

GRAVIDANZA E TIROIDE

IPERTIROIDISMO

Nelle lezioni precedenti, quando si era parlato del TSH, era stata messa in evidenza l'analogia strutturale con β -HCG. Quest'ultima subisce un rialzo nel momento della fecondazione fino a raggiungere valori elevati nel primo trimestre di gravidanza, dopo di che inizia a scendere. In questa fase, l'aumento delle β -HCG va spesso a stimolare i recettori del TSH a livello dei tireociti e può quindi dare un quadro di ipertiroidismo transitorio. Si mantiene chiaramente il feedback dell'asse tiroideo, per cui si avrà un TSH soppresso, un FT3 e FT4 aumentato e una sintomatologia di ipertiroidismo che può essere più o meno importante.

Trattamento

In questo caso si può decidere di trattare con i tireostatici, il farmaco che viene utilizzato è il *propiltiouracile* perché ci sono dati di maggiore sicurezza in gravidanza, mentre nelle forme subcliniche si può decidere di non fare niente e di monitorare il paziente.

È chiaro che, se la tireotossicosi è molto severa ed è associata ad una positività degli anticorpi anti-TSH recettore ci si orienta verso una patologia tiroidea di altro tipo. Però va tenuto conto che in gravidanza c'è questo primo trimestre in cui può esserci un ipertiroidismo dovuto alle β -HCG che si va a risolvere con il suo abbassamento dal secondo trimestre in avanti.

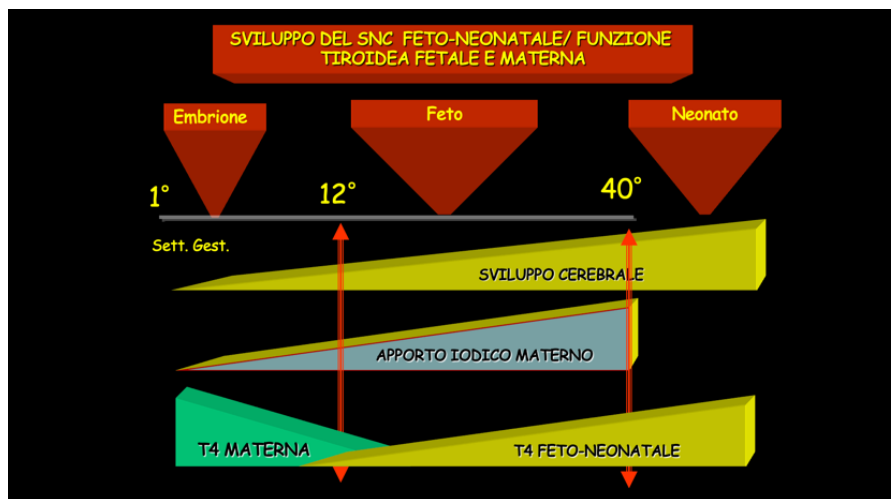
IPOTIROIDISMO

In gravidanza si ha anche una condizione di **iperestrogenismo** che determina una serie di condizioni che possono portare all'ipotiroidismo:

- l'aumento degli estrogeni causa una stimolazione della sintesi epatica della TBG, che è la proteina che tiene legati gli ormoni tiroidei. Questa aumenta in modo significativo dalla prima settimana fino a circa metà della gravidanza e in questa fase si può osservare un abbassamento di T4, ormone tiroideo preponderante, legato alla TBG. È logico che, se c'è tanta TBG e c'è tanta T4 legata ci può essere anche una riduzione dell'FT4 e quindi dell'ormone biodisponibile conseguente a questo rialzo della TBG.
- l'aumentata clearance renale dello iodio, sempre legata all'iperestrogenismo;
- aumentato catabolismo degli ormoni tiroidei per attivazione delle desiodasi placentari, anch'esse estrogeno-dipendenti.

Per cui la donna gravida ha una tendenza a sviluppare un ipotiroidismo: bisogna stare attenti perché anche una gravidanza fisiologica in cui la donna ha una funzionalità tiroidea perfettamente normale e un apporto iodico adeguato (250mcg/die rispetto ai classici 150mcg/die) può andare incontro a un ipotiroidismo. Particolarmente critica per l'ipotiroidismo fetale sono le prime 12 settimane perché non c'è ancora la produzione

ormonale da parte della tiroide fetale: si tratta di condizioni fisiologiche che possono portare a una ridotta biodisponibilità degli ormoni tiroidei materni, quindi a una ridotta esposizione embrionale e fetale agli stessi. Questa si riflette sullo sviluppo somatico e neurologico dell'embrione e del feto.



Trattamento

Proprio per la necessità di dare un benessere tiroideo fetale nelle prime settimane di gravidanza i cut-off della funzione tiroidea della mamma in gravidanza sono diversi rispetto a quelli della popolazione generale. Se parlando di ipotiroidismo avevamo detto che un TSH fino a 4 mIU/L in età adulta lo si può tenere e non trattare, in gravidanza la situazione cambia.



Considerando l'abbassamento fisiologico degli ormoni tiroidei, la **terapia** è:

- sempre raccomandata per tutte le donne in gravidanza che hanno TSH > 10 mIU/L;
- raccomandata nelle pz AbTPO positivi e TSH > 4.0 mIU/L (uguale alla pop generale);
- può essere presa in considerazione nelle pz con AbTPO positivi e TSH fra 2.5 e 4.0 mIU/LP;

I cut-off che cambiano a seconda del trimestre di gravidanza : nel primo trimestre di gravidanza le linee guida danno indicazione di mantenere il TSH < 2.5 mIU/L; < 3.5 mIU/L dal secondo trimestre.

dalle slide:

- può essere presa in considerazione nelle pazienti con AbTPO negativi e TSH fra 4.0 e 10.0 mIU/L. Non è raccomandata nelle pazienti AbTPO negativi e TSH < 4.0 mIU/L.

Le linee guida dell'ipotiroidismo gravidico cambiano abbastanza rapidamente, in base ai nuovi studi pubblicati in letteratura. La Prof. sottolinea come qui al Sant'Orsola siano più propensi a trattare le donne perché un po' di terapia sostitutiva non ha mai fatto del male a nessuno, non trattandole invece si rischia che ci possa essere un peggioramento repentino dell'ipotiroidismo con tutte le complicanze fetali annesse.

Dalle slide:

La terapia è solo con LT4, non si usa T3 in gravidanza.

IL NODULO TIROIDEO

Adesso affrontiamo un'altra problematica frequentissima della patologia tiroidea: il nodulo tiroideo. Osserveremo anche una serie di immagini ecografiche che sicuramente rincontreremo nella pratica clinica.

