



I TUMORI MALIGNI DELLA TIROIDE

Classificazione dei tumori tiroidei (WHO)

☛ Tumori Epiteliali

– Benigni

- **Adenoma follicolare**

– Maligni

- **Ca follicolare**

- Minimamente invasivo (incapsulato)
- Ampiamente invasivo
- A cellule di Hurtle
- Variante a cellule chiare

- **Ca papillare**

- Microcarcinoma papillare (<1 cm)
- Variante incapsulata
- Variante follicolare
- Variante sclerosante diffusa
- A cellule ossifile

- **Ca midollare (a cellule C)**

- **Ca indifferenziato (anaplastico)**

☛ Tumori non epiteliali

☛ Linfomi maligni

☛ Tumori secondari (metastasi)

☛ Tumori inclassificati

☛ Lesioni tumor-like

I TUMORI DELLA TIROIDE

Epidemiologia

Tipo istologico	Frequenza	Mortalità a 20 anni
Ca papillifero (includere le forme miste papillifero/follicolare)	75%	5-10%
Ca follicolare	16%	25-30%
Ca midollare	5%	20-35%
Ca indifferenziato	3%	20-25%
Altri (linfomi, sarcomi, metastasi ecc.)	1%	>95%

I TUMORI DELLA TIROIDE

Epidemiologia

- ☛ Caratteristiche principali del carcinoma tiroideo:
 - *Rarità* (<1% di tutti i tumori maligni), tuttavia tra le neoplasie maligne endocrine è la più frequente
 - *Prognosi eccellente*
- ☛ L'**umentata incidenza** riportata negli ultimi anni è dovuta, almeno in parte, al miglioramento delle tecniche diagnostiche (Ecografia)

I TUMORI DELLA TIROIDE

Epidemiologia

☀ Il basso tasso di crescita tumorale è responsabile del lungo periodo di latenza tra l'induzione tumorale e le manifestazioni cliniche:

- La malattia spesso rimane misconosciuta per tutta la vita
- Il tasso di mortalità è generalmente basso

☀ Talvolta, soprattutto nei giovani, la **prima manifestazione clinica** di tali neoplasie è rappresentata da **linfadenopatie laterocervicali**

I TUMORI DELLA TIROIDE

Epidemiologia

- ☀️ I tassi di mortalità, di incidenza e di sopravvivenza variano in relazione all'età
 - **M : F = 1 : 1.5-3** per i ca tiroidei clinicamente evidenti
 - Maggiore incidenza nel sesso maschile per i ca tiroidei occulti
- ☀️ L'incidenza annuale nella maggior parte dei paesi è di:
 - **0.9-2.6/100.000 nei maschi**
 - **2.0-5.9/100.000 nelle femmine**

I TUMORI DELLA TIROIDE

Epidemiologia

- ☀️ L'**incidenza** negli adulti aumenta con l'età;
- ☀️ L'**età alla diagnosi** varia con il tipo istologico:
 - Età infantile e tra i 15-40 aa per il **ca papillare**
 - 30-49 aa per il **ca follicolare**
 - >70 aa per il **ca anaplastico**
- ☀️ La **prognosi** è significativamente migliore nelle femmine rispetto ai maschi
- ☀️ Il **tasso di sopravvivenza a 5 anni** è più elevato tra i pz giovani:
 - Tra i 15-44 aa è dell' 86% nei maschi e del 94% per le femmine
 - Per età >65 aa il tasso di sopravvivenza è più basso sia tra i maschi (58%) che tra le femmine (72%)

