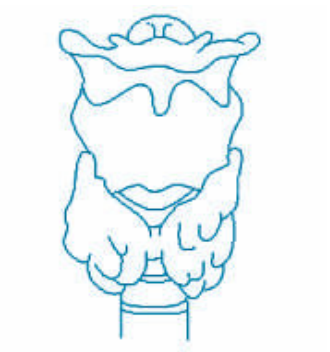
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA
Dipartimento di Medicine e Specialità Mediche – Medicina 1

PATOLOGIA NODULARE E CARCINOMA DELLA TIROIDE IN PAZIENTI CON POLIPOSI ADENOMATOSA FAMILIARE



Luca Roncucci
Gruppo di Studio sui Tumori Colorettali

Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP)

Modena, 10 dicembre 2008

Patologia Nodulare Tiroidea

- I noduli tiroidei sono molto frequenti nella popolazione generale ed in particolare nelle aree a carenza iodica
- La prevalenza dei noduli palpabili nella popolazione adulta è circa del 3-7%, con una frequenza è del 6,4% nelle ♀ e dell'1,5% nei ♂
- La prevalenza dei noduli clinicamente non rilevabili è del 19-67%
- Solo il 5-10% di tutti i noduli sono maligni
- Non si conosce la prevalenza di noduli tiroidei nella FAP

Ecografia Tiroidea

L'ecografia è una metodica che consente di valutare accuratamente:

- Numero, sede, dimensioni e caratteristiche dei noduli

- Viene routinariamente usata per identificare i noduli non palpabili nei soggetti ad alto rischio di sviluppare il carcinoma tiroideo

- I criteri ecografici possono fornire solo un indicazione di presunzione sulla natura di un nodulo

- Microcalcificazioni (93%), margini irregolari (80%), vascolarizzazione intra-perinodulare (80%) hanno un'elevata specificità per la diagnosi di tumore

- La ridotta sensibilità ne limita l'accuratezza diagnostica

Agoaspirato Tiroideo (FNAb)

- L'esame citologico mediante FNAb è in grado di fornire reali elementi diagnostici
- È una metodica caratterizzata da elevata specificità (92%) e sensibilità (83%)
- L'American Thyroid Association raccomanda FNAb di tutti i noduli ≥10mm e di quelli < 10 mm in caso di sospetta malignità
- Tuttavia il rischio di malignità e il grado di aggressività per i noduli di diametro < 10 mm non è inferiore
- Stabilire un diametro cut-off di 10 mm per i noduli da sottoporre a FNAb non è del tutto corretto

Carcinoma della Tiroide

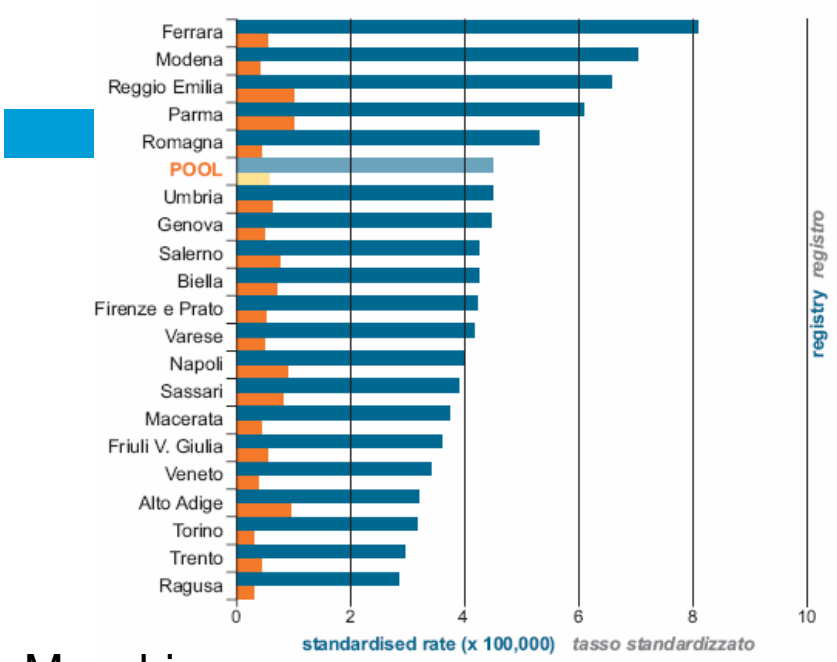
Sherman SI Lancet 2003;361:501–511

- I carcinomi della tiroide si suddividono in:
  - Differenziati → carcinoma papillare e follicolare (94%)
  - Indifferenziati → carcinoma anaplastico (1%)
  - Carcinoma midollare (5%) → (75% sporadico; 25% familiare)

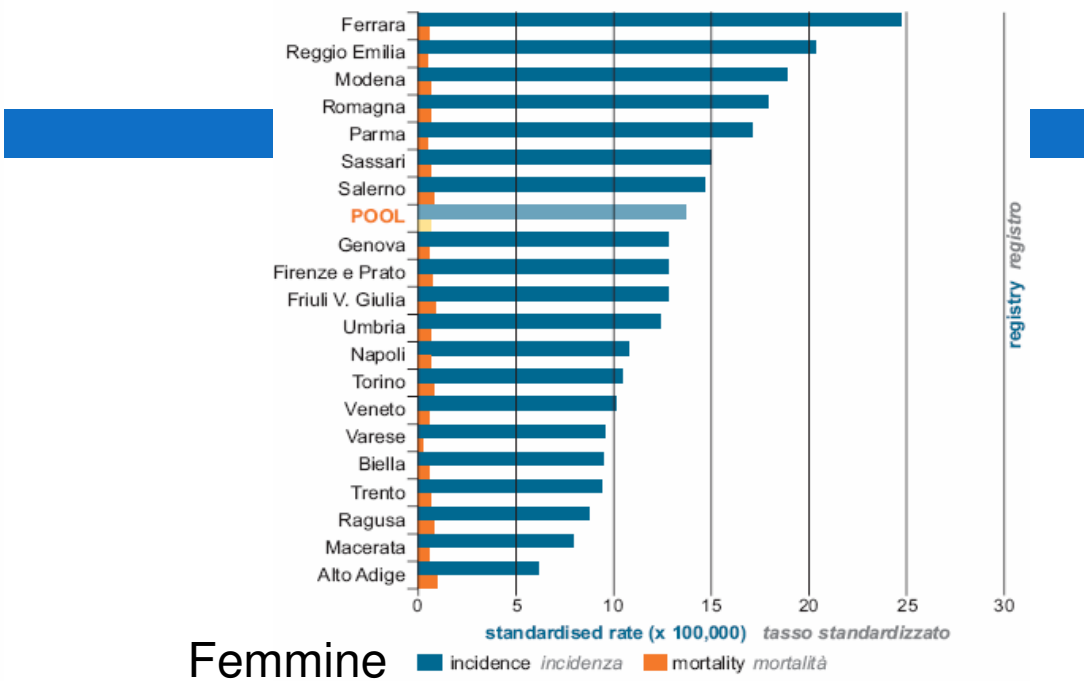
- L'incidenza annuale è di circa 4 casi ogni 100.000 persone
- Ha una frequenza 2-4 volte maggiore nelle **donne**
- L'età media della diagnosi è **45-50 anni**

