocitaria diffusa** tipica dell'infanzia con scarsa distruzione del parenchima tiroideo
2. **Variante gozzigena** con ingrandimento diffuso della ghiandola, capsula intatta. Microscopicamente: parenchima tiroideo sostituito da linfociti, plasmacellule, immunoblasti e macrofagi, con 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.



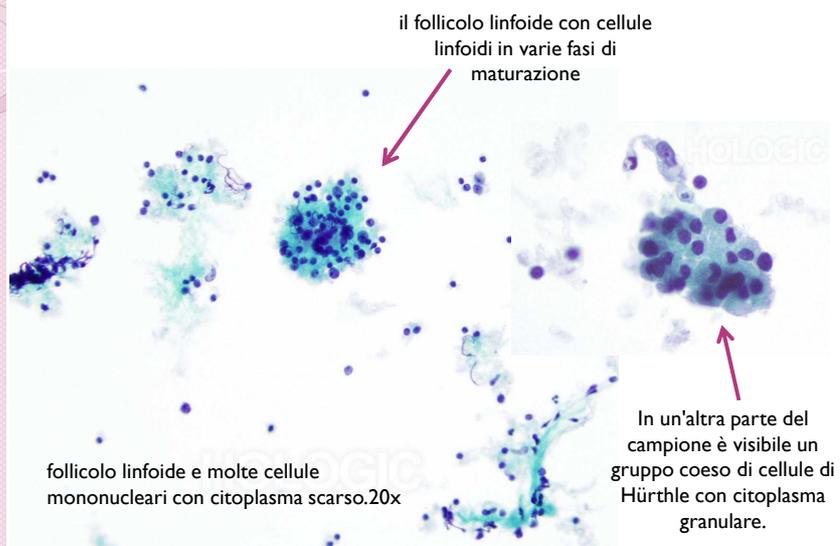
oncociti o cellule di Hurthle



Cellule giganti multinucleate



Tiroidite di Hashimoto: citologia



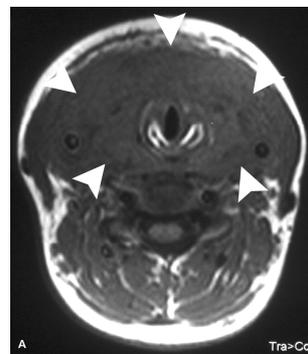
Secondo round tiroide

Mercoledì 22 marzo 2017

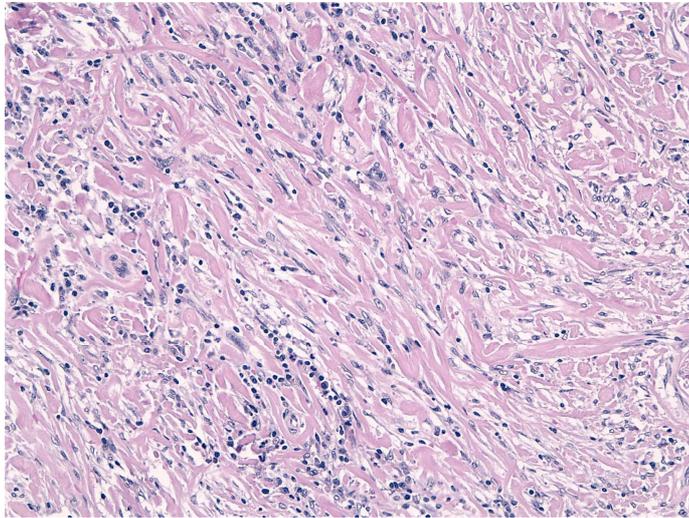
Tiroidite di Riedel

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



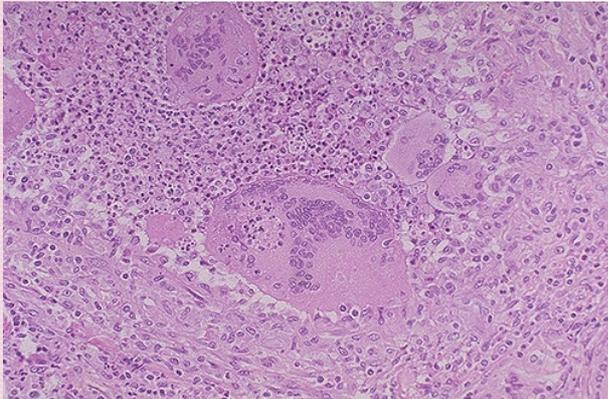
Perdita dell'architettura lobulare, il parenchima viene sostituito da tessuto connettivo denso, all'interno del quale si riconoscono occasionalmente dei follicoli tiroidei atrofici e focolai infiammatori perivascolari. Un aspetto caratteristico della lesione è il limite netto tra parenchima sano e parenchima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

Tiroidite subacuta granulomatosa di De Quervain

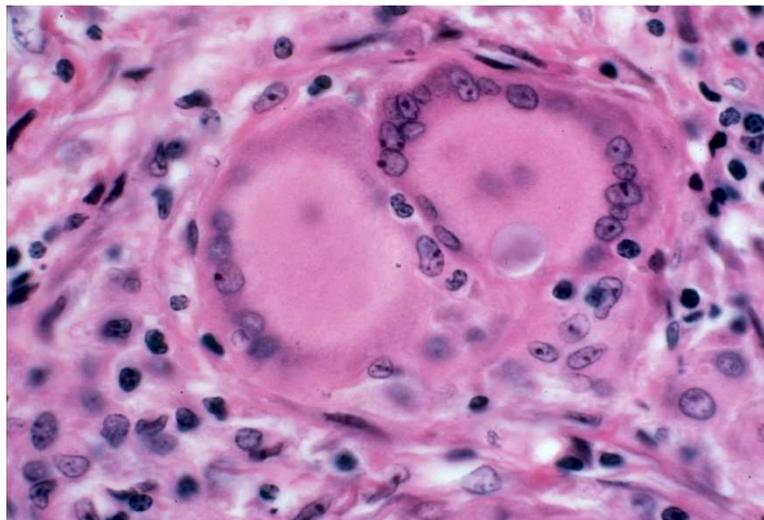
- Patologia infiammatoria di probabile origine **virale** (spesso in anamnesi pregressa infezione delle vie aeree superiori)
- La reazione immunitaria indotta dal virus non si automantiene e il processo si estingue in alcune settimane

Tiroidite subacuta granulomatosa di De Quervain

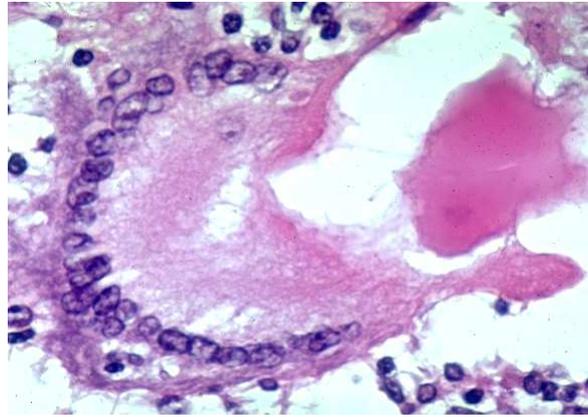
- Ipertiroidismo seguito da fase di ipotiroidismo e in fine ritorno alla funzione normale (6-8 settimane dopo)
- Nell'1% dei casi permane ipotiroidismo



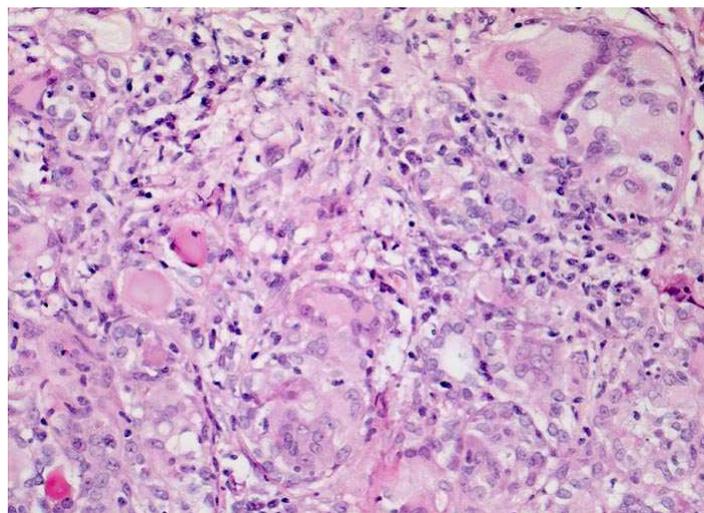
Istologicamente: presenza di infiltrato infiammatorio (neutrofili, microascessi, linfociti, macrofagi) e **cellule giganti multinucleate**. Tardivamente fibrosi riparativa.



Le cellule di Langhans possono raggiungere dimensioni ragguardevoli: 40-50 μm di diametro e contenere anche 50 piccoli nuclei disposti nella periferia della cellula a formare un cerchio completo oppure, piú frequentemente, un semicerchio a ferro di cavallo.



Tiroidite subacuta granulomatosa di De Quervain



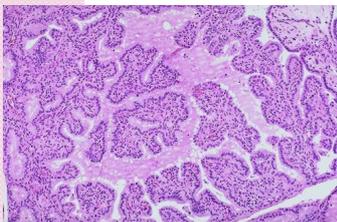
Patologia nodulare della tiroide

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



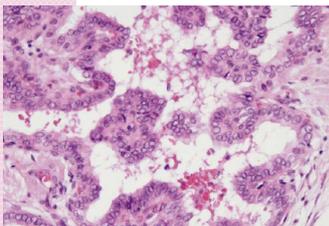
Perché è importante la definizione del nodulo tiroideo?

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



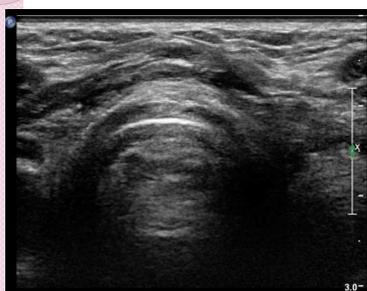
Il 5% delle nodulazioni tiroidee è di natura **MALIGNA**

Diagnostica dei noduli tiroidei

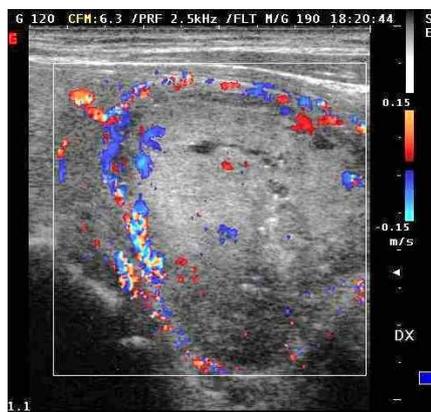
1. Ecografia
2. Scintigrafia
3. Esame citologico

Ecografia

- Individuazione e caratterizzazione dei noduli



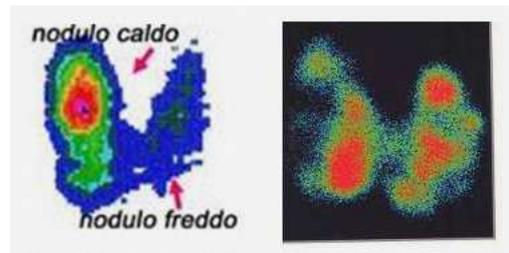
Con la tecnica **color-doppler** è possibile ottenere informazioni sulla vascolarizzazione (e quindi l'attività) dei noduli



Scintigrafia

con somministrazione di iodio 131 I

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



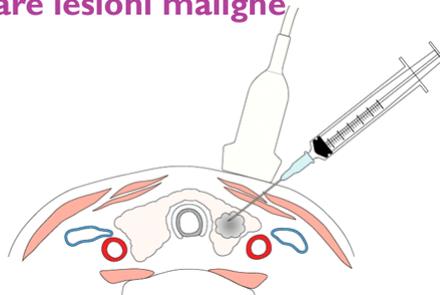
- Noduli "**caldi**", cioè iperfunzionanti, sono più probabilmente di **natura benigna**
- I carcinomi sono molto più spesso ipo-captanti, quindi formano noduli "**freddi**"

Citologia agoaspirativa

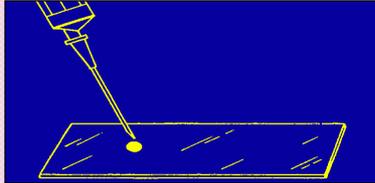
La FNA (Fine Needle Aspiration) sembra essere la metodica diagnostica più efficace per far fronte a questo problema.