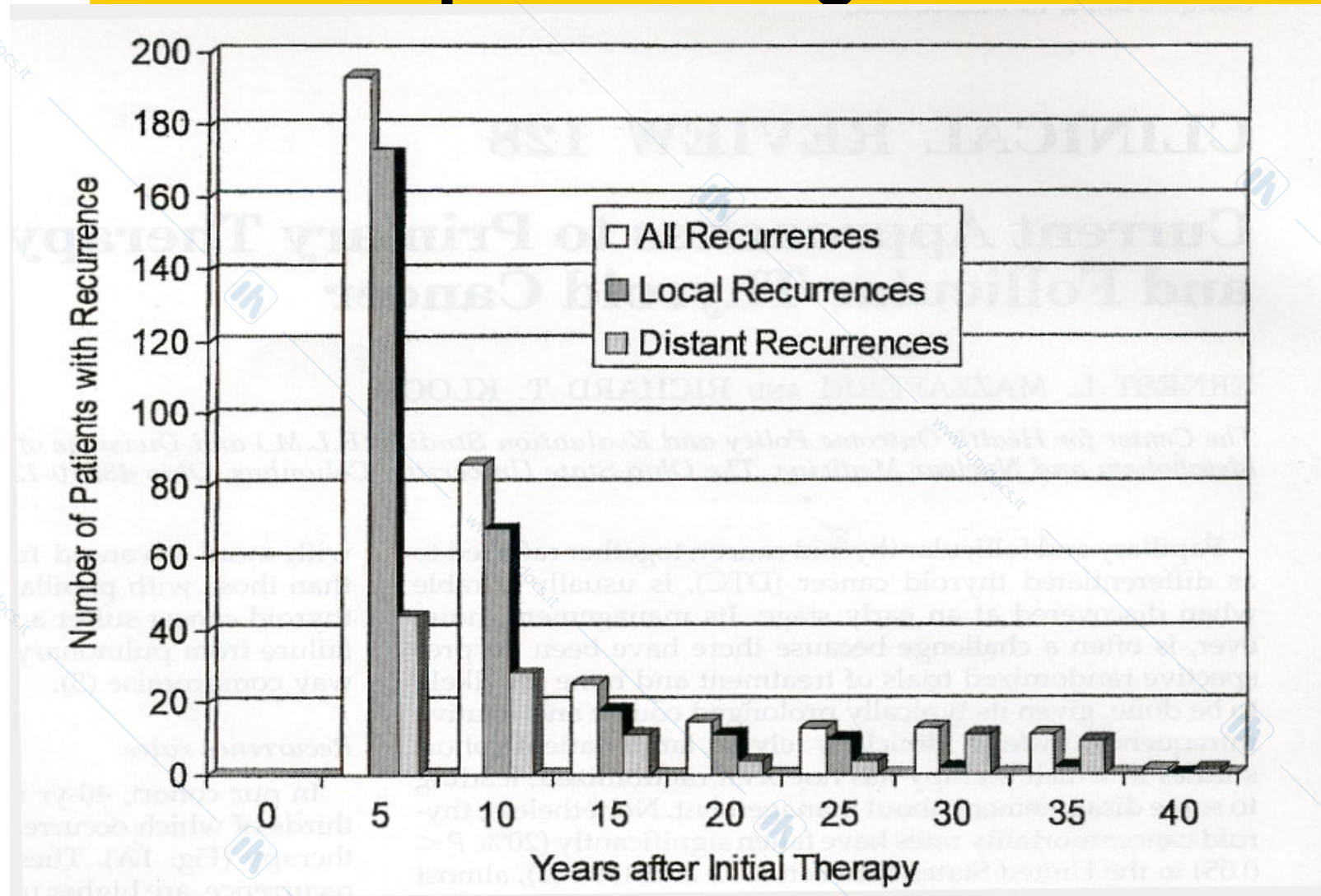
I TUMORI DELLA TIROIDE

Epidemiologia

- 💡 Il **tasso di recidiva** è del 35% circa, di cui i 2/3 si realizzano nei primi 10 anni dopo la diagnosi.
- 💡 La recidiva è più frequente negli individui con età al di sotto dei 20 anni e al di sopra dei 60 anni

I TUMORI DELLA TIROIDE

Epidemiologia



I TUMORI DELLA TIROIDE

Variabili influenzanti la recidiva e la mortalità

FATTORI PREDITTIVI DI ALTO RISCHIO

☛ Variabili del paziente

- Età <15 aa o >45 aa
- Sesso maschile
- Anamnesi familiare di ca tiroideo

☛ Variabili del tumore

- Tumore > 4 cm
- Malattia bilaterale
- Estensione extratiroidea
- Tum a cellule di Hurtle
- Tumori o metastasi che concentrano scarsamente il radioiodio
- Metastasi linfonodali
- Metastasi a distanza

FATTORI PREDITTIVI DI BASSO RISCHIO

☛ Variabili del paziente

- Età 15-45 aa
- Sesso femminile
- Anamnesi familiare negativa per ca tiroideo

☛ Variabili del tumore

- Tumore < 4 cm
- Malattia unilaterale
- estensione extratiroidea assente
- Tumori o metastasi che concentrano radioiodio
- Metastasi linfonodali assenti
- metastasi a distanza assenti

I TUMORI DELLA TIROIDE

Patogenesi

- ☛ **Eventi *initiators*** : Terapia Radiante (mutazioni di proto-oncogeni o oncosoppressori)
- ☛ **Eventi *promoters*** : elevati livelli di TSH

I TUMORI DELLA TIROIDE

Patogenesi

Fattori genetici

- ☀️ L'incidenza varia tra i diversi gruppi etnici:
- > incidenza tra le popolazioni del Pacifico in particolare delle Filippine
 - < incidenza tra gli Afro-Americani (1/10 dell'incidenza)

Fattori genetici o ambientali?

I TUMORI DELLA TIROIDE

Patogenesi

Fattori genetici

Oncogeni:

- **c-myc** la cui espressione è stimolata nelle cellule tiroidee normali dal TSH; è espresso **negli adenomi e nei carcinomi tiroidei**
- **h-ras**: mutazioni attivanti (codone 12, 16 e 61), iperespressione **negli adenomi e nei carcinomi** (meno frequentemente nel ca papillifero); tuttavia mutazioni di questo oncogene sono state osservate anche **nel gozzo multinodulare** → **Evento precoce nell'oncogenesi?**

I TUMORI DELLA TIROIDE

Patogenesi

Fattori genetici

Oncogeni:

– **Ret:**

- mutazioni germinali (Cys618, Cys634) nelle **forme familiari di ca midollare** (MEN2a, MEN2b, FMTC –familial medullary carcinoma): ***tiroidectomia profilattica nei portatori del gene mutato***;
- mutazioni somatiche nelle **forme sporadiche di ca midollare** indistinguibili da quelle trovate nella MEN2b;
- particolari riarrangiamenti di Ret sono stati osservati nei soggetti affetti da **ca papillifero** (inversione, traslocazione del dominio tyr-chinasi in prossimità di geni attivanti);

Le mutazioni di *ret* osservate nei ca papilliferi dei bambini di Chernobyl sono significativamente differenti da quelle osservate nei ca papilliferi indotti da terapia radiante

I TUMORI DELLA TIROIDE

Patogenesi

Fattori genetici

Oncogeni:

- **Gs α**

mutazioni attivanti sono osservate negli **adenomi follicolari**

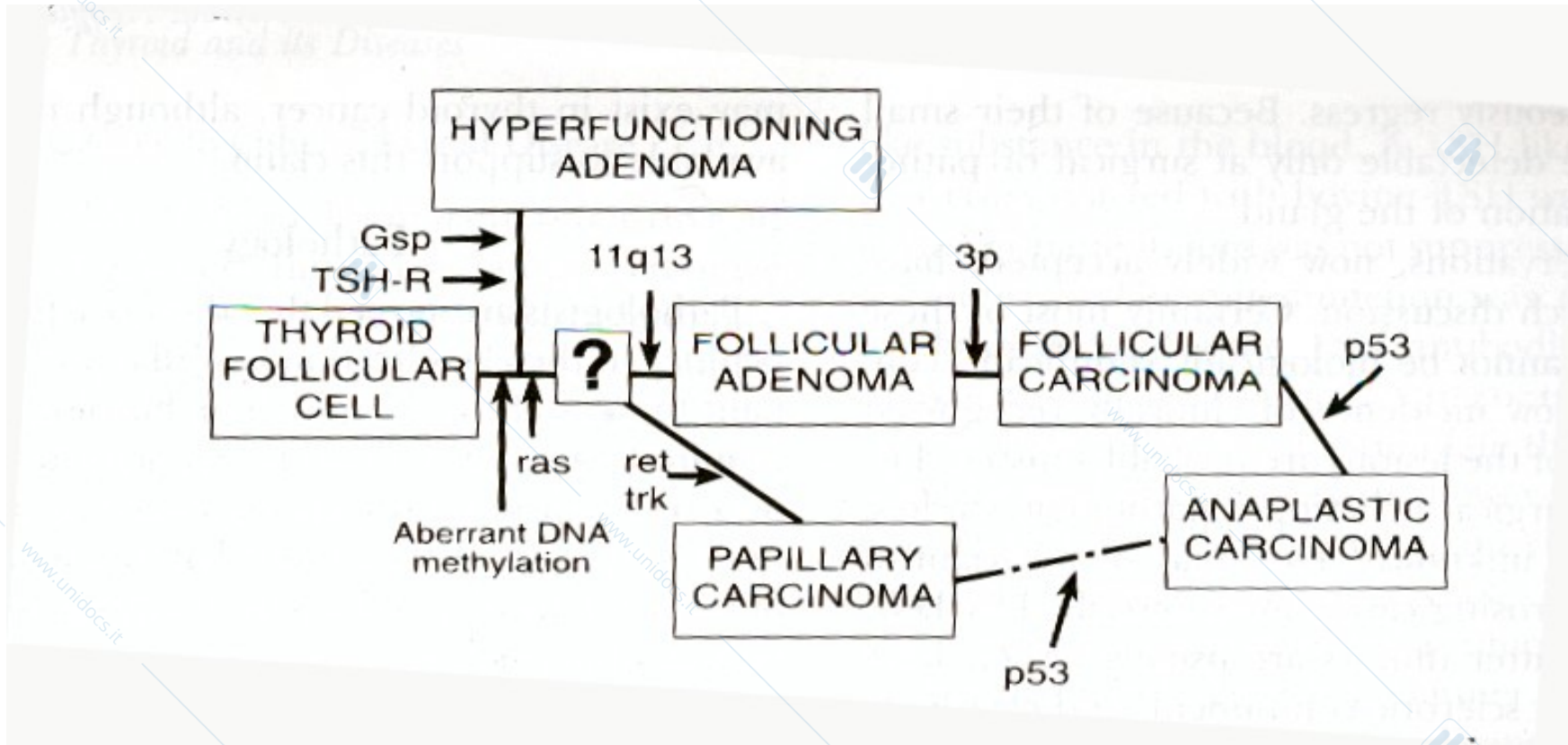
- **p53 e p21:**

implicati nei **tumori scarsamente differenziati**

I TUMORI DELLA TIROIDE

Patogenesi

Fattori genetici



L'istologia e l'aggressività del tumore sono il risultato di una cascata di mutazioni interessanti oncogeni o oncosoppressori.