Clark OH Med Clin North Am. 1991 Jan;75(1):211-34

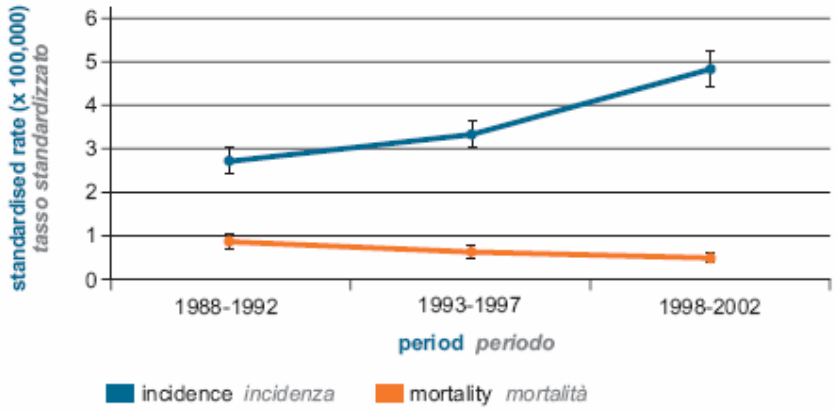
Incidenza e Mortalità per Carcinoma della Tiroide

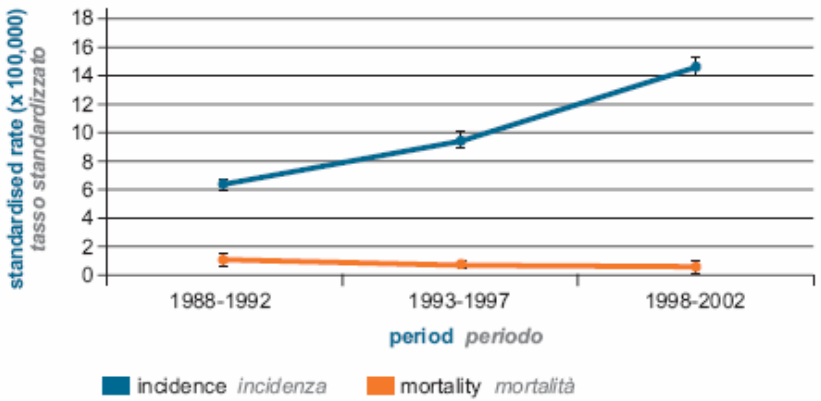


Maschi



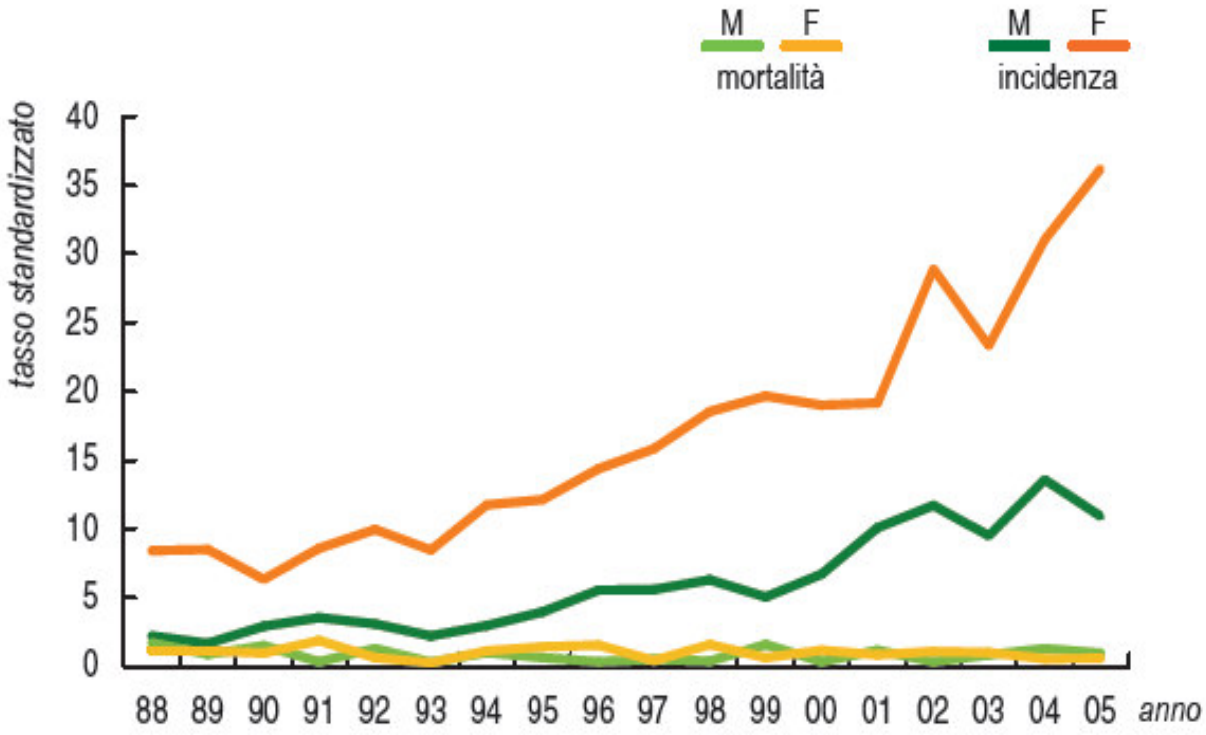
Femmine





AIRT Working Group Epidemiol Prev. 2006 Jan-Feb;30(1 Suppl 2):8-10, 12-28, 30-101

Carcinoma della Tiroide
Modena e provincia, anno 2005



Sono stati diagnosticati 47,6 nuovi casi di tumore della tiroide ogni 100.000

FAP e Carcinoma Tiroideo

L'analisi retrospettiva di Registri di pazienti con FAP ha mostrato:

The Johns Hopkins Polyposis Registry

Giardiello F. et Al. Gut 1993;34(10):1394-6

Un rischio assoluto di sviluppare il tumore della tiroide pari all'1%

Leeds Castle Polyposis Group

Bülow Int J Colorectal Dis 1997; 12(4): 240–2

Una prevalenza del tumore tiroideo nei pazienti con FAP dell' 1-2%

In un recente studio retrospettivo

Herraiz M Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 (3):367-73

Una prevalenza del tumore della tiroide è risultata del 12%

FAP e Carcinoma Tiroide

- Il rischio di sviluppare il tumore della tiroide nei pazienti con FAP di sesso femminile è 100-160 volte maggiore rispetto alla popolazione generale

Bulow S. Int J Colorectal Dis. 1988 Mar;3(1):29-31

Plail RO. Br J Surg. 1987 May;74(5):377-80

- La frequenza è maggiore nel sesso femminile con un rapporto F/M: 17/1
- La diagnosi avviene in età più precoce rispetto al tumore della tiroide sporadico. L'età media della diagnosi è ≤ 30 anni
- Nel 90% dei casi si tratta di un carcinoma istotipo **papillare spesso multifocale**