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

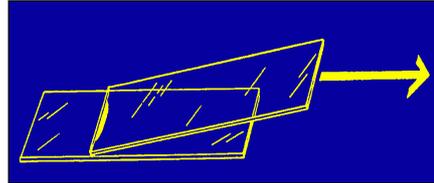
Agrawal S., Diagnostic accuracy and role of needle aspiration cytology in management of thyroid nodules; J Surg Oncol 1995; 58: 168-72



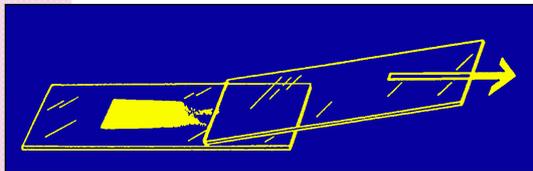
Striscio



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 né ha limitato l'uso.

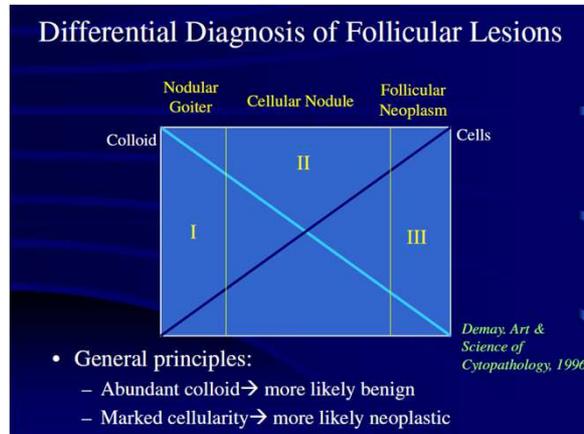
Tir 4: Sospetto di malignità

- 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.

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

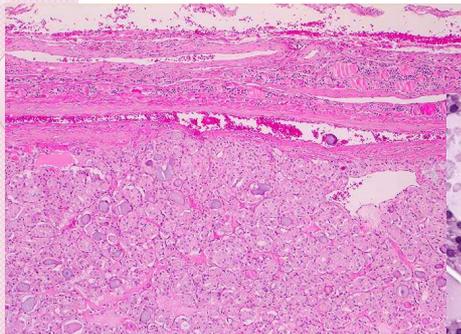
- **Benigne**
 - Adenomi follicolari
- **Maligne**
 - Carcinoma papillare (60-80%)
 - Carcinoma follicolare (15-25%)
 - Carcinoma anaplastico (1-10%)
 - Carcinoma midollare (5-10%)

Adenoma follicolare

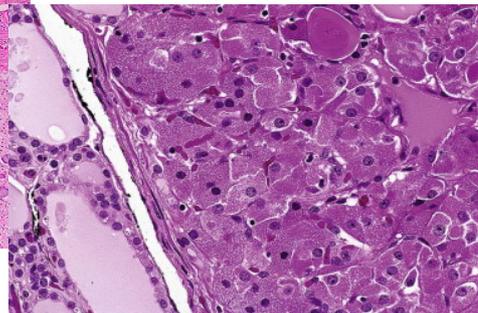
- Tumore epiteliale benigno, ben capsulato, con differenziazione follicolare.
- Nodulo **ben circoscritto** composto da tireociti normali o poco atipici formanti follicoli di varie forme e dimensioni
- Capsula spessa e completa, ha colore giallo marrone e comprime il parenchima circostante.
- Può essere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



Adenoma follicolare



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



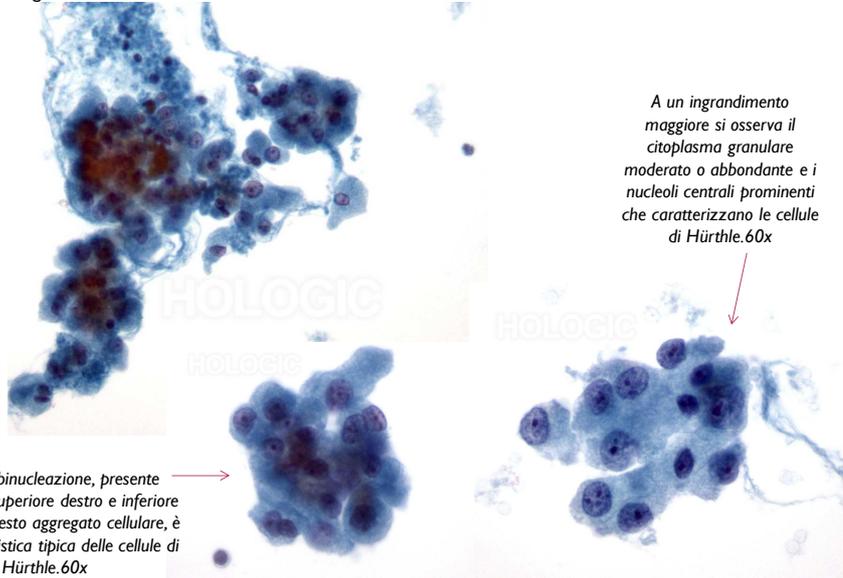
Gli **adenomi a cellule di Hurtle** sono rari, con cellule eosinofile. Questo tipo di adenoma è da ritenere come potenzialmente maligno.

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

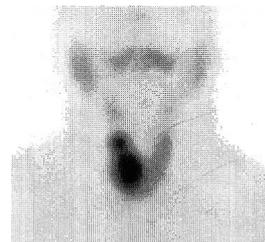


Adenoma di Plummer

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

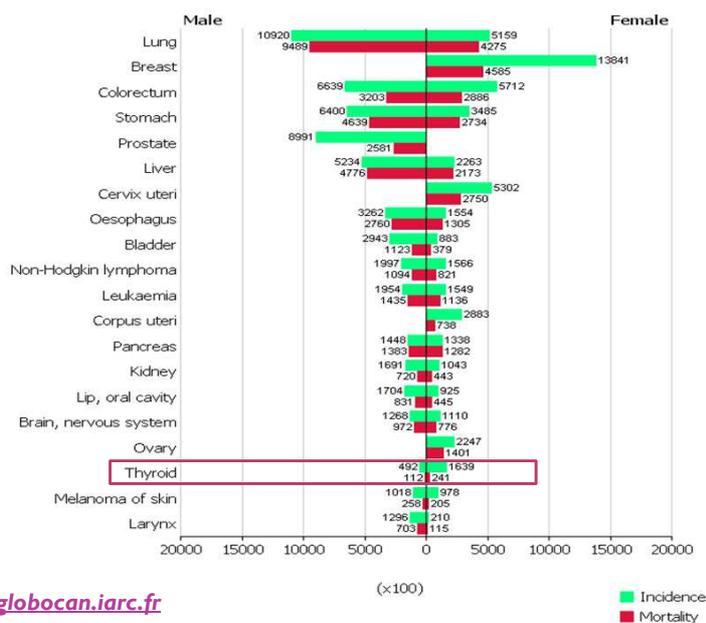
Epidemiologia

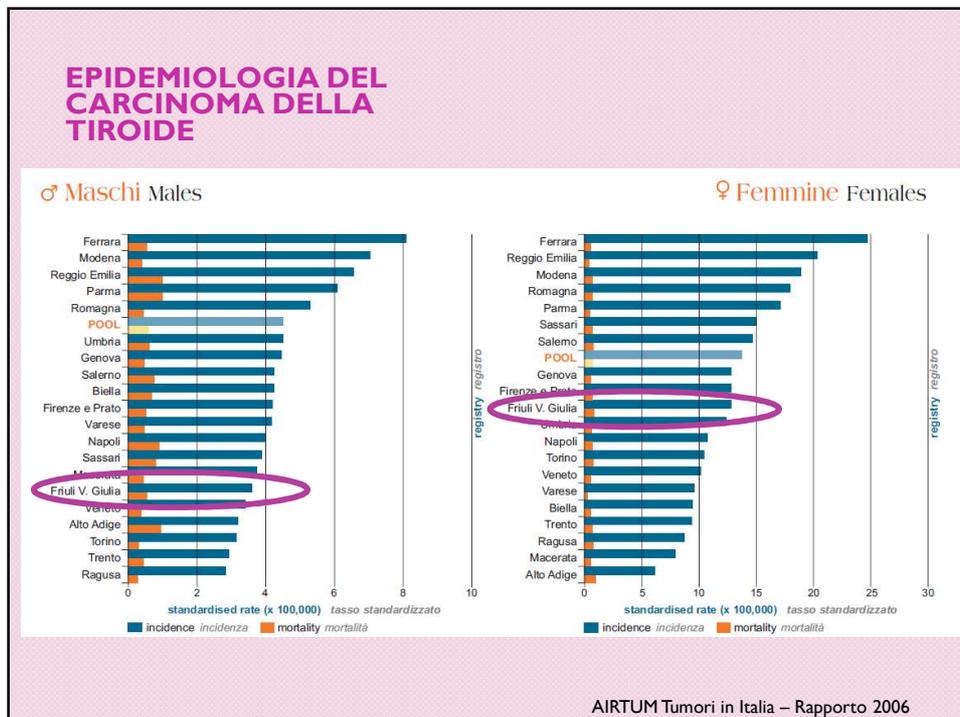
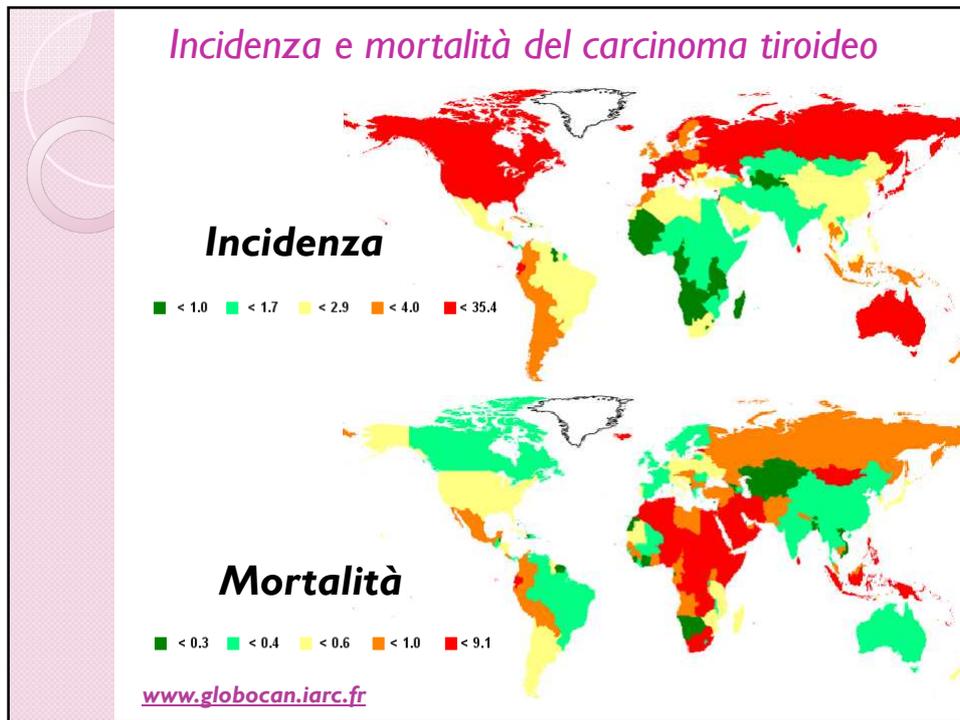
- Incidenza (su 100.000 persone)
 - 4.1
 - 12.5
- Rappresenta solo l'1-2% di tutti i tumori nel mondo (ma è in aumento!)

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

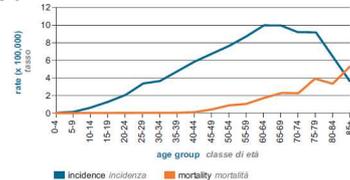
Incidenza e mortalità dei tumori nel mondo



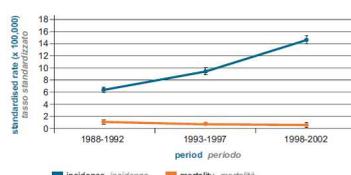
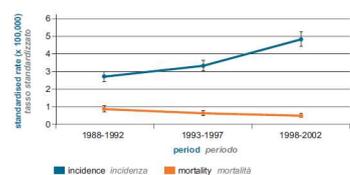
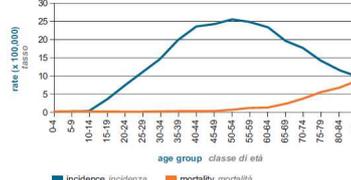


Epidemiologia del carcinoma della tiroide

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.