I TUMORI DELLA TIROIDE

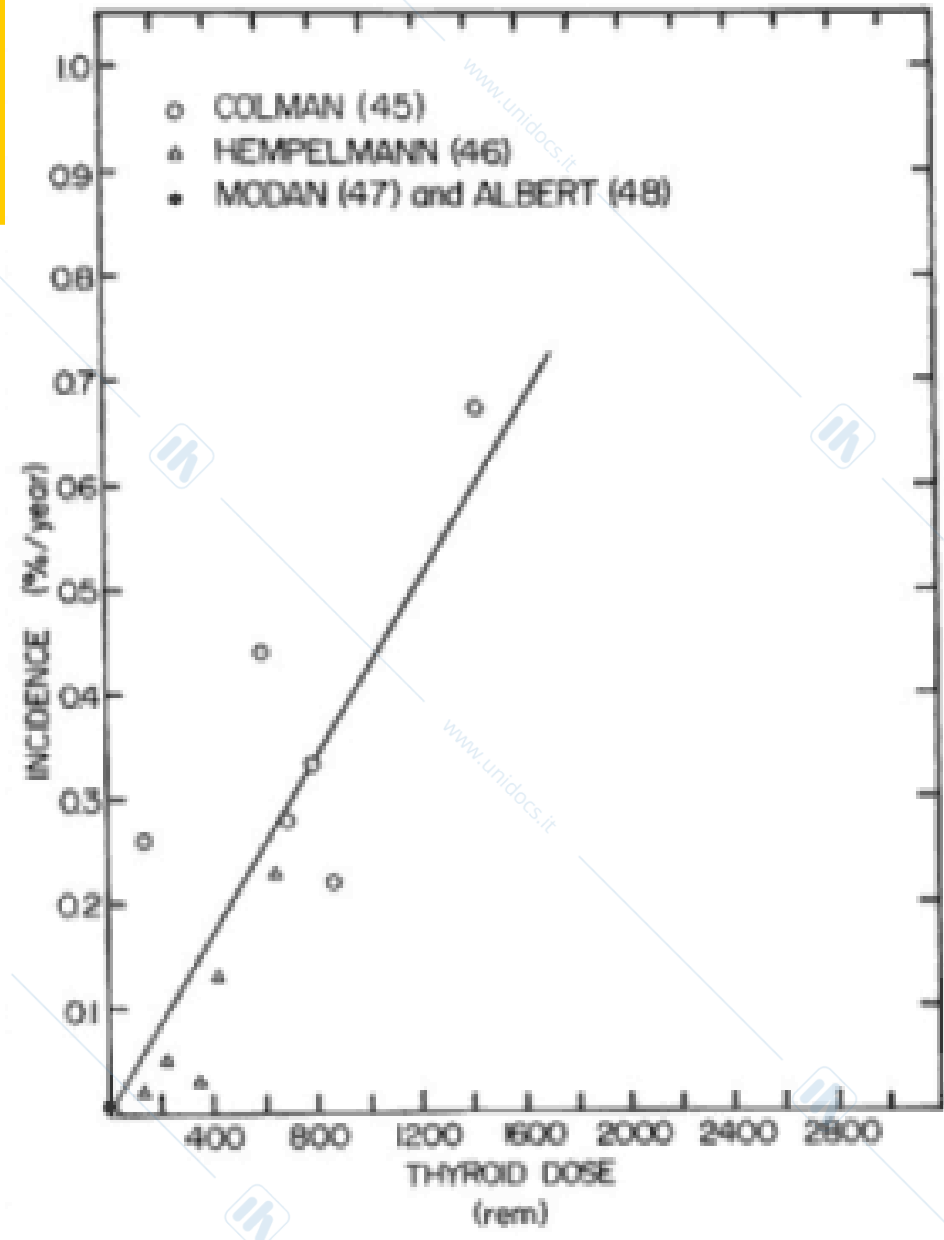
Patogenesi

Fattori ambientali

Terapia radiante della testa e della regione cervico-mediastinica:

- già per basse dosi di esposizione (10 rads) vi è aumentato rischio di sviluppare ca tiroideo;
- per dosi di 4000 rads per malattia di Hodgking il rischio di ca tiroideo (soprattutto papillifero) aumenta di 20 volte;
- negli individui con noduli tiroidei irradiati durante l'infanzia o l'adolescenza, la prevalenza di ca tiroideo varia tra il 30 e il 50%.

Correlazione tra la dose di irradiazione tiroidea ed incidenza per anno di ca tiroideo



I TUMORI DELLA TIROIDE

Patogenesi

Fattori ambientali

Radiazioni emesse dai radionuclidi:

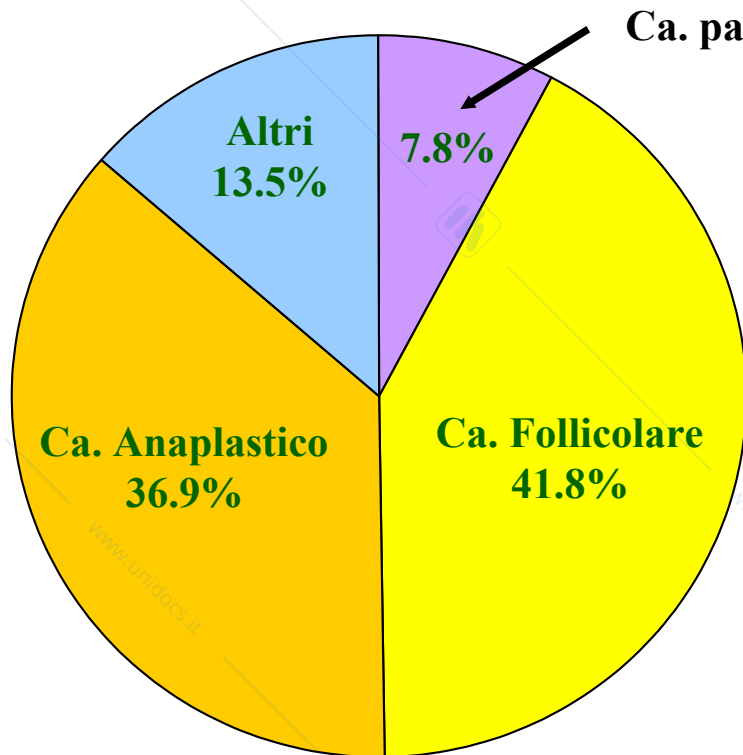
- le radiazioni emesse dal radioiodio utilizzato sia a scopo diagnostico che terapeutico non sarebbero associate ad aumentato rischio di ca tiroideo;
- l'aumento drammatico dei casi di ca tiroideo tra i bambini esposti al radioiodio emesso dalla centrale nucleare di Chernobyl induce a riconsiderare il ruolo del radioiodio nella patogenesi del ca tiroideo.

