

# Carcinoma misto midollare e follicolare della tiroide: case report



Ann. Ital. Chir., LXXV, 2, 2004

**E. Giove, G. Renzulli\*, C. Lorusso, D. Merlicco, D. Iacobone**

D.A.C.T.I. – Dipartimento per le Applicazioni in Chirurgia delle Tecnologie Innovative  
Sezione di Chirurgia Generale e Chirurgia Toracica  
Direttore: Prof. M. Nacchiero  
Università degli Studi di Bari.  
\*D.A.P.E.G. – Dipartimento di Anatomia Patologica e di Genetica  
Unità Operativa Anatomia Patologica I  
Direttore: Proff.ssa R. Ricco  
Università degli Studi di Bari

## Introduzione

Diversi studi epidemiologici hanno evidenziato negli ultimi anni un incremento progressivo di carcinomi tiroidei, attribuito in parte ad un' aumentata accuratezza delle strategie diagnostiche a disposizione ed in parte ad un aumento dell'esposizione a fattori di rischio oncogeno. Il carcinoma tiroideo rappresenta il tumore endocrino maligno più frequente. È correlabile ad aberrazioni cromosomiche conseguenti a radiazioni ionizzanti (in particolare per l'istotipo papillare) o a iodocarenza (in questo caso, prevalenza di carcinomi follicolari ed anaplastici). Il deficit iodico potrebbe avere sul processo oncogenetico sia un effetto diretto, regolando le molteplici funzioni dei tireociti, che indiretto, aumentando l'ormone tireostimolante (TSH) con iperstimolazione cronica delle cellule tiroidee (11).

La ricorrenza familiare di cancri tiroidei, sia di origine follicolare che parafollicolare, attesta come anche la predisposizione genetica svolga un ruolo significativo quale fattore oncogenetico, in particolare nei carcinomi midollari.

Le mutazioni genetiche monoclonali più comunemente riscontrate nei tumori tiroidei riguardano: il gene *ras* nella genesi del carcinoma follicolare; il gene chimerico *ret/PTC* in quella dell'istotipo papillare; i geni *p53* e *ret/PTC* nel carcinoma anaplastico (7).

I carcinomi midollari della tiroide risultano ereditari nel

## Abstract

*MIXED MEDULLARY AND FOLLICULAR CARCINOMA OF THE THYROID: REPORT OF ONE CASE*

**Introduction:** *mixed medullary-follicular carcinoma of the thyroid with pleomorphic pattern is an uncommon malignant epithelial tumor characterized by clinical and immunohistochemical features of both follicular and parafollicular thyroidal C cells.*

**Material and methods:** *we describe a rare case of this type of tumor observed in a 56 year old woman, undergone total thyroidectomy for suspected thyroid carcinoma, without lymph node metastasis. Preoperative basal calcitonin levels were in the limits, while thyroglobulin resulted increased. Presence of the latter suggests a potential usefulness of radioiodine therapy as an additional therapeutic tool for this type of tumor.*

**Results:** *histological and immunohistochemical findings were surprising showing characteristic patterns and thyroglobulin and calcitonin positivity. After postoperative diagnosis the patient undergone specific endocrine and scintigraphic tests.*

**Conclusions:** *early diagnosis of a mixed medullary-follicular thyroid carcinoma is essential, considering its special therapy and negative prognosis. In fact it constitutes another clinicopathologic entity, different from typical medullary thyroid carcinoma and it's associated with a more favourable clinical course than the former. A precise diagnosis of this uncommon variety of medullary carcinoma of the thyroid is fundamental for an accurate treatment of the patient, but also for familiar genetic screening excluding MEN II syndromes. A radical surgical therapy plays a key-role for the treatment and the follow-up of this rare tumoral entity.*

**Key-words:** Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma, multidisciplinary contribution.

20-30% dei casi, con trasmissione genetica di tipo autosomico dominante con penetranza elevata (oltre 90%), dovuti a mutazioni germinali del proto-oncogene RET, localizzate nella regione prossimale del braccio lungo del cromosoma 10.

Nelle forme sporadiche di carcinoma midollare non sono state riscontrate mutazioni germinali, ma solo il 20-30% di mutazioni somatiche del RET.

*Patterns anatomo-patologici del carcinoma midollare tiroideo - Fattori prognostici*

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) rappresenta il 10% di tutte le neoplasie maligne tiroidee.

Macroscopicamente si apprezza un nodulo tiroideo circoscritto di diametro variabile da qualche millimetro fino a 5-6 cm, di consistenza parenchimatosa, più sostenuta se presenti aree di fibrosi stromale e depositi calcifici.