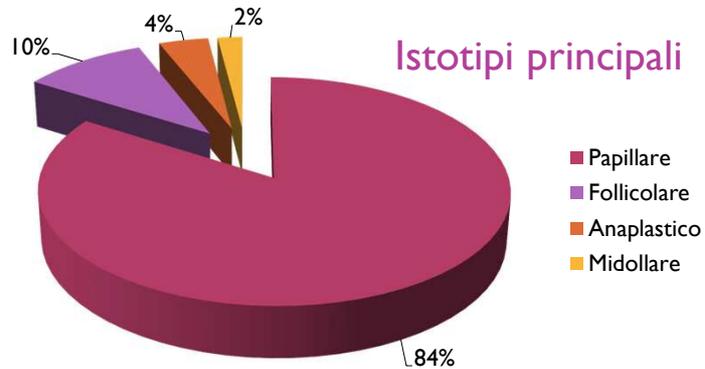
Registro tumori FVG – aggiornamento 2007

Carcinoma della tiroide

Fattori di rischio

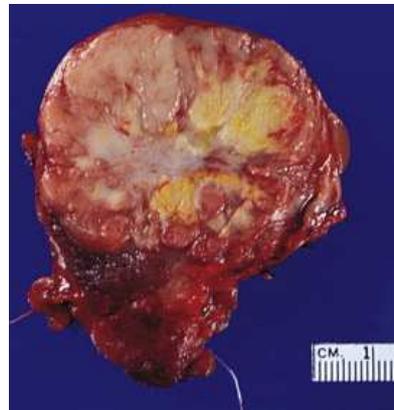
- **Carenza iodica** (gozzo multinodulare)
- **Radiazioni ionizzanti** (specie in età pediatrica
→ *trattamento di patologie timiche, tonsillari, linfoma di Hodgkin*)
- **Familiarità**
- **Patologie autoimmuni** (tiroidite di Hashimoto)
- **Progresso adenoma** (anche se la degenerazione maligna di un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

Carcinoma della tiroide nella provincia di Trieste

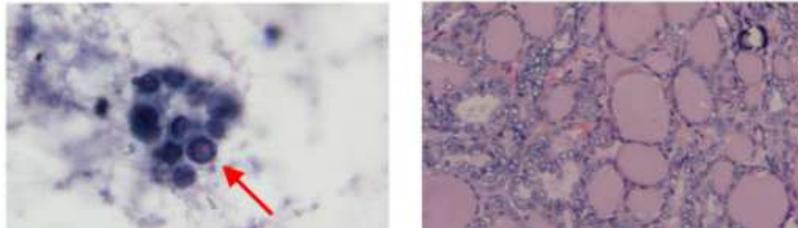


Carcinoma papillare

- 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

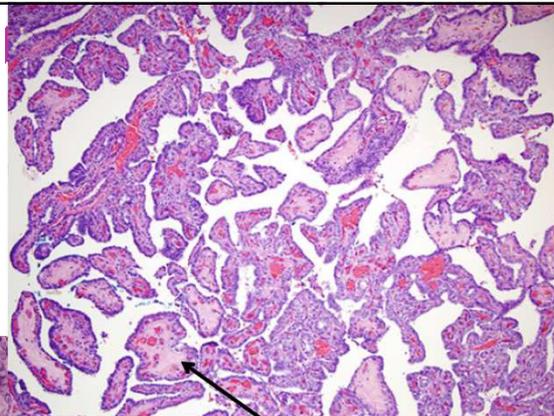
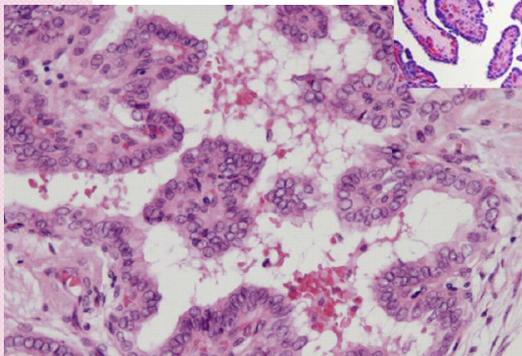


La diagnosi istologica si basa sul riconoscimento delle strutture papillari e delle alterazioni nucleari caratteristiche.



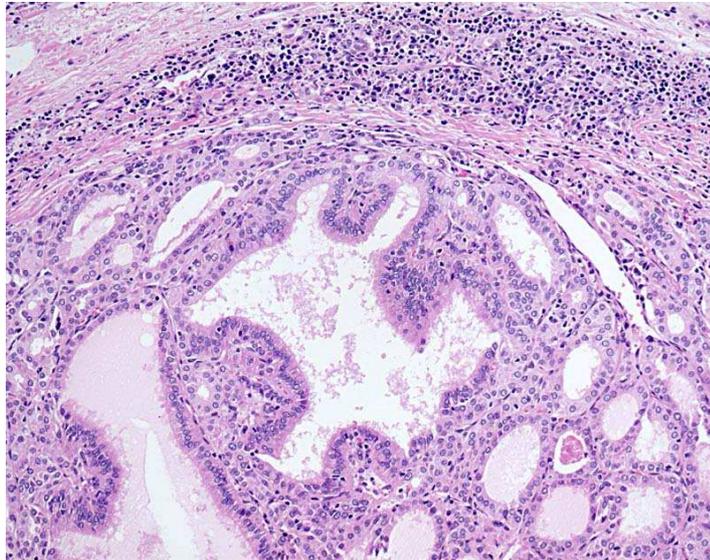
Carcinoma papillare Aspetti istologici

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



Asse stromale (rosa!) con strutture vascolari (si vedono le emazie in rosso!)

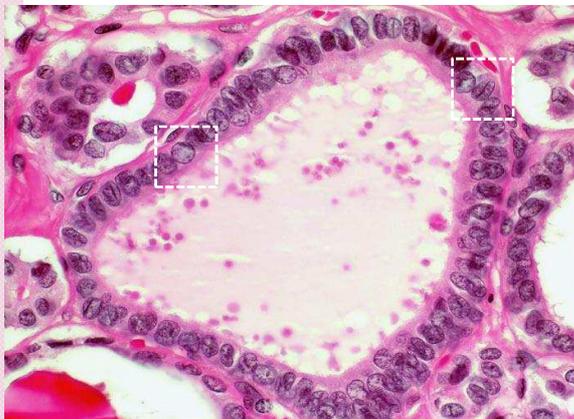
Confronto con pseudopapille della malattia di Basedow
Le alterazioni nucleari non sono presenti, inoltre si tratta di pseudopapille
(manca l'asse fibrovascolare).



Carcinoma papillare

Caratteristiche nucleari

- Nuclei grandi, sovrapposti, con contorno irregolare ed angolato, con cromatina chiara finemente dispersa, otticamente vuoti, a “occhi dell’orfanelle 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



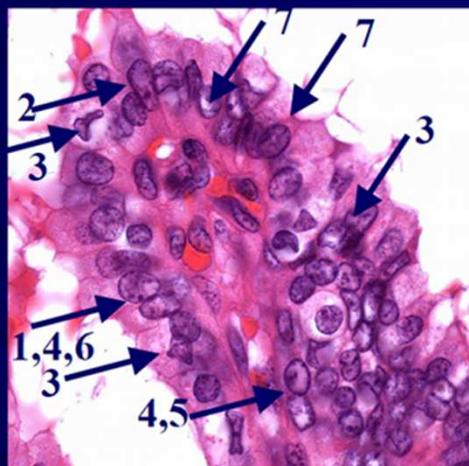
Aspetto smerigliato con membrana nucleare spessa

Little Orphan Annie

Dopo anni di citazioni ...merita una slide tutta sua!

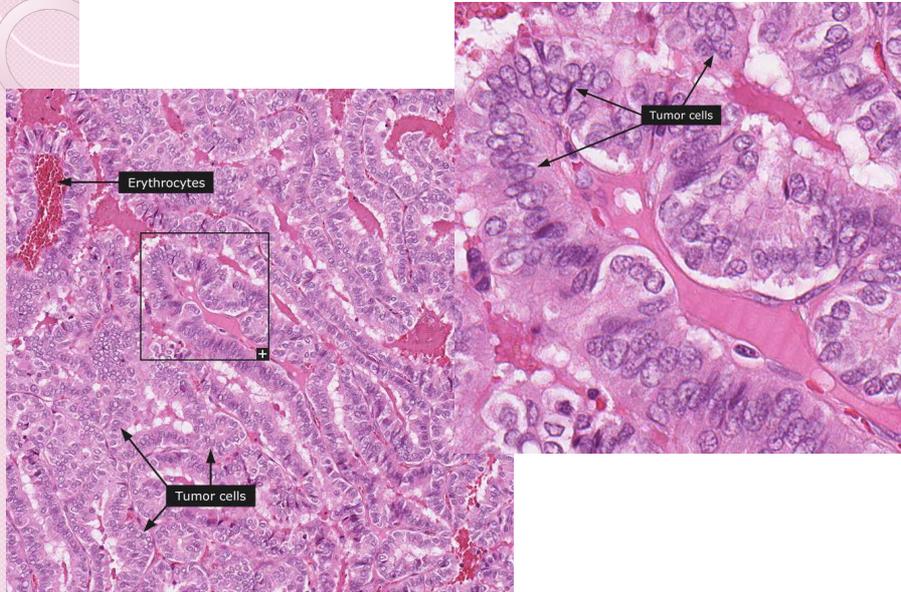


1. Crowded overlapping nuclei
2. Enlarged, elongated nuclei
3. Irregular nuclear membrane
4. Pale vacuolated nucleoplasm
5. Peripheral margination of chromatin
6. Multiple micronucleoli
7. Nuclear grooves
8. (Nuclear pseudoinclusions)

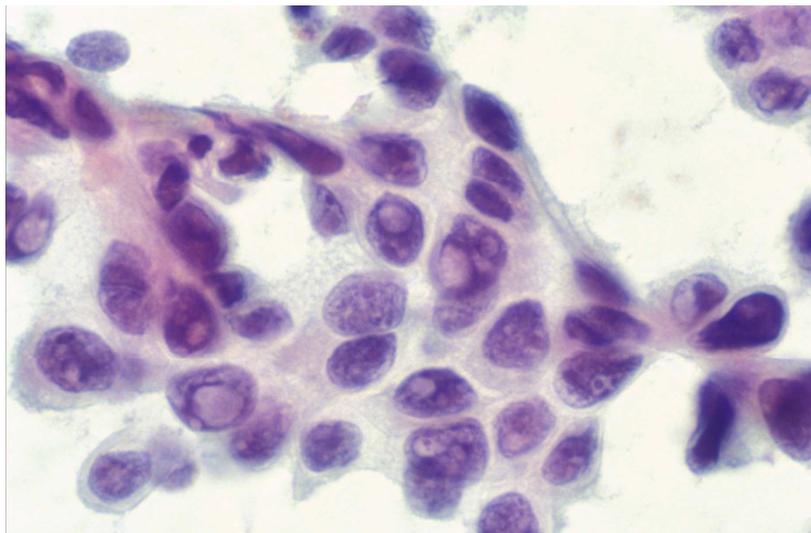


Carcinoma papillare

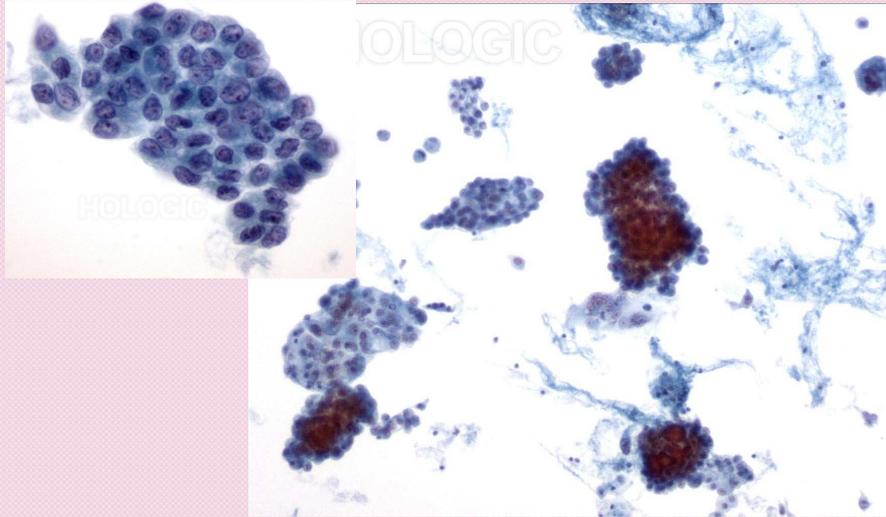
Caratteristiche architettoniche



... caratteristiche riconoscibili già in citologia



Nuclei angolati, aspetto smerigliato e inclusioni nucleari.



