

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN  
CRAIOVA  
SCOALA DOCTORALĂ**

**REZUMATUL**

**TEZEI DE DOCTORAT**

**CANCERUL TIROIDIAN - ASPECTE CLINICE,  
HISTOLOGICE SI IMUNOHISTOCHIMICE**

**CONDUCĂTOR ȘTIINȚIFIC,  
Prof. dr. LAURENȚIU MOGOANTĂ**

**DOCTORAND,  
TATIANA GEORGIANA RADU**

**CRAIOVA - 2016**

## INTRODUCERE

Cancerul tiroidian (TC) este o entitate oncologica rară, aprox 1% din toate neoplazmele maligne umane, dar reprezentand cea mai frecventă neoplazie endocrină malignă a căror incidență a crescut progresiv de-a lungul ultimelor două decenii, în conformitate cu majoritatea Registrelor Naționale de Cancer. Datele colectate de la Institutele de Epidemiologie de Supraveghere indică o prevalență medie anuală a carcinomului tiroidian de 6,6/100.000 de locuitori cu o prevalență de 9,5/100.000 pentru femei și 3,5 /100.000 pentru bărbați cu o creștere anuală > 5%, pentru ambele sexe, în perioada 1975-2002. (Edwards BK, Brown ML, Wingo PA și colab, 2005; Giusti F, Falchetti A, Franceschelli F, și colab, 2010). În Statele Unite, carcinomul tiroidian cuprinde aproximativ 1% din toate cazurile de cancer și reprezintă 0,2% din decesele prin cancer (Enewold L, Zhu K, Ron E și colab, 2009; LiVolsi VA, 2011).

Factorii etiologici potentiali pentru cancer tiroidian sunt factori exogeni (cum ar fi expunerea de radiații, aportul ridicat de iod, ingestia de nitrați, stilul de viață occidentalizat sau poluanți de mediu necunoscuți) și factori endogeni (cum ar fi stimulare tiroidiana ridicată de TSH, prezența tiroiditei Hashimoto sau a obezității (Pellegriti G, Frasca F și colab, 2013). Cu toate acestea, nu este încă neclar care este factorul/factorii cei mai important care ar fi contribuit, în principal, la creșterea recentă a incidenței cancerului tiroidian.

Toate aceste date din literatura medicală subliniază gravitatea cancerului de tiroidă actuala etapă de dezvoltare a societății umane. De aceea, în prezenta teză de doctorat ne-am propus să efectuăm un studiu clinico-statistic asupra cazurilor de cancer de tiroidă internate și diagnosticate în Clinica Endocrinologie a Spitalului Clinic de Urgență din Craiova, în perioada 2010-2015 și tratate chirurgical în același spital. De asemenea, ne-am propus să efectuăm un examen histopatologic și imunohistochimic

al pieselor de exereză chirurgicală pentru a identifica particularitățile histologice și imunohistochimice al acestor tumori.

## **STADIUL CUNOASTERII**

### **CAPITOLUL I – ANATOMIA SI HISTOFIZIOLOGIA TIROIDEI**

In acest capitol sunt prezentate embriologia, anatomia, histologia si fiziologia glandei tiroide, fiind descrise sinteza, secretia, transportul si metabolismul hormonilor tiroidieni, mecanismele de reglare a functiei glandei tiroide, precum si efectele hormonilor tiroidieni.

### **CAPITOLUL II – AFECTIUNILE TIROIDIENE BENIGNE**

Cel de al doilea capitol al tezei prezinta afectiunile inflamatorii ale glandei tiroide, hipertrofiile tiroidiene si leziunile tumorale benigne.

Afectiunile inflamatorii sunt reprezentate de:

-tiroidita infectioasa acuta sau cronica, supurativa sau non-supurativa, boala rara incluzand toate formele de infectii, altele decat cele virale si este cauzata de invazia tiroidei de bacterii, microbacterii, fungi sau protozoare.

-tiroidita subacuta sau tiroidita deQuervain, avand caracteristica distinctivă granulomul, fiind definita de unii autori ca si tiroidita tuberculoasa.

-tiroidita autoimuna Hashimoto sau limfocitara, avand principala cauza hipotiroidismul primar non-iatrogen.

-tiroidita Riedel, extrem de rara, examenul histologic evidentiind inlocuirea tesutului normal cu celule inflamatorii, predominant limfocite, plasmocite si eozinofile, iar tesutul glandular fiind dispus intr-o retea densa de tesut conjunctiv hialinizant.

Hipertrofiile tiroidiene avand reprezentant gusa- hiperplazie de tip distrofic cu o crestere difuza sau nodulara, avand drept cauza carenta de iod, afectiuni parazitare, infectioase, inflamatorii, tumorale, alimente gusogene, medicamente, factori de crestere, boli autoimmune, stres, etc.

