Carcinoma differenziato della tiroide: dalla diagnosi al follow-up
Bologna 21 marzo 2009

Le zone grigie della citologia tiroidea. Cosa deve dire il patologo

Gian Piero Casadei

Anatomia Patologica

Ospedale Maggiore Bologna

La FNAC, unitamente alla ultrasuonografia, rappresenta la tecnica diagnostica di primo impatto nella diagnosi di carcinoma tiroideo e a maggior resa in termini di rapidità e accuratezza. Ciò è dovuto alla nota alta sensibilità e specificità.

Per il raggiungimento di risultati ottimali è però necessaria un'elevata preparazione ed esperienza sia nell'esecuzione dell'esame che nell'interpretazione del materiale citologico ed è quindi una metodica particolarmente "operatore dipendente"

Questo concetto è molto importante in quanto una FNAC con bassa sensibilità non consente di escludere una lesione maligna in pazienti con esame citologico negativo

FNAC

Ha funzione principale di screening in quanto è il solo metodo non chirurgico che può distinguere nella maggior parte dei casi i noduli benigni dai maligni, con lo scopo di selezionare quelli che richiedono un trattamento chirurgico e ridurre al minimo gli interventi

Adeguatezza di un agoaspirato:

- Rappresentativo della lesione
- Adeguato per quantità di materiale (colloide e/o cellule). Un singolo aspirato può non essere rappresentativo (fare 2-3 prelievi per un nodulo di 1-2 cm: eccezione nelle cisti)
- Tecnicamente ben allestito

Esistono ancora problemi di consenso in relazione ai criteri diagnostici, terminologici e di refertazione da applicare al materiale citologico e numerosi sistemi classificativi sono stati proposti in vari anni.

Questi prevedono da 3 a 6 categorie diagnostiche ciascuna delle quali esprime le difficoltà e le incertezze nel raccogliere in una data categoria gli aspetti morfologici presenti in una certa lesione.

Categorie Diagnostiche

(Royal College of Physicians)

- Thy1 Non diagnostico (inadeguato o per artefatti tecnici non interpretabile)
- Thy2 Non neoplastico (gozzo o tiroidite)
- Thy3 (i) Tutte le lesioni follicolari
 - (ii) Piccolo numero di casi dove gli aspetti citologici non li includono in Thy2 o Thy4
- Thy4 Sospetto per malignità
- Thy5 Diagnostico per malignità

Categorie Diagnostiche

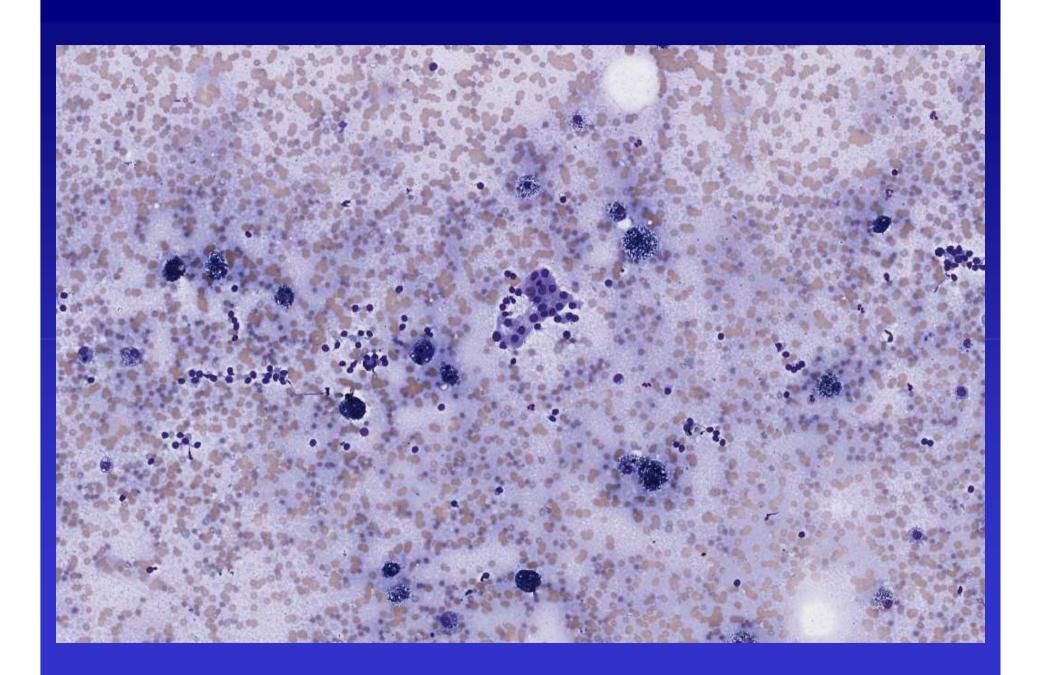
(SIAPEC 2008)

- Tir 1 Non diagnostico
- Tir 2 Negativo per cellule tumorali maligne (benigno)
- Tir 3 Indeterminato/inconclusivo (proliferazione follicolare)
- Tir 4 Sospetto per malignità
- Tir 5 Positivo per cellule tumorali maligne