Epidemiologia

La prevalenza del nodulo tiroideo è cambiata moltissimo negli anni. Prima che l'ecografia venisse utilizzata ordinariamente per lo studio dei tronchi sovraortici o del collo, la patologia nodulare veniva scoperta solo in presenza di noduli molto grandi ed evidenti clinicamente, come in caso di manifestazione di sintomi compressivi. Oggi che l'ecografia viene fatta più frequentemente, si ha spesso un riscontro incidentale del nodulo tiroideo. La prevalenza è diventata altissima, circa il 60% della popolazione italiana ha la patologia nodulare tiroidea: è quindi una condizione molto frequente e con diagnosi spesso incidentale.

Diagnosi

In presenza di un nodulo tiroideo bisogna guardare:

- la funzionalità: se è conservata o eccessiva. Quest'ultimo è il classico caso di gozzo iperfunzionante. Per valutare la funzionalità va quindi sempre analizzato il profilo ormonale.
- la benignità o malignità della lesione: oggi ci sono dei criteri ecografici che ci orientano verso un'idea di benignità o malignità. Se c'è un sospetto di malignità si passa all'esecuzione dell'ago aspirato, esame di secondo livello per l'inquadramento diagnostico del nodulo tiroideo.

TUMORI MALIGNI EPITELIALI

La necessità dell'inquadramento della natura del nodulo nasce dal fatto che a livello tiroideo si possono avere, con una prevalenza abbastanza significativa, i cosiddetti tumori maligni di origine epiteliale. Questi originano dalle cellule follicolari e sono le forme più frequenti di tumori tiroidei. Distinguiamo su base di aggressività crescente e frequenza decrescente:

- Papillifero o papillare;
- Follicolare;
- Poco differenziato;
- Indifferenziato, chiamato anche carcinoma anaplastico: forma fortunatamente rara ma estremamente aggressiva.

Altri tumori che interessano la tiroide:

- Esiste anche un altro tumore meno frequente a livello della tiroide che si manifesta anch'esso come patologia nodulare: si tratta del carcinoma midollare della tiroide che deriva dalle cellule C o para-follicolari. È quindi un tumore neuroendocrino con comportamento biologico diverso e marcatori biochimici specifici che vedremo.
- La tiroide può essere anche sede di neoplasie non epiteliali come:
 - i linfomi che però non hanno un aspetto nodulare, la tiroide si presenta in sede del linfoma come un'area dall'aspetto disomogeneo caratterizzata da un rimaneggiamento strutturale;
 - può essere sede di metastasi;
 - *dalle slide: sarcoma, emangioendotelioma.*

Sicuramente la forma più frequente di tumore che dobbiamo tenere in considerazione in presenza di una patologia nodulare tiroidea sono i carcinomi follicolari della tiroide.

TUMORI MALIGNI FOLLICOLARI DIFFERENZIATI

Le caratteristiche dei tumori follicolari differenziati sono condivise dal papillifero, follicolare e da quello poco differenziato, vengono meno nell'indifferenziato.

Sono tumori che derivando dalle cellule follicolari e ne mantengono alcune caratteristiche tipiche:

- dipendenza dal TSH;
- capacità di sintetizzare la tireoglobulina;
- capacità di captare lo iodio.

Queste 3 caratteristiche vengono sfruttate nella pratica clinica.

Ad esempio, la **dipendenza dal TSH** ha due risvolti:

- il TSH rappresenta uno stimolo proliferativo sulla ghiandola.

Un paziente che è stato operato di tumore tiroideo, per evitare che ci siano delle recidive o crescita di cellule appartenenti a residui ghiandolari, deve mantenere il suo TSH nel range di normalità, non bisogna fare andare i pazienti in ipotiroidismo.

Vedremo poi che il cut-off del TSH da mantenere con la terapia cambia a seconda del livello di aggressività dei tumori una volta operati.

Ad esempio, in caso di tumori che hanno un'alta aggressività le linee guida dicono che il TSH deve essere mantenuto al di sotto delle 0.1 mIU/L, quasi soppresso, come se si creasse una riduzione di stimolazione sulla tiroide.

- la TSH dipendenza può essere sfruttata anche per il test al Thyrogen.

Quest'ultimo è un analogo del TSH e viene impiegato per verificare se il paziente operato ha delle recidive: si somministra il Thyrogen e si va a dosare la tireoglobulina che è un marcatore della tiroide. Nei pazienti completamente guariti deve rimanere indosabile, se si alza vuol dire che da qualche parte c'è un residuo o una metastasi.

La **capacità della sintesi di tireoglobulina** è estremamente importante perché diventa un marcatore oncologico: se ho un tumore della tiroide che costringe il paziente a sottoporsi alla tiroidectomia totale, magari seguita da una terapia radioiodio metabolica atta ad ablare tutti i residui, la tua tireoglobulina ematica deve diventare indosabile perché la tiroide non c'è più, non ci sono più residui. Dal momento che la tireoglobulina è prodotta solo in questa sede dovrà essere indosabile.

La non indosabilità della tireoglobulina o la ripresa di una dosabilità della tireoglobulina che segue una precedente indosabilità sta a indicare che il paziente non è guarito o è recidivato qualcosa. Le recidive possono verificarsi in sede dell'operazione e in sede di metastasi linfonodale o a distanza.

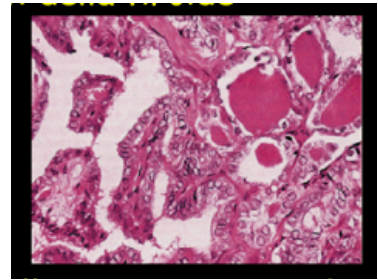
La terza proprietà, cioè la **capacità di captare lo iodio** viene sfruttata per la terapia radioiodio metabolica. I pazienti con tumori di una certa aggressività, dopo la tiroidectomia, vengono sottoposti ad almeno un ciclo di Iodio₁₃₁ che crea una distruzione delle eventuali cellule residue, locali o a distanza.

Questo fa sì che tumori veramente differenziati della tiroide, quindi la maggior parte dei carcinomi papillari e alcune forme di carcinomi follicolari, siano tumori con una sopravvivenza quasi del 100%. Man mano che ci si allontana da queste proprietà differenziative la sopravvivenza scende perché non si riescono più a sfruttare bene queste proprietà.

CARCINOMA PAPILLIFERO

Slide

- Rappresenta l'80% dei Ca differenziati della tiroide
- Tipico dell'età giovanile
- Frequentemente multifocale



Istologia:

Proliferazioni papillari costituite da peduncolo **fibro**-vascolare ricoperto dall'epitelio tumorale, con aree di fibrosi e depositi di calcio (corpi psammomatosi)

Diffusione metastatica:

Per via linfatica, con **metastasi (mts)** linfonodali loco-regionali e mediastiniche (mediastino superiore); rara la metastasi a distanza (più **frequente** a polmoni ed ossa)

Rappresenta l'80% dei carcinomi differenziati della tiroide, la forma più frequente.

Dalle slide: è il tumore con prognosi migliore (sopravvivenza a 10 anni del 93%).

