

## LINEE GUIDA ATA SUL CARCINOMA TIROIDEO: l'esame istologico

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

### Raccomandazione 46

- A) Oltre alle caratteristiche di base del tumore, necessarie per la stadiazione AJCC/UICC del Ca tiroideo, compreso lo stato dei margini di resezione, il referto del patologo deve includere informazioni utili per la valutazione del rischio (raccomandazione forte, evidenze di moderata qualità):
- presenza di invasione vascolare e numero di vasi coinvolti;
  - numero di linfonodi esaminati e di quelli positivi per MTS;
  - dimensioni, sui linfonodi, del focolaio metastatico più grande;
  - presenza o assenza di estensione extra-nodale del tumore.
- B) Devono essere identificate, descritte e segnalate le varianti isto-patologiche di Ca della tiroide associate a decorso differente (raccomandazione forte, evidenze di bassa qualità):
- più sfavorevole: varianti del PTC a cellule alte (*tall-cell*), a cellule colonnari, *hobnail*; FTC estesamente invasivo; Ca scarsamente differenziato;
  - più favorevole: PTC a variante follicolare capsulata senza invasione della capsula, o FTC minimamente invasivo.
- C) Devono essere identificate, descritte e segnalate le varianti associate con sindromi familiari (raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità): variante cribriforme-morulare del PTC (spesso associata a poliposi adenomatosa familiare, FAP), il PTEN-*hamartoma tumor syndrome* (PHTS), associato a FTC o PTC.

### Commento

A) **L'esame istologico stabilisce la diagnosi e fornisce importanti informazioni per la stratificazione del rischio e la gestione post-chirurgica.**

Dal punto di vista isto-patologico, il **PTC** è un tumore maligno ben differenziato delle cellule follicolari, che all'osservazione microscopica mostra aspetti nucleari caratteristici sufficienti per porre diagnosi: nuclei chiari, pseudo-inclusi nucleari, incisure della membrana o *grooves*, addensamenti della membrana nucleare che appaiono come sottili linee che tagliano il nucleo lungo l'asse maggiore. L'aspetto di crescita papillare (cellule tiroidee disposte lungo un asse vascolare), anche se frequente, non è strettamente necessario.

L'**FTC** è un tumore maligno ben differenziato delle cellule follicolari, spesso caratterizzato da invasione capsulare e/o vascolare, e privo delle caratteristiche nucleari del PTC.

Il **Ca follicolare oncocitario** (a cellule di Hürthle) mostra il modello di crescita tipico del FTC, ma presenta numerose cellule con abbondante citoplasma eosinofilo granulare. Questo tumore attualmente è designato dall'OMS come una variante isto-patologica del FTC, che si distingue dalla forma convenzionale per la capacità di metastatizzare ai linfonodi e per il più elevato tasso di recidiva e di mortalità specifica.

Tradizionalmente, il FTC è stato suddiviso in due categorie:

- il Ca minimamente invasivo è una neoplasia capsulata con focolai di invasione della capsula o invasione vascolare identificabili solo microscopicamente;
- il Ca ampiamente invasivo presenta chiara evidenza di invasione vascolare e/o extra-tiroidea.

Si suggerisce oggi di includere tra i carcinomi minimamente invasivi capsulati solo i tumori con invasione capsulare microscopica, considerando come una categoria a parte quelli angio-invasivi. Infatti, mentre i primi sono altamente indolenti (mortalità < 5%), il FTC angio-invasivo, a seconda del numero di vasi sanguigni coinvolti, ha una mortalità compresa tra 5 e 30%.

**Il referto del patologo deve fornire le caratteristiche richieste per la stadiazione AJCC/UICC TNM, quali la dimensione del tumore, la presenza di estensione extra-tiroidea e di MTS linfonodali.**



L'**estensione extra-tiroidea** è definita come diffusione del tumore nei tessuti adiacenti, suddivisa in:

- **minima**: nei tessuti molli peri-tiroidei, immediatamente adiacenti, o nel muscolo sterno-tiroideo, in genere rilevata solo al microscopio (tumori **T3**);
- **estesa**: nei tessuti sotto-cutanei molli, laringe, trachea, esofago, o nervo laringeo ricorrente (**T4a**).

Deve essere riportato lo stato dei **margini di resezione** (infiltrati o non infiltrati dal tumore), dal momento che i margini positivi sono generalmente associati a rischio intermedio o alto di recidiva.