Istologicamente si osserva un pattern di crescita cellulare di tipo lobulare, trabecolare ed in nidi. Le cellule possono avere, nell'ambito dello stesso tumore, forma rotonda, poligonale e fusata ed essere talora binucleate e multinucleate. Il nucleo cellulare tende a disporsi eccentricamente. L'attività mitotica risulta bassa.

L'immunoistochimica rivela reattività cellulare per vimentina, citocheratine a basso peso molecolare, enolasi neuro-specifica (NSE), cromogranina A (CgA) e calcitonina. Esistono numerose varianti di CMT: follicolare, papillare, a piccole cellule, a cellule giganti, a cellule chiare, pigmentato, ossifilo, squamoso, muco-secerne, capsulato, paraganglioma-like.

Cellule giganti multinucleate con abbondante citoplasma eosinofilo rappresentano un riscontro occasionale del CMT sia sporadico che familiare. Nel carcinoma midollare variante a cellule giganti tali cellule predominano ed aree di cellule giganti sono commiste a focolai di aspetto tipico. Tale variante di carcinoma midollare va distinta, per la sua migliore prognosi, dal carcinoma anaplastico di origine follicolare.

La complessità della diagnosi è legata anche all'esistenza di forme atipiche di carcinoma midollare.

Infatti, studi retrospettivi hanno evidenziato casi sporadici di CMT con quadro istologico ed immunoistochimico inusuali: riscontro di rare cellule tumorali positive alla calcitonina (CT), o anche assenza di immunoreattività a questa, pur essendo positivi in più del 50% delle cellule neoplastiche una serie di markers neuroendocrini (CgA, NSE). Tali tumori erano anche privi di espressione per CEA ed amiloide (12).

Di contro, esistono forme di CMT in cui la sintomatologia ed i livelli basali di CT non fanno sospettare tale neoplasia, diagnosticata solo nel post-operatorio con l'immunoistochimica.

La *forma mista midollare-follicolare* di CMT, peraltro rara, è composta da cellule che esprimono differenziazione istologica sia follicolare che neuroendocrina e contengono sia calcitonina che tireoglobulina (TG): in tale variante la tireoglobulina (TG) plasmatica rappresenta altro marker della neoplasia, oltre la CT (14). Macroscopicamente la neoplasia può essere parzialmente capsulata; istologicamente si osservano aree con pattern di crescita lobulare e trabecolare commiste ad aree con pattern di crescita follicolare. Il carcinoma misto midollare-follicolare va distinto, utilizzando le indagini immunoistochimiche, dal carcinoma midollare variante follicolare e dal carcinoma midollare con intrappolamento di follicoli tiroidei normali, entrambi TG-negativi.

La prognosi del CMT è significativamente correlata con l'età, il sesso e lo stadio della malattia.

Pazienti con meno di 40 anni di età e di sesso femminile hanno prognosi migliore. La probabilità di metastasi linfonodali è direttamente proporzionale al diametro tumorale.

Caratteristiche istologiche con significato prognostico sfavorevole sono la presenza di focolai di necrosi ed emorragia, l'istotipo anaplastico a piccole cellule, l'elevato indice mitotico, la presenza di uno scarso numero di cellule immunoreattive per calcitonina, l'assenza di sostanza amiloide.

Altri fattori influenzanti la prognosi sono: multifocalità, linfonia e familiarità (indagine genetica).

La multifocalità, spesso presente, causa frequenti recidive locoregionali.

## Materiali e Metodi

### A) Caso Clinico

*FE.* donna di razza bianca, di 56 anni, casalinga.

Accusa da oltre 10 anni lieve disфонia, disfagia, fame d'aria, sintomi ben tollerati dalla paziente.

Riferisce comparsa di ipertensione arteriosa dopo la menopausa, trattata con farmaco calcio-antagonista associato ad ace-inibitore e tiazidico.

Da qualche anno per riferita osteoporosi segue terapia con difosfonati (1 volta/sett.), calcio e vit. D<sub>3</sub> (ogni giorno).

La paziente nega familiarità per cancro tiroideo ed endocrinopatie.

A 14 anni ed a 18 anni la paziente è stata sottoposta a nodulectomia a livello del lobo destro tiroideo per asportazione di piccole formazioni nodulari benigne. Da tale periodo assume L-tiroxina alla dose di 50 µg/die.

Dopo consulto endocrinologico che evidenzia obiettivamente una ghiandola tiroidea notevolmente aumentata di volume e consistenza, multinodulare, poco mobile rispetto ai piani adiacenti, senza linfadenomegalia latero-cervicale, oltre al riscontro di elevati livelli circolanti di TG, viene immediatamente posta indicazione all'intervento di tiroidectomia totale per il sospetto di cancro tiroideo e per i marcati fenomeni compressivi.