Dal punto di vista istologico si caratterizzano per la presenza di proliferazioni papillari costituite da peduncolo fibro-vascolare ricoperto dall'epitelio tumorale.

La diffusione avviene prevalentemente per via linfatica, molto più rara è la metastasi a distanza. Questa può comunque verificarsi specialmente nelle varianti che perdono un po' la differenziazione: in questi rari casi le sedi preferenziali di metastasi sono polmoni e ossa.

Dalle slide: singolare è il fatto che la metastatizzazione linfonodale non influisca minimamente sulla prognosi, ma che l'unico fattore prognostico veramente importante sia l'età.

Slide Varianti anatomo-patologiche del k papillifero

- **A – MICROCARCINOMA PAPILLIFERO**, cioè inferiori ad 1 cm

La curva di sopravvivenza di pazienti colpiti da questa neoplasia non si discosta dalla popolazione sana

- **B – CARCINOMA PAPILLIFERO CAPSULATO**: questo tipo di carcinoma è completamente circondato da una capsula fibrosa

La prognosi a lungo termine è paragonabile a quella del microcarcinoma papillifero

- **C – VARIANTE FOLLICOLARE DEL K PAPILLIFERO**

Questa forma mostra per definizione un modello di crescita puramente follicolare e solo un attento esame porta al riconoscimento di strutture papillari

- **D – CARCINOMA PAPILLIFERO VARIANTE SCLEROSANTE DIFFUSA**

È la forma più maligna, infatti mostra un'imponente linfangiosi carcinomatosa che spiega la frequente diffusione in entrambi i lobi ghiandolari e nei linfonodi cervicali

Varianti anatomo-patologiche del carcinoma papillifero

All'interno del carcinoma papillifero nel corso degli anni si sono delineate diverse varianti la cui prognosi cambia a seconda dell'istologia:

- A. **MICROCARCINOMA PAPILLIFERO**: comprende tumori che dopo l'analisi istologica hanno dimensioni inferiori a 1cm. Tra tutti sono sicuramente quelli che hanno una prognosi migliore: il trattamento di questo microcarcinoma porta a una guarigione del 100%. È l'unico tumore che al momento ha indicazione ad una emitiroidectomia invece di una tiroidectomia totale, proprio per la sua bassa aggressività. Stanno iniziando ad esserci anche i primi dati sulla terapia termoablativa. È talmente poco aggressivo e a prognosi positiva che si tende, se non ci sono motivi particolari come casi di multifocalità, ad effettuare un'emitiroidectomia.
- B. **CARCINOMA PAPILLIFERO CAPSULATO**: ha la caratteristica di essere totalmente circondato da capsula fibrosa, senza infiltrazione capsulare. Anche questo ha una buona prognosi, sovrapponibile a quella del microcarcinoma papillifero.
- C. **VARIANTE FOLLICOLARE**
- D. **VARIANTE SCLEROSANTE**;
- E. **A CELLULE ALTE**.

Gli ultimi tre hanno un maggior rischio di metastasi linfonodale e a distanza per cui ovviamente la loro prognosi peggiora.

Patologie predisponenti al carcinoma papillifero

- Esiste ormai tanta letteratura a supporto del fatto che il carcinoma papillifero è maggiormente a rischio in alcune classi di **patologie tiroidee**, come la *tiroidite cronica autoimmune*. Al paziente affetto da questa patologia, anche in caso di tiroidite atrofica, si tende a dare indicazione di fare un controllo ecografico ogni 3/5 anni perché rappresenta un fattore di rischio importante.

- Altri fattori di rischio sono rappresentati da **patologie genetiche** come la *sindrome di Turner* o la *sindrome di Klinefelter*, si tratta di ipogonadismi su base genetica che rendono gli affetti maggiormente predisposti a sviluppare queste forme di carcinomi per motivi ancora non noti.

Fattori che peggiorano la prognosi

- Multifocalità: è molto importante, specialmente prima di dare indicazione terapeutica all'emitiroidectomia piuttosto che alla tiroidectomia totale, valutare bene ecograficamente la zona tiroidea che non sembra colpita dalla patologia tumorale;

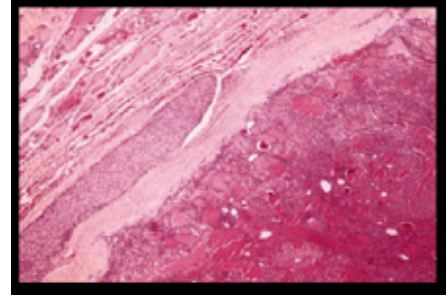
Dalle slide:

- *Età sopra 40 anni;*
- *Estensione extratiroidea;*
- *Dimensioni (>1cm);*
- *Metastasi a distanza*
- *Tipo istologico aggressivo (variante follicolare, sclerosante diffusa, a cellule alte)*

CARCINOMA FOLLICOLARE

Slide

- 5–15% dei carcinomi differenziati della tiroide
- Maggiore incidenza > 40 anni



- **Istologia:** piccoli follicoli con scarsa colloide
(*diagnosi differenziale vs adenoma follicolare: invasione della capsula e/o dei vasi → FNAB può essere non diagnostico, ma può richiedere esame istologico*)

- Generalmente più aggressivo rispetto al carcinoma papillare: diffusione metastatica sia per via linfatica ai linfonodi regionali, sia per via ematica con metastasi a distanza (polmone, ossa, SNC).
La variante a **cellule di Hürthle** è più aggressiva, con maggiore frequenza di metastasi a distanza.

A seguire, come frequenza e pericolosità del tumore, troviamo il carcinoma follicolare. Questo rappresenta il 5-10% dei carcinomi differenziati tiroidei.

Dalla slide: la sopravvivenza globale a 10 anni dalla diagnosi si aggira intorno al 70%.

Istologicamente è caratterizzato da piccoli follicoli con scarsa colloide. Ha un grosso limite diagnostico per l'ago aspirato perché in alcuni casi non si riesce a fare, con la sola analisi citologica, la diagnosi differenziale tra l'adenoma follicolare, quindi un nodulo benigno adenomatoso, e un carcinoma follicolare. In questi casi serve necessariamente l'istologia perché la diagnosi differenziale la si fa sulla base dell'invasione della capsula e dell'infiltrazione vascolare, cosa che con l'ago aspirato che è un semplice aspirato cellulare non si vede, per cui bisogna per forza operare il paziente. Potrà quindi capitare di vedere un endocrinologo dare un'indicazione chirurgica in caso un dubbio citologico: di solito questo accade proprio con questi tipi di tumori, quando non ci sono i criteri citologici di sicurezza di benignità o malignità.

Slide

A – Carcinoma follicolare minimamente invasivo (capsulato):

assomiglia molto a un adenoma follicolare, al punto che la diagnosi viene formulata spesso solo dopo ripetuti esami e diverse preparazioni.