Cetta F. et Al. J Clin End Metab 2000 85(1): 286–92

Bell B. et Al.Dig Dis Sci 1993; 38(1): 185–90

FAP e Carcinoma Tiroideo

- Il carcinoma della tiroide si riscontra in diverse sindromi tumorali multiple (Sdr di Cowden, MEN 2A, Ataxia-Teleangectasia)
- Generalmente a ciascuna sindrome si associa uno specifico istotipo tumorale

Cetta F. et Al. J Clin Endocrinol Metab. 1997 Dec;82(12):4274-5

Nel caso della FAP l'istotipo più frequente è il carcinoma papillare variante cribriforme-morulare

Cetta F. et Al . Histopathology 1997 sep;31(3):231-36

FAP e Carcinoma Tiroideo

- Il 92% dei carcinomi tiroidei associati a FAP descritti sono carcinomi papillari **variante cribriforme** Perrier ND et Al. World J Surg 1998;22:738-742
- Tale variante rappresenta lo 0.16% di tutti i casi di carcinoma papillare Tomoda C et Al. World J Surg. 2004 Sep;28(9):886-9
- La prognosi della variante cribriforme è sostanzialmente simile al papillare classico
- Il riscontro di un carcinoma papillare tiroideo variante cribriforme dovrebbe indurre a eseguire lo screening per valutare l'esistenza di una FAP Harach HR et Al. Histopathology. 1994 Dec;25(6):549-61
- La diagnosi del carcinoma tiroideo può in un 20-30% dei casi anticipare di 4-12 anni la manifestazione clinica della poliposi

Plail Ro et Al. Br J Surg. 1987 May;74(5):377-80

Patogenesi Molecolare del Carcinoma Tiroideo

Diverse alterazioni genetiche:

(mutazioni puntiformi, riarrangiamenti, amplificazioni geniche)

a carico dei geni *ras, TSH-R, gas, ret, trk e p53,* BRAF

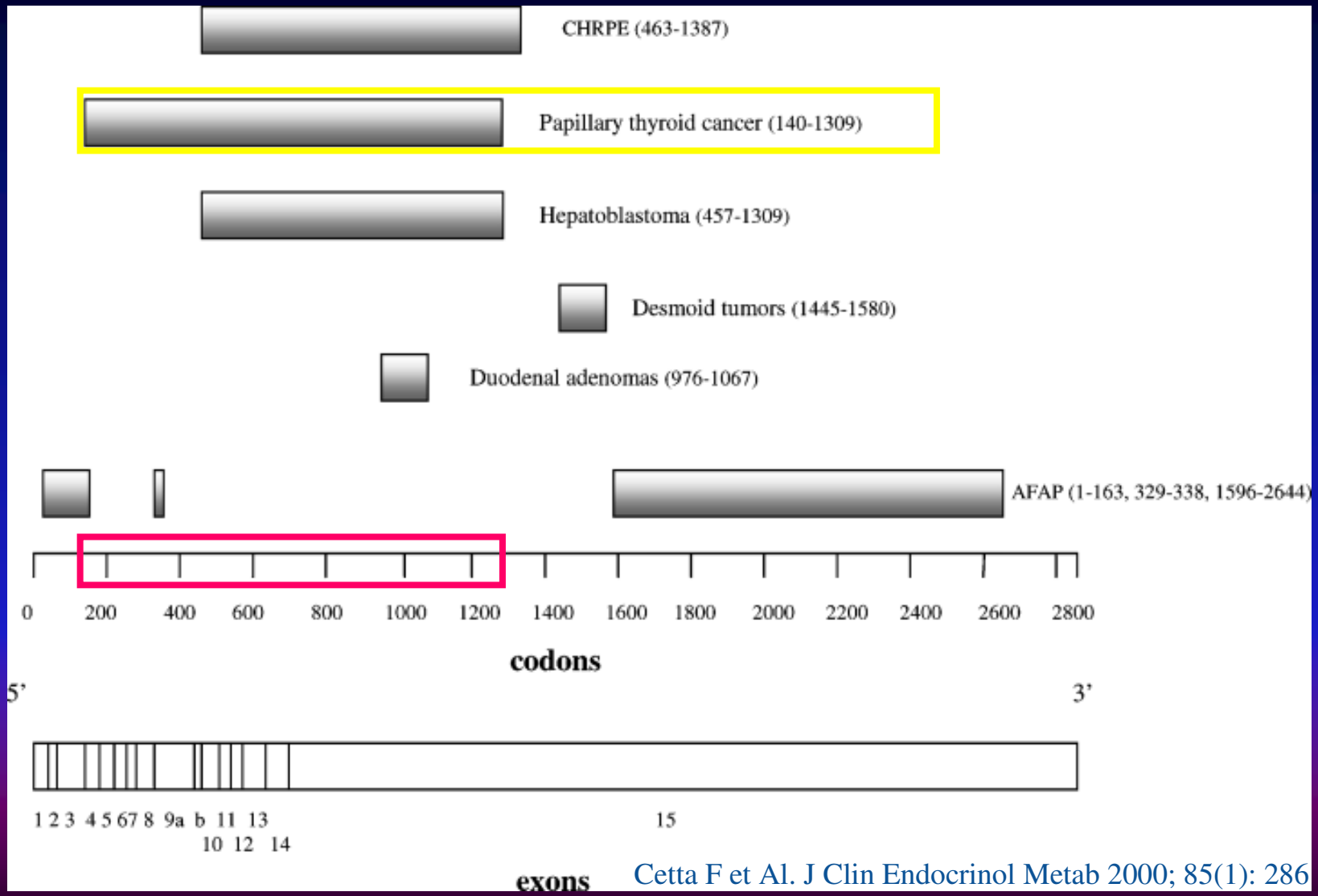
sembrano essere coinvolti nei processi di induzione e progressione neoplastica della tiroide

- Mutazioni di ***APC*** e attivazione di ***RET*** sembrano essere i fattori determinanti nello sviluppo del carcinomi tiroidei associati a FAP

- In alcuni casi anche mutazioni del gene ***MutYH***, implicato nel base-excision repair del DNA, possono associarsi a carcinoma tiroideo, almeno nella variante attenuata di FAP (AFAP)

Ponti G et al, Clin Genet 2005; 68: 442-447

Patogenesi Molecolare del Carcinoma Tiroideo



Cetta F et Al. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85(1): 286

Scopo dello Studio

Valutare mediante uno studio prospettico

la prevalenza della patologia nodulare e

dei carcinomi tiroidei in pazienti con FAP seguiti dal

Gruppo di Studio sui Tumori Colorettali

dell'Università di Modena e Reggio

Casi

Quarantasei pazienti con FAP sono stati sottoposti ad ecografia della tiroide nel periodo da Gennaio a Ottobre 2007

Per tutti i pazienti:

- È stato eseguito studio morfologico della tiroide e dei linfonodi laterocervicali del collo
- Sono stati raccolti dati anamnestici relativi alla:
  - Patologia intestinale (familiarità, durata della malattia, neoplasie colon, colectomia, radioterapia, manifestazioni extra-intestinali)
  - Patologia tiroidea (familiarità, funzionalità tiroidea)

Metodi: ecografia tiroidea ed esame citologico del FNAb

- **Ecografia**: è stato descritto il numero, la sede, le dimensioni e le caratteristiche ecografiche delle lesioni nodulari riscontrate (ecogenicità, ecostruttura, margini e pattern vascolare)

- **Agoaspirato ed Esame citologico**: il materiale prelevato è stato strisciato su vetrino, fissato ed inviato al Servizio di Anatomia Patologica, per essere colorato (Papanicolau e May-Grunwald-Giemsa) ed esaminato

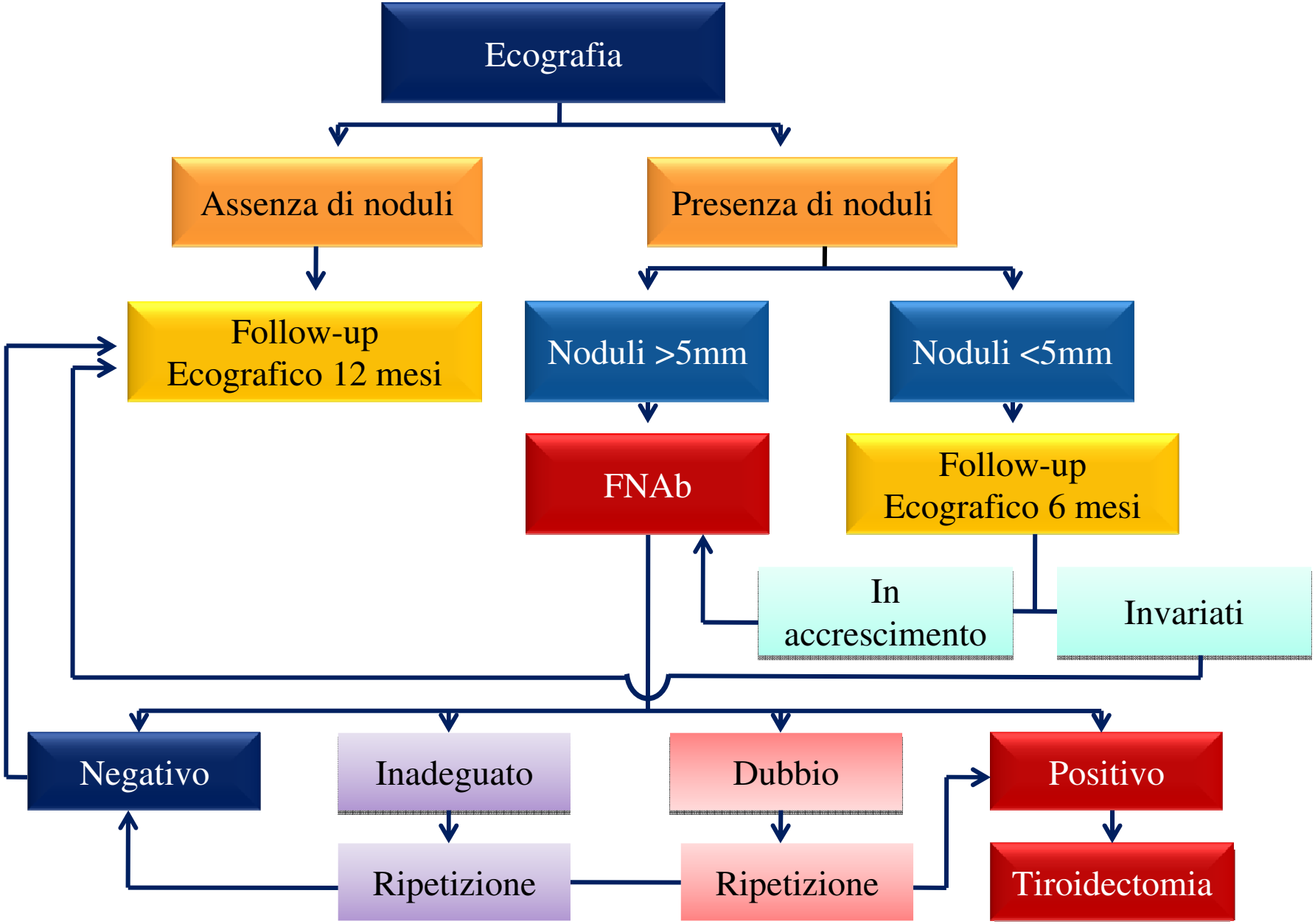
  Gli esami citologici sono stati classificati in:

  - Non diagnostici (assenza di elementi cellulari)
  - Diagnostici (almeno 6 nidi tireocitari)

    Positivi: presenza di anomalie nucleari, alterazioni del citoplasma ed aumentata cellularità

    Negativi: assenza di atipie cellulari

Disegno dello Studio



Gruppi di controllo

1. Patologia nodulare

- **47 pazienti senza patologie tiroidee note** sottoposti ad ecografia tiroidea nell'ambito di uno screening ecografico eseguito a Modena, paragonabili ai casi per sesso ed età

2. Carcinoma

- **709 pazienti con tireopatia nodulare nota** afferenti al Servizio di Endocrinologia e sottoposti a FNAb tiroideo nel periodo gennaio-ottobre 2007
- I pazienti sono stati invitati ad eseguire l'esame citologico dei noduli tiroidei su indicazione dell'Endocrinologo di riferimento in base ai criteri ecografici suggestivi per sospetta malignità