Nel *pre-operatorio*: l'ECG evidenzia ritmo sinusale normale; l'RX torace nelle 2 proiezioni non rileva lesioni pleuro-parenchimali e FCV risulta nei limiti. I rilievi ecografici della regione del collo evidenziano una ghiandola tiroidea notevolmente aumentata di volume con ecostruttura disomogenea; nel lobo destro sono presenti alcuni noduli solidi, isoecogeni con orletto ipoecogeno, alcuni dei quali con ampia componente colloidale (il maggiore ha Ø max = 3.5x3 cm). A sinistra evidenti altri

noduli con le stesse caratteristiche, il più voluminoso dei quali occupa quasi interamente il lobo ( $\varnothing$  max = 3.5 cm). La trachea appare spostata posteriormente; assenza di linfadenopatie latero-cervicali (Fig. 1).

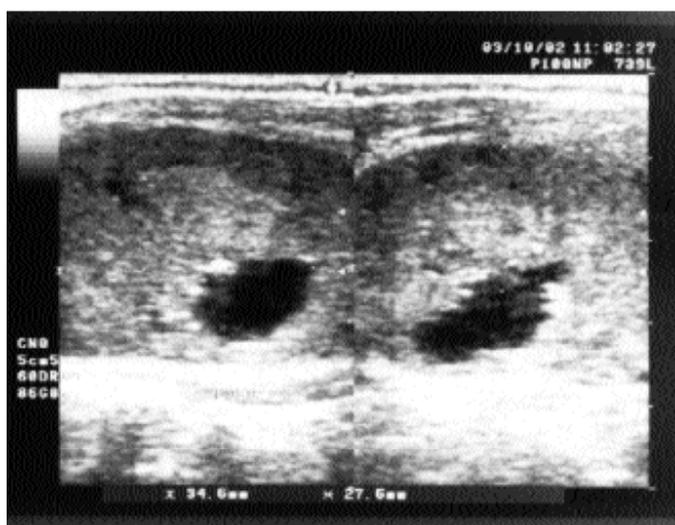
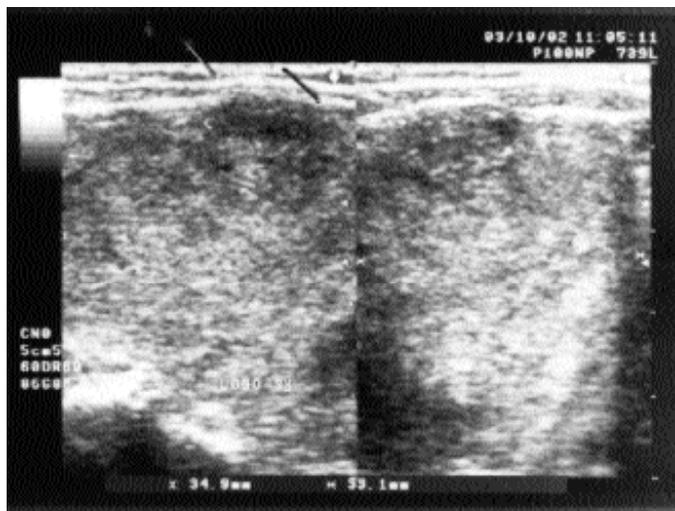


Fig. 1: Ecografia tiroidea.  
*Lobo destro* con noduli solidi, isoecogeni con orletto ipoecogeno, il più grande  $\varnothing$  max 3,5x3 cm.  
*Lobo sinistro* con noduli solidi con gli stessi caratteri, il più grande dei quali occupante quasi tutto il lobo con  $\varnothing$  max 3,5 cm.  
 Trachea spostata posteriormente.

L'esame ORL diagnostica una faringo-tracheite catarrale, per cui la paziente viene sottoposta per una settimana a terapia antibiotica, antiflogistica e decongestionante. Nel pre-operatorio gli esami di laboratorio rilevano ipercolesterolemia (224 mg/dl), normale funzione epato-renale, calcemia totale = 9.2 mg/dl (v.n. 8.0 -10.5 mg/dl), calcio ionizzato = 4.2 mg/dl (v.n. 4.6-5.3 mg/dl), fosforemia = 2.7 mg/dl (v.n. 2.5-4.9 mg/dl), emocromo nella norma. Sono stati anche valutati alcuni oncomarkers: CEA = 2.87 ng/ml (v.n. 0-4 ng/ml) ed  $\alpha$ -FP = 1.58 UI/ml (v.n. 0-7 UI/ml) risultati entro il range di normalità (Tab. I).  
*Esami ormonali testati prima dell'intervento chirurgico* sono stati: TSH = 1.77 mUI/l (v.n. 0.3-3.6 mUI/l), free-T<sub>3</sub> = 3.21 pg/ml (v.n. 2.2-4.2 pg/ml), free-T<sub>4</sub> = 7.90 pg/ml (v.n. 8.1 -17.1), TG >450 ng/ml (v.n. <75 ng/ml), CT <1.5 pg/ml (v.n. <10 pg/ml), Ab anti-TPO <10 UI/ml (v.n. <15 UI/ml), Ab anti-TG <100 UI/ml (v.n. <100 UI/ml), PTH (intact.) = 26.6 pg/ml (v.n. 10-65 pg/ml) (Tab. I).