B – Carcinoma follicolare francamente invasivo

C – Carcinoma follicolare oncocitario (ossifilo) o a cellule di Hürthle:

presenta un'aggressività maggiore rispetto ai carcinomi follicolari non oncocitari.

D – Carcinoma scarsamente differenziato (insular carcinoma)

Varianti istopatologiche del carcinoma follicolare

Il carcinoma follicolare minimamente invasivo è quello a prognosi migliore. Le altre varianti, con quadri istologici di gravità diversa, hanno una probabilità di sopravvivenza più bassa.

EZIOPATOGENESI e FATTORI DI RISCHIO DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

Un aspetto che ci dà un'idea prognostica del paziente sia per il carcinoma papillifero che per quello follicolare è lo **studio dei proto-oncogeni e geni oncosoppressori**.

Dal momento che, spesso, per fare diagnosi o per capire se il paziente ha un basso o alto rischio di recidiva è necessario eseguire una tiroidectomia o emitiroidectomia possiamo chiedere sull'istologico, o anche sul citologico, la valutazione delle mutazioni dei proto-oncogeni BRAF e RAS e anche di mutazioni inattivanti i geni oncosoppressori p53 e PPAR- γ .

Le mutazioni che si richiedono più frequentemente sono quelle attivanti i proto-oncogeni, solitamente nell'inquadramento diagnostico del carcinoma papillifero e del carcinoma follicolare. La presenza di mutazioni di uno dei due oncogeni si correla negativamente alla prognosi del tumore: si avrà quindi un alto rischio di recidiva e di metastasi, si tratterà dunque sicuramente di un paziente che va monitorato con maggiore attenzione.

Oggi, come accennato, l'analisi di queste mutazioni si può fare anche sul citologico: in seguito all'ago aspirato si fa l'analisi delle cellule sul vetrino e si può richiedere a completamento diagnostico la valutazione delle mutazioni attivanti questi due proto-oncogeni sul materiale citologico. Chiaramente la positività orienta maggiormente in un intervento di tiroidectomia totale anche se il nodulo è ecograficamente singolo.

Tra gli altri fattori di rischio tratti dalle slide ma non citati dalla Prof. riscontriamo:

- *Esposizione alle radiazioni della ghiandola tiroidea per radioterapia alla testa, al collo o al torace durante l'infanzia. Il rischio di sviluppare un carcinoma tiroideo dopo radioterapia è stimato del 3%.*
- *Prolungata esposizione della tiroide a valori elevati di TSH per iperstimolazione della ghiandola.*

Slide

Stadiazione post-operatoria del Carcinoma Differenziato della Tiroide

- **Basso rischio di recidiva:**

- tumore intratiroideo < 4 cm;
- variante istologica non aggressiva (microCa papillifero, Ca papillifero capsulato, Ca follicolare mini invasivo);
- senza significativa invasione capsulare o vascolare;
- senza metastasi linfonodali clinicamente evidenti;
- con ≤ 5 micrometastasi linfonodali (< 0,2 cm);
- senza metastasi a distanza.

- **Rischio intermedio di recidiva (uno dei seguenti):**

- tumore > 4 cm;
- istologia aggressiva (es. a cellule alte, variante sclerosing diffusa);
- invasione microscopica dei tessuti molli peritiroidei;
- linfadenopatie maligne clinicamente evidenti ma < 3 cm;
- senza metastasi a distanza.

- **Rischio alto di recidiva (uno dei seguenti):**

- resezione tumorale incompleta;
- invasione macroscopica dei tessuti molli peritiroidei;
- linfadenopatie maligne ≥ 3 cm;
- invasione vascolare estesa;
- metastasi a distanza.

La Stadiazione post-operatoria del Carcinoma Differenziato della Tiroide influenza la terapia post-chirurgica

- **Basso rischio di recidiva:**
la terapia chirurgica è considerata sufficiente e la terapia sostitutiva con L-tiroxina deve mantenere il TSH tra 0.5 e 2 mcU/mL.
- **Rischio intermedio ed alto di recidiva:**
la terapia chirurgica è seguita dalla terapia radioiodiom metabolica ablativa con il radioiodio 131 e la terapia sostitutiva con L-tiroxina deve mantenere il TSH < 0.5 mcU/mL.

STADIAZIONE POST-OPERATORIA DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

Una volta operato il paziente e valutato il tumore da un punto di vista istologico, vengono messi insieme alcuni criteri (dimensioni del tumore, tipo istologico più o meno aggressivo, presenza di invasione capsulare o infiltrazione vascolare, presenza di metastasi linfonodali e a distanza) sulla base dei quali viene definito un rischio di recidiva: **basso, intermedio o alto**.

Questa classificazione serve per dare indicazioni su:

- quanto tenere basso il TSH del paziente in terapia sostitutiva;
- ogni quanto effettuare i controlli;
- se effettuare o meno test di secondo livello come il test di stimolo al Thyrogen.

INFLUENZA DELLA STADIAZIONE SULLA TERAPIA POST-CHIRURGICA

Nel **basso rischio** di recidiva la tiroidectomia è considerata sufficiente e le ultime linee guida suggeriscono di somministrare una terapia sostitutiva finalizzata a mantenere il TSH tra 0.5 e 2 mcU/mL.

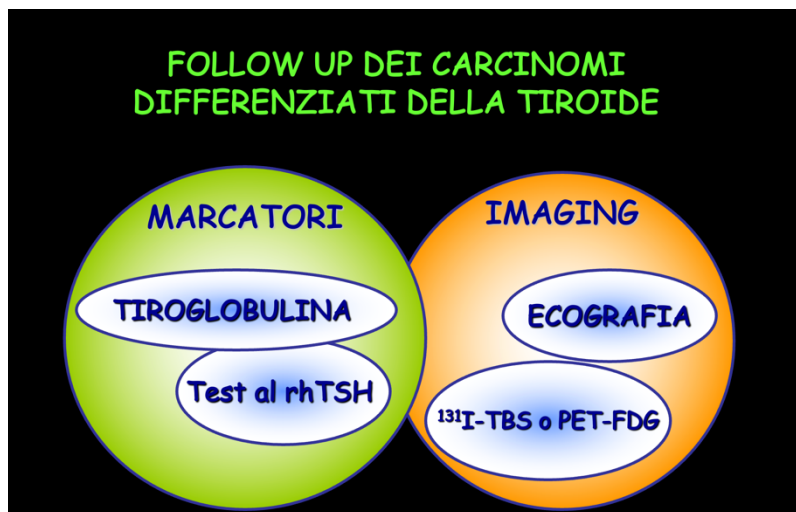
Nella classe di **rischio intermedio o alto**, dopo la terapia chirurgica bisogna fare la terapia radioiodiom metabolica ablativa somministrando Iodio ¹³¹ per distruggere tutti i residui ghiandolari del paziente ed è necessario fare una terapia sostitutiva soppressiva con L-tiroxina in modo tale che il TSH del paziente sia < 0.5 mcU/mL, con tutti i rischi che questo può comportare nel tempo. Uno dei principali rischi associati ad un mantenimento del TSH così basso è quello di sviluppare un'osteoporosi: dato che la tiroide lavora sul turnover osseo, dare dei dosaggi sovrafisiologici di terapia sostitutiva può predisporre il paziente a questo tipo di complicanza. È chiaro che in questo caso si sta parlando di un motivo valido in funzione del rischio. Ogni caso va attentamente valutato ed è proprio su queste basi che vengono stabiliti i cut-off del TSH.