Il referto del patologo deve indicare il numero di **linfonodi** esaminati e quanti di questi sono metastatici; nei **linfonodi** coinvolti deve essere descritta la dimensione del focolaio metastatico più grande, la presenza o assenza di estensione tumorale extra-nodale. Il rischio complessivo del tumore è aumentato dalla dimensione del focolaio metastatico in un linfonodo e dall'estensione del tumore oltre la capsula del linfonodo stesso.

Deve essere inoltre valutata e segnalata la presenza di **invasione vascolare**, che consiste nell'estensione del tumore direttamente nel lume del vaso sanguigno. I vasi sanguigni invasi non devono essere collocati all'interno del nodo tumorale, ma nella capsula del tumore o al di fuori di esso. L'invasione di 4 o più vasi sanguigni sembra comportare un *outcome* peggiore, in particolare negli FTC.

B) Sono state documentate più di 10 **varianti microscopiche di PTC**, alcune associate a comportamento più aggressivo, altre a comportamento più indolente, elementi che contribuiscono alla stratificazione del rischio. Le varianti **con esito più sfavorevole sono le varianti a cellule alte, a cellule colonnari e hobnail**.

La **variante a cellule alte** si presenta in un'età e in uno stadio di malattia più avanzati rispetto al PTC classico. Sono più elevati il tasso di recidiva, la mortalità tumore-correlata e il tasso di MTS linfonodali. La sopravvivenza risulta ridotta anche nei casi senza estensione extra-tiroidea e indipendentemente dall'età del paziente, dalle dimensioni del tumore e dallo stadio. È frequente la mutazione BRAF V600E ( $\approx 80\%$ ).

La **variante a cellule colonnari** ha un maggiore rischio di mortalità tumore-correlata, legata alla presenza di MTS a distanza e, alla diagnosi, presenta uno stato di malattia più avanzato. La mutazione BRAF V600E è presente in un terzo dei casi.

Il **carcinoma papillare hobnail** (a "chiodo di scarpone") è una rara variante, associata a maggiore frequenza di MTS a distanza (in genere al polmone) e aumentato rischio di morte tumore-correlata. In questi tumori è spesso presente la mutazione BRAF V600E.

La **variante solida** deve essere distinta dal Ca poco differenziato della tiroide, con il quale condivide modelli di crescita insulare, solida e trabecolare. Nella variante solida le caratteristiche nucleari sono conservate e non si osservano le aree di necrosi e l'alta attività mitotica tipica del Ca poco differenziato, assai aggressivo sul piano clinico. Nella variante solida del PTC, frequenza di MTS a distanza e tasso di mortalità sarebbero invece solo leggermente superiori alla variante classica.

La **variante sclerosante diffusa**, più frequentemente riscontrata in soggetti giovani, è caratterizzata dal coinvolgimento diffuso della ghiandola tiroidea e da un più alto tasso di MTS loco-regionali e a distanza (prevalentemente polmonari). La sopravvivenza libera da malattia sarebbe leggermente inferiore a quella del PTC variante classica, anche se la mortalità è nel complesso ridotta (sopravvivenza malattia-specifica a 10 anni circa 93%).

La **variante follicolare** è in genere associata a una prognosi assolutamente favorevole. Vanno distinte, in quanto caratterizzate da un diverso profilo molecolare e biologico:

- la cosiddetta variante follicolare "capsulata": ha spesso mutazioni di RAS, per la maggior parte non mostra crescita invasiva;
- i tumori non capsulati: presentano mutazioni di BRAF V600E con una frequenza non molto inferiore ai PTC variante classica e in circa un terzo dei casi si osserva l'invasione della capsula e/o vascolare.

Allo stato attuale i due terzi di tutti i PTC variante follicolare appartengono all'isto-tipo capsulato e hanno un comportamento di solito piuttosto indolente, anche se alcuni pazienti possono presentare MTS a distanza, in particolare alle ossa. Poiché i casi a rischio metastatico presentano solitamente capsula spessa, fibrosi intratumorale con aree di invasione vascolare e/o capsulare, la valutazione di questi tumori deve includere l'esame microscopico dell'intera capsula tumorale e un'attenta valutazione dell'intera neoplasia, volta a escludere la presenza di aree scarsamente differenziate o di altre caratteristiche sfavorevoli, come necrosi tumorale o spiccata attività mitotica ( $\geq 3$  per 10 campi ad alto ingrandimento, HPF, *high power fields*). In assenza di queste caratteristiche, la variante follicolare capsulata non-invasiva, completamente asportata, dovrebbe avere un rischio assolutamente trascurabile di recidiva o di diffusione extra-tiroidea, anche con la sola lobectomia.