#### B) Note Tecniche

L'excisi chirurgica è consistita in una cervicotomia "a collare" secondo Kocher; tiroidectomia totale extracapsulare previa preparazione dei nn. ricorrenti e delle paratiroidi.

*Osservazioni intraoperatorie:* tiroide marcatamente aumentata di volume e dislocante a destra la trachea, fortemente adesa ai piani muscolari pretiroidei, molto aumentata di consistenza. Aderenze in situ.

*Esame istopatologico:* l'organo è stato fissato in formalina neutra tamponata ed incluso in paraffina. Le sezioni ottenute dello spessore di 4 mm sono state colorate con ematossilina-eosina e Rosso Congo. Per le indagini immunoistochimiche sono stati utilizzati i seguenti anticorpi: tireoglobulina (Dako, policlonale, diluito 1: 12000), calcitonina (clone KAL - 3 - F5, monoclonale, diluito 1: 600), cromogranina A (clone DAK - A3, Dako, monoclonale, diluito 1:1800), Ki67 (clone MIB - 1, Dako, monoclonale, diluito 1:100), il complesso avidina-biotina-perossidasi (ABC) e la diaminobenzidina.

Tab. I – LIVELLI ORMONALI NEL PLASMA

	Preoperatorio		Postoperatorio
Tireoglobulina (TG)	>450 ng/ml	(< 75 ng/ml)*	43 ng/ml
Calcitonina (CT)	<1.5 pg/ml	(< 10 pg/ml)*	<1.5 pg/ml
TSH	1.77 mUI/l	(0.3-3.6 mUI/l)*	4.8 uUI/ml (0.47-4.64 uUI/ml)*
F-T <sub>3</sub>	3.21 pg/ml	(2.2-4.2 pg/ml)*	2.31 pg/ml (1.4-3.4 pg/ml)*
F-T <sub>4</sub>	7.90 pg/ml	(8.1-17.1 pg/ml)*	1.48 ng/dl (0.7-1.8 ng/dl)*
Ab anti-TG	<100 UI/ml	(<100 UI/ml)*	10.1 UI/ml (0-34 UI/ml)*
PTH (intatto)	26.6 pg/ml	(10-65 pg/ml)*	n.d.

\*I valori normali sono in parentesi.

## Risultati

Nel *post-operatorio immediato* la calcemia è risultata di 8.0 mg/dl, calcio ionizzato = 3.8 mg/dl, magnesemia = 1.7 mg/dl (v.n. 1.9-2.5 mg/dl). La paziente non ha presentato segni di ipocalcemia, né altre complicanze post-chirurgiche ed è stata sottoposta alla sua terapia anti-ipertensiva ed anti-osteoporotica ed assunzione di L-tiroxina a dosi crescenti fino a 100 µg/die. Dopo 20 giorni: calcemia = 9.0 mg/dl, calcio ionizzato = 4.1 mg/dl, fosforemia = 3.7 mg/dl; *Esami ormonali*: TSH = 4.8 uUI/ml (v.n. 0.47 - 4.64 uUI/ml), TG = 43 ng/ml, free-T<sub>3</sub> = 2.31 pg/ml (v.n. 1.4-3.4 pg/ml), free-T<sub>4</sub> = 1.48 ng/dl (v.n. 0.7-1.8 ng/dl), Ab anti-TG = 10.1 UI/ml (v.n. 0-34 UI/ml), CT <1.5 pg/ml (Tab. I).