FOLLOW UP DEI CARCINOMI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE

Il paziente con carcinoma differenziato della tiroide va comunque monitorato nel tempo, diventa un paziente a vita.

Il biomarcatore più utilizzato che viene valutato annualmente è il dosaggio circolante della **tireoglobulina**.

Questo si abbina all'**ecografia tiroidea e della regione del collo**.



- Se il paziente ha effettuato una **tireodectomia totale**, magari anche seguita da una terapia radioiodiom metabolica ablativa, la sua tireoglobulina diventa indosabile e tale deve rimanere. Ecograficamente non si deve vedere nulla a livello tiroideo e nemmeno linfonodi con sospetto di metastasi.

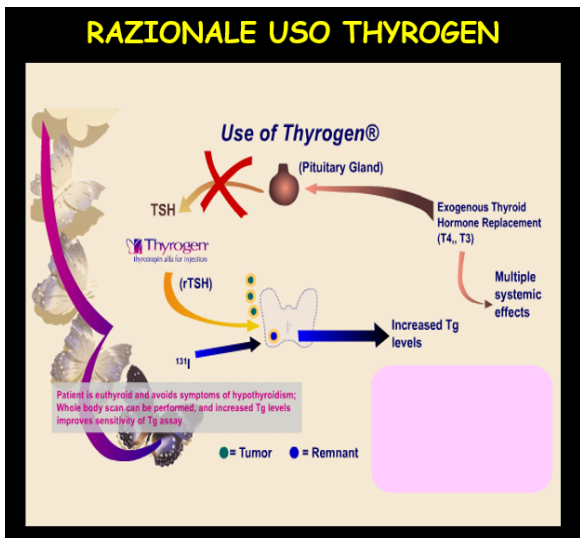
- Se il paziente non era stato sottoposto a terapia con **iodio radioattivo**, quindi potevano essere rimasti residui ghiandolari, o se si era deciso nel microcarcinoma papillare di effettuare un'emitiroidectomia, è logico che in questi casi la tireoglobulina nel post-operatorio non sarà indosabile. Deve tuttavia rimanere stabile, non deve aumentare.

La positivizzazione della tireoglobulina nel primo caso o un suo aumento nel secondo, deve far sospettare un nuovo nodulo o una metastasi linfonodale o a distanza.

TEST THYROGEN

Un tempo nelle forme a rischio medio/severo di recidiva si sospendeva la terapia sostitutiva (con Eutirox) e si mandava il paziente in ipotiroidismo per circa 1 mese perché lo stimolo del TSH poteva far vedere un rialzo della tireoglobulina, oppure se effettuata una scintigrafia o una PET poteva mostrare la presenza di residui o metastasi che in condizioni normali potevano essere mascherate.

Questo però creava al paziente un disagio importante, se non si ha più la tiroide e si sospende l'Eutirox il paziente sta bene per massimo una settimana (perché l'emivita della levotiroxina è di 7 giorni) e per le altre tre settimane stava malissimo, con una condizione di ipotiroidismo franco.

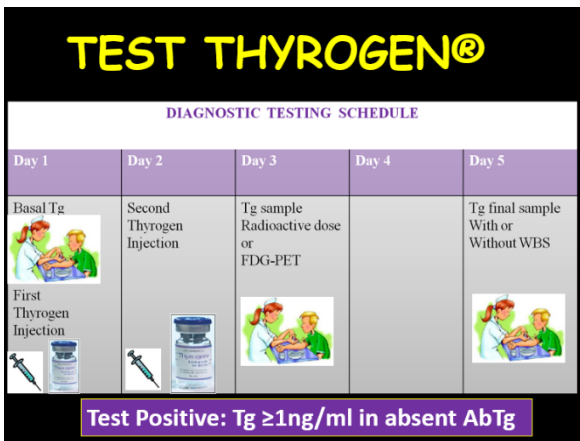


Abbiamo superato questo problema con il **test al Thyrogen**, uno stimolatore del R del TSH (fa percepire alla tiroide la stimolazione del TSH come se ci fosse una situazione di ipotiroidismo che in realtà non c'è).

È un test molto utilizzato nella diagnostica dei tumori tiroidei che permette di vedere in maniera più sensibile e specifica se c'è un focolaio residuo di tumore tiroideo dopo l'intervento chirurgico o termoablativo (dalla sbobina dell'anno scorso).

Quindi si crea uno stimolo a livello tiroideo e grazie a questo test il paziente non va in ipotiroidismo ma abbiamo i benefici diagnostici di un rialzo del TSH.

Ci permette in pazienti che necessitano di un monitoraggio di un certo tipo, perché hanno un rischio alto/moderato di recidiva, di capire se ha una remissione completa della patologia. Per essere in remissione completa deve avere un imaging negativo (ecografia tiroidea negativa), tireoglobulina basale indosabile che deve rimanere tale dopo il test al Thyrogen.



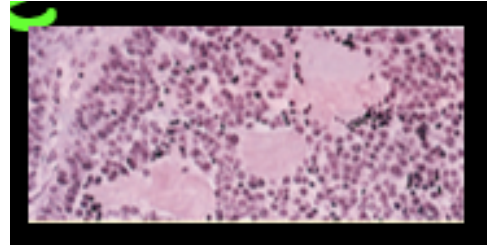
Questo test lo usiamo in pazienti a medio o alto rischio di recidiva ogni tot anni per essere sicuri che non ci siano recidive locali o metastasi regionali o a distanza.

CARCINOMA SCARSAMENTE DIFFERENZIATO E CARCINOMA ANAPLASTICO

I carcinomi epiteliali della tiroide non differenziati sono rappresentati dal carcinoma scarsamente differenziato e dal carcinoma anaplastico. Istologicamente sembra ci sia un tappeto di linfociti, come se fosse un linfoma tiroideo. Quindi la tiroide viene completamente sovrastata da queste cellule che sono cellule follicolari ma completamente indifferenziate, non si ha più il follicolo tiroideo. È un tumore molto aggressivo che colpisce l'età senile, con sopravvivenza di 3-6 mesi dalla diagnosi. Siccome ha una invasività locale rapidissima i pazienti spesso muoiono per sintomi costrittivi, sono tumori molto brutti. Sono molto temuti, sono diagnosticati acutamente, non hanno cura al momento anche se fortunatamente molto rari.