TIR 1-INADEGUATI

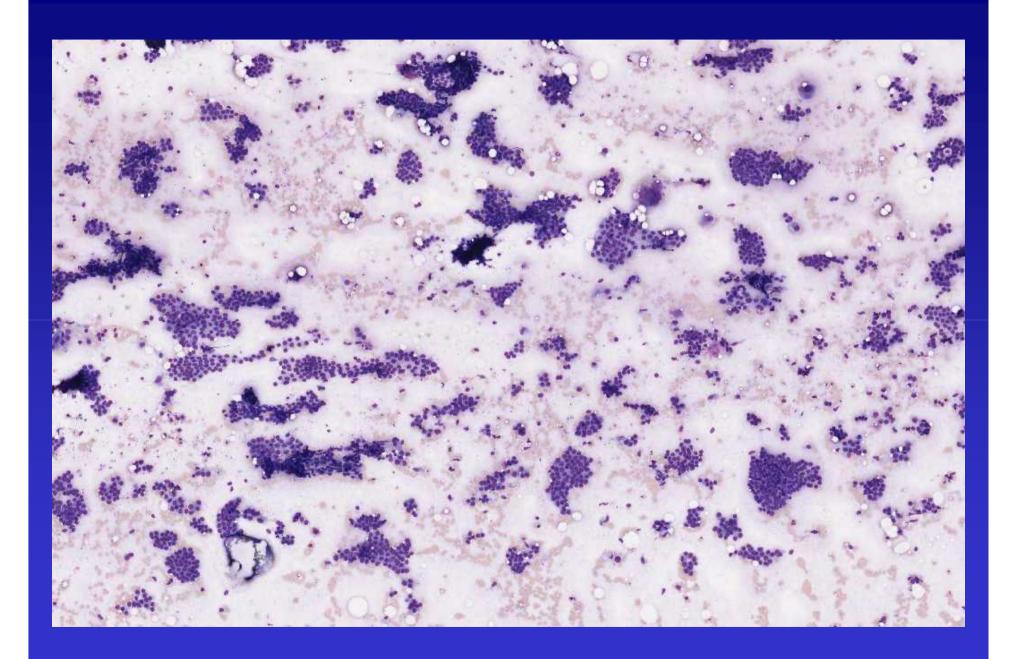
- 5-6 gruppi di tireociti ben conservati con 10 o più cellule
- 10 gruppi di cellule follicolari con più di 20 cellule ciascuno
- 6 gruppi di cellule follicolari in almeno 2 di 6 aspirati
- WHO: > 6 gruppi con 15-20 cellule tiroidee