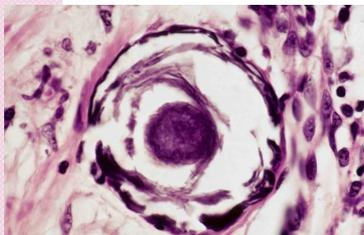
Carcinoma papillare.

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 incisive 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 :

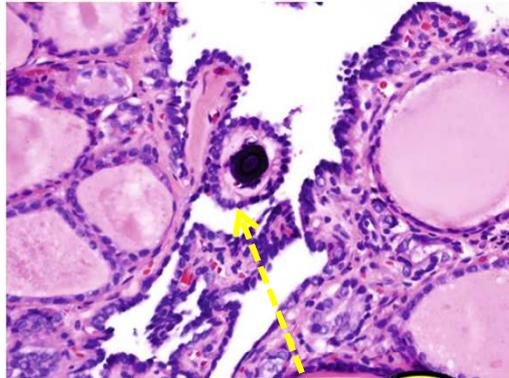
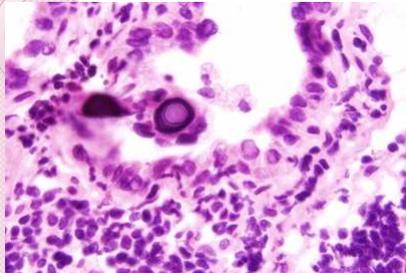


Corpi psammomatosi: calcificazioni distrofiche concentriche disposte sulle papille necrotiche. Si osservano nel 50% dei tumori e vengono considerate come aspetti patognomonici.

- 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

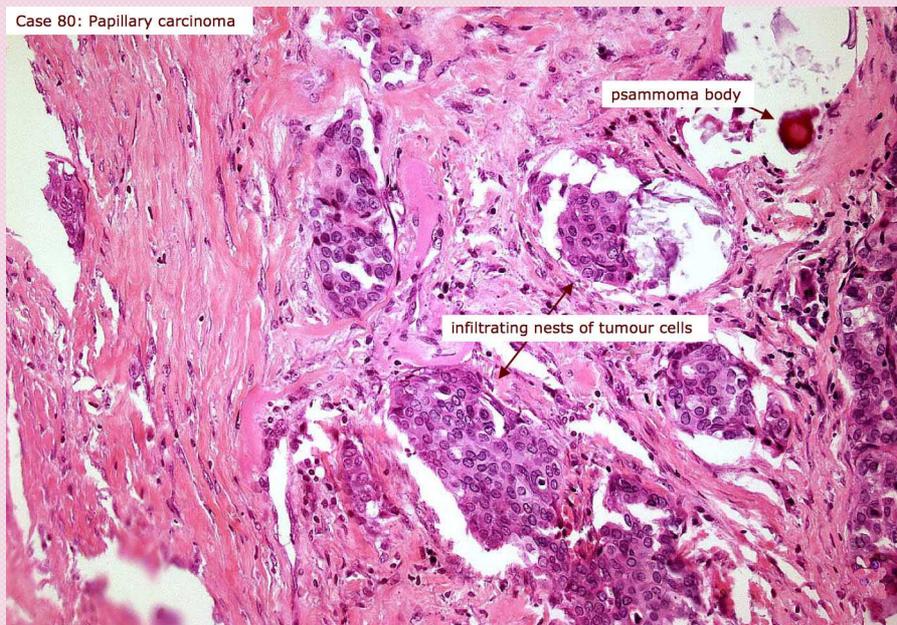
Aspetti istologici: Psammomi



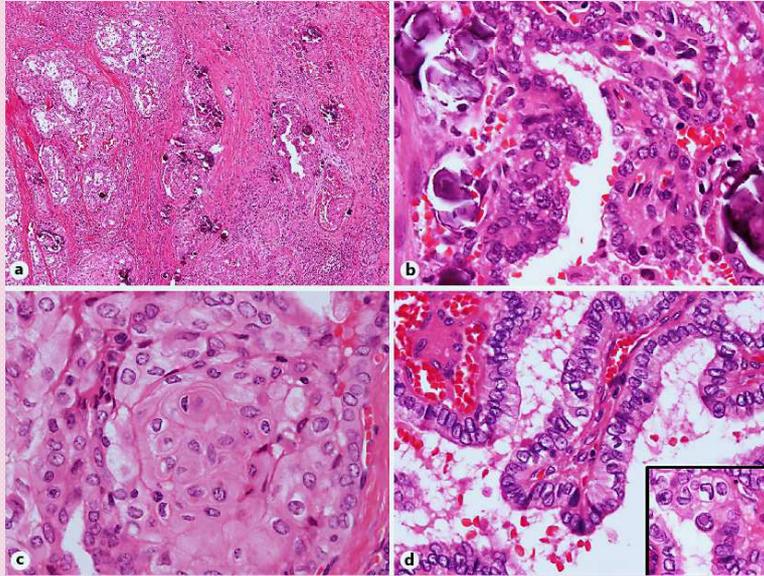
I **corpi psammomatosi** sono calcificazioni concentriche che si formano come risultato della desquamazione di cellule apoptotiche che sono andate incontro ad un processo di calcificazione. Rappresentano dei reperti che si ritrovano all'interno della struttura di alcuni tumori: carcinoma papillare della tiroide, tumori dell'ovaio, meningiomi e adenocarcinomi sierosi dell'endometrio.



Case 80: Papillary carcinoma



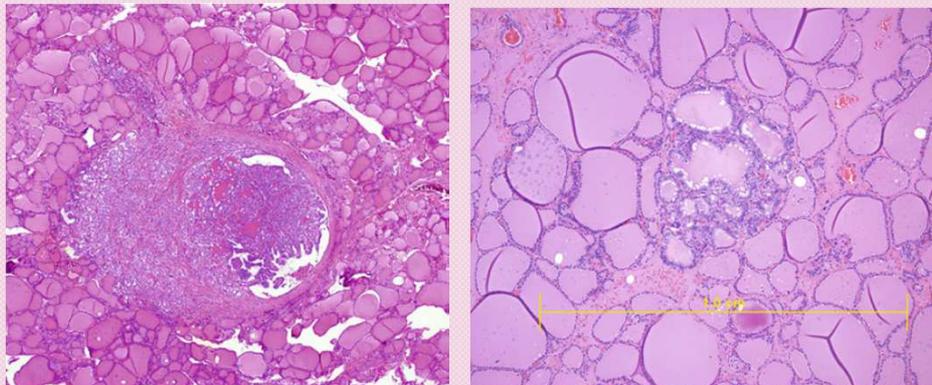
CARCINOMA PAPILLARE



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 MICROPAPILLARE

- Il carcinoma micropapillare non è una variante specifica (storicamente descritto anche come microtumore papillare, occulto, latente o piccolo carcinoma papillare), ma un **riscontro occasionale di carcinoma papillare di dimensioni uguali o inferiori al cm**. Nonostante il comportamento apparentemente indolente di questo tipo di lesione, e il comune riscontro incidentale –clinico, ecografico o in tiroidi asportate per altre ragioni- è raccomandato riportarne la presenza.

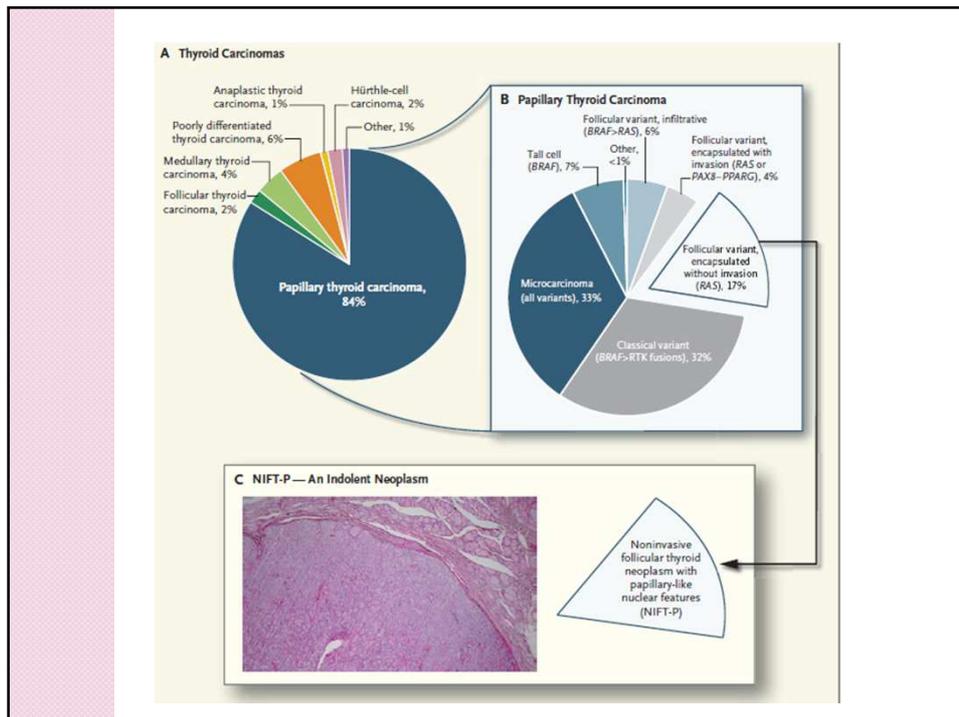


29 marzo 2017

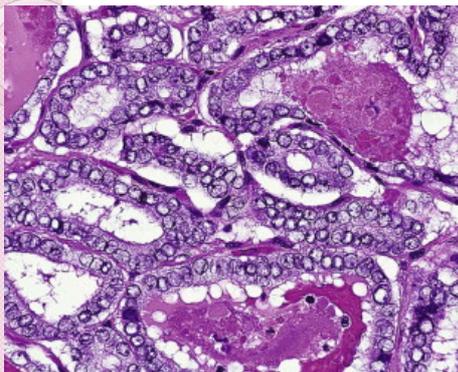
... ancora TIROIDE

CARCINOMA PAPILLARE

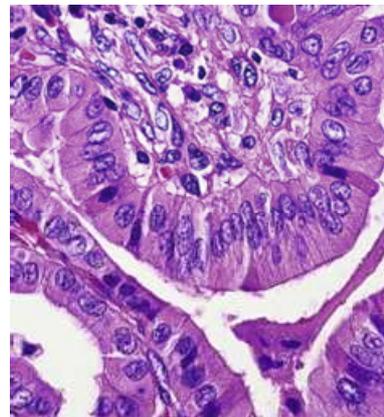
- Il carcinoma papillare costituisce l'istotipo più frequente e comprende numerose varianti che dovrebbero essere riconosciute e distinte, sebbene solo alcune possano essere considerate clinicamente e biologicamente rilevanti.
 - Classica (tipo più comune);
 - Variante follicolare, incapsulata/ben demarcata e Variante follicolare infiltrante (è importante la distinzione tra le due forme perchè la forma capsulata assume un comportamento simile al carcinoma follicolare se mostra invasione della capsula, mentre la forma infiltrante ha tendenza alla diffusione per via linfatica come il carcinoma papillare classico);
 - Variante a cellule alte (tipo più aggressivo, che presenta più spesso mutazione BRAF);
 - Variante cribriforme-morulare (tipo biologicamente distinto con mutazione a carico del gene APCo della B-caderina, che presenta associazione con la sindrome poliposica familiare del colon)
 - Variante sclerosante diffusa (una forma localmente aggressiva con un alto tasso di metastatizzazione linfonodale e recidiva locale, che richiede un trattamento chirurgico esteso alla dissezione linfonodale)



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.