I TUMORI DELLA TIROIDE

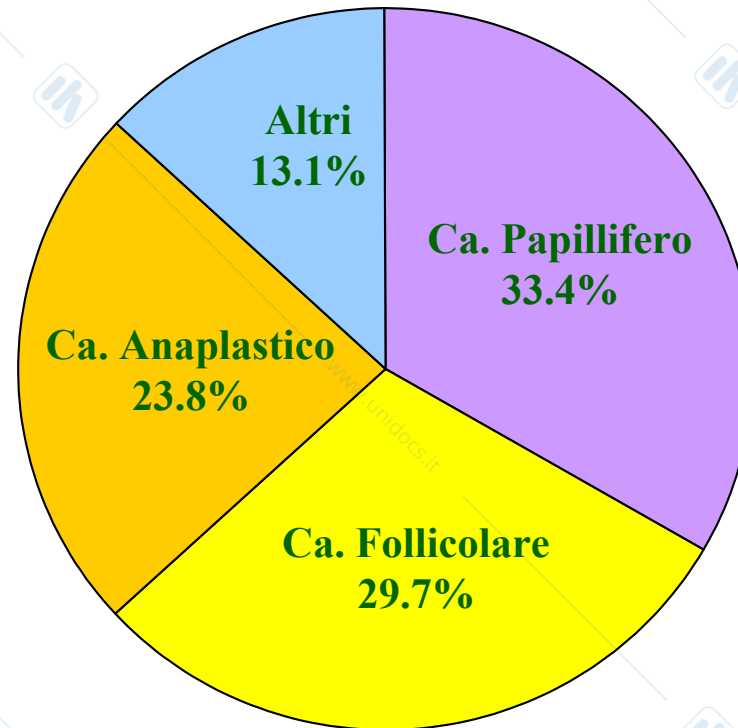
Patogenesi

Fattori ambientali

Istotipi dei tumori tiroidei in Svizzera prima (1925-1941) e dopo (1962-1973) l'inizio della **profilassi iodica**.



Prima della profilassi iodica



Dopo la profilassi iodica

I TUMORI DELLA TIROIDE

Patogenesi

Fattori ambientali

☀️ L'incidenza del ca follicolare è maggiore nelle aree iodocarenti dove il gozzo nodulare è endemico.

I TUMORI DELLA TIROIDE

Diagnosi

📌 Nel 95% dei casi i tumori tiroidei si presentano come noduli, tuttavia <15% dei noduli tiroidei sono maligni

Classificazione clinica e patologica dei noduli tiroidei

Noduli benigni

- Iperplastici
- Infiammatori
 - Tiroidite acuta batterica
 - Tiroidite subacuta
 - Tiroidite di Hashimoto

Neoplasie benigne

- Noduli non funzionanti (freddi)
 - Solidi (o misti)
 - Cistici
- Noduli funzionanti (caldi)
 - adenoma

Neoplasie maligne

- Carcinoma primitivo
 - Ca papillare
 - Ca follicolare
 - Ca anaplastico
 - Ca midollare
- Linfoma
- Metastasi da ca extratiroidei

Caratteristiche cliniche dei noduli tiroidei suggestive di malignità

Anamnesi

- Irradiazione del collo durante l'infanzia
- Storia familiare di ca midollare
- Età <20 o >60 anni
- Sesso maschile

Nodulo tiroideo

- Aumento progressivo delle dimensioni (specialmente durante la terapia con L-T4)
- Nodulo freddo, duro, a margini irregolari
- Fisso ai tessuti molli

Altro

- Linfoadenopatie laterocervicali
- Disfagia, disfonia

I TUMORI DELLA TIROIDE

Diagnosi

Ecografia:

- I noduli neoplastici sono nel 90% dei casi **ipoecogeni**, raramente appaiono iso- o iperecogeni;
- Al color-doppler nel 67% dei casi è presente un **aumentato flusso intranodulare**.

Tuttavia le suddette non sono caratteristiche indicative di malignità



INDAGINI DI LABORATORIO NELLA PATOLOGIA TUMORALE TIROIDEA

Livelli sierici di Calcitonina

- ☀ E' prodotta dalle cellule parafollicolari della tiroide
- ☀ La sua determinazione è utile nella valutazione diagnostica dei noduli tiroidei (ca midollare della tiroide).
- ☀ Test alla pentagastrina nelle forme familiari di ca midollare della tiroide
- ☀ Le cellule C producono anche **CEA** in elevate quantità: elevati livelli di CEA nei soggetti affetti da ca midollare si osservano con la stessa frequenza degli elevati livelli di CT.
- ☀ La sdifferenziazione del tumore è accompagnata dall'aumento del CEA e dalla riduzione della CT.

ESAME CITOMORFOLOGICO DEI NODULI TIROIDEI (FNAB)

- ☛ E' indicata in caso di lesioni nodulari > 10 mm per escluderne la natura maligna.
- ☛ Consiste nell'aspirazione di materiale ghiandolare mediante ago sottile (FNAB).
- ☛ La diagnosi citologica di ca papillifero è facile: cellule organizzate in clusters papillari, corpi psammomatosi, nuclei grossi e "a vetro smerigliato"
- ☛ La lesione tiroidea più difficile da diagnosticare è il ca follicolare citologicamente non distinguibile dall'adenoma follicolare: l'identificazione si basa sulla dimostrazione di invasione vascolare e capsulare sul pezzo operatorio.