**Referto istopatologico.** Macroscopicamente si apprezza una ghiandola tiroidea aumentata di volume, asimmetrica, con superficie lobulata, in sezione di aspetto multinodulare. I noduli, con diametro massimo di 3.5 cm, di aspetto solido, appaiono talora con ampia componente colloidale. Istologicamente, nell'ambito di un gozzo multinodulare, si evidenzia un nodulo con pattern di crescita misto microfollicolare e solido trabecolare, con aree di fibrosi contenenti depositi di sostanza amiloide (Fig. 2). Le cellule risultano prevalentemente poliedriche con nucleo ovale e spesso eccentrico; in minor quota si apprezzano cellule multinucleate con spiccato pleomorfismo nucleare (Fig. 3). Le indagini immunohistochimiche mostrano positività per tireoglobulina, calcitonina (Fig. 4) e focalmente cromogranina A. L'indice di attività proliferativa, valutato con Ki67, è risultato inferiore a 1%.

**Diagnosi conclusiva:** carcinoma tiroideo misto follicolare-midollare con componente "giant cell". In ragione di tale referto istologico definitivo, la paziente è stata sottoposta ad ecografia addominale,

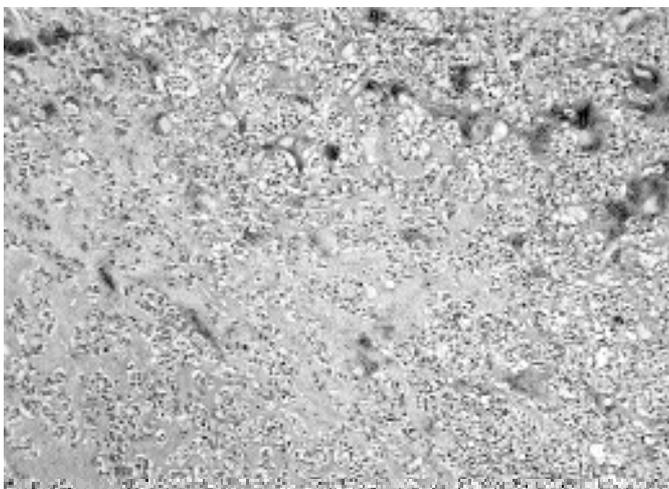


Fig. 2: Carcinoma misto midollare follicolare della tiroide: area di fibrosi con deposizione di sostanza amiloide (Ematossilina - Eosina: 40x).

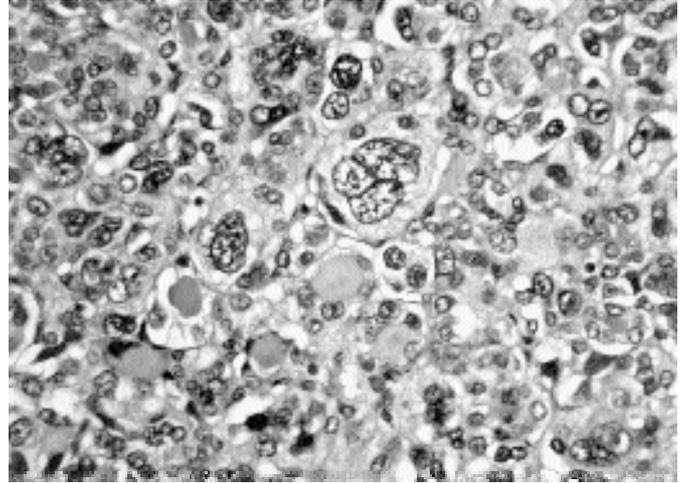


Fig. 3: Carcinoma misto midollare follicolare della tiroide: pattern di crescita follicolare con cellule giganti multinucleate. le cellule giganti mostrano spiccato pleomorfismo nucleare (Ematossilina - Eosina: 200x).

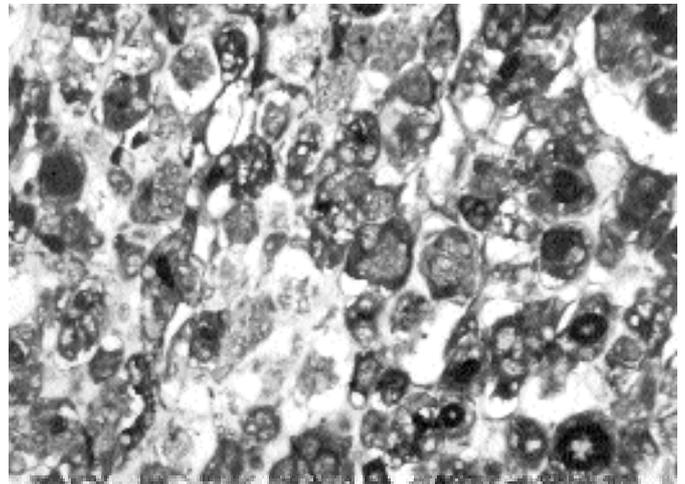


Fig. 4: Carcinoma misto midollare follicolare della tiroide: indagini immunohistochimiche. Immunoreattività per calcitonina (400x).

che ha evidenziato una policistosi epato-renale e colecisti con piccole formazioni ipercogogene sulle pareti da riferire ad adenomioma.