CARCINOMA MIDOLLARE

Slide



- 5-10% delle neoplasie tiroidee
- Tumore neuroendocrino delle cellule parafollicolari o cellule C
- Ad ogni età, ma più frequente nei **giovani adulti**.
- Più spesso **sporadico** (70–80%),
- nel 20–30% dei casi è **familiare** con trasmissione autosomica dominante e può far parte delle MEN2 (mut RET, proto-oncogene sul cr 10 → mut puntiformi → proprietà oncogeniche)
- **Istologia:** cellule in gruppi solidi, separati da stroma amiloide; citoplasma ricco di granuli eosinofili positivi per calcitonina e altri peptidi (es. CEA)
- **Comportamento:** piuttosto aggressivo, con infiltrazione locale e metastasi sia linfatiche che ematiche (polmoni, ossa, fegato)

Sopravvivenza a 10 anni del 50–60%

• Prevalenza su tutte le patologie nodulari tiroidee

1:100 (Karges, 2004)

1:250 (Elisei, 2004)

Forme familiari:

Ereditarietà autosomica dominante con alta penetranza (90–95%) in portatori di mutazioni puntiformi del proto-oncogene **RET**.

- Possono essere associate ad altre anomalie (endocrine e non) nell'ambito di **MEN 2**
- Oppure non associate ad altre anomalie (**forma familiare isolata: FMTC**, raro)

• La differenziazione tra la forma sporadica e familiare si basa su analisi genetica RET

In caso di positività della mutazione germinale **RET** è necessario ed obbligatorio escludere la copresenza di **feocromocitoma** e **iperparatiroidismo**.

La **MEN 2B** presenta un habitus caratterizzato da **neurinomi mucosi caratteristici**, età **precoce d'insorgenza** e **aggressività elevata**.

Vanno screenati per le mutazioni RET i familiari di 1° grado.

Non è un tumore epiteliale ma neuroendocrino, deriva dalle cellule C o parafollicolari, può insorgere in qualsiasi fascia di età. Può essere o sporadico o familiare; nel 20-30% dei casi ha una aggregazione familiare con trasmissione autosomica dominante e può far parte delle MEN2.

Le forme familiari sono caratterizzate dalla mutazione del proto-oncogene **RET** e danno una eredità autosomica dominante.

È un tumore raro ma nella pratica clinica può capitare di trovarlo. La prima cosa che va fatta è valutare la mutazione di RET. La positività impone di screenare tutti i familiari di primo grado del paziente e se anche loro risultano positivi, fare una tiroidectomia radicale profilattica anche se non hanno ancora sviluppato la patologia tumorale.

La cosa positiva di questo carcinoma è la presenza di un marcatore che ci permette di fare una diagnosi molto precoce; questi tumori producono **calcitonina** (prodotta dalle cellule follicolari da cui deriva questo tumore). Un rialzo della calcitonina è un marcatore possibile di questo tumore.

Nella pratica clinica tutte le volte che abbiamo un nodulo tiroideo di nuova diagnosi, siamo obbligati a fare il dosaggio nel sangue della calcitonina. Se è alta, dobbiamo fare un test a stimolo, **il test al calcio-gluconato**, uno stimolatore acuto della secrezione della calcitonina da parte delle cellule parafollicolari della tiroide.

Questo tumore lo dobbiamo screenare in tutte le neoformazioni nodulari tiroidee e la presenza del carcinoma midollare ci impone di valutare se c'è la mutazione di questo protooncogene perché la sua positività si associa alla forma familiare che può essere nel contesto delle MEN2 (neoplasie endocrino multiple di tipo 2).

FMTc

- ⌘ Patient presents with bilateral medullary thyroid carcinoma
- ⌘ Presents at 20-40 years of age
- ⌘ Believed to be more benign than MEN2A or B and prognosis is good

MEN2A

- ⌘ Patient presents with MTC, pheochromocytomas (~50%) and/or hyperparathyroidism (~15-30%)
- ⌘ 50% of individuals with mutations in the RET gene develop the disease by age 50y, and 70% by age 70y
- ⌘ Most common form of MEN2, accounting for ~90% of all cases

MEN2B

- ⌘ Patient not only presents with MTC and bilateral pheochromocytomas, but also with diffuse ganglioneuromas of the intestinal tract, mucosal neuromas (on lips or tongue), and skeletal abnormalities (habitus marfanoide)
- ⌘ Accounts for ~5% of all MEN2 cases
- ⌘ Age of onset is about 10 years earlier than of MEN2A, but pheochromocytomas are sometimes detected in childhood

Il gruppo delle MEN2 lo possiamo suddividere in:

- Tipo 2A: in cui il carcinoma midollare si può associare a feocromocitoma e iperparatiroidismo
- Tipo 2B: in cui si può associare a feocromocitoma/paraganglioma, neurinomi mucosi e anomalie scheletriche (habitus marfanoide)

Quindi se trovo la mutazione di RET devo sempre valutare la presenza di un feocromocitoma o paraganglioma e/o iperparatiroidismo. Perché è importante valutare queste altre patologie? Soprattutto il feocromocitoma/paraganglioma va escluso se si sottopone il paziente all'intervento chirurgico perché il tumore potrebbe determinare una

crisi catecolaminergica (le catecolammine possono essere liberate acutamente nel paziente in corso di anestesia in sala operatoria portando a un quadro molto pericoloso). In questo caso deve essere coperto con beta e alfa adrenergici prima dell'intervento.

Quanto deve essere il valore della **calcitonina** per essere definito normale?

Entro i 20 picogrammi/mL

Di solito è indosabile, il suo valore è al di sotto del limite di valutazione del laboratorio. Ci sono però alcune condizioni che non hanno nulla a che vedere con il carcinoma midollare che possono fare aumentare un po' il suo valore. Quindi consideriamo normale un valore da 0 a 20 picogr/mL.

Tutto ciò che è sopra a 20 picogrammi/mL in presenza di una patologia nodulare tiroidea dà indicazione per il test da stimolo con calcio gluconato. Per considerarlo positivo (sospetto per carcinoma midollare) la calcitonina si deve alzare dalle 3 volte in su rispetto ai valori basali.

È logico che se ho un nodulo o più noduli tiroidei, la calcitonina anche poco al di sopra del limite della normalità e test calcio-gluconato positivo, il paziente deve essere operato, non possiamo non operarlo. Si esegue analisi mutazione RET e anche se è negativa viene comunque mandato all'intervento chirurgico.

Possiamo anche avere il supporto diagnostico dell'agoaspirato, possiamo fare un dosaggio della calcitonina sull'aspirato cellulare, ma se anche risulta negativo il paziente va operato comunque, perché il carcinoma midollare della tiroide spesso è molto piccolo, lo possiamo intercettare con la calcitonina quando ancora piccolo, e magari il nodulo che vediamo e su cui facciamo l'agoaspirato non è quello che secerne.

