

Diagnosi, trattamento chirurgico e follow-up dell'adenoma trabecolare ialinizzante della tiroide



Ann. Ital. Chir., 2009; 80: 357-361



Eleonora Giove, Walter Lavermicocca, Domenico Merlicco, Giuseppina Renzulli*, Michele Nacchiero

U.O. Chirurgia Generale Universitaria "A. De Blasi" (Direttore: M. Nacchiero), Università degli studi di Bari, Bari

*U.O. Anatomia Patologica Universitaria "C. Golgi" (Direttore: R. Ricco), Università degli studi di Bari, Bari

Diagnosis, surgical treatment and follow-up of the hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid

In the last twenty years, we submitted 853 patients to thyroid surgery. We found only in ten patients a hyalinizing trabecular adenoma at the (histological control), as a confirmation of the rarity of this tumour.

The authors report a retrospective analysis of this cases to document the clinical features and the evolution through a long term follow-up that has showed no recurrent disease.

In conclusion the hyalinizing trabecular adenoma represents a low malignant potential tumour. However, the uncertain clinical behaviour doesn't be undervalued and patients must be subjected to accurate follow-up.

KEY WORDS: Thyroid hyalinizing trabecular adenoma, Thyroid uncertain malignant tumour.

Introduzione

La classificazione delle neoplasie tiroidee maligne è codificata da molti anni, l'ultima della WHO è del 2004¹. Un criterio classificativo suddivide tali neoplasie in relazione alla primitiva cellula di origine. In contrapposizione alle forme maligne, le classificazioni riguardanti le lesioni benigne non hanno trovato opinioni concordi tra gli anatomo-patologi, poichè per alcune di esse è da prospettare un comportamento biologico con incerto potenziale di malignità. Alcuni adenomi possono mostrare elevata cellularità, variazioni ampie nelle dimensioni cellulari e nella morfologia nucleare ed anche nell'attività mitotica: essi sono stati definiti "Adenomi atipici" in quanto mancano gli aspetti istologici codificati per poterli inqua-

drare come carcinomi follicolari, ovvero l'invasione della capsula peritumorale e dei vasi extracapsulari.

Gli adenomi hanno un pattern di crescita microfollicolare, normofollicolare e macrofollicolare (in relazione alle dimensioni dei follicoli)². Si descrivono numerose varianti dell'adenoma follicolare:

- Adenoma follicolare oncocitico, costituito da cellule di Hürthle;
- Adenoma fetale, con architettura microfollicolare/trabecolare;
- Adenoma follicolare a cellule ad anello con castone, in cui le cellule contengono un grosso vacuolo citoplasmatico che sposta il nucleo in periferia;
- Adenoma follicolare mucinoso, caratterizzato dall'accumulo di mucina extracellulare;
- Lipoadenoma, in cui sono interposti adipociti ai tireociti;
- Adenoma follicolare a cellule chiare, con citoplasma contenente lipidi o glicogeno;
- Adenoma tossico (iperfunzionante);
- Adenoma atipico, già descritto;
- Adenoma follicolare con nuclei bizzarri, caratterizzato dalla presenza di alcune cellule con nuclei spiccatamente atipici.

Pervenuto in Redazione Aprile 2009. Accettato per la pubblicazione Luglio 2009

Per corrispondenza: Prof. Michele Nacchiero, Piazza G. Cesare, 11-70124 Bari (e-mail: m.nacchiero@chirurg.uniba.it).

L'Adenoma Trabecolare Ialinizzante (ATI) della tiroide è riconosciuto come entità nosologica a se stante dalle ultime classificazioni internazionali delle neoplasie tiroidee (WHO 2004) e definito Tumore Trabecolare Ialinizzante (HTT).