Leziunile tumorale benigne ale tiroidei, adenoamele foliculare,, fiind definite ca tumori benigne, bine differentiate, inconjurate de o capsula, de culoare si consistenta variabile, fara fenomene de invazie. Majoritatea pacientilor sunt eutiroidieni si

asimptomatici, totusi circa 1% din adenoamele foliculare se pot transforma in “adenoame toxice”, determinand hipertiroidismul simptomatic.

### **CAPITOLUL III – CANCERUL TIROIDIAN-DATE GENERALE**

Acest capitol prezinta datele de epidemiologie ale cancerului tiroidian, subliniaza cresterea incidentei la nivel mondial, atat prin imbunatatirea screeningului, dar si prin cresterea reala a numarului de cancere tiroidiene la nivel global.

In geneza cancerului tiroidian intervin o multime de factori de risc:iradierea, aportul de iod, afectiuni ale glandei déjà existente, factori genetici.

Din punct de vedere histologic, cancerul tiroidian a fost impartit in:

- cancer tiroidian bine diferentiat: papilar, folicular, medular
- cancer tiroidian slab diferentiat
- cancer tiroidian nediferentiat
- alte tipuri de cancer
- metastaze la nivel tiroidian

Fiecare tip de cancer este descris in cadrul tezei din punct de vedere clinic, macroscopic, microscopic, stadializarea TMN, examenul histologic si imunohistochimic, precum si evolutia in timp.

### **CONTRIBUTII PROPRII**

### **CAPITOLUL IV – STUDIUL CLINICOSTATISTIC AL CAZURILOR DE CANCER TIROIDIAN**

In prezenta teză de doctorat ne-am propus să efectuăm un studiu clinico-statistic asupra cazurilor de cancer de tiroidă internate și diagnosticate în Clinica Endocrinologie a Spitalului Clinic de Urgență din Craiova, în perioada 2010-2015 și tratate chirurgical în același spital.

Din cei 52 de pacienți luați în studiu, marea majoritate a fost reprezentată de femei, raportul femei/bărbați fiind de 7.66/1. Date noastre, corelate cu ultimele studii publicate de unii cercetători, arată o creștere a incidenței cancerului de tiroidă în special la persoanele de sex feminin, fără a putea identifica un agent etiopatogenic preponderant.

O altă particularitate a lotului studiat de noi a fost aceea a incidenței mai crescute a cancerului de tiroidă în mediul rural, mai ales că acești pacienți au un grad de pregătire intelectuală mai redusă și un acces mai redus la examinările de iagnostic medicală. Una din explicațiile posibile ar fi cantitatea de iod mai redusă în alimentele din mediul rural.

În ceea ce privește vârsta pacienților cu cancer tiroidian, noi am constatat că acest tip de cancer apare preponderent după 40 de ani, dar poate să apară și la persoane tinere sub 20 de ani. Reducerea numărului de pacienți peste 70 de ani cu cancer tiroidian nu înseamnă că la acesta decada de vârstă au scăzut și factorii de risc, ci mai degrabă că o parte din pacienții cu tumori tiroidiene mor de alte afecțiuni.

Studiul nostru confirmă că cele mai numeroase cancere de tiroidă au fost cele papilare, urmate de cele medulare. Credem că identificarea formelor foliculare de cancer tiroidian a fost complicată de diferențierea formei foliculare a cancerului papilar. Aceste două forme se pretează la confuzii. Din fericire, ambele forme au o agresivitate redusă și ele nu influențează prea mult diagnosticul pozitiv și tratamentul pacientului cu cancer tiroidian.

## **CAPITOLUL V – STUDIUL HISTOPATOLOGIC AL CANCERULUI TIROIDIAN**

Studiul histopatologic a cuprins un număr de 38 de fragmente de exereză chirurgicală, provenind tot de la atâtea cazuri de cancere tiroidiene operate în perioada 2010-2015 în Clinicile de Chirurgie din Spitalele din Craiova.

Din cele 38 de fragmente de tumori tiroidiene, recoltate în urma intervențiilor chirurgicale, un număr de 18 cazuri au fost diagnosticate histopatologic ca și carcinoame papilare clasice, 11 au fost diagnosticate ca și carcinoame papilare - forma foliculară, 5 au fost interpretate ca și carcinoame papilare - forma cu celule înalte, 3 cazuri de carcinom papilar - varianta solidă și 1 caz - varianta oncocitică.

Modificările stromale în cancerul tiroidian papilar sunt extrem de variate. Stroma tumorală îmbracă aspecte dintre cele mai diverse, de la un aspect de țesut conjunctiv lax la cel de țesut conjunctiv dens cu calcificări și chiar cu metaplazii osoase. Majoritatea carcinoamelor papilare conțin un miez central de fibrovascular, tapetat cu

unul sau uneori mai multe straturi de celule columnare sau cubice, cu nuclee ovale, aglomerate.

Trebuie să subliniem că noi credem că cele mai multe cazuri de carcinoame papilare sunt focare care reprezintă adevărate proliferări ale unor clone celulare independente.