Gruppi di controllo

Il gruppo di controllo per carcinoma tiroideo

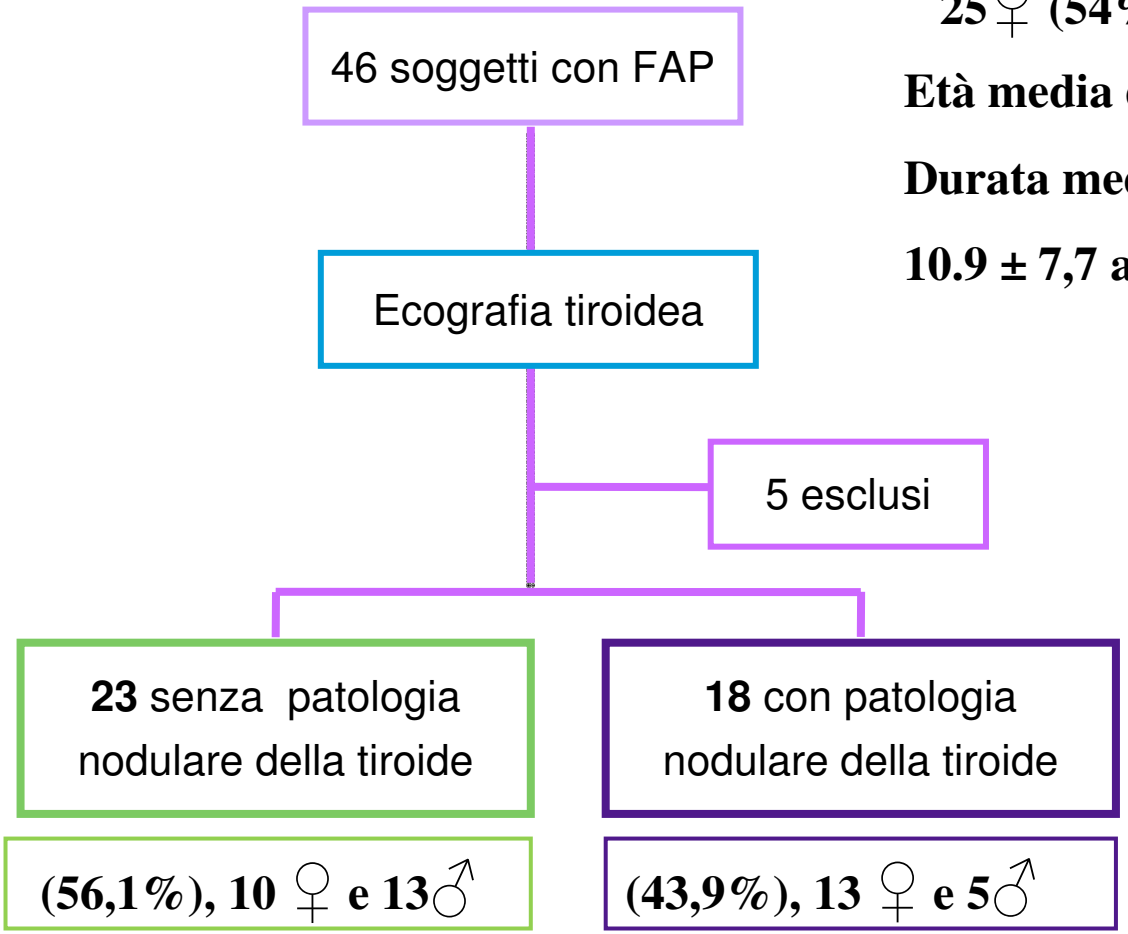
rappresenta una popolazione selezionata

con una prevalenza di carcinoma tiroideo

presumibilmente superiore a quella riscontrabile

nella popolazione generale

Risultati (1)



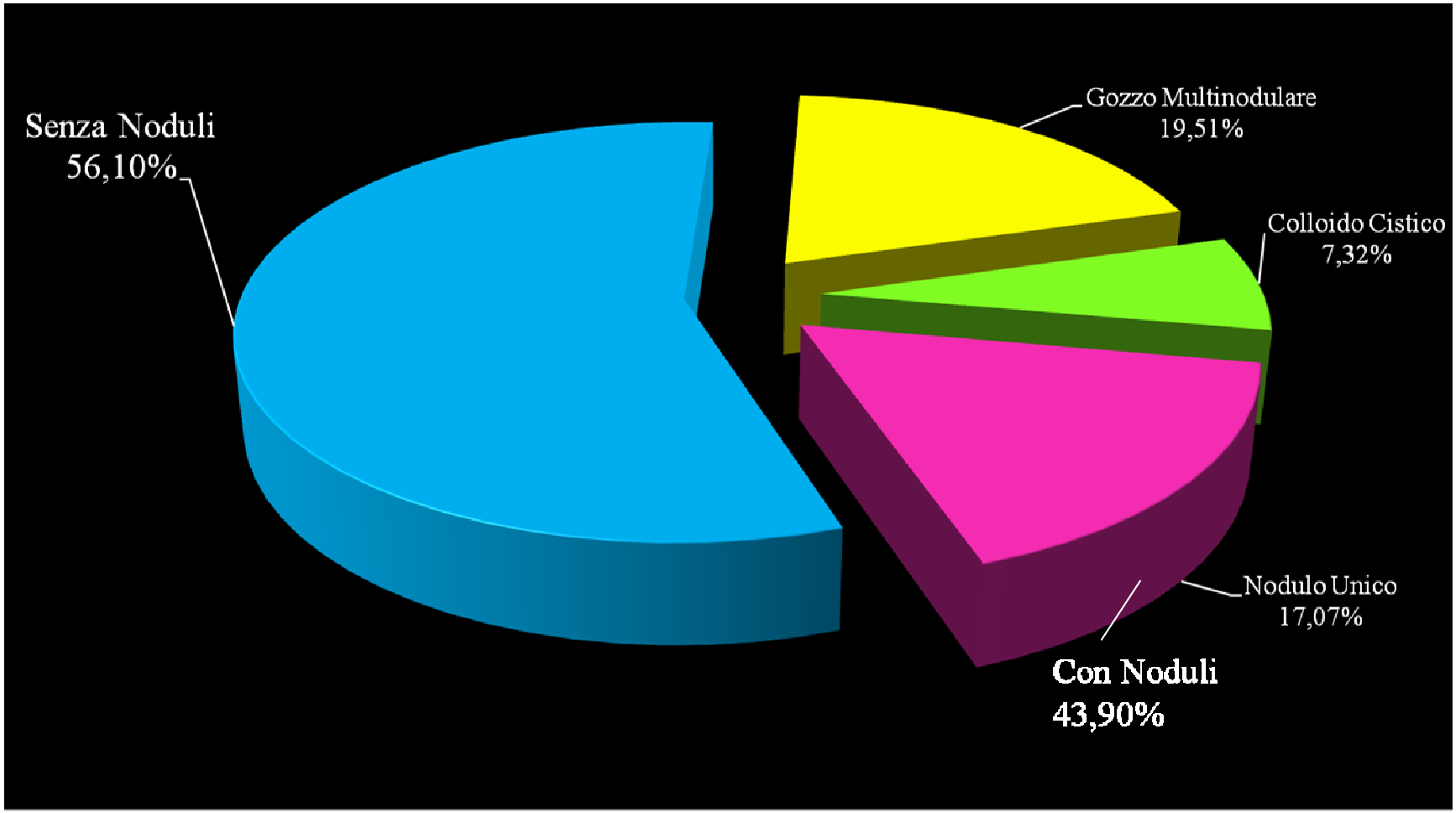
25♀ (54%) e 21 ♂ (46%)

Età media di 46.8 ± 14.0 (media±DS)

Durata media della malattia di

10.9 ± 7,7 anni (media±DS)