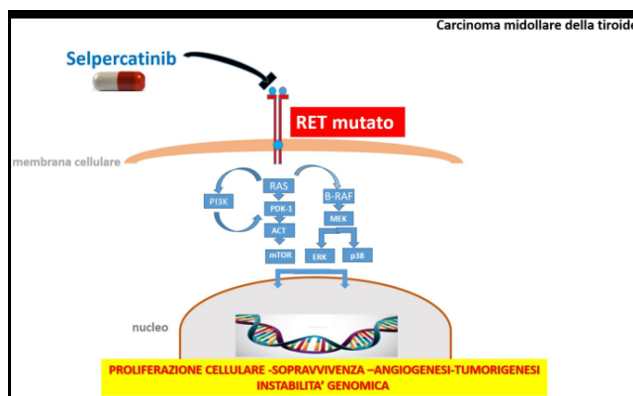
L'intervento prevede sempre la tiroidectomia radicale e lo svuotamento dei linfonodi del compartimento centrale del collo, quindi è un intervento abbastanza demolitivo. È un intervento eseguito anche sui familiari RET positivi indipendentemente dallo stato tiroideo, anche se non hanno sviluppato ancora il tumore.

Dopodiché il paziente va monitorato, per il carcinoma midollare tiroideo non è più la tireoglobulina il mio biomarcatore di monitoraggio ma la calcitonina.

È un tumore molto più aggressivo dei tumori epiteliali differenziati ghiandolari.

La sopravvivenza si aggira intorno al 30-40 a volte 50% a 10 anni.

Negli ultimi anni sono stati sviluppati anche degli immunosoppressori per casi selezionati, pazienti con metastasi a distanza non curabili con altri sistemi (ad esempio le metastasi ossee da carcinoma midollare della tiroide di solito rispondono alla radioterapia, le metastasi epatiche alla chemio-embolizzazione, però in alcuni casi non si riesce a gestire la patologia).



Oggi c'è una buona letteratura su questi immunosoppressori. Ad esempio, funzionano molto bene gli **inibitori della tirosinchinasi (TKI)**.

Recentemente sono stati validati e approvati due farmaci: **selpercatinib** e **pralsetinib** che inibiscono il proto-oncogene RET; grazie al blocco del RET mutato si blocca tutta la cascata di attivazione della proliferazione cellulare. Vengono usati in pazienti che presentano carcinoma midollare con sindrome MEN2.

Caso clinico

Paziente di 39 anni, con lesione nodulare a carico del lobo tiroideo sx, con estensione mediastinica. È un nodulo molto grande, 7 cm di diametro. In seguito alla diagnosi di carcinoma midollare sulla base dell'esame citologico, è stato eseguito anche il dosaggio della calcitonina da aspirato ed è risultata altissima, inoltre è stata trovata una mutazione somatica di RET. Viene considerato inoperabile. Viene quindi utilizzato prima il trattamento con TKI che però non dà risultati; quindi, si procede con selpercatinib e dopo 9 mesi di terapia si ottiene una significativa riduzione delle dimensioni (da 7 a 4 cm) del tumore che quindi viene operato.

Quindi rappresenta una nuova importantissima terapia a disposizione per queste forme altrimenti inoperabili.

Queste neoplasie sono rare ma non rarissime, ci dobbiamo sempre pensare.

Quando ci troviamo di fronte a un nodulo della tiroide ci interessa conoscere la funzionalità, escludere il carcinoma midollare (con dosaggio della calcitonina) e capire se si tratta di una neoplasia epiteliale o meno.

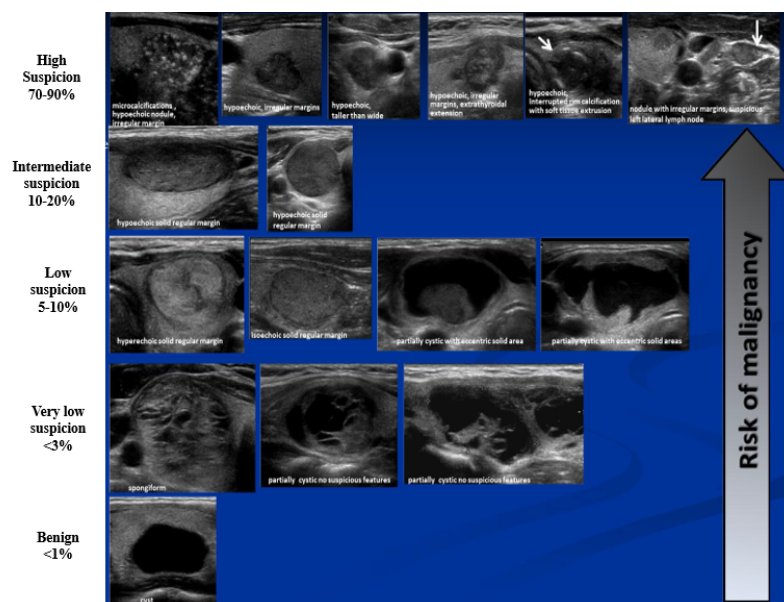
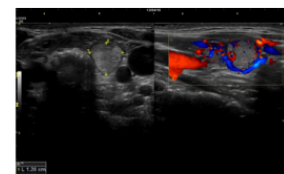
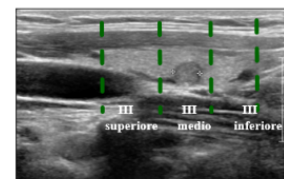
Non posso però sottoporre a agoaspirato tutti i noduli che ho, perché la patologia nodulare tiroidea colpisce 1 paziente su 2 che fanno analisi ecografica.

Thyroid nodules

Size/Location

Margins/Composition

Echogenicity iso/hyper/hypo



Ci sono criteri ecografici che vengono utilizzati per indirizzare il paziente o no verso l'agoaspirato. Ad esempio, si valutano le **caratteristiche di ecogenicità**:

- In basso vediamo un nodulo a basso rischio, un nodulo anecogeno, completamente scuro, che è una lesione cistica -> ha benignità quasi del 100%, quindi non va fatto l'agoaspirato.
- Subito sopra vediamo un nodulo anecogeno con qualche gettoncino isoecogeno, nel gergo specialistico lo chiamiamo "nodulo cribrato", anche questo è molto poco sospetto.
- Poi vediamo un nodulo isoecogeno, chiaro, simile al resto della tiroide, è di basso sospetto ecografico. Ha il tipico aspetto dell'adenoma follicolare: nodulo isoecogeno con orletto periferico ipoecogeno (una specie di coroncina) ben delimitato, se facessimo un eco-doppler vedremmo una vascolarizzazione periferica.
- Inizia a diventare sospetto un nodulo più ipoecogeno
- È francamente sospetto se ci sono aree più chiare (che sono microcalcificazioni), irregolarità dei margini, il superamento della capsula, le metastasi linfonodali.