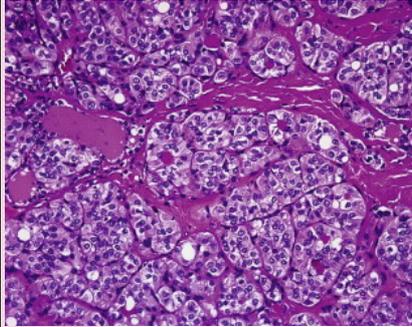


Variante a cellule alte:

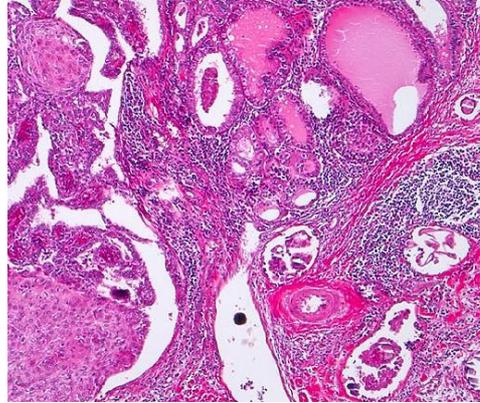
strutture papillari rivestite da cellule con abbondante citoplasma simil-oncocitario, di dimensioni doppie in altezza rispetto alle cellule neoplastiche del carcinoma papillare variante classica, senza le caratteristiche nucleari tipiche. Insorge in pazienti in età più avanzata ed ha comportamento biologico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

Carcinoma papillare

Varianti

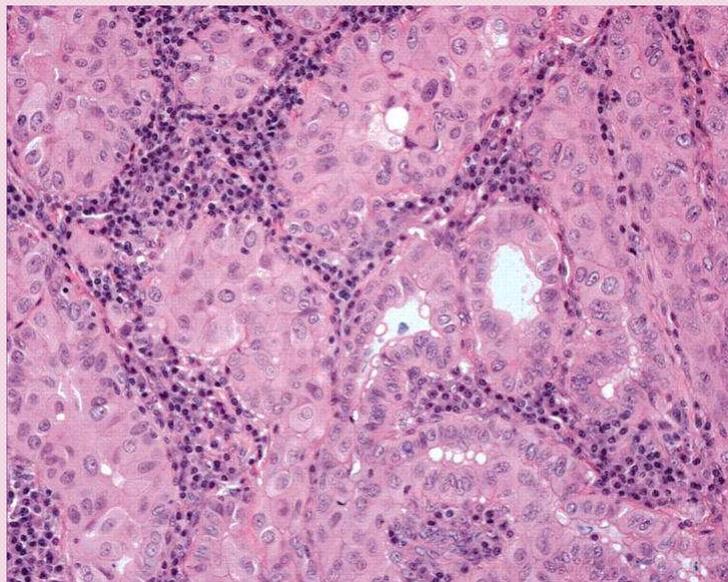


Variante follicolare solida: più frequente nei bambini, costituito da nidi solidi di forma rotonda, mantiene le caratteristiche nucleari tipiche del carcinoma papillare.



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.

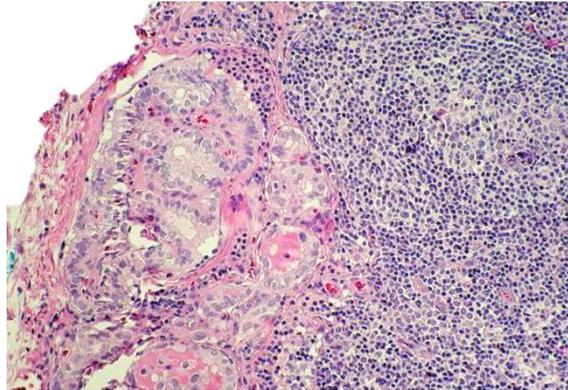


Carcinoma papillare

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%).

Il carcinoma papillare della tiroide ha tendenza a diffondere per via linfatica. Negli spazi linfatici si possono riscontrare gruppi di cellule neoplastiche oppure corpi psammomatosi in assenza di elementi epiteliali: anche questi ultimi sono da considerarsi indice di invasione linfatica.



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

TNM 8° edizione

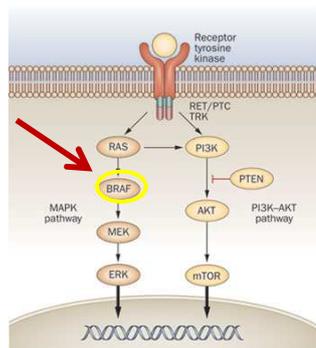
Età superiore ai 55 anni

- 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.

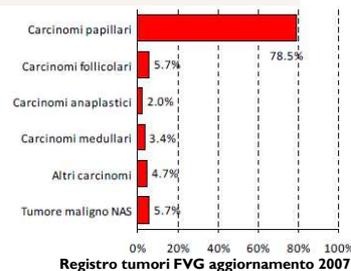
Table 1 | Types of thyroid cancer and their mutational profiles

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 AX8/PPARγ 30-35 PIK3CA <10 PTEN <10	RAS 20-40 TP53 20-30 BRAF 10-20 CTNMB1* 10-20 PIK3CA 5-10 AKT1 5-10	TP53 50-80 CTNMB1* 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



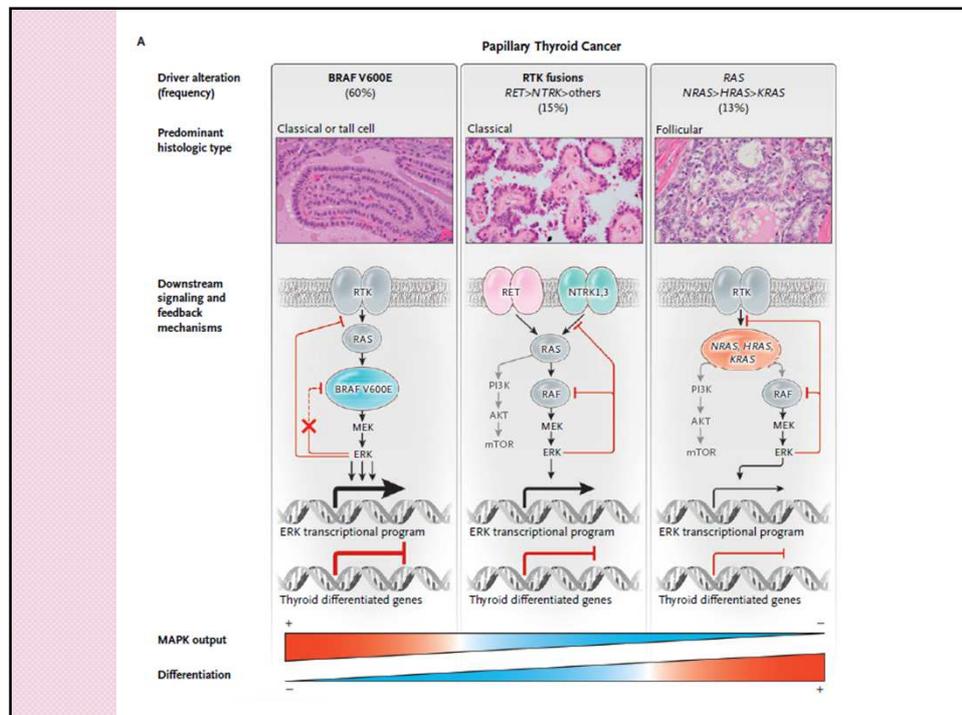
REVIEW ARTICLE

Dan L. Longo, M.D., *Editor*

Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer

James A. Fagin, M.D., and Samuel A. Wells, Jr., M.D.

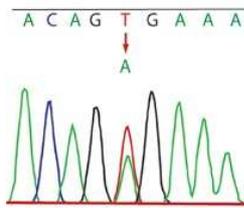
Lo trovate in moodle!



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.

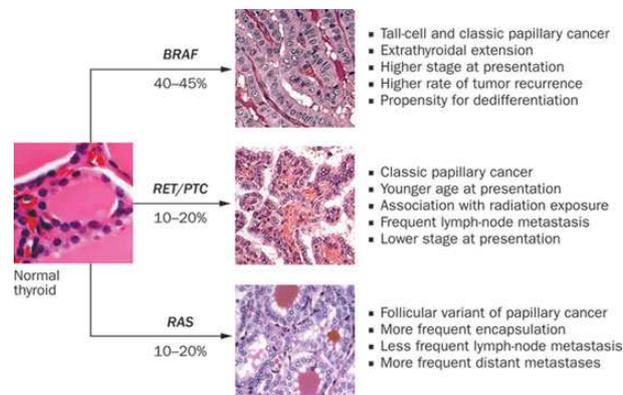


Il gene **BRAF** codifica per un enzima che ha la funzione di mediare il pathway della crescita cellulare e della trasformazione maligna. La più comune mutazione del gene BRAF è la **mutazione V600E** che consiste in una sostituzione di una Timina con una Adenina al nucleotide 1796 e conseguentemente 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)

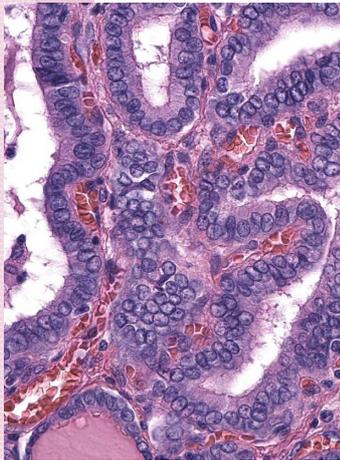
La presenza di mutazione **BRAF-V600E** è indicativa di carcinoma papillare con un VPP del 99,3%.



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.

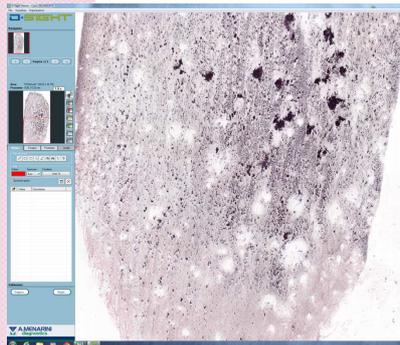


Infatti, numerosi studi associano la presenza di mutazioni in BRAF con:

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

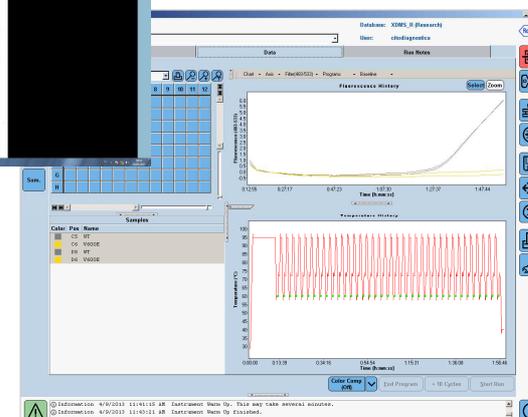
Adeniran et al. 2006; Lee et al. 2007; Lupi et al. 2007; Namba et al. 2003; Nikiforova et al. 2003; Puxeddu et al. 2008; Wang et al. 2008; Xing et al. 2007; Xing et al. 2005

Processazione del materiale per la ricerca di BRAF

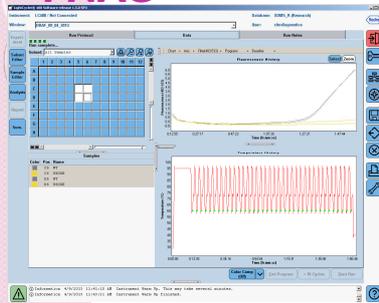


Dallo stesso vetrino su cui è stata posta la diagnosi e la categoria diagnostica si ricava il materiale citologico per poter indagare la presenza o meno di mutazione BRAFV600E.

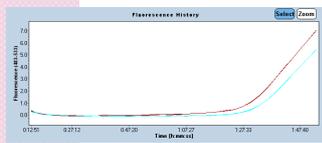
L'analisi molecolare preoperatoria su FNAB, atta ad individuare la presenza di mutazioni in BRAF, rappresenta un utile parametro per la stratificazione dei pazienti, al fine di definire il tipo di chirurgia più adeguato ed il corretto trattamento del tumore.



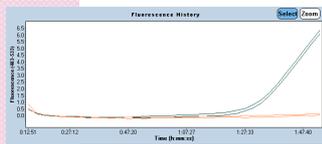
Analisi molecolari applicate alla diagnosi su FNAC



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.