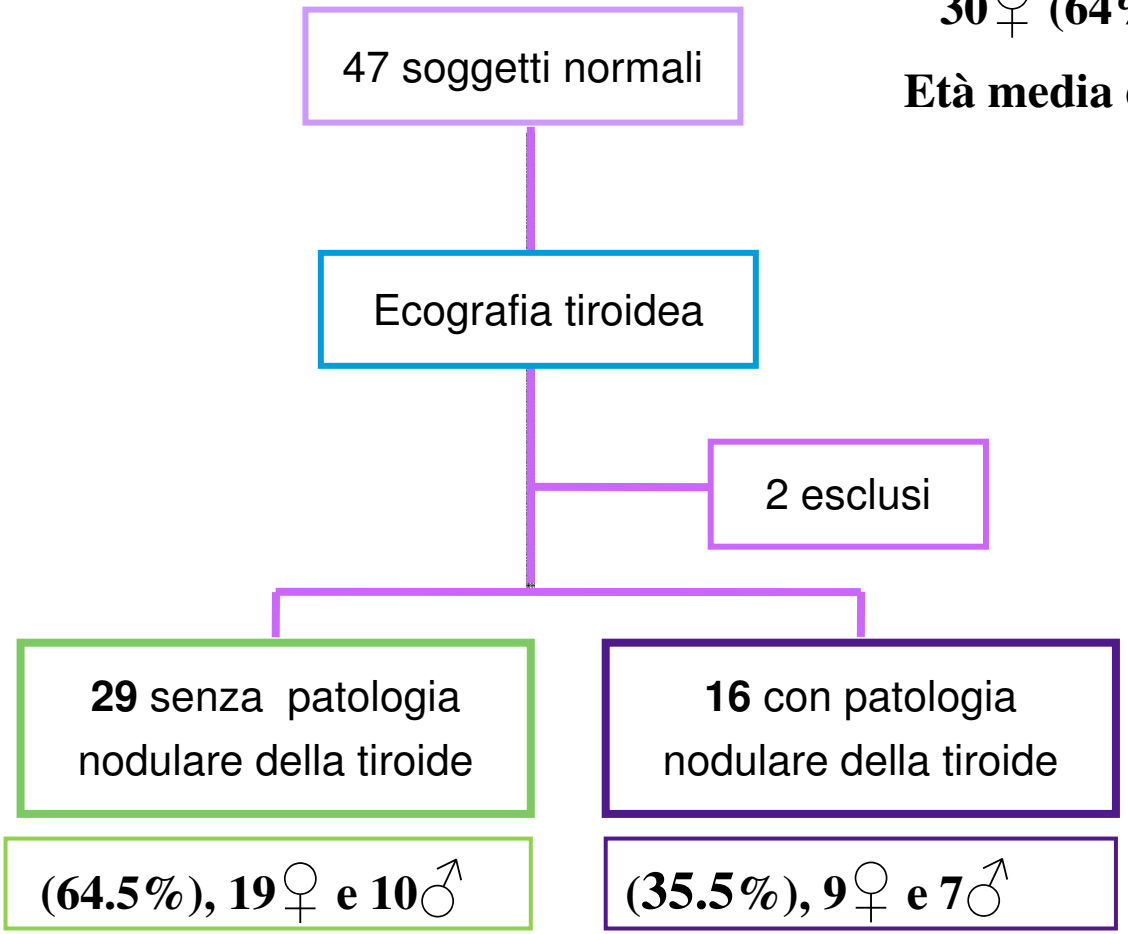
Percentuale di Patologia Nodulare Tiroidea nella popolazione di pazienti affetti da FAP



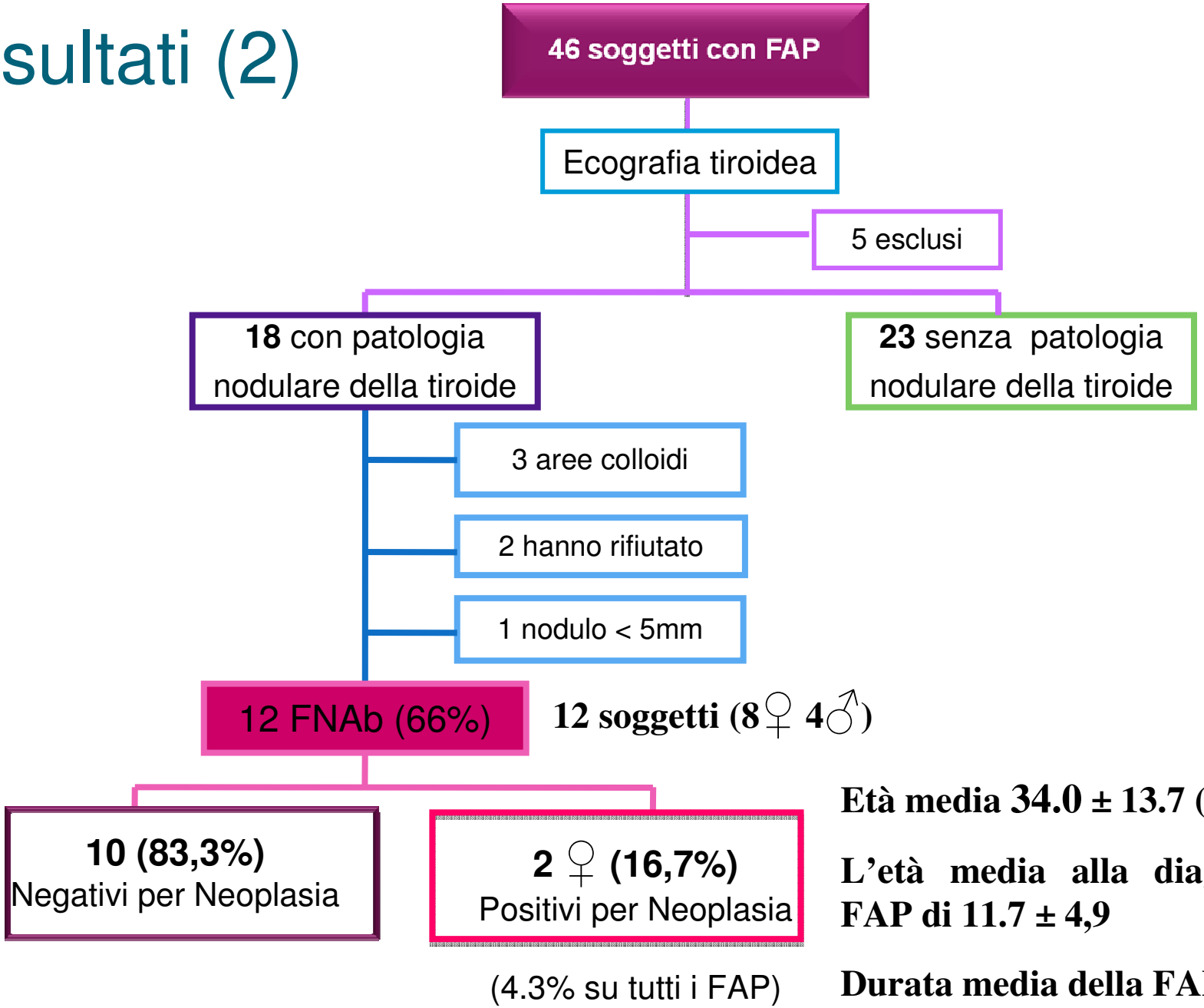
Risultati (1) Gruppo di controllo

30♀ (64%) e 17 ♂ (36%)

Età media di 46.3 ± 14.7 (media±DS)



Risultati (2)