Il Tumore Trabecolare Ialinizzante è una rara neoplasia che origina dalle cellule follicolari tiroidee. Ha un pattern di crescita trabecolare/alveolare con marcata ialinizzazione dello stroma interposto. Le cellule, poligonali o fusiformi, hanno nuclei scanalati ("grooves"), pseudoinclusi e piccoli nucleoli. Il citoplasma è acidofilo, finemente granulare. Rare figure mitotiche e corpi psammomatosi possono essere riconosciuti. La colloide è assente.

L'architettura trabecolare, la presenza di incisive nucleari e di pseudoinclusi, nonché la presenza di corpi psammomatosi, sono caratteri che rendono complessa la diagnosi differenziale (soprattutto citologica o all'esame estemporaneo intraoperatorio) con un carcinoma midollare o papillare (Fig. 1)

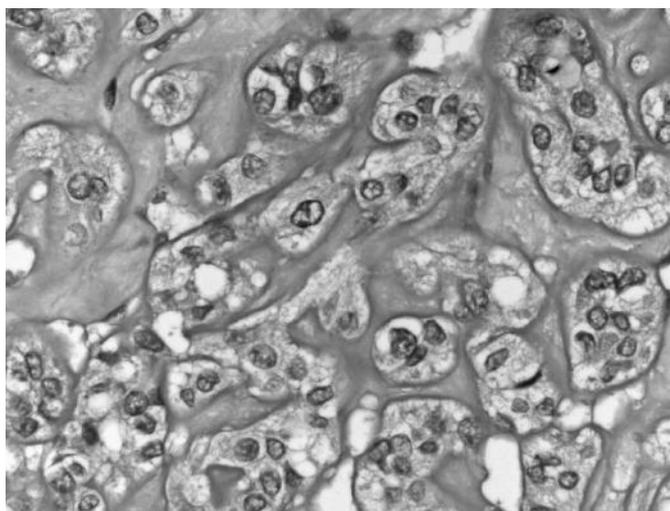
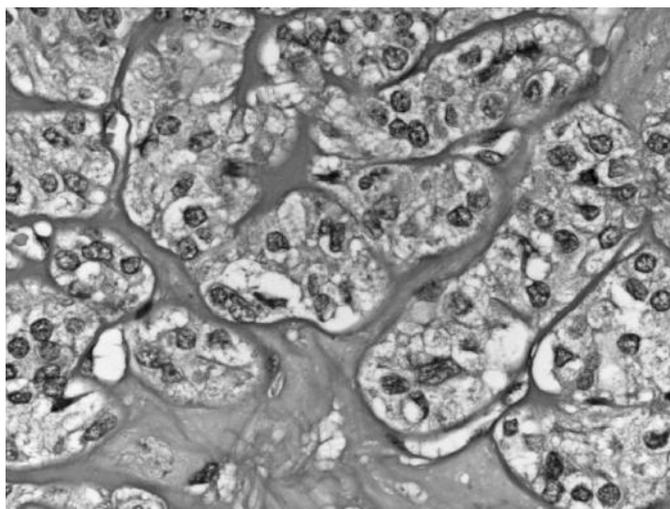


Fig. 1: I dettagli nucleari visibili ad ulteriore ingrandimento permettono di apprezzare alcune caratteristiche citologiche come le incisive e gli pseudoinclusi nucleari (ematossilina-cosina, ingrandimento 400X).

Materiale e metodo di studio

Scopo dello studio è stato di: 1) documentare, tramite valutazione retrospettiva, le caratteristiche clinico-strumentali dell'ATI provenienti dalla nostra casistica di tireopatie operate; 2) chiarire, tramite accurato follow-up, l'evoluzione clinica di questa patologia, al fine di ottimizzare la strategia diagnostico-terapeutica di tale entità; 3) identificare eventuali fattori predittivi di evoluzione maligna nell'ambito di una valutazione estesa ad una serie più copiosa di pazienti con lo stesso istotipo. I 10 pazienti presi in esame erano stati sottoposti ad intervento chirurgico di Tiroidectomia Totale (6 casi), loboistmectomia (2 casi), totalizzazione tiroidea (2 casi); in 1 paziente era stata eseguita una linfettomia funzionale sui riscontri forniti dall'esame ecotomografico (linfonodi rilevatisi negativi per localizzazioni secondarie all'esame istologico definitivo).