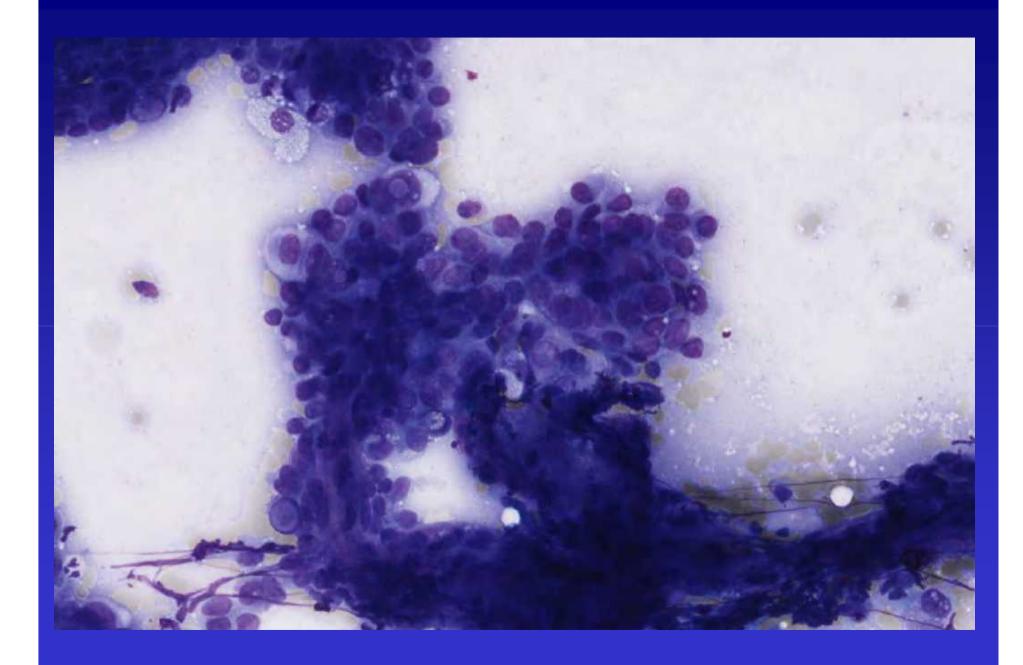
TIR 2

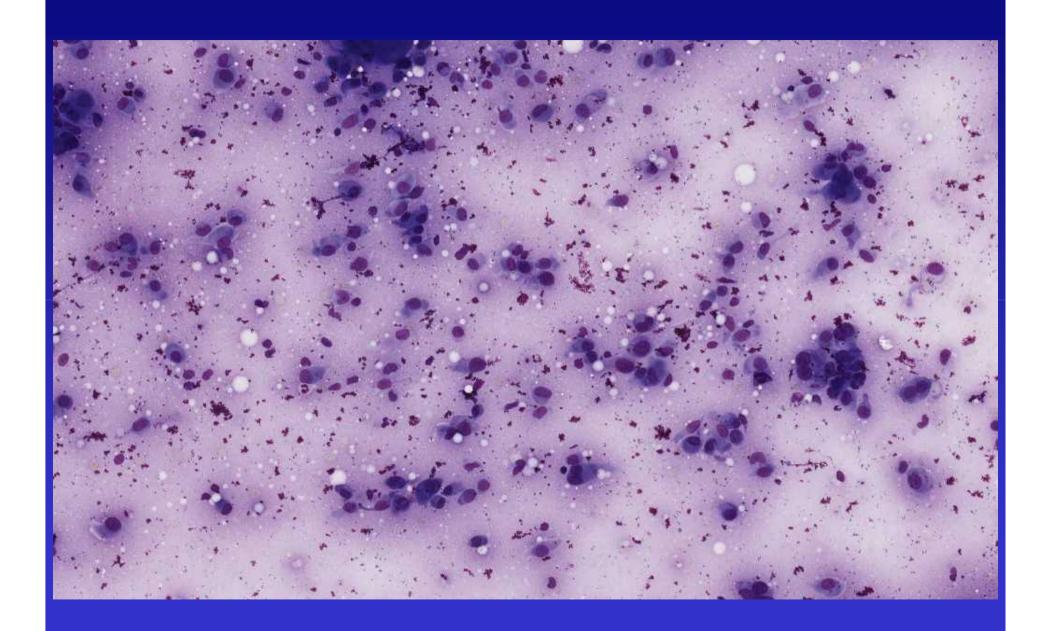


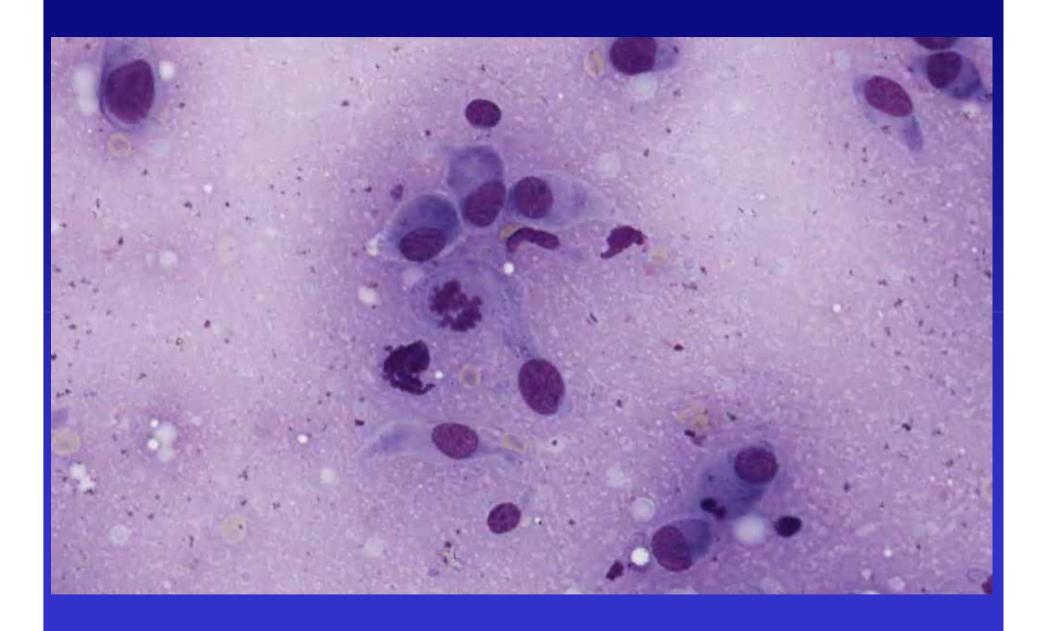


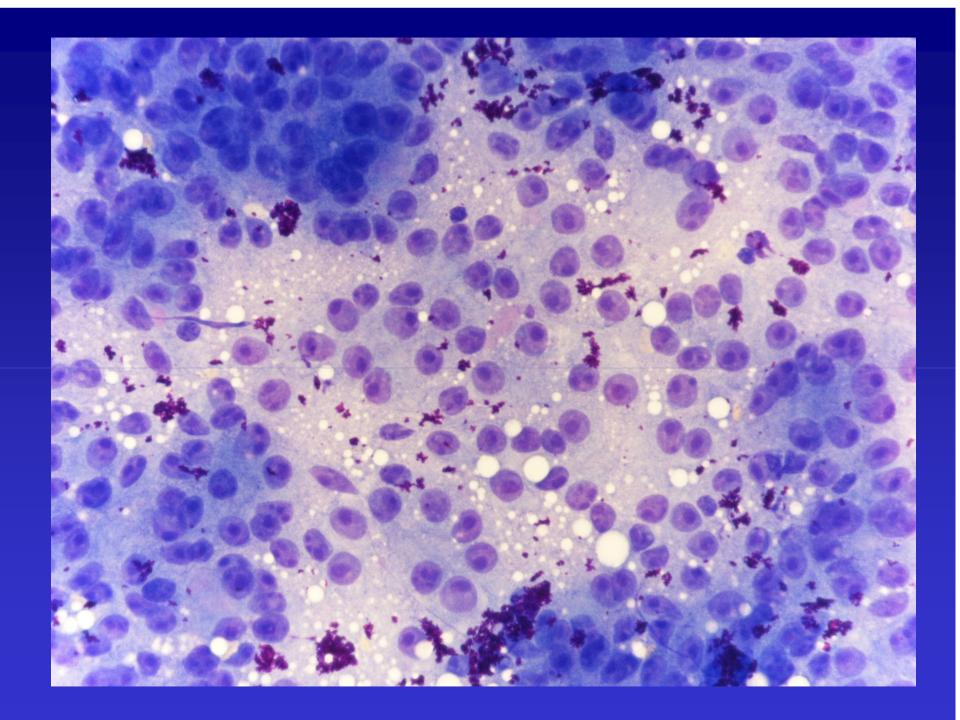
TIR 5





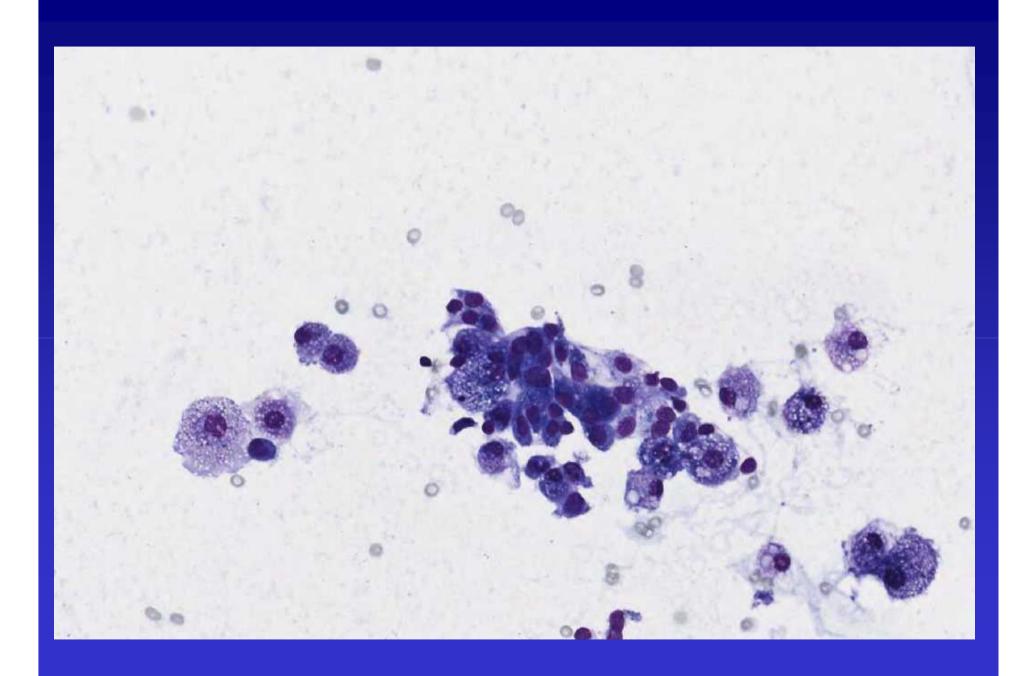