C) Alcune varianti isto-patologiche dei Ca tiroidei si associano a **sindromi tumorali familiari**. Ad esempio, la variante **cribriforme-morulare** del PTC, caratterizzata da cellule fusate che assumono un'architettura predominante cribriforme o con formazione di vortici o di morule, si osserva spesso in pazienti con **FAP**, portatori di una mutazione germinale nel gene *APC* (*adenomatus poliposis coli*). La FAP è presente in circa il 40% dei pazienti con questa variante di PTC, in percentuale anche maggiore se il tumore tiroideo è multi-focale. Pertanto, in presenza di una variante cribriforme morulare di PTC, è consigliabile fare eseguire una colonscopia e un'eventuale consulenza genetica.

L'FTC può essere una manifestazione della sindrome **PHTS**, causata da una mutazione germinale nel gene *PTEN*. Gli individui affetti, di solito portatori di noduli tiroidei multipli, hanno un alto rischio per tumori benigni e maligni della mammella e dell'endometrio, e per amartomi del colon.

I PTC e FTC ben differenziati devono essere istologicamente distinti dal **Ca scarsamente differenziato**. Il Ca scarsamente differenziato della tiroide è un tumore aggressivo, caratterizzato da una perdita parziale delle caratteristiche di differenziazione tiroidea, che occupa, dal punto di vista morfologico e comportamentale, una posizione intermedia tra le forme papillari e follicolari ben differenziate e il Ca anaplastico. Un altro termine usato in passato per questo tumore è "carcinoma insulare". I criteri diagnostici per il Ca scarsamente differenziato si basano sulle seguenti 3 caratteristiche all'osservazione microscopica:

1. modello di crescita solida/trabecolare/insulare;
2. mancanza delle caratteristiche nucleari evidenti nel PTC;
3. una delle seguenti opzioni: nuclei convoluti (evidenza di perdita parziale della differenziazione nel PTC), necrosi tumorale, oppure  $\geq 3$  mitosi per 10 HPF.

I Ca scarsamente differenziati hanno un *outcome* significativamente peggiore, con sopravvivenza a 10 anni  $\approx$  50%. Sono fattori prognosticamente sfavorevoli l'età  $> 45$  anni, le dimensioni del tumore, la presenza di necrosi e di spiccata attività mitotica. Diversi studi riportano sopravvivenze sensibilmente ridotte nei casi in cui la componente scarsamente differenziata costituisca più del 50% dell'intera neoplasia. Tumori con architettura insulare, solida o trabecolare, ma privi di altre caratteristiche diagnostiche assimilabili al Ca scarsamente differenziato, non mostrano un comportamento aggressivo e quindi non dovrebbero essere considerati come tumori poco differenziati.

#### Bibliografia essenziale

1. The American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1-133](#).
2. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, et al. Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer* [2004, 100: 950-7](#).
3. D'Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, et al. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* [2004, 100: 1123-9](#).

4. Nikiforov YE, Ohori NP. Follicular carcinoma. In: Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR (eds). Diagnostic pathology and molecular genetics of the thyroid. 1<sup>st</sup> edition, 2012, Lippincott, Philadelphia: 152-82.
5. Ito Y, Miyauchi A, Ishikawa H, et al. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma; difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. *Endocr J* [2011, 58: 685-9.](#)
6. Vivero M, Kraft S, Barletta JA. Risk stratification of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* [2013, 23: 273-9.](#)
7. Lubitz CC, Economopoulos KP, Pawlak AC, et al. Hobnail variant of papillary thyroid carcinoma: an institutional case series and molecular profile. *Thyroid* [2014, 24: 958-65.](#)
8. Gnemmi V, Renaud F, Do CC, et al. Poorly differentiated thyroid carcinomas: application of the Turin proposal provides prognostic results similar to those from the assessment of high-grade features. *Histopathology* [2014, 64: 263-73.](#)