Il tipo di intervento chirurgico prevalentemente utilizzato era stato, dunque, la Tiroidectomia Totale condotta per via extracapsulare.

Tutti i 10 pazienti sono stati sottoposti dopo exeresi tiroidea a follow-up clinico e strumentale al fine di valutare eventuale ripresa di malattia.

Il periodo di monitoraggio è compreso da 4 a 14 anni, a seconda dell'epoca di diagnosi dell'ATI.

La valutazione dei pazienti ha previsto l'esecuzione di:

- Anamnesi;
- Esame obiettivo Generale e Locale;
- Esami ematochimici "standard" incluso il dosaggio di FT3, FT4, TSH, Tireoglobulina (TG), anticorpi anti-TG ed anti-TPO;
- RX torace in duplice proiezione;
- Ecografia del Collo e dell' Addome in toto.

Risultati

Il riscontro istologico post-operatorio di ATI rappresenta una limitata percentuale degli istotipi osservati nella personale esperienza (Tab. I e Tab. II); per le tireopatie operate il rapporto F/M è stato di 7/3 per l'ATI. Nell'ambito della casistica in esame l'ATI si presentava come nodulo singolo in 5 pazienti e nel contesto di un gozzo multinodulare in 5 soggetti.

La valutazione ecografica pre-operatoria mostrava che i noduli legati all'ATI presentavano caratteristiche ultrasonografiche molto variabili ovvero:

- noduli isoecogeni (n. 4);
- ipoecogeni (n. 3);
- ipo-isoecogeni (n. 3);
- alone ipoecogeno periferico (n. 4 su un totale di 10);
- calcificazioni contestuali (n. 6 su un totale di 10);
- segni di vascolarizzazione assente (n. 1), perinodulare (n. 3), peri-intranodulare (n. 6);
- diametro nel range di 13x13mm - 42x16mm.

Solo 1 paziente su 10 presentava linfadenopatie latero-cervicali sospette; 7 su 10 presentavano deviazione tracheale.

Dei 10 pazienti 5 erano stati sottoposti ad esame scintigrafico con tecnezio pertecnato. Tali noduli si comportavano come aree di ipocaptazione, (noduli "freddi"). Dei 10 pazienti 5 erano stati sottoposti a FNAB. Tale metodica si era rivelata non diagnostica in 2 casi e sospetta per carcinoma papillifero in 3.

Il monitoraggio di questi pazienti dopo Tiroidectomia ha escluso casi di mortalità in relazione all'ATI ed in nessun soggetto vi è stata ripresa di malattia.

Discussione

L'adenoma trabecolare ialinizzante rappresenterebbe una variante del carcinoma papillifero piuttosto che un'entità distinta²²; tale constatazione sarebbe confermata da studi di immunoistochimica che riportano la presenza di alcune citocheratine, in particolar modo la citocheratina CK19, negli adenomi trabecolari ialinizzanti, pattern tipico del carcinoma papillifero^{15,23}.

Tuttavia, questi studi immunoistochimici hanno dato in altre casistiche risultati limitati o, addirittura, contrastanti. Anche le alterazioni del RET/PTC non sono sufficienti per accertare la potenziale malignità dell'ATI: recenti studi condotti da Wirtschafter et al.²⁴ hanno mostrato frequenti mutazioni del gene RET in pazienti con tiroidite cronica linfocitaria, che non è considerata una precancerosi da molti studiosi.