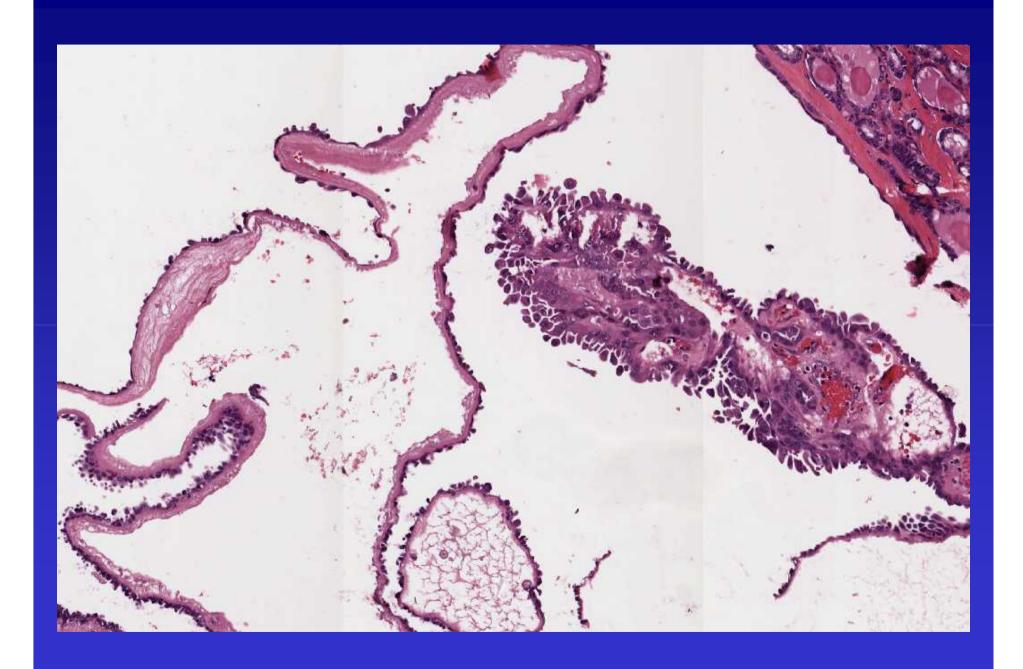






TIR 4





Tir 3 Indeterminato/inconclusivo (proliferazione follicolare)

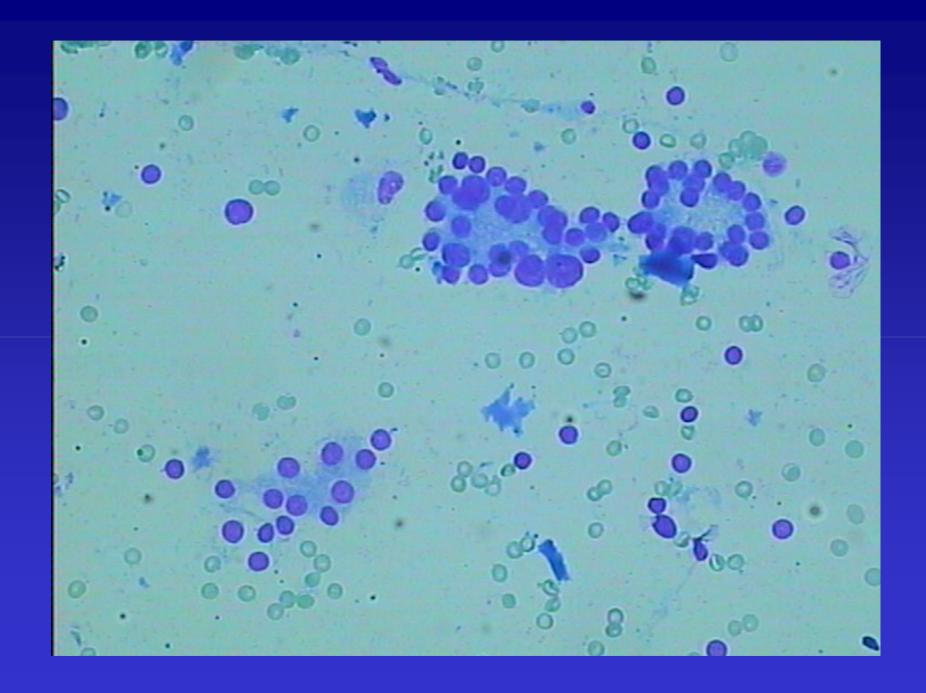
C.D. ZONA GRIGIA

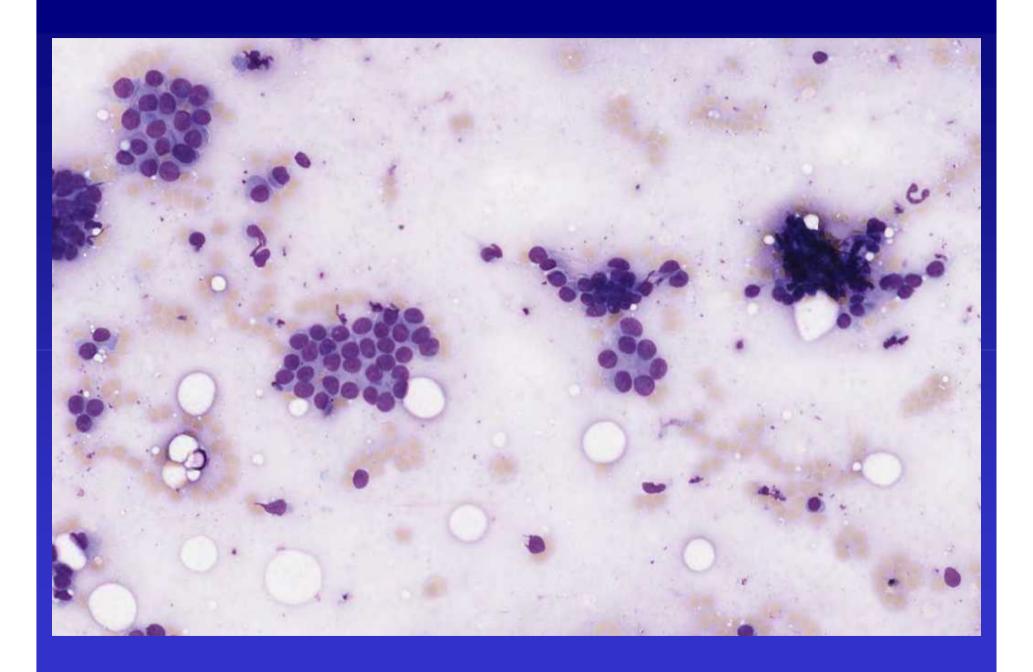
Lesioni a pattern follicolare della tiroide