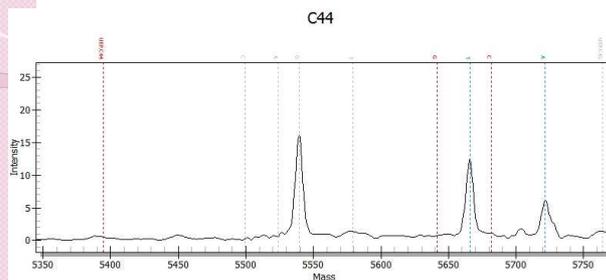
Mutato



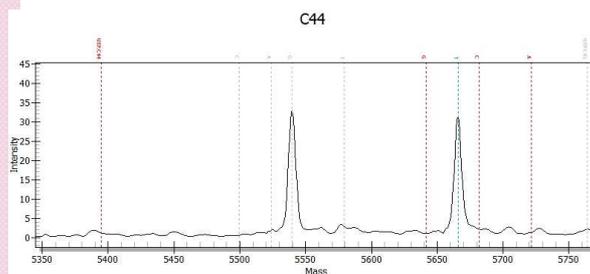
NON mutato



Mutazione B-raf



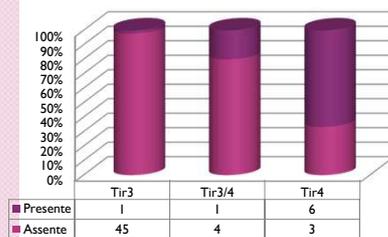
mutato



Non mutato

Analisi molecolari BRAFV600E Casistica triestina 2013

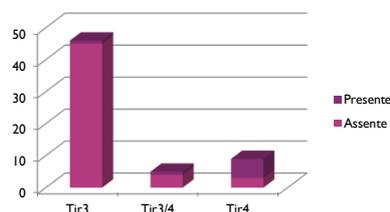
Percentuale lesioni mutate
V600E
(in rosso)
Casistica 2013



- 60 pazienti hanno eseguito l'indagine molecolare
- Il 13% dei casi erano mutati



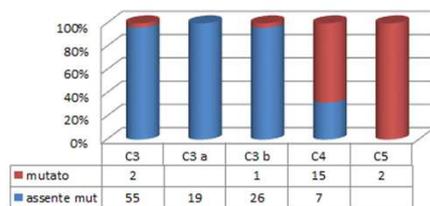
Lesioni con indagine
molecolare per mutazione
BRAFV600E
Casistica 2013



Analisi molecolari BRAFV600E Casistica triestina 2015-2016 (sino 31 maggio)

Conteggio di Braf

Percentuale di lesioni mutate nel
periodo 2015-2016 (fino 31 maggio)

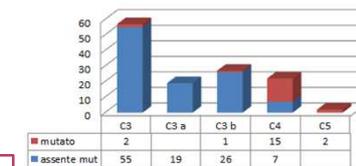


cat diagnostica

- 127 pazienti hanno eseguito l'indagine molecolare
- Il 16% dei casi erano mutati (20 pazienti)

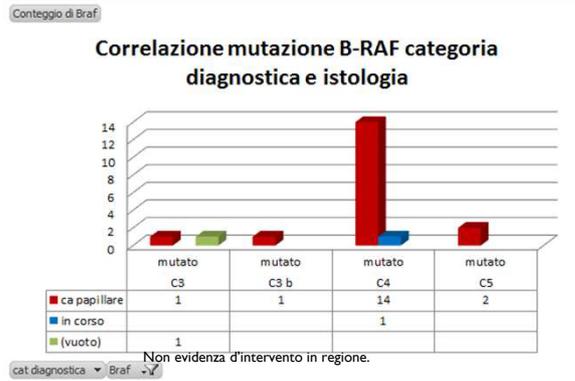


Mutazioni B-raf nel periodo 2015-
2016 (fino 31 maggio)



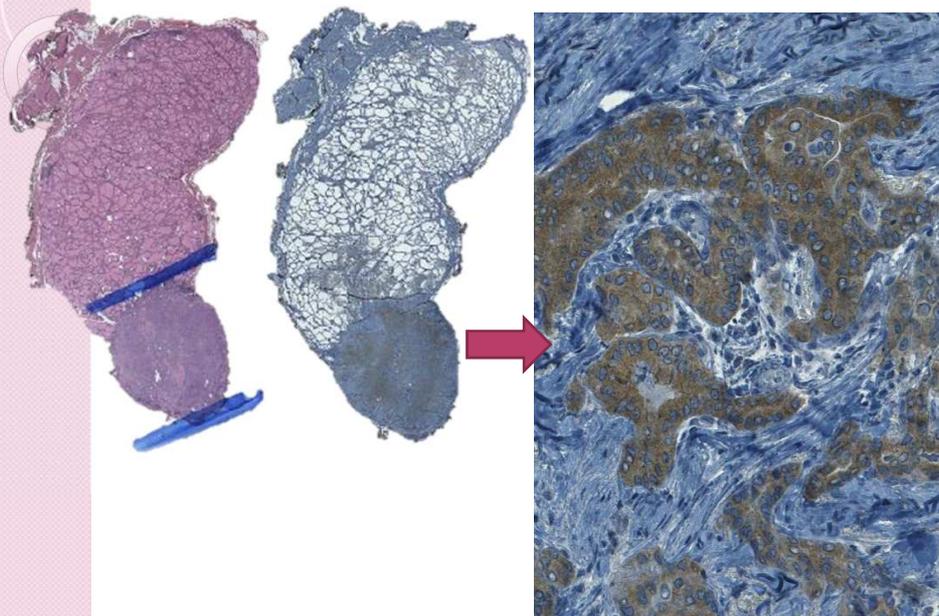
cat diagnostica

Analisi molecolari BRAFV600E Casistica triestina 2015-2016 (sino 31 maggio)



**Quando un nodulo è mutato, tale lesione è
sempre maligna!**

Colorazione B-RAF



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

elleboro

follicolo
fol li co lo/
sostantivo maschile

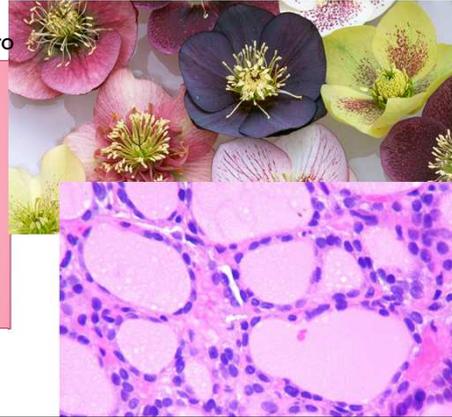
1.

In botanica, frutto secco, monocarpico, con più semi, deiscente, che anche a maturità presenta l'aspetto dell'unica foglia carpellare ripiegata che lo costituisce (per es. il frutto dell'elleboro e dell'aconito).

2.

In anatomia, piccola cavità a forma di sacco, di grandezza per lo più microscopica.

... tanto per dire che la classificazione delle varietà dell'elleboro è peggio...



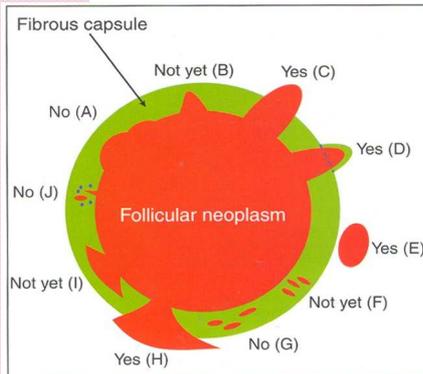
Carcinoma follicolare

La diagnosi e la distinzione dall'adenoma follicolare dipende in primis dal riscontro di invasione vascolare e/o della capsula tumorale.

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

Criteri di valutazione per l' invasione della capsula

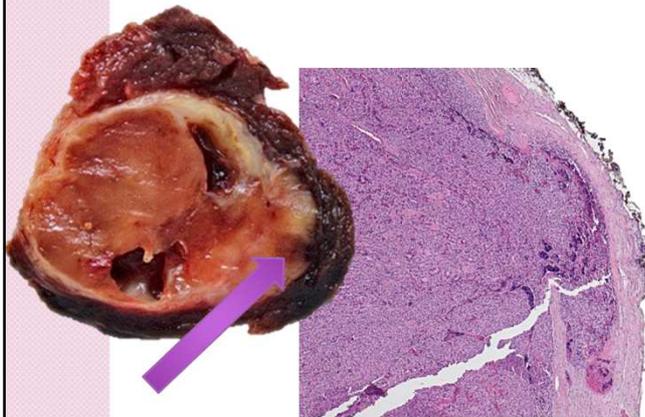
Manca una concezione univoca di invasione capsulare: alcuni autori definiscono tale solo una completa interruzione della capsula. Nell'immagine si vedono i vari aspetti istologici riscontrabili e definisce la presenza o assenza di invasione di capsula: mentre alcuni di questi sono accettati da tutti i patologi, altri (F,G,I) non sono pienamente condivisi. La presenza di esiti di precedenti biopsie deve essere tenuta in considerazione in quanto potrebbe rappresentare un fattore di confondimento nella valutazione dell'invasione di capsula.



A. la presenza di aree di concavità nel profilo interno della capsula non sono indice di IC. B. Papille neoplastiche nel contesto della capsula ma non a tutto spessore sono sospette, è necessario valutare altre sezioni più in profondità per escludere IC. C. Area neoplastica nel contesto della capsula e suo superamento è considerata IC. D. Proiezioni neoplastiche che si estendono oltre il contorno della capsula, pur rivestite da un sottile strato fibroso (probabilmente neoformato), sono considerate IC. E. Noduli neoplastici satelliti, situati all'esterno della capsula ma con morfologia cellulare e architetturale simili alla neoplasia principale, sono considerati IC. F. In presenza di isole neoplastiche nello spessore della capsula disposte perpendicolarmente sono necessarie ulteriori sezioni per escludere la IC. G. Isole neoplastiche disposte parallelamente alle fibre nel contesto della capsula non sono considerate IC. H. Protrusione neoplastica a fungo oltre la capsula è considerata IC. I. Protrusione neoplastica a fungo nello spessore ma non oltre i limiti della capsula può essere indice di IC ma richiede la valutazione di sezioni più profonde per attestarne o escluderne la presenza. J. Il riscontro di piccole isole neoplastiche nel contesto di un'area della capsula con segni di degenerazione e presenza di linfociti e siderofagi non rappresenta IC ma è l'esito di precedenti FNA.

Carcinoma follicolare minimamente invasivo

- I criteri di definizione di neoplasia follicolare minimamente invasiva sono in continua evoluzione. La classificazione WHO include in questa categoria lesioni capsulate con invasione della sola capsula e quelle con invasione -anche estesa- di vasi. E' comunque opportuno distinguere questi due aspetti della neoplasia in quanto dati riportati in letteratura dimostrano che le lesioni con angioinvasività sono più aggressive di quelle che mostrano la sola invasione capsulare.



Invasione a fungo della capsula



Criteri per la valutazione di angioinvasione

- L'invasione vascolare è un criterio diagnostico per il carcinoma follicolare e sembra correlarsi a out come negativi.

Nel determinare l'invasione vascolare,

- i vasi sanguigni valutati dovrebbero essere localizzati al di fuori del tumore, all'interno o al di fuori della capsula.
- Gli spazi coinvolti dovrebbero includere perciò vasi capsulari o extracapsulari.
- Occasionalmente potrebbe risultare difficile distinguere gli spazi capillari vascolari da quelli linfatici.
 - Morfologicamente gli spazi vascolari più piccoli avranno ancora globuli rossi all'interno.
 - Nei casi difficili, i marker selettivi per l'endotelio vascolare e linfatico, CD31 e podoplanina (D2-40) rispettivamente, possono essere di aiuto.

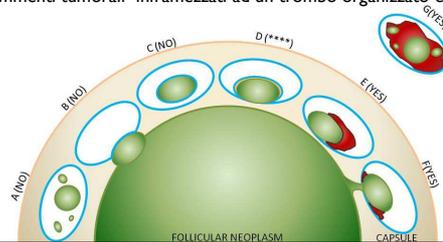
Criteri per la valutazione di angioinvasione

I concetti chiave dietro una angioinvasione significativa sono la **penetrazione attraverso la parete della capsula e una reazione ai depositi vascolari, ovvero la formazione di un trombo, che potrebbe evolvere da sottile e fibrinoso a grande e ben organizzato.**

A. Frammenti di tumore liberamente fluttuanti spesso sono il risultato di un artefatto. B. il bulging tumorale e l'intaccamento della parete del vaso non conta come IV. C. Tumore endotelizzato fluttuante in un vaso intracapsulare potrebbe risultare da sezioni tangenziali del bulging tumorale in un vaso ed è spesso localizzato ad un ramo o ad una biforcazione. Questi reperti possono tuttavia irrompere su livelli più profondi (almeno 3) ed escludere una IV (attraverso G).

D. Rappresenta uno scenario comune ma oggetto di dibattito. Questo deposito tumorale endotelizzato si giustappone alla parete del tumore. Tutto questo è simile in qualche modo a C e non ci sono trombi evidenti, tecnicamente ciò non rappresenterebbe una IV significativa. Una controargomentazione è quella secondo la quale l'apparente endotelizzazione rappresenti l'organizzazione di un trombo tumorale, è perciò ancora significativo.