La paziente è stata inviata a visita medico-nucleare per esecuzione di indagini specifiche atte ad evidenziare eventuali foci metastatici.

È stato anche consigliato il test di stimolo con pentagastrina (ricerca di eventuale risposta esagerata della CT dopo stimolo chimico) e screening genetico e clinico-laboratoristico (calcemia, dosaggio di CT, catecolamine urinarie, PTH, esame clinico ed ecografico tiroideo) nei familiari di I grado per escludere eventuali portatori di neoplasie multiendocrine (MEN).

## Discussione

L'esistenza di quadri istologici misti follicolari e midol-

lari è stata riconosciuta da diversi Autori (4, 13), sostenuta anche dal rilievo di due assetti di differenziazione persino nei foci metastatici.

La classificazione OMS dei tumori tiroidei (5) contempla il carcinoma misto midollare-follicolare, definendolo un "tumore avente i caratteri morfologici sia del CMT che del carcinoma follicolare e composto da cellule che contengono sia calcitonina (o altri neuropeptidi) che tireoglobulina".

In casi eccezionali patterns di tipo papillare, follicolare e persino indifferenziato sono frammisti ad aree di CMT (3). L'istogenesi del carcinoma misto midollare-follicolare della tiroide è tuttora sconosciuta e difficile da ipotizzare, in quanto cellule follicolari e parafollicolari provengono da linee embrionali differenti: le prime dall'entoderma e le seconde dall'ectoderma. Le ipotesi formulate prevedono l'origine da cellule staminali del corpo ultimo branchiale che dovrebbero avere potenzialità differenziative sia in cellule follicolari che parafollicolari; l'attivazione di geni per la produzione di neuropeptidi nell'ambito di un tumore follicolare; un tumore da collisione.

L'aspetto istologico di proliferazione cellulare solido-trabecolare e follicolare non è esclusivo del carcinoma misto midollare-follicolare e la diagnosi differenziale va posta, valutando l'immunoreattività della componente follicolare, con il *carcinoma midollare variante follicolare* ed il *carcinoma midollare con intrappolamento di follicoli tiroidei normali* (Tab. II).

Il riscontro di cellule giganti multinucleate nell'ambito di un CMT rappresenta un reperto occasionale e privo di significato prognostico. Qualora tali cellule siano numerose, con spiccato pleomorfismo nucleare e di aspetto sinciziale si può formulare la diagnosi di carcinoma midollare variante a cellule giganti; queste ultime risultano immunoreattive per calcitonina. La diagnosi differenziale va posta con il carcinoma anaplastico di origine follicolare, altamente aggressivo (2, 6).

Al contrario di quanto avviene per gli altri carcinomi della tiroide, il citoaspirato riveste, quindi, scarso potere diagnostico.

L'eterogeneità dei quadri istologici di carcinoma midollare tiroideo induce a cautela nell'interpretazione di qualsiasi tumore della tiroide. La dimostrazione immunostochimica di calcitonina sembra essere un criterio valido per la diagnosi differenziale, accanto a studi di genetica e biologia molecolare.

Nel caso clinico riportato è stata formulata la diagnosi di carcinoma misto midollare-follicolare con componente "giant cell". Tale diagnosi è stata effettuata con l'ausilio delle indagini immunoistochimiche; infatti, la coespressione di tireoglobulina e calcitonina nelle aree con pattern di crescita di tipo follicolare ha consentito l'esclusione del carcinoma midollare variante follicolare (TG negativa nelle aree con pattern di crescita follicolare) e del carcinoma midollare con intrappolamento di follicoli tiroidei normali (markers neuroendocrini negativi nelle aree follicolari).

Inoltre, la bassa attività proliferativa della neoplasia (LI <1%), anche nelle aree ricche di cellule giganti di tipo sinciziale, ha consentito di escludere il carcinoma anaplastico. La diagnosi preoperatoria spesso non è agevole per la molteplicità degli aspetti clinici ed istologici descritti. Nel caso riportato la diagnosi è stata un riscontro postoperatorio inatteso. Infatti, sia la citologia che la determinazione della CT basale possono risultare non dirimenti nel chiarire il quadro clinico. In tali casi è indispensabile il ricorso all'immunoistochimica ed alla stimolazione della CT basale (test alla pentagastrina).

Secondo alcuni Autori (1) la CgA rappresenterebbe un marker specifico dell'evoluzione del tumore neuroendocrino, per cui andrebbe screenata in tutti i pazienti con tale neoplasia.