- Nodulo colloide iperplastico
- Noduli iperplastici associati a tiroidite di Hashimoto
- Adenoma follicolare (e adenoma ossifilo)
- Carcinoma differenziato:
 - papillare
 - follicolare (e carcinoma ossifilo)
- Carcinoma midollare, variante follicolare/tubulare

Lesioni follicolari citologicamente benigne

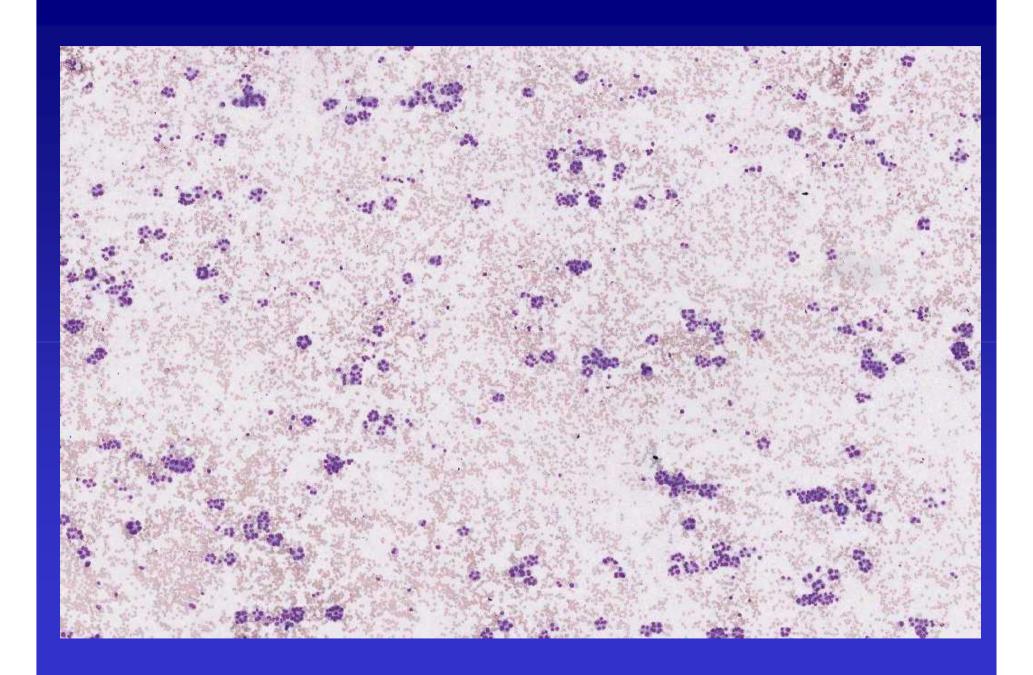
- Colloide meno fluida
- Predominanza di tireociti monomorfi, disposti in micro-macrofollicoli
- Pochi macrofagi
- Nuclei nudi
- Segni di iper- o ipofunzione