## **CAPITOLUL VI – STUDIUL IMUNOHISTOCHIMIC AL CANCERULUI TIROIDIAN**

Studiul s-a realizat pe același material histopatologic inclus la parafină, utilizat și în studiul histopatologic clasic, descris în capitolul anterior.

Dupa pregătirea prealabilă a materialului biologic s-au îndeplinit toți pașii tehnicii de imunohistochimie, respectiv, recuperarea antigenică, blocarea activității peroxidazei endogene, blocarea siturilor nespecifice, adăugarea anticorpului primar, detectia propriu-zisă a semnalului și aprecierea reacțiilor imunohistochimice.

Pentru caracterizarea tipurilor de cancere tiroidiene, noi am utilizat următorii markeri imunohistochimici: Anti-Ki-67, Anti-p53, Anti-p63, Anti-E-cadherin, Anti-CD56, Anti-calretinina, Anti-BCL2, Anti-tiroglobulina.

În studiul nostru, am analizat și unele aspecte ale stromei tumorale, în cancerul papilar tiroidian, atât din punct de vedere histologic, cât și imunohistochimic folosind anticorpii Anti-vimentina, Anti-alfa-SMA, Anti-CD34.

În studiul nostru, pentru evaluarea capacității proliferative a cancerului papilar tiroidian am utilizat anticorpul anti-Ki-67; evaluarea imunohistochimică a arătat că expresia antigenului Ki-67 a fost foarte mică, mai puțin de 5% din nucleii celulelor tumorale fiind pozitivi la acest antigen ceea ce explică capacitatea de creștere relativ redusă a acestui tip de neoplasm.

Supraexpresia proteinei p53 a fost găsită la (44,73%) în timp ce celelalte 21 de cazuri (55,27%) expresia proteinei p53 a fost negativă.

În studiul nostru, p63 a fost intens pozitivă numai în 5 cazuri (13,15%), moderat pozitivă în 8 cazuri (21%) și slab pozitivă în 25 de cazuri (65,85%).

De asemenea, am observat o reacție intensă a E-cadherinei în carcinoamele papilare bine diferențiate și foarte slabă până la absența sa în carcinoamele slab

diferențiate, ceea ce denotă faptul că E-caderina poate fi utilizată ca un marker al diferențierii celulare în cancerurile tiroidiene.

La toate cazurile de carcinom tiroidian papilar din cadrul studiului, expresia imunohistochimică a CD56 și calretinina a fost negativă .

## **CAPITOLUL VII – CONCLUZII**

În prezenta teză de doctorat am realizat trei studii asupra cancerului tiroidian: studiul clinic-statistic, studiul histopatologic și studiul imunohistochimic.

Studiul clinico-statistic s-a realizat pe un număr de 52 de persoane care au fost internate și reinternate în Clinica de Endocrinologie a Spitalului Clinic de Urgență din Craiova între anii 2010-2015, cu diverse forme de cancer tiroidian, operați în clinicile de Chirurgie din Craiova sau la Institutul de Endocrinologie de la București.

Din cei 52 de pacienți cu cancer tiroidian majoritatea au fost femei (88,46%), mediul rural reprezentând 67,31%, vârsta de 40-45 ani având un procent de 86,54%. Din punct de vedere histologic cancerurile papilare au predominat (94,23), restul fiind reprezentate de carcinoamele medulare (5,77%).

Studiul histopatologic al cancerului tiroidian s-a realizat pe un număr de 38 de piese de exereză chirurgicală recoltate de la toți pacienții diagnosticați clinic, biologic și imagistic cu cancer de tiroidă. Toate cazurile au fost reprezentate de carcinoame papilare tiroidiene, cu varianta clasică, foliculară, cu celule înalte, solidă și oncocitică.

Elementele definitorii ale celulelor tumorale au fost reprezentate de aspectul nucleilor. Nucleii au apărut ovalari, în "boabe de cafea", hipocromi, nucleolați, dispuși cel mai adesea la polul bazal al celulei, aglomerați sau suprapuși. Uneori aspectul nucleilor a fost de "sticla mată" sau „Orphan Annie eye”, fie cu șanțuri și incluzii nucleare.

În studiul imunohistochimic al cancerului tiroidian am utilizat 11 anticorpi pentru determinarea activității proliferative, a modificărilor genetice, a modificărilor citokeratinelor precum și a vascularizației stromale.

Expresia proteinei p53 a fost pozitivă în 44,73% din cazuri, iar proteina p63 a fost intens pozitivă numai în 13,15% cazuri .

E-caderina a fost intens pozitiva la nivelul carcinomului tiroidian papilar bine diferentiat, in schimb calretinina si molecula de adeziune CD56 au fost negative la toate cazurile de carcinoma papilar studiate.

Proteina BCL-2 a avut o reactie intens pozitiva in 21% din cazuri, cu o expresie negativa de 55,25%.

Tiroglobulina si CK19 s-au exprimat foarte intens in cancerul papilar tiroidian analizat in studiul nostru.