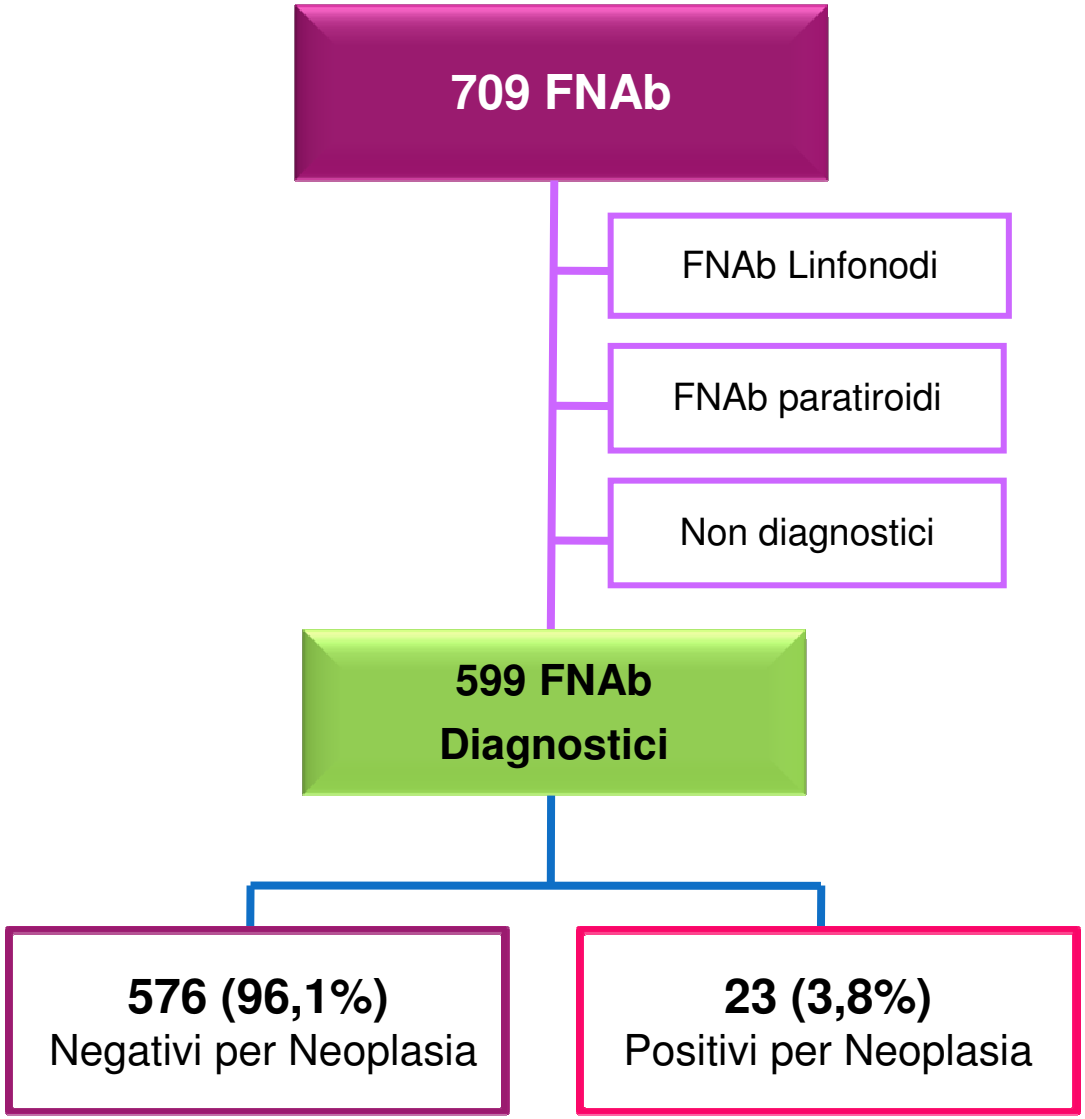


Età media 34.0 ± 13.7 (m±DS)

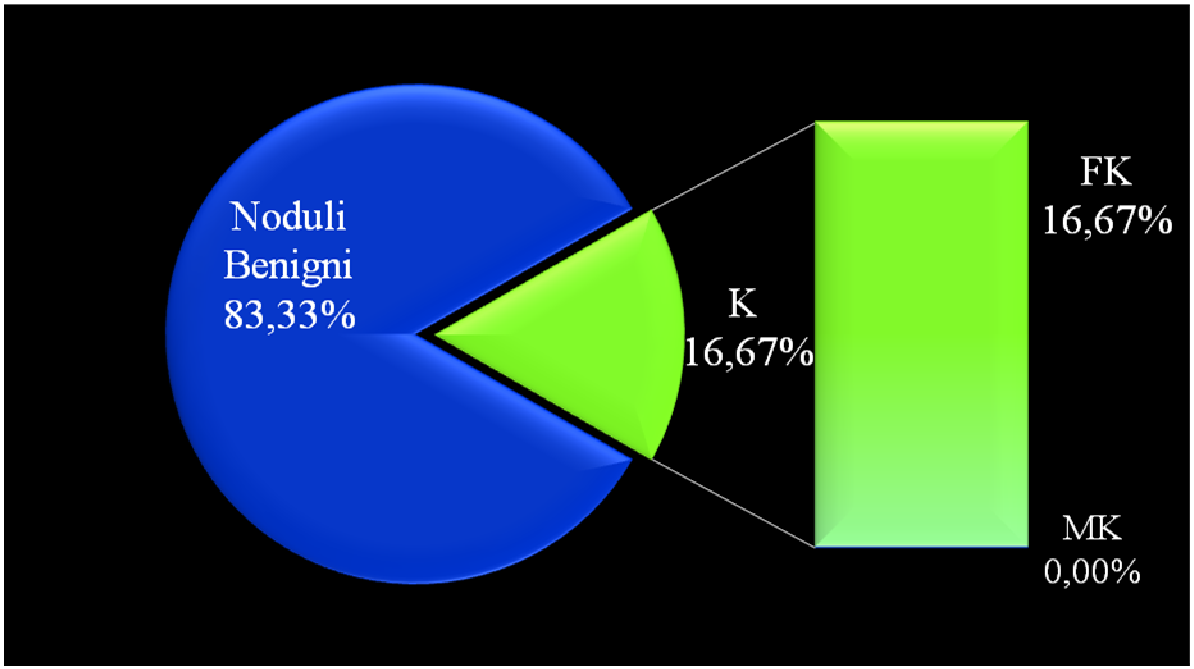
L'età media alla diagnosi di FAP di 11.7 ± 4,9