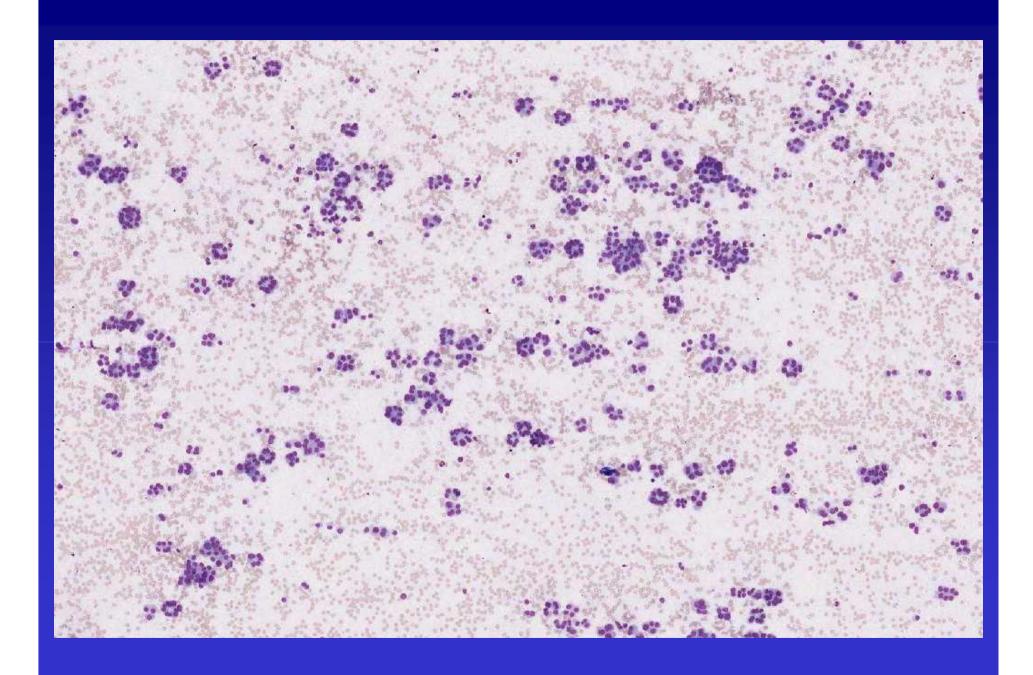


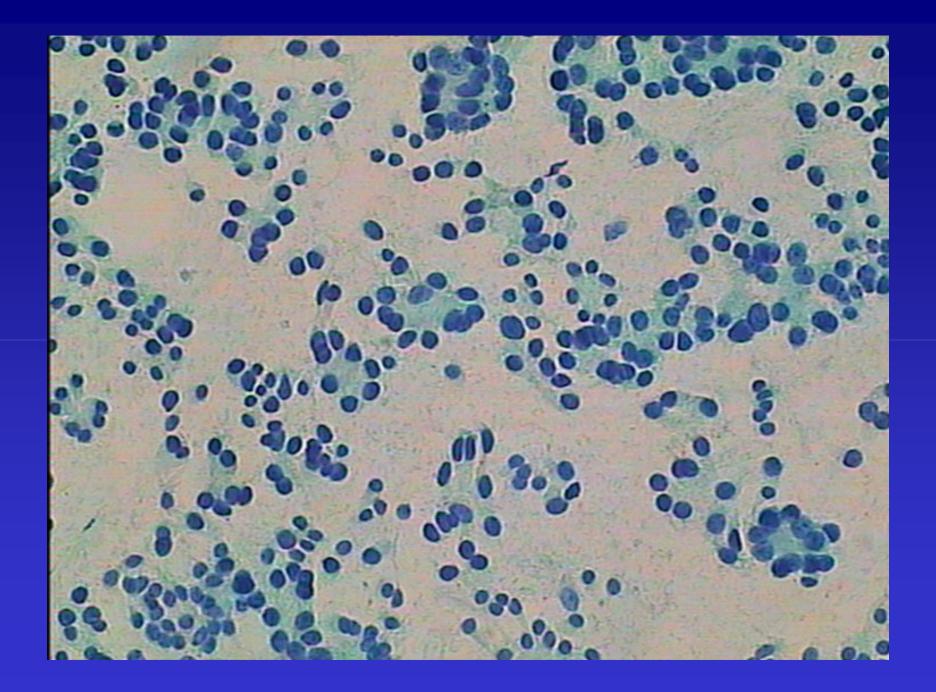


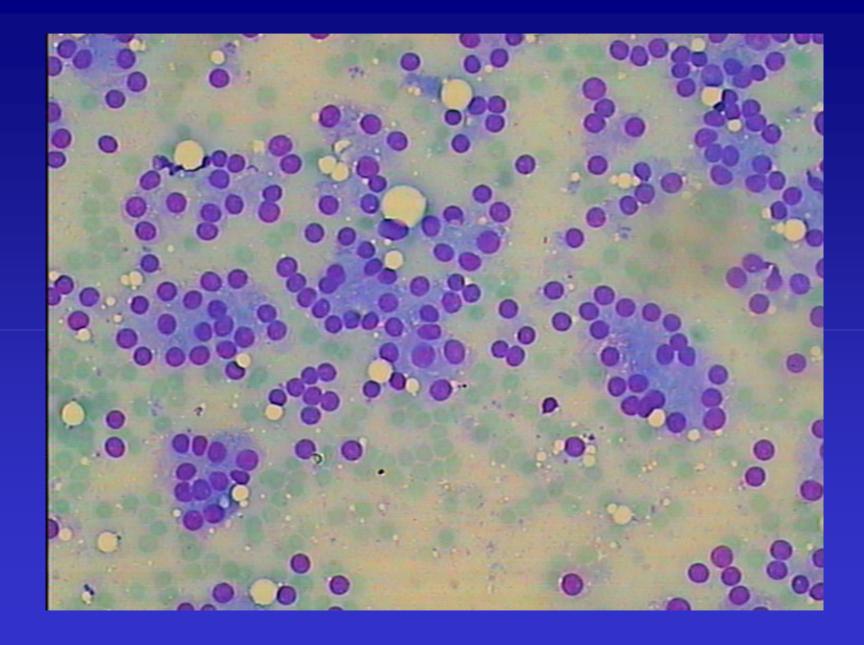
Lesioni follicolari citologicamente sospette

- Colloide scarsa o assente, sangue
- Tireociti assai numerosi monomorfi o lievemente atipici, normalmente aggregati in microfollicoli
- Macrofagi assenti
- Minor numero di nuclei nudi



