



OSPEDALE SACRO CUORE DI GESÙ
FATEBENEFRAATELLI
U.O. DI ONCOLOGIA

I TUMORI NEUROENDOCRINI: gestione clinica integrata

28 GIUGNO 2011

SALA CONFERENZE | LA VECCHIA TORRE
BENEVENTO

Le Neoplasie Endocrine Multiple

Vittorio Colantuoni

Dipartimento di Scienze Biologiche e Ambientali

Università degli Studi del Sannio

SINDROMI ENDOCRINE MULTIPLE (MEN)

- Malattie ereditarie a trasmissione autosomica dominante
- ad espressività variabile
- colpiscono con uguale frequenza i due sessi

SI DISTINGUONO 2 TIPI:

MEN1

MEN2

MEN 1

(Sindrome di Wermer)

- Iperplasia delle paratiroidi (100%)
- Neoplasie pancreatiche: gastrinomi, insulinomi, glucagonomi
- Tumori ipofisari: prolattinomi, ACTHomi, GHomi
- Adenomi surrenalici
- Angiofibromi
- Lipomi

Frequenza 1/30.000 a 1/50.000

Causata da mutazioni del tumor-suppressor gene *MEN 1*

EPIDEMIOLOGIA MEN 1

- La triade completa (iperparatiroidismo, tumore endocrino del pancreas e adenoma ipofisario) si riscontra nell'11% dei casi
- PARATIROIDI: più del 90% dei pazienti con sindrome MEN1 si presentano con un p HPT; questa è la prima manifestazione della malattia;
- Il p HPT nella sindrome MEN1 ha un decorso clinico simile a quello della malattia sporadica. Il sintomo dominante è la nefrolitiasi e patologie correlate all'ipercalcemia

EPIDEMIOLOGIA MEN 1

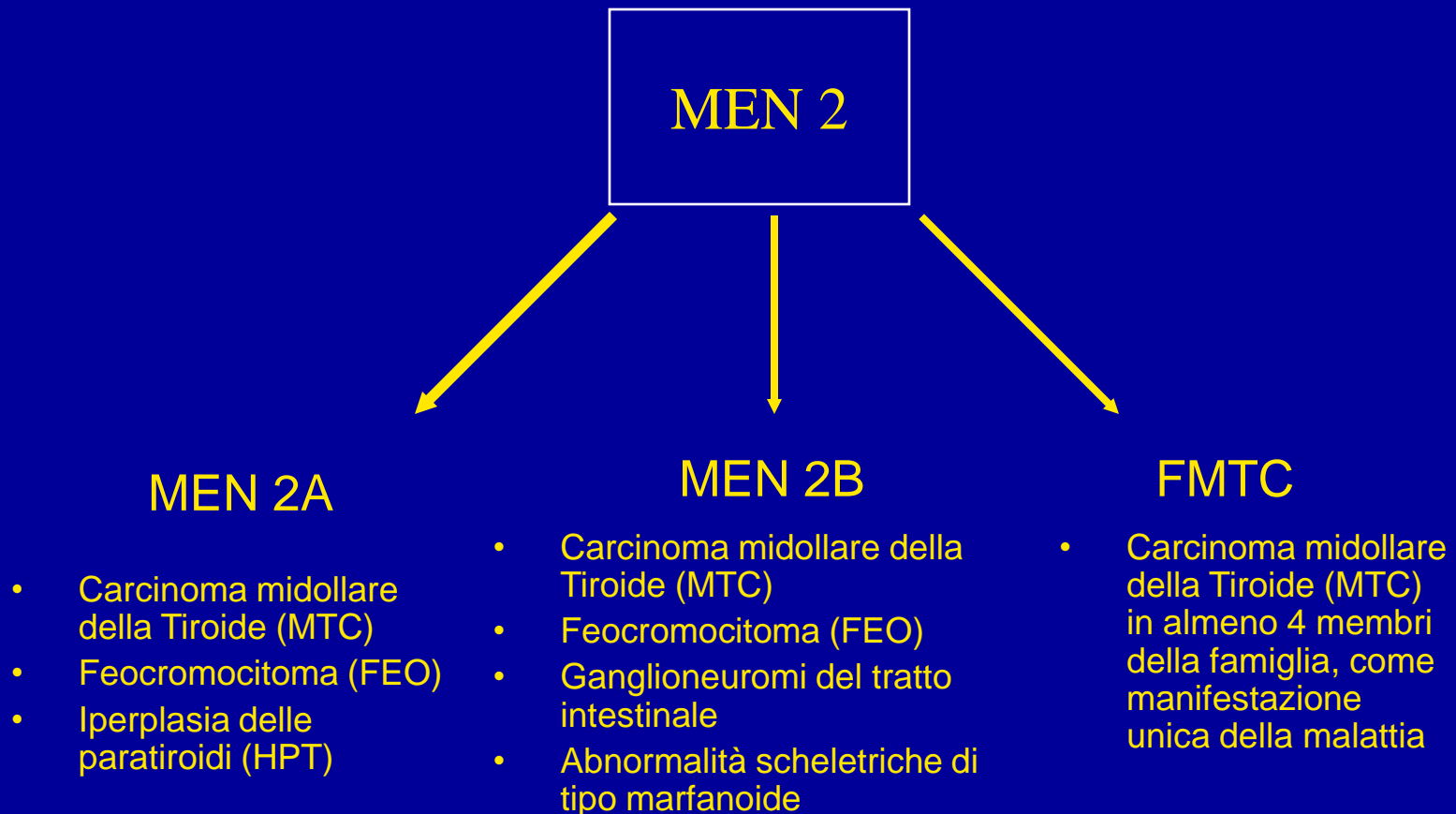
- **INSULINOMA:** causa ipoglicemia in circa 1/3 dei pazienti con MEN1; i tumori possono essere benigni e maligni. I tumori secernenti possono essere identificati mediante ecoendoscopia.
- **GLUCAGONOMA:** in alcuni pazienti provoca una sindrome da iperglicemia, diarrea, rash cutaneo, anoressia e trombosi venosa che completano il quadro clinico.
- **TUMORI IPOFISARI:** si verificano in più della metà dei pazienti; tendono ad essere multicentrici rendendo difficile l'asportazione chirurgica. I tumori più comuni sono i
- **PROLATTINOMI**, che vengono diagnosticati sulla base del riscontro dei livelli plasmatici di prolattina superiori a 200 ng/l. Altri tumori ipofisari possono essere i tumori produttori ACTH.