Durata media della FAP di 22.3 ± 8.8

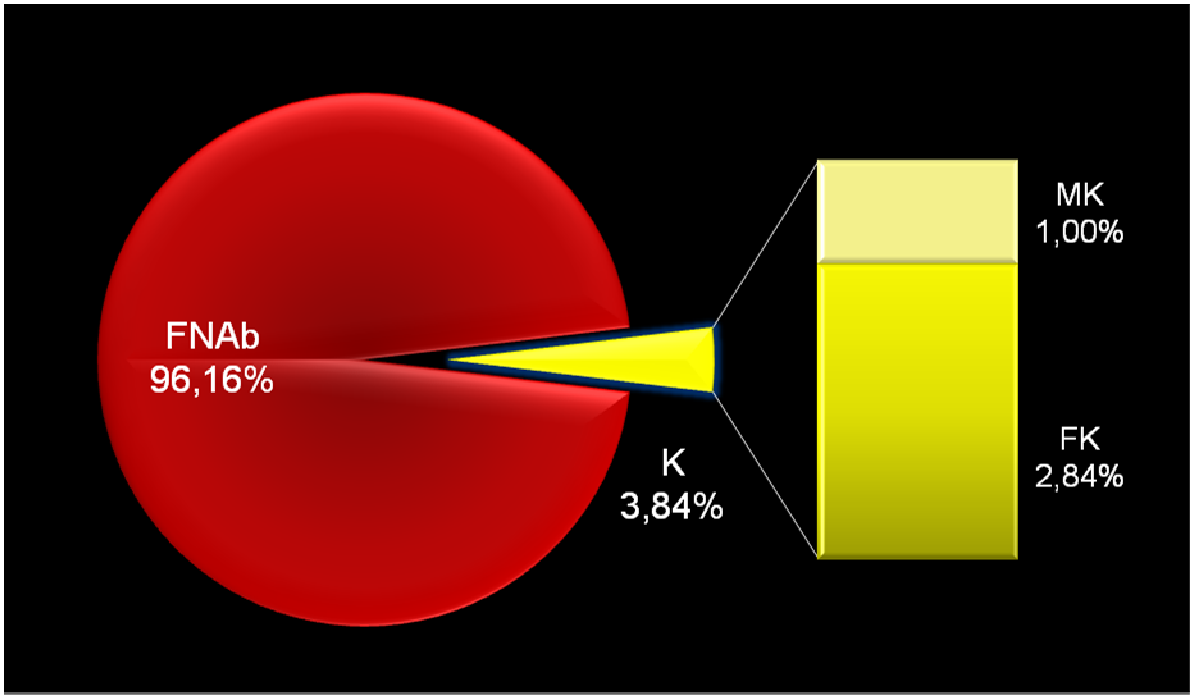
Risultati (2) Gruppo di Controllo



6 ♂ (1%) e 17 ♀ (2,8%)
Età media **48.9** ± 14.8 (m±DS)



Prevalenza del Carcinoma Tiroideo nel Gruppo di pazienti con FAP



Prevalenza del Carcinoma Tiroideo nel Gruppo di Controllo

Discussione (1)

FAP e Patologia nodulare tiroidea

- La patologia nodulare tiroidea valutata attraverso lo screening ecografico è **molto comune** nei pazienti con FAP (**44%**), più alta ma non molto diversa da quella della popolazione generale della stessa area geografica (**35%**)

- Quale sia la storia naturale dei noduli tiroidei nei pazienti con FAP non è noto

- La frequente associazione tra FAP e carcinoma tiroideo suggerisce che possano con **maggiore facilità** andare incontro a trasformazione neoplastica

Discussione (2)

FAP e Carcinoma Tiroide

- Il carcinoma tiroideo è stato riscontrato in due soggetti di sesso femminile
- Entrambe le pazienti avevano:
  - una diagnosi di FAP molto precoce
  - una lunga storia di malattia
  - una diagnosi di carcinoma tiroideo in giovane età

- L'età media è di **34 anni** molto inferiore rispetto a quella di comparsa del carcinoma tiroideo sporadico (49 anni)

Discussione (3)

FAP e Carcinoma Tiroide

- La prevalenza del carcinoma tiroideo nei pazienti con FAP e patologia nodulare della tiroide ottenuta dai dati del nostro studio prospettico è risultata essere del **16.7%,** se si considerano i FNAb, e del **4.3%** su tutti i pazienti FAP studiati

- Diversamente dagli studi precedenti che hanno riportato una prevalenza del carcinoma tiroideo nei pazienti con FAP dell' 1-2%

  Bülow Int J Colorectal Dis 1997; 12(4): 240–2

- In accordo con il recente studio retrospettivo di Herraiz et al. che ha evidenziato una prevalenza del carcinoma tiroideo nei pazienti con FAP del 12%

  Herraiz M Clin Gastroenterol Hepatol. 2007 (3):367-73

Discussione (4)

FAP e Carcinoma Tiroide

- Differenze nella prevalenza del carcinoma tiroideo riscontrate nelle varie casistiche di pazienti con FAP osservate possono dipendere dal **diverso rischio in diverse aree geografiche**

- La Regione Emilia Romagna è fra le regioni italiane quella con il tasso d'incidenza per carcinoma tiroideo tra **i più elevati** e con un grado di carenza iodica moderato-severo

- La percentuale di agoaspirati positivi per neoplasia nei pazienti con FAP è più elevata anche rispetto alla popolazione selezionata di controllo (599 soggetti) in cui la percentuale di citologici positivi è risultata del 3,8%

Discussione (5)

FAP e Carcinoma Tiroide

- L'aumento della prevalenza del carcinoma tiroideo può essere anche legato alla **terapia (colectomia profilattica)** che ha notevolmente migliorato la prognosi della FAP
- Il prolungamento della sopravvivenza dei pazienti con FAP potrebbe permettere di osservare con maggior frequenza un incremento delle neoplasie in sedi diverse dal colon, in particolare delle neoplasie tiroidee
- Un'altra ragione potrebbe essere il **miglioramento delle tecniche ecografiche**, che consentono di individuare meglio i noduli

Conclusioni

Implicazioni Cliniche

Dato che nella pratica clinica l'ecografia è una metodica accurata, sicura, semplice e poco costosa, pensiamo sia opportuno eseguire **un'attenta valutazione e un follow-up delle lesioni nodulari tiroidee** riscontrate nei pazienti con FAP

- Particolare attenzione dovrebbe essere rivolta per lesioni nodulari riscontrate nelle **pazienti giovani e di sesso femminile**, per le quali l'esecuzione dell' agoaspirato ecoguidato dovrebbe essere raccomandato, anche in assenza di criteri ecografici di sospetta malignità o di fattori di rischio per lo sviluppo di carcinoma tiroideo

E' indicata una valutazione clinica ed ecografica della tiroide in tutti i pazienti con diagnosi di FAP

Conclusioni

- I dati esistenti in letteratura sulla prevalenza del carcinoma tiroideo nei pazienti con FAP sembrerebbero sottostimati
- Studi futuri di tipo collaborativo servono per caratterizzare in dettaglio l'associazione tra FAP e carcinoma tiroideo, per migliorare le conoscenze fisiopatologiche e svelare la patogenesi molecolare
- Se tale associazione dovesse essere confermata sarà necessario predisporre adeguati percorsi diagnostici rivolti allo screening ed alla cura del carcinoma tiroideo nei pazienti affetti da FAP

Ringraziamenti:

Dott.ssa Stefania Romano

Dott.ssa Lucia Zirilli

Dott. Vincenzo Rochira

Dott. Bruno Madeo

Prof. Cesare Carani

Dott.ssa Giuseppina Rossi