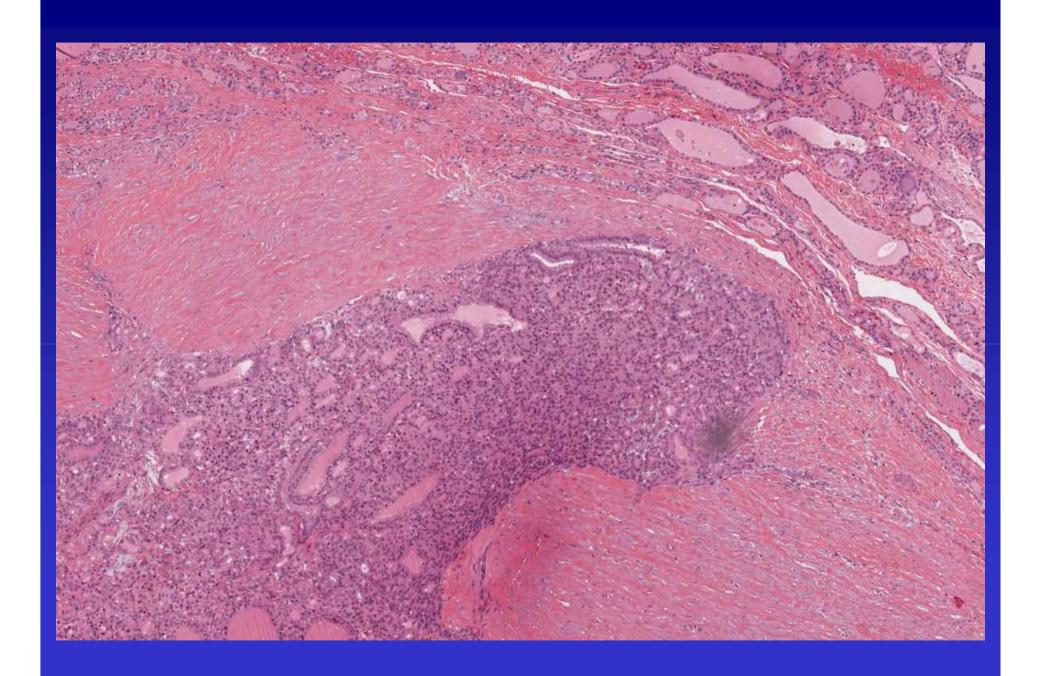


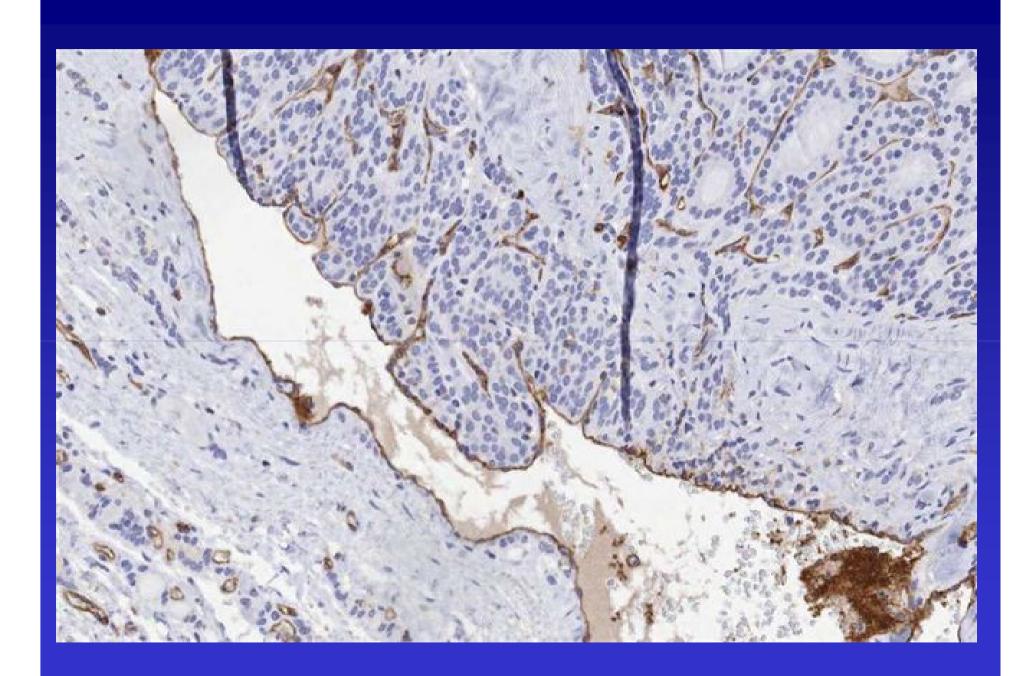


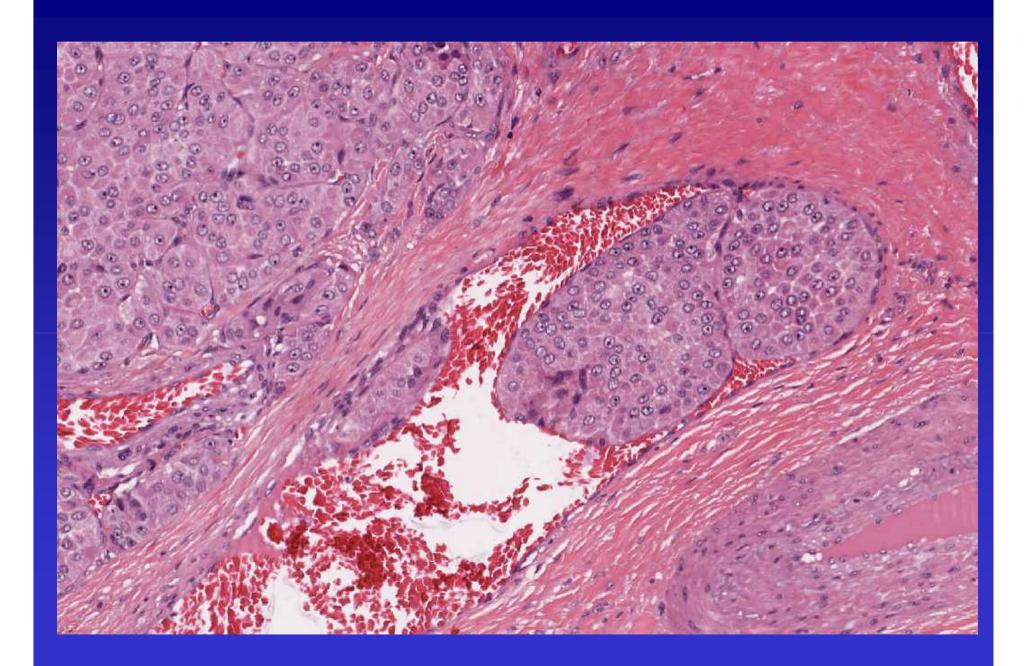


I criteri citologici per la diagnosi di carcinoma follicolare sono gli stessi dell'adenoma follicolare

ma solo
l'invasione capsulare o vascolare determinate istologicamente consentono la diagnosi corretta







Metodi di supporto in citologia

Immunocitochimica

– HBME-1, galectina-3, CK19 e 34ß12 sono stati riportati come indicatori di malignità e utilizzabili in citologia, anche in cell blocks, ma nessuno dimostra alta sensibilità e specificità

Metodi di supporto in citologia

Studi di biologia molecolare

- ret/PTC riarrangiamento, mutazioni del BRAF, ma anche questi studi molecolari possono non aiutare perché queste alterazioni compaiono solo in una limitata proporzione di tutti i carcinomi papillari
- per le neoplasie follicolari (Adenoma/Ca) la mutazione del RAS e la traslocazione PAX8/PPARγ sono espresse in maniera variabile e irregolare

GALECTINA-3

- Lectina (ß-galactoside) che regola le interazioni fra cellula e matrice extracellulare
- Interviene in vari processi di crescita cellulare, adesione, infiammazione e apoptosi
- La galectina e' espressa principalmente in processi neoplastici maligni, in particolare nei carcinomi tiroidei