Condividiamo dunque, in base ai risultati del nostro studio, l'opinione di quegli AA che hanno attribuito all'ATI caratteristiche di malignità intermedia²⁵. Nonostante il comportamento clinico benigno dimostrato nei pazienti presi in esame è possibile affermare che l'assenza di recidiva o metastatizzazione dopo exeresi chirurgica non attesterebbe in modo definitivo la benignità della lesione: l'escissione potrebbe interrompere l'evoluzione naturale della lesione verso la diffusione.

Data la difficoltà alla realizzazione di una diagnosi preoperatoria dell'ATI, tale neoplasia dovrebbe essere gestita

seguendo le linee guida classiche dei noduli tiroidei, ovvero, valutando la presenza di fattori di rischio che possono porre indicazione all'intervento chirurgico, quali:

- Anamnesi familiare per neoplasie tiroidee;
- Soggetti sottoposti in precedenza ad irradiazione della regione cervicale;
- Sesso maschile;
- Comparsa di sintomi (disfagia, disfonia, dispnea);
- Ipertiroidismo;
- Associazione con altre tireopatie (es. la tiroidite di Hashimoto);
- Noduli in accrescimento volumetrico rapido, con caratteristiche ecografiche sospette (ipoecogenicità, alone periferico ipoecogeno, microcalcificazioni contestuali, elevata vascolarizzazione alla valutazione doppler, associazione con linfadenopatie sospette).

Questi pazienti devono essere sottoposti ad intervento chirurgico di tiroidectomia totale.

Considerando la casistica presentata ed i limiti della letteratura internazionale sull'argomento, si può affermare che, di principio, non è oncologicamente scorretto sottoporre questi pazienti a loboistmectomia dato che, anche nella nostra esperienza, 2 pazienti sottoposti a detta procedura non hanno mostrato ripresa di malattia dopo un follow-up di 12 e di 14 anni. Anche sporadici casi riportati in letteratura confermerebbero la prognosi favorevole. In questi pazienti, dopo la formulazione diagnostica, è corretto proporre un intervento di "totalizzazione", in relazione agli studi che sottolineano come l'ATI sia spesso diagnosticato in tiroidi nelle quali sono presenti foci di carcinoma papillifero o altri istotipi maligni.

Nei pazienti con diagnosi di ATI, infine, non trova indicazione la terapia iodometabolica post-operatoria. In realtà, non vi sono dati di letteratura in merito, ma si ritiene che trattandosi di una malattia a basso potenziale di malignità, si sottoporrebbe il paziente ad un overtreatment.

TABELLA I

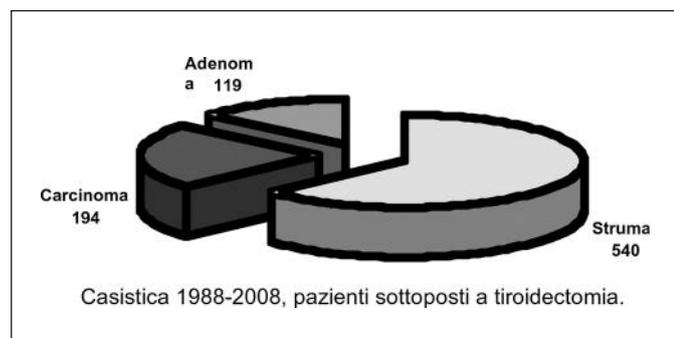
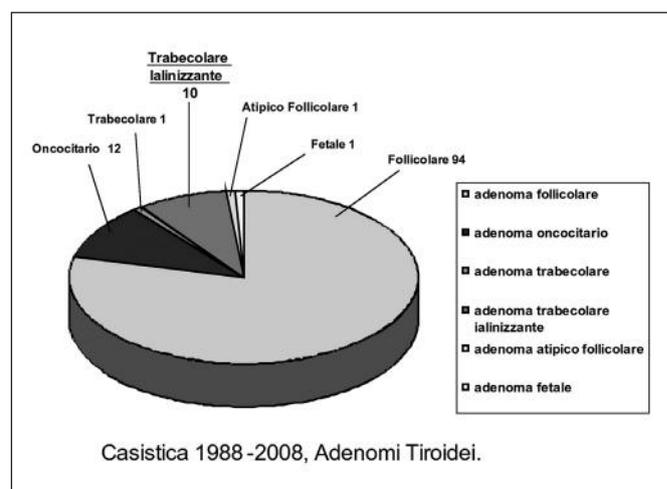