I TUMORI DELLA TIROIDE

Procedure diagnostiche aggiuntive

RMN della regione cervico-mediastinica:

- nella valutazione dei carcinomi infiltranti le strutture adiacenti
- È da preferire all'indagine TC con mdc in quanto lo iodio contenuto nel mdc può interferire con la captazione del radioiodio, usato a scopo diagnostico o terapeutico, per diverse settimane.

I TUMORI DELLA TIROIDE

Patologia

🚫 Ca papillifero:

- il 10% dei casi, soprattutto giovani, presentano come prima manifestazione clinica una linfadenomegalia (**metastasi precessiva**)
- talora hanno aspetto cistico
- In alcuni casi la diagnosi è incidentale: foci microscopici possono essere riscontrati all'esame istologico di ghiandole asportate chirurgicamente per gozzo (**ca occulto**)
- Tende alla diffusione intraghiandolare (aspetto multifocale) e linfatica (metastasi linfonodale). Negli stadi avanzati può dare metastasi polmonari.
- Nei pazienti anziani il tumore può sdifferenziarsi in ca anaplastico

I TUMORI DELLA TIROIDE

Patologia

Ca follicolare:

- La caratteristica anatomico-patologica che lo distingue dall'adenoma follicolare è l'invasione della capsula e/o dei vasi
- Atteggiamento più aggressivo del ca papillifero: tende a metastatizzare per via ematica al polmone e alle ossa
- I ca tiroidei “funzionanti” (noduli caldi) sono dei ca follicolari.
- Una variante è il **ca a cellule di Hurtle** (o a cellule ossifile in quanto ricche di mitocondri) che raramente capta il radioiodio. Ha prognosi peggiore.
- Ca misti papilliferi follicolari hanno un comportamento analogo ai ca papilliferi

I TUMORI DELLA TIROIDE

Patologia

✦ Sia il ca papillifero che quello follicolare producono Tireoglobulina

I TUMORI DELLA TIROIDE

Patologia

🦋 **Ca midollare:**

- Origina dalle cellule C, parafollicolari della tiroide
- Tra le cellule tumorali è presente amiloide, costituite da catene di calcitonina
- Più aggressivo dei ca papillifero e follicolare ma ha prognosi migliore rispetto al ca anaplastico
- Tende alla diffusione linfonodale e all'estensione nei tessuti circostanti, nonché metastatizza per via ematica ai polmoni
- Nell'80% dei casi è sporadico, nei restanti è familiare:
 - **FMTc**
 - **MEN2A** ca midollare, feocromocitoma, iperparatiroidismo
 - **MEN2B** ca midollare, feocromocitoma, neurinomi mucosi multipli

I TUMORI DELLA TIROIDE

Patologia

💡 **Ca anaplastico:**

- È più frequente negli anziani
- Determina un rapido ingrossamento della ghiandola con sintomi compressivi, disfagia e disfonia
- Infiltrazione delle strutture adiacenti
- Difficile l'escissione chirurgica; resistente alla terapia.