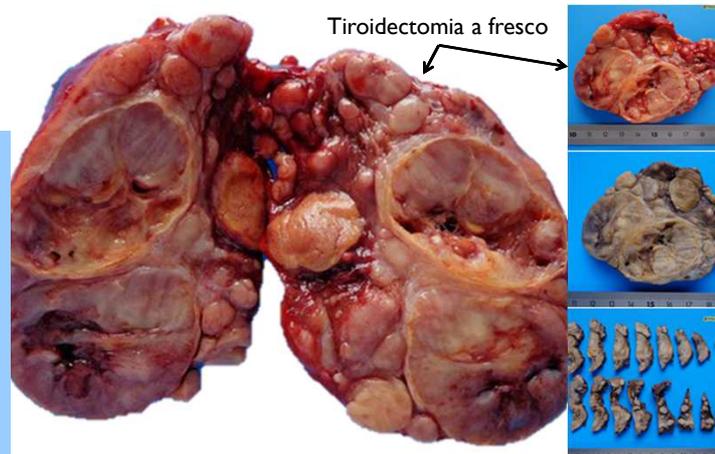
E. Attraverso G rappresenta inequivocabile IV. E. I tumore è giustapposto alla parete vasale ed è associato ad un trombo. F. Il tumore attraversando la parete dei vasi mostra la formazione di un trombo al suo collo. G. frammenti tumorali inframezzati ad un trombo organizzato e aderente alla parete vasale.



Carcinoma follicolare ampiamente invasivo

- La definizione di carcinoma follicolare estesamente invasivo si applica alle forme con perdita di capsula e diffusione macroscopica a livello della tiroide e dei tessuti molli extratiroidi; presentano multipli fronti di invasione e si estendono radialmente dalla formazione principale. Sono di solito forme aggressive con estensione extratiroidea ed estesa invasione vascolare

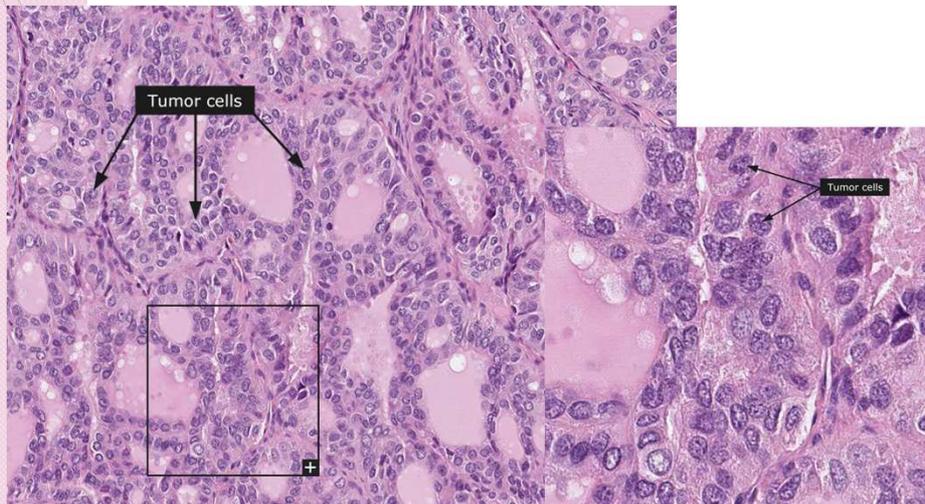
Alcune evidenze suggeriscono che il carcinoma minimamente invasivo sia una lesione precursore, dal momento che si presenta ad un tempo medio di 10 anni prima rispetto la forma ampiamente invasiva.



Carcinoma follicolare

Aspetti istologici

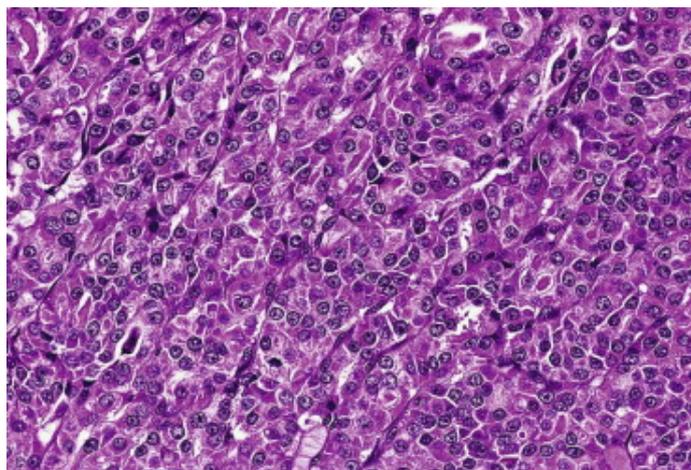
- Come l'adenoma, è composto da cellule uniformi che compongono piccoli **follicoli**, ricorda l'architettura normale della tiroide



Carcinoma follicolare

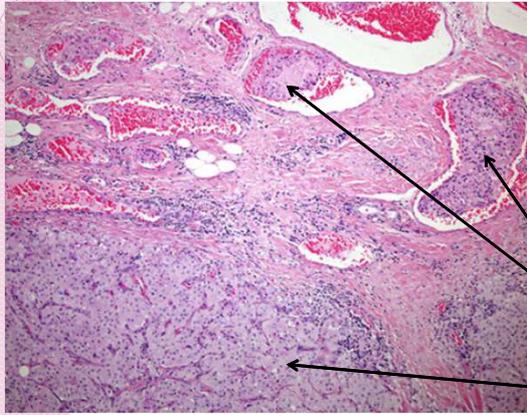
Aspetti istologici

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



Esistono poche varianti del follicolare riconosciute dalla classificazione WHO, la più comune è quella a cellule di Hürtle o oncocitaria, che in passato era considerato un istotipo distinto.

A differenza della forma follicolare comune, questo sottotipo è **radioiodio-resistente può metastatizzare per via linfatica.**

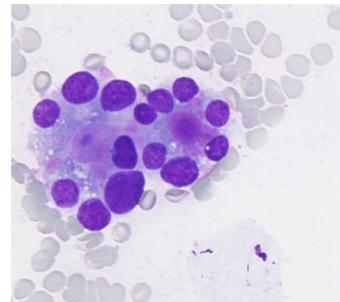
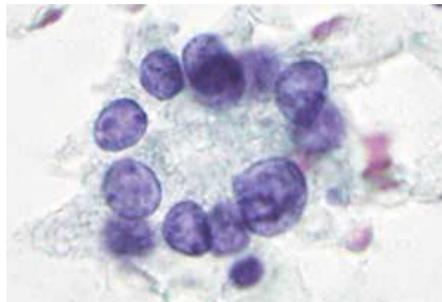
Emboli

Carcinoma di Hurtle

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.

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

Terapia e follow-up dei carcinomi differenziati

- Dopo l'intervento di **tiroidectomia**, vengono iniettate grandi dosi di **iodio radioattivo I31** (¹³¹I).

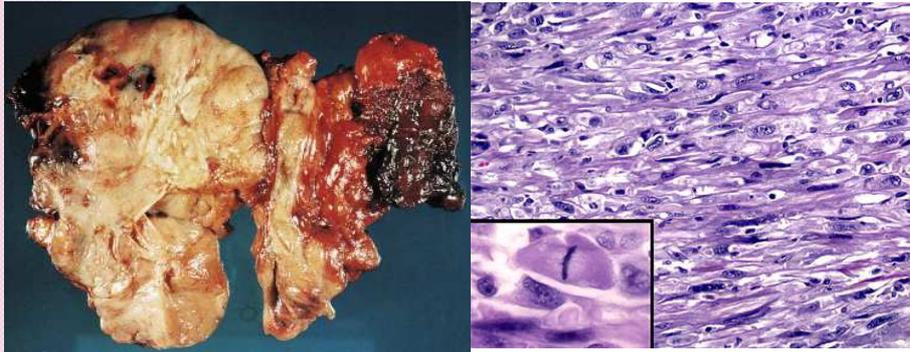
Questo viene captato dal tessuto tiroideo residuo (*incluse le cellule neoplastiche in transito e le metastasi a distanza*), che subisce un danno attinico e va incontro a necrosi.

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

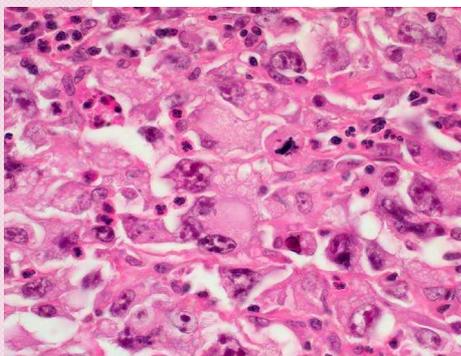
- Tumore **indifferenziato** o poco differenziato dell'epitelio follicolare della tiroide
- Meno del 5% dei carcinomi della tiroide
- Età media di insorgenza avanzata (65 anni)
- Possibile sequenzialità o contemporaneità con tumori differenziati
- **Tasso di mortalità vicino al 100%**



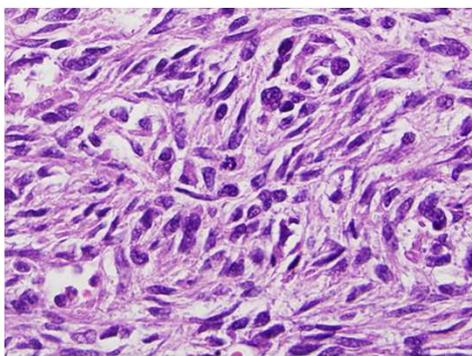
Carcinoma anaplastico

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)

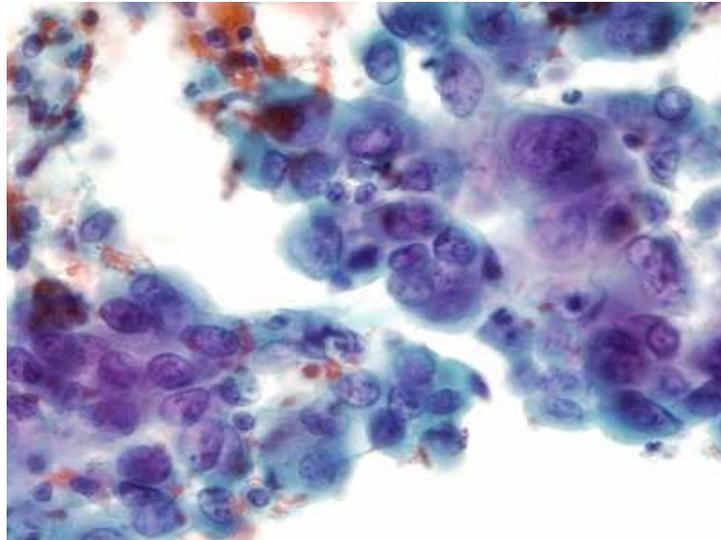


Cellule giganti



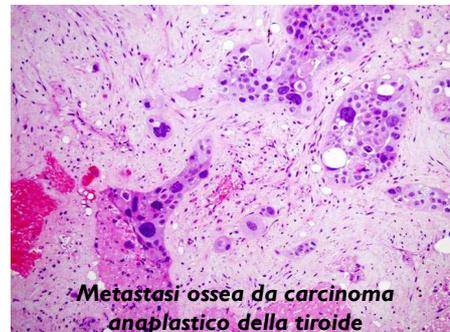
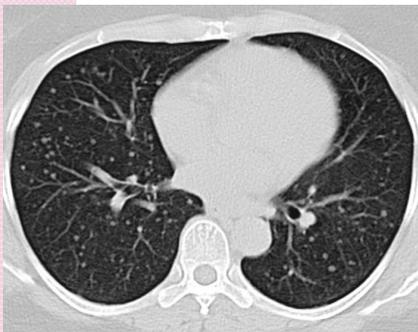
Cellule fusiformi

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)

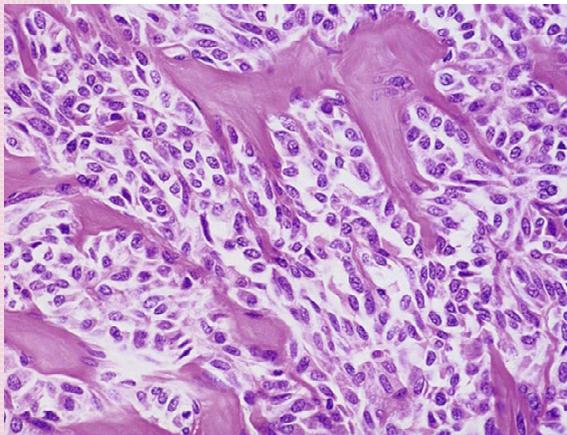
- Tumori sporadici sono solitamente solitari, mentre quelli associati a sindromi ereditarie possono essere multipli.
- Masse grigie pallide o scure di consistenza sostenuta e aspetto infiltrativo.
- Necrosi ed emorragia nelle lesioni di maggiori dimensioni.