TABELLA II



Conclusioni

Di contro agli studi finalizzati a documentare una precisa localizzazione nosografica della lesione, bisogna ammettere che le attuali conoscenze sulla biologia molecolare e sul comportamento clinico di tali neoplasie restano da definire. Proprio tali conoscenze dovrebbero in futuro consentire di individuare quei pazienti che, pur avendo un quadro istopatologico simile, presentano caratteristiche genetiche diverse. Attualmente possiamo affermare che l'adenoma trabecolare ialinizzante potrebbe rappresentare un'entità a se stante; un ulteriore istotipo oltre il carcinoma papillifero e follicolare, oppure una delle varianti dell'istotipo papillifero. Rimane chiaro il ruolo del chirurgo di fronte a tali neoplasie: eseguire una tiroidectomia totale, poichè solo la tiroidectomia totale garantisce anche una risoluzione definitiva di un eventuale ipertiroidismo associato; l'individuazione di lesioni carcinomatose associate, ed un follow-up specifico per la valutazione prognostica.

Riassunto

Negli ultimi venti anni, 853 pazienti sono stati sottoposti a chirurgia tiroidea per tireopatie benigne o maligne. Nell'ambito degli adenomi (n. 119) sono stati riscontrati solo 10 casi con istotipo trabecolare ialinizzante (ATI). È stata compiuta un'analisi retrospettiva di tali casi per delle caratteristiche clinico-strumentali e della loro evoluzione.

Nella serie di pazienti presentati non è stata evidenziata alcuna ripresa di malattia.

Gli Autori sui dati dell'osservazione personale e di quelli presenti in letteratura sono concordi nel ritenere l'ATI una neoplasia a basso potenziale di malignità; il comportamento clinico incerto non deve essere sottovalutato e, quindi, i pazienti devono essere sottoposti ad un'indispensabile follow-up.