### Conclusioni

Il CMT è una neoplasia caratterizzata da marcata eterogeneità sia in termini di comportamento clinico che di aspetti morfologici.

Il suo esatto riconoscimento implica: razionalizzazione di un protocollo terapeutico e di follow-up idonei per il paziente, identificazione di altri casi di CMT ereditario e MEN 2 nei familiari del paziente.

L'intervento integrato tra endocrinologo, chirurgo e patologo è fondamentale per la diagnosi corretta e, quindi, per il trattamento e monitoraggio appropriati, poiché, a causa dei numerosi patterns clinico-istologici del CMT, possono verificarsi problemi di diagnosi differenziale con altri tumori primitivi tiroidei e non tiroidei.

In particolare, il carcinoma tiroideo misto midollare-follicolare con componente a cellule giganti, che simula la variante "anaplastica" di CMT descritta in letteratura (8),

Tab. II – DIAGNOSI DIFFERENZIALE TRA DIVERSI TIPI DI CARCINOMA MIDOLLARE TIROIDEO IN BASE ALL'IMMUNOFENOTIPO DEL PATTERN DI CRESCITA FOLLICOLARE

	<i>Pattern di crescita follicolare Tireoglobulina</i>	<i>Pattern di crescita follicolare Markers neuroendocrini</i>
Carcinoma midollare variante follicolare	–	+
Carcinoma midollare con intrappolamento di follicoli tiroidei normali	+	–
Carcinoma misto midollare-follicolare	+	+

conserva la capacità di produrre CT, CEA e Cg e può essere identificato attraverso l'immunoistochimica.

Il significato clinico ed il comportamento biologico della forma mista midollare-follicolare di CMT con cellule giganti non sono ancora ben definiti; tuttavia, la dimostrazione dell'espressione di TG potrebbe essere rilevante per la terapia aggiuntiva con radioiodio associata al trattamento specifico del CMT classico (10).

Ulteriori studi sull'espressione genica dei prodotti delle cellule follicolari e parafollicolari nella medesima cellula, potrebbero dare nuovi chiarimenti sulla patogenesi e sul significato clinico di tale neoplasia. Alcuni Autori ritengono che l'attivazione del proto-oncogene RET costitutivo possa essere coinvolta nello sviluppo del CMT misto midollare-follicolare (9). Studi recenti fanno ritenere che tale forma sia più frequente nei soggetti giovani di sesso maschile ed associata con un decorso clinico più favorevole rispetto al tipico CMT. Tuttavia, il valore prognostico di marcatori della proliferazione cellulare e dell'espressione di oncogeni è ancora da approfondire.

## Riassunto

**Introduzione:** il carcinoma misto midollare-follicolare della tiroide con assetto pleomorfo è un tumore epiteliale maligno raro, caratterizzato da aspetti clinici ed immunoistochimici sia delle cellule tiroidee follicolari che C parafollicolari.

**Materiali e metodi:** è descritto un raro caso di questa forma di tumore in una donna di 56 anni, sottoposta a tiroidectomia totale per sospetto carcinoma della tiroide, senza metastasi linfonodali.

Nel preoperatorio i livelli basali di calcitonina erano nei limiti, mentre la tireoglobulina risultava molto elevata. Quest'ultimo riscontro suggerisce una potenziale utilità della radioiodioterapia come arma terapeutica aggiuntiva per questa forma di tumore.

**Risultati:** i rilievi istologici ed immunoistochimici sono stati sorprendenti, evidenziando aspetti particolari e positività sia per la TG che per la CT. Dopo la diagnosi postoperatoria la paziente è stata sottoposta a valutazioni endocrinologiche e scintigrafiche specifiche.

**Conclusioni:** la diagnosi precoce di un CMT misto midollare-follicolare è importante, considerando la sua speciale terapia e prognosi poco favorevole. Infatti, esso costituisce un'altra entità clinicopatologica, differente dal CMT tipico ed è associato ad un decorso clinico migliore rispetto al secondo. Una diagnosi corretta di questa forma di CMT è fondamentale per un idoneo trattamento del paziente, ma anche per lo screening genetico familiare per escludere sindromi MEN II. È evidente che una terapia chirurgica radicale gioca un ruolo-chiave per il trat-

tamento ed il monitoraggio di questa infrequente entità tumorale.

Parole chiave: Carcinoma misto midollare-follicolare della tiroide, contributo multidisciplinare.