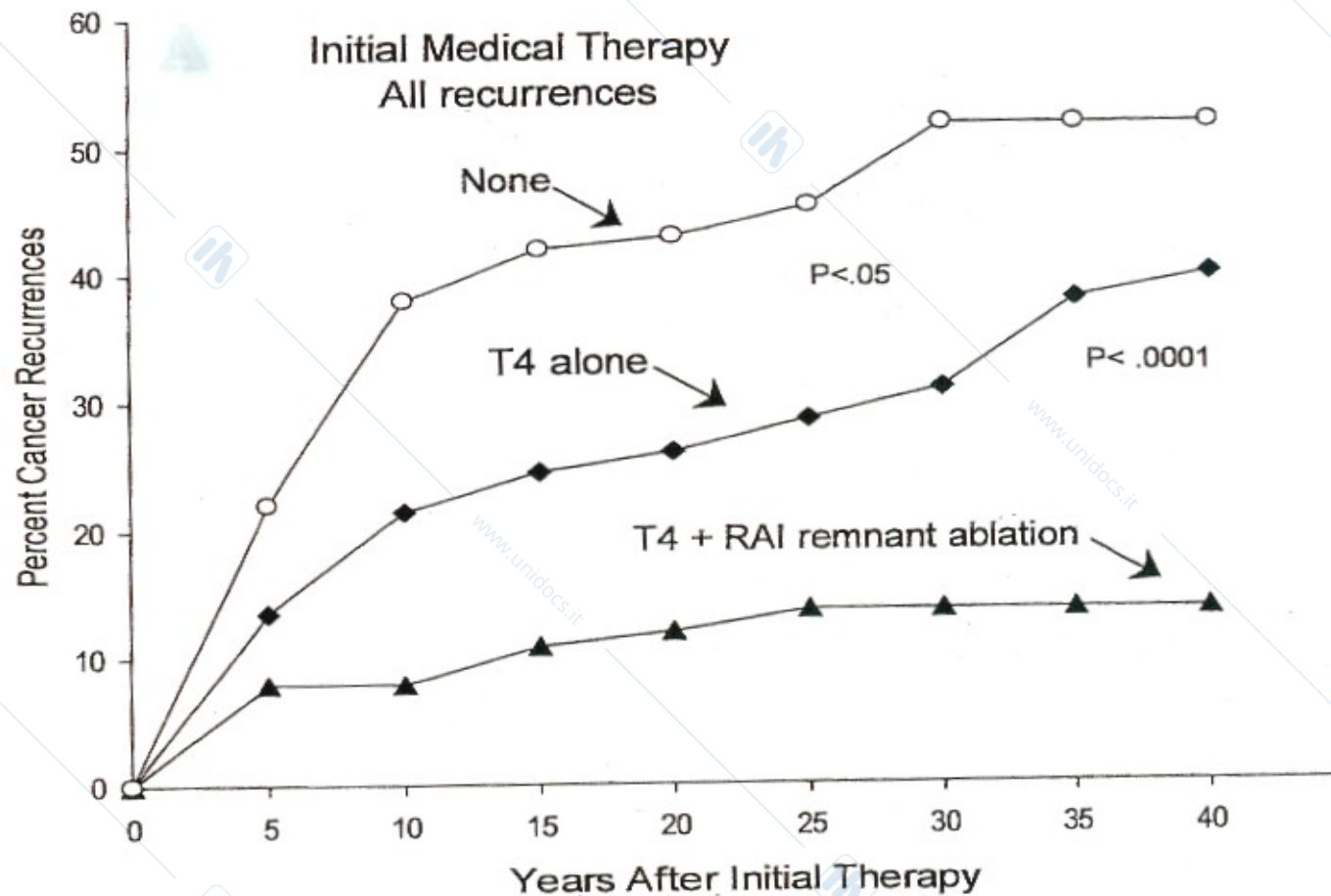
I TUMORI DELLA TIROIDE

Razionale dell'approccio terapeutico

- ☛ **Tiroidectomia totale o quasi-totale** → radicalità, utilità della Tg nel follow up
- ☛ le cellule tumorali conservano proprietà tiroidee quali la capacità di concentrare iodio → **Ablazione del tessuto tiroideo residuo con terapia radiometabolica con ^{131}I**
- ☛ le cellule tumorali esprimono il recettore del TSH → **Terapia soppressiva con L-tiroxina** mantenendo i livelli di TSH al di sotto del range di normalità per prevenire la progressione della malattia

I TUMORI DELLA TIROIDE

Razionale dell'approccio terapeutico



I TUMORI DELLA TIROIDE

Follow-up

- 🚫 **Dosaggio della Tireoglobulina** durante la terapia soppressiva con L-T4 o dopo stimolo con TSH nei pazienti affetti da ca differenziato della tiroide
- 🚫 **Scintigrafia total body con radioiodio**
- 🚫 **Ecografia del collo** (linfonodi laterocervicali, recidiva locale)
- 🚫 **Tc collo-mediastino, torace con mdc** (metastasi polmonari)
- 🚫 **18FDG-PET**

INDAGINI DI LABORATORIO NELLA PATOLOGIA TUMORALE TIROIDEA

Livelli sierici di Tireoglobulina

- ☀️ Glicoproteina secreta dalle cellule follicolari; non solo interviene nella sintesi degli ormoni tiroidei, ma è anche un utile **marker indicativo della presenza di tessuto tiroideo residuo normale o neoplastico** nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e radioablazione per ca tiroideo.
- ☀️ La sensibilità nella valutazione dei livelli di Tg aumenta in condizioni di TSH elevato (sospensione della terapia con L-T4 o somministrazione i.m. di TSH-ricombinante umano)