Bibliografia

- World Health Organization: *Classification of tumours: Tumours of Endocrine Organs*. IARC, 2004.
- Williams ED: (Guest Editorial): *Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors*. Int J Surg Pathol, 2000; 8: 181-83.
- Hirokawa M, Shimizu M, Manabe T, Kuroda M, Mizoguchi Y: *Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid: its unusual cytoplasmic immunopositivity for MIB1*. Pathol Int, 1995; 45(5):399-401.
- Hirokawa M, Carney JA: *Cell membrane and cytoplasmic staining for MIB-1 in hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland*. Am J Surg Pathol, 2000; 24(4):575-8.
- Lewy-Trenda I, Wierchniewska-Lawska A: *Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland. A report of two cases*. Pol J Pathol, 1999; 50(4):301-3.
- Carney JA, Ryan J, Goellner JR: *Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland*. Am J Surg Pathol, 1987; 11:583-91.
- Papotti M, Riella P, Montemurro F, et al.: *Immunophenotypic heterogeneity of hyalinizing trabecular tumor of the thyroid*. Histopathology, 1997; 31:525-33.
- Gonzalez Campora R, Fuentes Vaamonde E, Hevia Vasquez A, et al.: *Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland: report of two cases of follicular cell thyroid carcinoma with hyalinizing trabecular patterns*. Ultrastruct Pathol, 1998; 22:39-46.
- Mc Cluggage WG, Sloan JM: *Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid: Morphology and differential diagnosis*. Histopathology, 1996; 28:357-62.
- Molberg K, Albores-Saavedra J: *Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland*. Hum Pathol, 1994; 25:192-97.
- Li M, Carcangiu ML, Rosai J: *Abnormal intracellular and extracellular distributions of basement membrane material in papillary carcinoma and hyalinizing trabecular tumors of the thyroid*. Hum Pathol, 1997; 28:1366-372.
- Sambade C, Fransilla K, Camasselle Tejero J, et al.: *Hyalinizing trabecular adenoma: a misnomer for a peculiar tumor of the thyroid gland*. Endocr Pathol, 1991; 2:83-91.
- Gaffney RL, Carney JA, Sebo TJ, Erickson LA, Volante M, Papotti M, Lloyd RV: *Galectin-3 expression in hyalinizing trabecular tumors of the thyroid gland*. Am J Surg Pathol, 2003; 27(4):494-98.
- Papotti M, Volante M, Giuliano A, et al.: *Ret/PTC activation in hyalinizing trabecular tumors of the thyroid*. Am J Surg Pathol, 2000; 24:1615-622.
- Cheung CC, Boerner SL, MacMillan CM, et al.: *Hyalinizing trabecular tumor of thyroid: a variant of papillary carcinoma proven by molecular genetics*. Am J Surg Pathol, 2000; 24:1622-626.
- Hardisson Hernández D, Prim Espada MP, De Diego Sastre JI, Nistal Martín de Serrano M.: *Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid*. Acta Otorrinolaringol Esp, 1999; 50(3):243-46.
- González-Cámpora R, Fuentes-Vaamonde E, Hevia-Vázquez A, Otal-Salaverri C, Villar-Rodríguez JL, Galera-Davidson H.: *Hyalinizing trabecular carcinoma of the thyroid gland: Report of two cases of follicular cell thyroid carcinoma with hyalinizing trabecular pattern*. Ultrastruct Pathol, 1998; 22(1):39-46.
- Lucchini R, Puxeddu E, Calzolari F, Burzelli F, Monacelli M, D'Ajello F, Macaluso R, Giammartino C, Ragusa M, De Feo P, Cavaliere A, Avenia N: *Recurrences of thyroid well differentiated cancer: ultrasonography-guided surgical treatment*. Minerva Chir, 2008; 63 (4):257-60.
- Casey MB, Sebo TJ, Carney JA: *Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid gland identification through MIB-1 staining of fine-needle aspiration biopsy smears*. Am J Clin Pathol, 2004; 122(4):506-10.
- Schmid KW, Mesewinkel F, Böcker W.: *Hyalinizing trabecular adenoma of the thyroid. Morphology and differential diagnosis*. Acta Med Austriaca, 1996; 23(1-2):65-68.
- Hirokawa M, Carney JA, Ohtsuki Y: *Hyalinizing trabecular adenoma and papillary carcinoma of the thyroid gland express different cytokeratin patterns*. Am J Surg Pathol, 2000; 24:877-81.
- Hodgson NC, Button J, Solorzano CC: *Thyroid cancer: is the incidence still increasing?* Ann Surg Oncol, 2004; 11(12):1093-97.

23) Fonseca E, Nesland J, Sobrino Simoes M: *Expression of stratified epithelial type cytokeratins in hyalinizing trabecular adenoma supports their relationship with papillary carcinoma of the thyroid.* Histopathology, 1997; 31:333-35.

24) Wirtschafter A, Schmidt R, Rosen D, et al.: *Expression of the RET/PTC fusion gene as a marker for papillary carcinoma in Hashimoto's thyroiditis.* Laryngoscope, 1997; 107:95-100.

25) Evenson A, Mowschenson P, Wang H, Connolly J, Mendrinis S, Parangi S, Hasselgren PO: *Yalinizing trabecular adenoma. An uncommon thyroid tumor frequently misdiagnosed as papillary or medullary thyroid carcinoma.* Am J Surg, 2007; 193(6):707-12.