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".

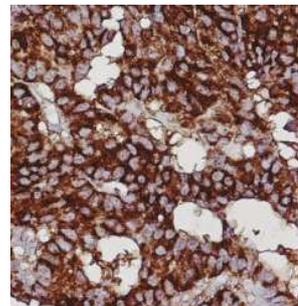


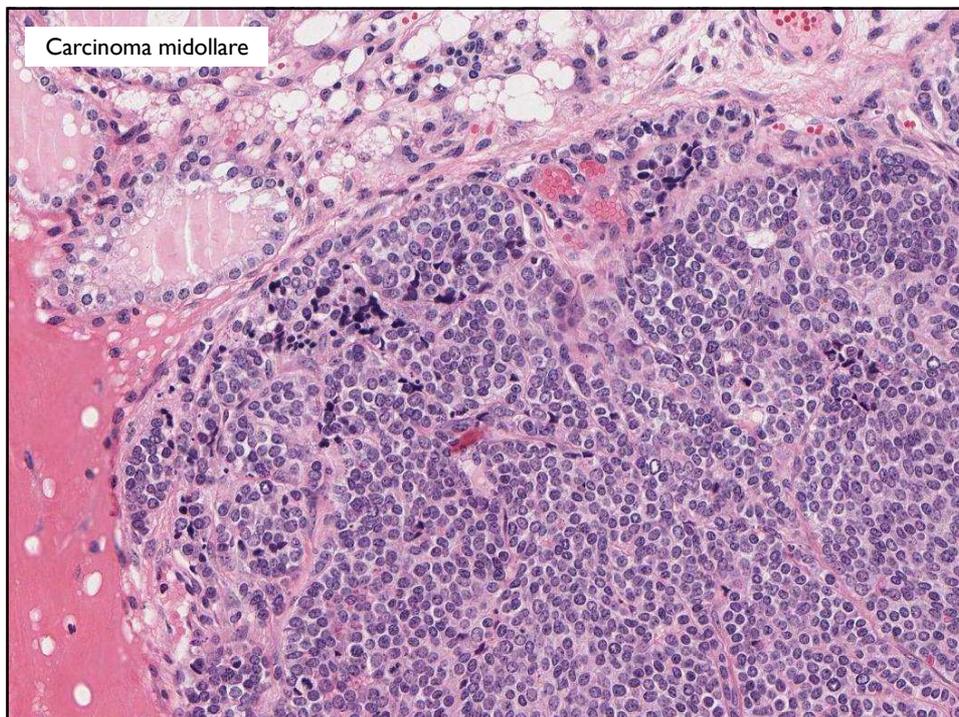
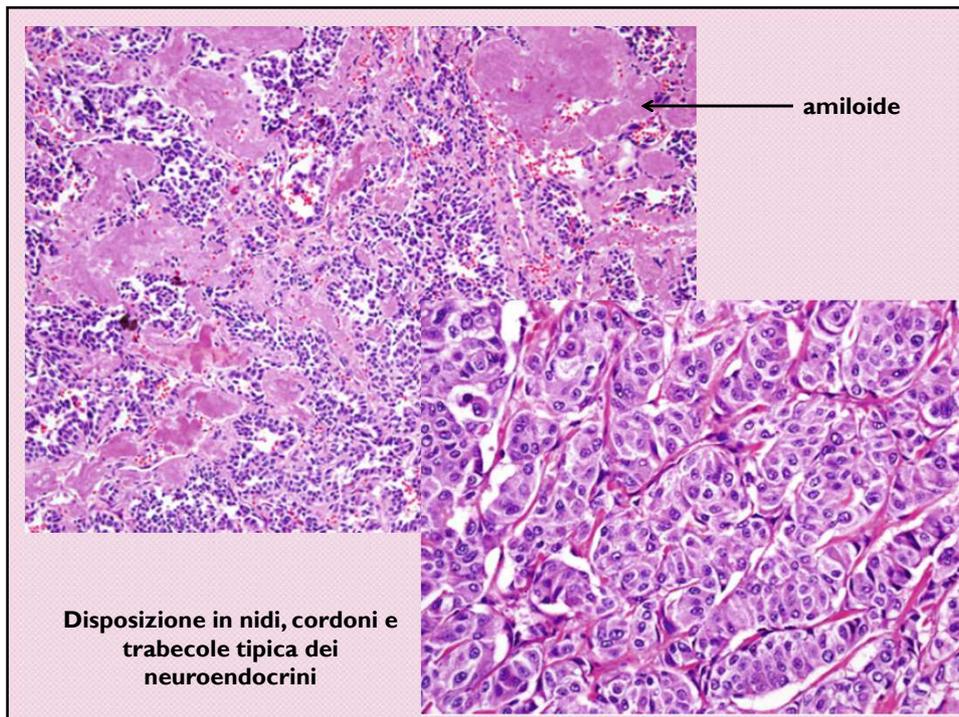
Carcinoma midollare: istologia

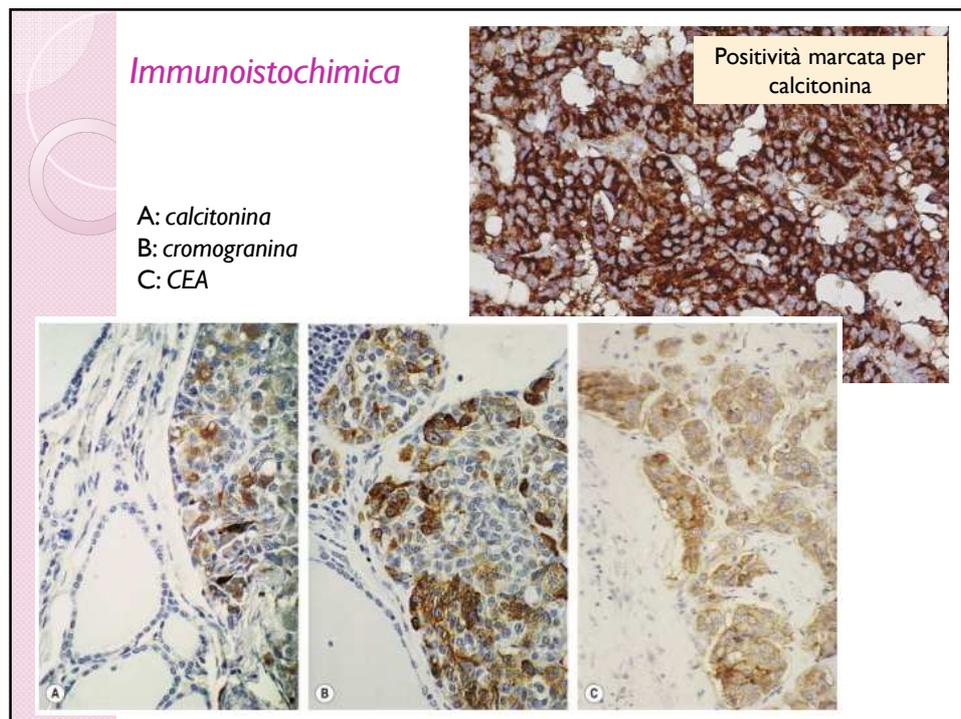
- Cellule poligonali o fusiformi disposte a formare nidi, trabecole o follicoli
- Possibili piccole cellule in tumori meno differenziati
- **Depositi di amiloide** nello stroma (accumuli di polipeptidi alterati secreti in eccesso dal tumore)
- Cellule positive per **calcitonina** e **marcatori neuroendocrini**



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





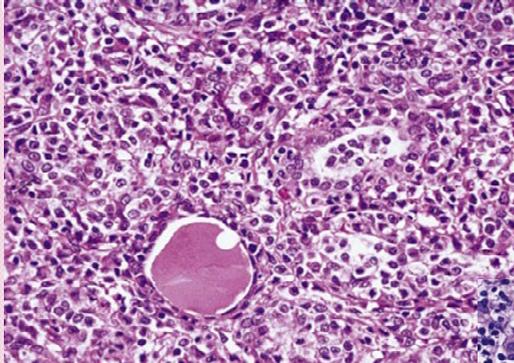


Carcinoma midollare

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!)

Tumori rari: LINFOMI



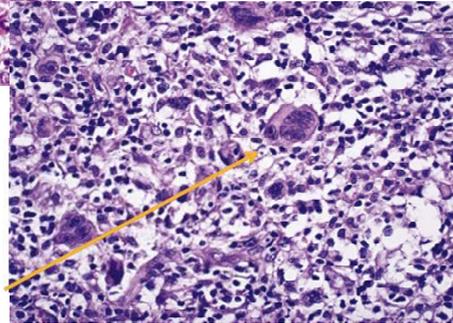
Linfoma maligno primitivo della tiroide

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.

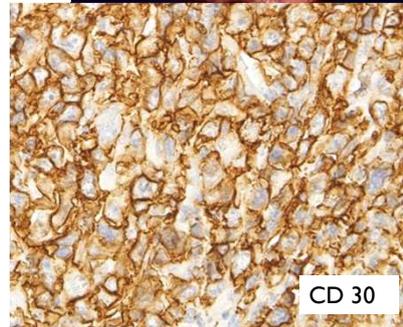
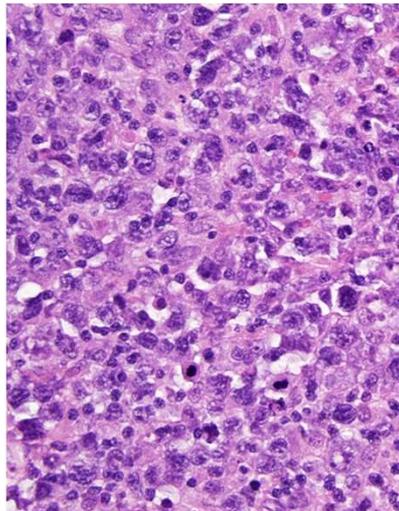
Linfoma di Hodgkin

Localizzazione extranodale tiroidea

Cellule di Reed Sternberg



Linfoma diffuso a grandi cellule

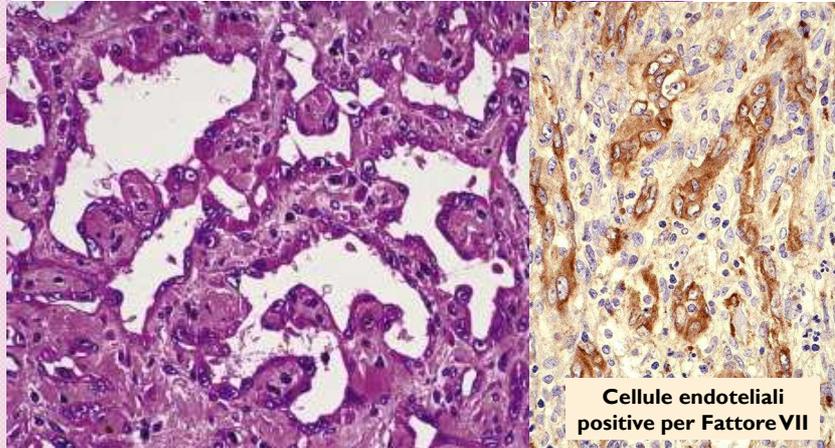


CD 30

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

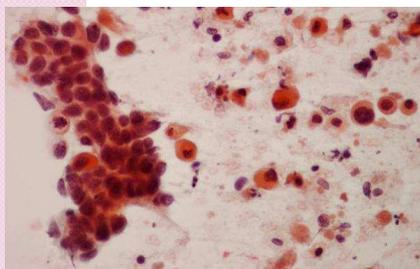


Cellule endoteliali
positive per Fattore VII

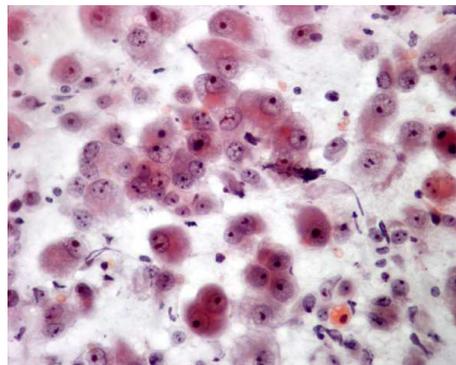
È un tumore eccezionale, che praticamente si presenta esclusivamente nelle regioni montagnose dell'Europa Centrale. Macroscopicamente assomiglia al carcinoma indifferenziato ed istologicamente è composto totalmente da canali vascolari anastomizzati che presentano un'evidente differenziazione endoteliale.

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, $\times 400$).



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, $\times 400$).

Fine!!!