ESAMI SCINTIGRAFICI UTILIZZATI NELLE PATOLOGIE TUMORALE TIROIDEE

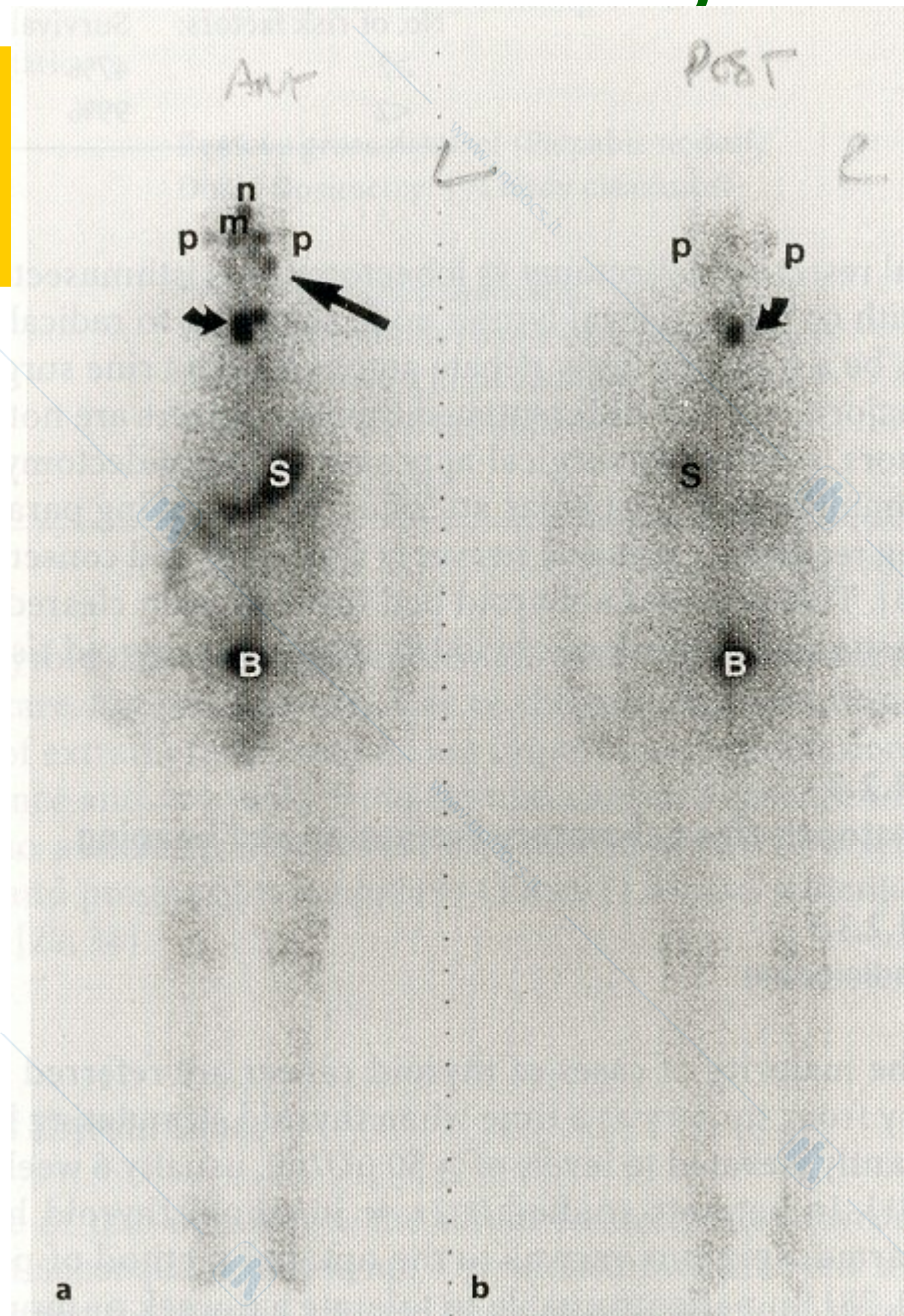
WHOLE- BODY SCAN CON ¹³¹I:

- Utile nel follow-up dei pazienti con ca differenziato della tiroide dopo 40 giorni di sospensione di L-T4 o dopo somministrazione di TSH-ricombinante. Acquisizione a 24, 48 e 72 ore dalla somministrazione del tracciante.
- E' opportuno evitare l'esecuzione di tale indagine prima della terapia radiometabolica in quanto si realizzerebbe una ridotta captazione del radioiodio da parte delle cellule neoplastiche (***effetto stunning***).

WBS 8 sett. dopo
tiroidectomia quasi totale
per ca papillifero.

Normale uptake al naso
(n), alla bocca (m), alle
paratiroidi, alla stomaco
(S) e alla vescica (B).

**Grosso residuo nel letto
tiroideo**



ESAMI SCINTIGRAFICI UTILIZZATI NELLE PATOLOGIE TUMORALE TIROIDEE

WHOLE-BODY SCAN CON ^{123}I :

è da preferire allo ^{131}I in previsione di un trattamento radiometabolico con ^{131}I , in quanto per la sua più breve emivita e per la mancata emissione di particelle β , è privo dell'*effetto stunning*.

I TUMORI DELLA TIROIDE

Follow-up

☀ In assenza di anticorpi antitireoglobulina, dopo stimolo con TSH:

- livelli di Tg > 2.5 ng/ml → **presenza di tessuto tiroideo residuo normale o neoplastico**
- Livelli di Tg > 10 ng/ml → **metastasi**

} Identificabili al WBS

☀ Spesso per dosi diagnostiche di ^{131}I di 2-5 mCi le metastasi polmonari non vengono identificate al WBS: ***sono necessarie dosi terapeutiche di 100 mCi***

Schema cronologico per le somministrazioni di THYROGEN (TSH-ric) e per le procedure diagnostiche

Domenica	Lunedì	Martedì	Mercoledì	Giovedì	Venerdì	Sabato
	THYROGEN ▼ g1	THYROGEN ▼ g2	¹³¹ I ▼ g3	g4	WBS e Tg ▼ g5	

I TUMORI DELLA TIROIDE

Follow-up

Ecografia del collo:

- eventuali residui o recidive nel letto tiroideo;
- linfonodi laterocervicali sospetti (metastatici)
 - aspetto tondeggiante con rapporto tra diametro longitudinale/diametro trasversale < 2 ;
 - aumentato flusso intralinfonodale al color-doppler.

I TUMORI DELLA TIROIDE

Follow-up

☀ Durante la proliferazione cellulare le cellule tumorali tiroidee vanno incontro a sdifferenziazione acquistando maggiori capacità infiltrative ed angionvisive:

- **Ridotta espressione del cotrasportatore Na/I (NIS)**
 - Ridotta capacità di concentrare radioiodio
 - Tg ↑, WBS negativo
 - ridotta risposta al trattamento radiometabolico

I TUMORI DELLA TIROIDE

Follow-up

18-FDG P.E.T.

- ☀ La perdita della capacità di concentrare iodio è associata ad un' aumentata domanda metabolica → aumentato uptake del glucosio (“**flip-flop**”)
- ☀ Le lesioni incapaci di concentrare il radioiodio possono essere evidenziate alla ^{18}F Fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET)

In tutti i pazienti con elevati livelli sierici di Tg e WBS negativo la FDG-PET permette di localizzare le recidive.

FDG-uptake è predittivo di una ridotta sopravvivenza