## Bibliografia

- 1) Baudin E., Gigliotti A., Ducreux M., Ropers J., Comoy E., Sabourin J.C., et al.: *Neuron-specific enolase and chromogranin A as markers of neuroendocrine tumours*. Br J Cancer, 1998, 78:1102-1107.
- 2) Bussolati G., Papotti M., Pagani A.: *Diagnostic Problems in Medullary Carcinoma of the Thyroid*. Path Res Pract, 1995, 191:332-344.
- 3) Gonzalez-Campora R., Lopez-Garrido J., Martin-Lacave I., Miralles-Sanchez E.J., Villar J.L.: *Concurrence of a symptomatic encapsulated follicular carcinoma, an occult papillary carcinoma and a medullary carcinoma in the same patient*. Histopathology, 1992, 21:380-382.
- 4) Hales M., Rosenau W., Okerlund M.D., Galante M.: *Carcinoma of the thyroid with a mixed medullary and follicular pattern. Morphologic, immunohistochemical and clinical laboratory study*. Cancer, 1991, 50:1352-1359.
- 5) Hedinger C., William E.D., Sobin L.H.: *Histological typing of thyroid tumors*. World Health Organization International Histological Classification of Tumors, 2<sup>nd</sup> ed., Springer-Verlag, Berlin, 1988.
- 6) Kakudo K., Miyauchi A., Ogihara T., Takai S., Kitamura H., Kosaki G., Kumahara Y.: *Medullary Carcinoma of the Thyroid*. Arch Pathol Lab Med, 1978, 102:445-447.
- 7) Learoyd D.L., Messina M., Zedenius J., Robinson B.G.: *Molecular genetics of thyroid tumors and surgical decision-making*. World J Surg, 2000, 24:923-933.
- 8) Mendelsohn G., Bigner S.H., Egleston J.C., Baylin S.B., Wells S.A.: *Anaplastic variants of medullary thyroid carcinoma*. Am J Surg Pathol, 1980, 4:333-341.
- 9) Orlandi F., Chiefari E., Caraci P., Mussa A., Gonzatto I., De Giuli P., Giuffrida D., Angeli A., Filetti S.: *RET proto-oncogene mutation in a mixed medullary-follicular thyroid carcinoma*. J Endocrinol Invest, 2001, 24(1):51-55.
- 10) Papotti M., Sambataro D., Pecchioni C., Bussolati G.: *The pathology of medullary carcinoma of the thyroid: review of the literature and personal experience on 62 cases*. Endocr Pathol, 1996, 7(1):1-20.
- 11) Pinchera A., Salvatore G., Faglia G., Vigneri R.: *Carenza iodica e gozzo endemico in Italia*. Edit Mediserve, 1995, 2:6-7.
- 12) Schmid K.W., Ensinger C.: *"Atypical" medullary thyroid carcinoma with little or no calcitonin expression*. Virchows Arch, 1998, 433:209-215.
- 13) Tanda F., Massarelli G., Mingioni V., Bonsicu L., Moroni R., Cossu A.: *Mixed follicular-parafollicular carcinoma of the thyroid. A light, electron microscopic and histoimmunologic study*. Surg Pathol, 1990, 3:65-74.
- 14) Trincado P., Lopez J.M., Mosso L., Ciani S., Olea E.: *Thyroid neoplasm of mid follicular-medullary type; an uncommon, particular and aggressive form: report of 3 cases*. Rev Med Chil, 1997, 125(11):1371-1376.

**Commento**

**Commentary**

Prof. Vincenzo MEMEO  
Ordinario Chirurgia  
Università degli Studi Bari

*Gli autori riportano un caso clinico, poco frequente, di carcinoma misto midollare e follicolare; la rilevanza dello studio è rappresentata dalla puntuale analisi delle varianti del carcinoma midollare e delle variabili funzionali che si possono evidenziare con le tecniche di immunoistochimica. Tali tecniche, difendono in maniera precisa l'istotipo, consentono una precisa programmazione terapeutica e la valutazione della eventuale necessità di screening diagnostico anche dei familiari.*

*The Authors report a clinical case of combined medullary and follicular carcinoma, a combination which is infrequently observed. The study is of interest because it includes a meticulous analysis of the variant forms of medullary carcinoma and the functional variables, which can be demonstrated with immunohistochemical techniques. By defining the precise histotype, these techniques enable the most suitable therapeutic program to be set up, indicate whether there is any need for familial diagnostic screening.*

*Autore corrispondente:*

Prof. Michele NACCHIERO  
D.A.C.T.I. – Dipartimento per le Applicazioni in Chirurgia  
delle Tecnologie Innovative  
Sezione di Chirurgia Generale e Chirurgia Toracica  
Direttore: Prof. M. Nacchiero  
Università degli Studi di Bari  
P.zza G. Cesare, 11  
70124 BARI  
Tel. e Fax: 080-5478625  
E-mail: m.nacchiero@chirurg.uniba.it