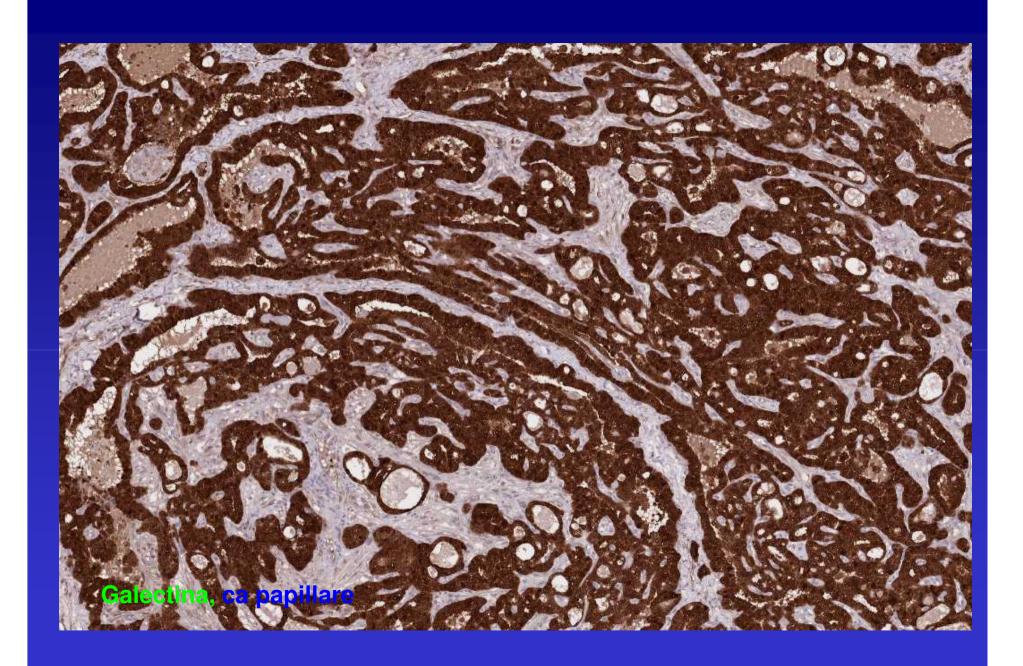
Galectina-3

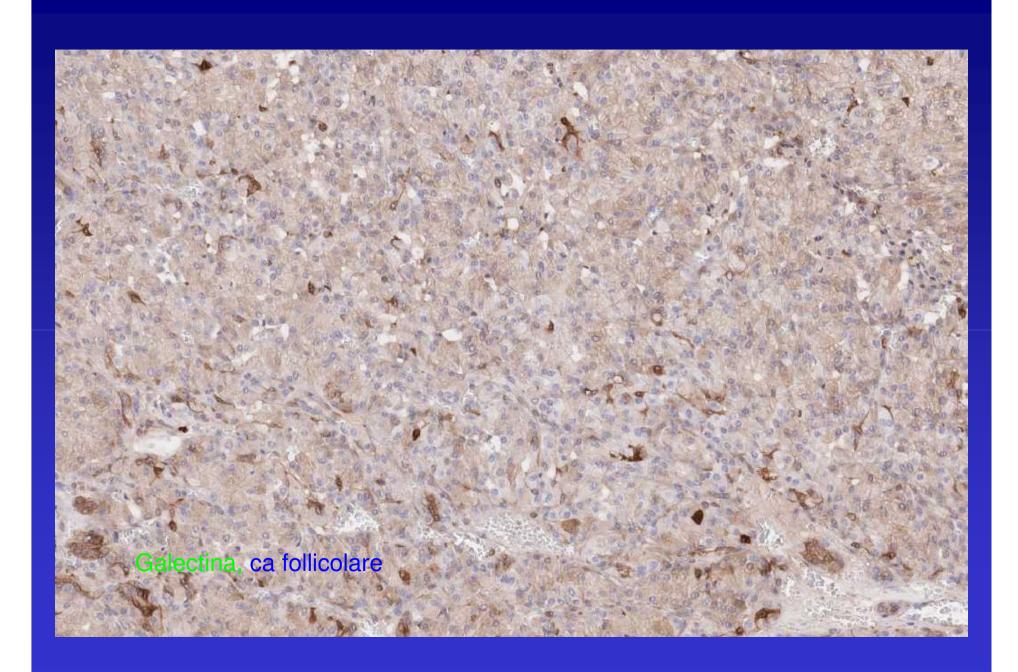
- Galectina-3 è raramente espressa in normale tessuto tiroideo
- Bartolazzi et al. osservarono 99% di sensibilità e 98% specificità nel distinguere noduli benigni da maligni
- Ma risultati contrastanti sono riportati in letteratura in particolare per i carcinomi follicolari

Galectina-3

Risultati della letteratura:

- Carcinoma papillare, follicolare e midollare: positività dal 40 al 98%
- Iperplasia nodulare e adenoma follicolare: positività dal 13 al 14%





Neoformazioni follicolari: analisi delle caratteristiche cliniche

Malignità correlata con:

- Età: > 40 anni
- Dimensioni: > 3 cm
- Sesso maschile
- Tumori di Hurthle con Ø > 4 cm

(da Baloch et al 2001)

CONCLUSIONI

- La FNAC è utile come principale procedura diagnostica per lesioni maligne come il carcinoma papillare
- La principale limitazione della FNAC è la interpretazione delle lesioni follicolari della categoria TIR 3 che comprendono un gruppo eterogeneo di lesioni che non è possibile citologicamente distinguere fra benigne e maligne

- Markers come galectina-3 e HBME-1 non sono stati in grado di differenziare lesioni benigne e maligne
- Metodiche di biologia molecolare con biomarcatori più sensibili degli attuali applicabili in strisci citologici convenzionali o su LBC (ThinPrep) potranno rappresentare uno sviluppo futuro per migliorare l'accuratezza diagnostica

Conclusioni

In attesa di identificare nuovi e più specifici markers diagnostici immunocitochimici e marcatori molecolari, la citologia unitamente allo studio clinico, è ancora il metodo principale per la diagnostica delle lesioni nodulari della tiroide