Nella pratica quotidiana tra le visite prenotate al CUP il 70% sono noduli tiroidei. In genere si fa sempre una ecografia nel corso della visita per vedere le caratteristiche. In base a quello che si vede si definisce il rischio ecografico che ci permette di dire se il nodulo merita o no di fare agoaspirato.

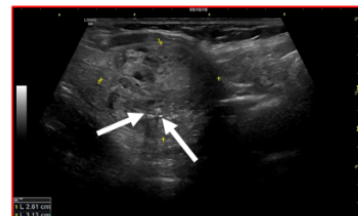
PROPORTIONS



Anche dei noduli si prendono i 3 diametri:
DLM, DAP, DCC
e le *proporzioni*



Content:
presence of calcifications



Oggi si è deciso di standardizzare ecograficamente i noduli con un grading approvato dalla comunità europea: “**EU-TIRADS**”

Prevede la classificazione del nodulo in 5 categorie che ci permettono di definire il rischio di malignità del nodulo mettendo insieme i criteri ecografici di cui abbiamo parlato prima; la forma, i margini, l’ecogenicità, la presenza di microcalcificazioni.

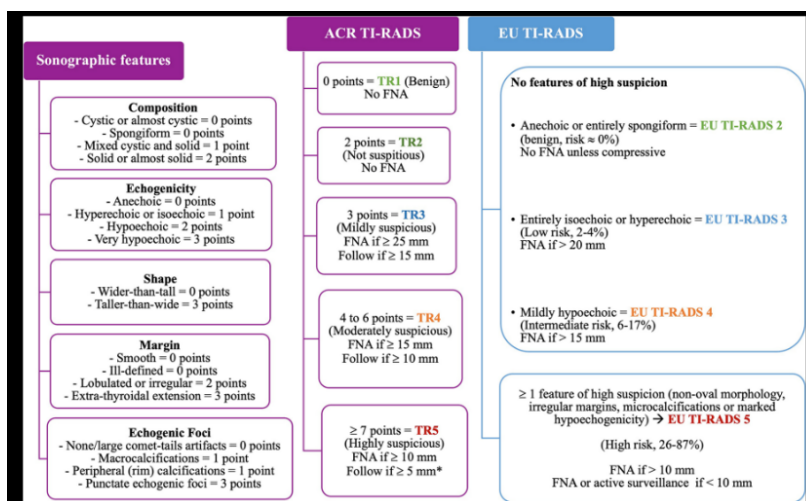
EU-TIRADS 2: assolutamente benigno, in questo caso non è assolutamente indicato

l’agoaspirato

EU-TIRADS 3: prevalenza attesa di malignità dal 2 al 4% -> indicazioni all’ agoaspirato se il nodulo supera i 2 cm di diametro

EU-TIRADS 4: prevalenza attesa di malignità dal 6 al 17% -> indicazioni dai 15mm di diametro

EU-TIRADS 5: la probabilità si alza fino a 87% -> indicato se supera 1cm



In un referto dell’ecografia troviamo sempre la descrizione della patologia nodulare e l’EU-TIRADS.

L’agoaspirato è una procedura banalissima, il paziente non rischia nulla, la durata è di 2 minuti, non necessita di anestesia. Si esegue in due, un operatore che tiene la sonda ecografica per localizzare il nodulo e uno che infila l’ago lateralmente con una siringa. Le cellule aspirate di strisciano sul vetrino che viene poi fissato, trattato e valutato dall’anatomopatologo. Dopo tutto questo noi riceviamo queste possibili diagnosi:

- **TIR 2:** nodulo benigno dal punto di vista citologico, che quindi non necessita nulla se non un monitoraggio nel tempo (perché i noduli possono crescere e modificarsi)
- **TIR 3:** comprende le lesioni follicolari indeterminate (prima rientravano tutte nella categoria TIR3 quindi i pazienti erano sottoposti tutti all’intervento chirurgico, ora divise in TIR3A e TIR3B)
 - **TIR3A:** c’è qualche cellula che mi fa sospettare la presenza di un carcinoma follicolare, quindi, bisogna rifare l’agoaspirato dopo 3 mesi, se riconferma questa diagnosi di solito si fa intervento chirurgico
 - **TIR3B:** lesione follicolare indeterminata con più forte sospetto di carcinoma quindi si fa la resezione chirurgica

(Per queste due forme si fa anche l’analisi del BRF e RAS che, se positive orientano verso una lesione maligna)

- **TIR4 e 5:** sospetto francamente maligno, i pazienti vanno tutti sottoposti all'intervento chirurgico con tiroidectomia totale
- Esiste poi una categoria non diagnostica, il **TIR1**, che significa che non è stato aspirato un numero sufficiente di cellule per fare una diagnosi anatomopatologica quindi il paziente viene sottoposto nuovamente ad agoaspirato dopo qualche mese. I noduli anecogeni, le cisti, danno sempre esito TIR1 (ora non si fa praticamente più un agoaspirato su questi però può capitare ad esempio se è molto grande e lo voglio svuotare)

Classificazione Italiana 2014 della Citologia Tiroidea

(Consensus Statement AIT, AME, SIE & SIAPEC-IAP)

Codice	Categoria diagnostica	Rischio di malignità atteso (%)	Azione clinica suggerita
TIR1	Non diagnostico	Non definito	Ripetere FNA con guida ecografica
TIR1C	Non diagnostico cistico	Basso, variabile in base al quadro clinico	Valutare nel contesto clinico, eventualmente ripetere FNA
TIR2	Non maligno/benigno	< 3	Follow up
TIR3A	Lesione indeterminata a basso rischio	< 10	Ripetere FNA / Follow up
TIR3B	Lesione indeterminata ad alto rischio	15–30	Exeresi chirurgica
TIR4	Sospetto di malignità	60–80	Exeresi chirurgica con eventuale esame intraoperatorio
TIR5	Maligno	95	Exeresi chirurgica, approfondimento diagnostico in casi selezionati

Tutto ciò per dire che l'ecografia in mano a un esperto dà indicazioni importantissime. Bisogna ricordare che di fronte a un nodulo tiroideo si deve sempre pretendere la valutazione della funzione tiroidea e il dosaggio della calcitonina. Per l'ecografia ora bisogna pretendere che nel referto venga dato un grading per capire se il paziente va indirizzato o no all'agoaspirato (in base a grading e dimensioni).

Infine, è importante ricordare che l'agoaspirato non è sempre diagnostico, non sempre ci dà una diagnosi definitiva e anche quando ci dà una diagnosi, bisogna ricordare che è una valutazione probabilistica, non è mai certa al 100%. Quindi chi ha un nodulo deve sempre essere monitorato a livello ecografico e se il nodulo cresce nel tempo bisogna rifare l'agoaspirato.