MEN 2

NEOPLASIA ENDOCRINA MULTIPLA TIPO 2

- è una malattia ereditaria
- a trasmissione autosomica dominante
- a penetranza incompleta
- ad espressività variabile
- che colpisce con uguale frequenza i due sessi.

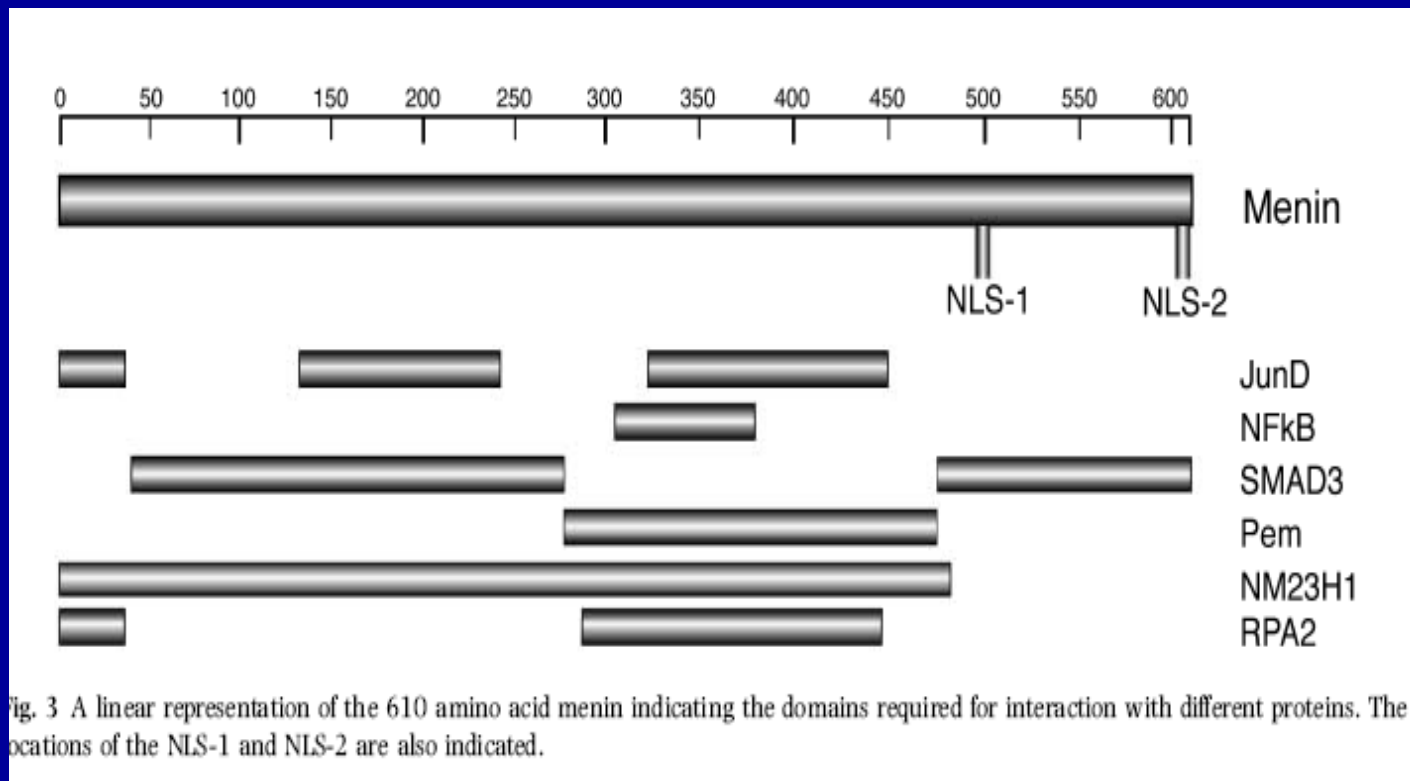
FORME DI MANIFESTAZIONE DELLA MALATTIA



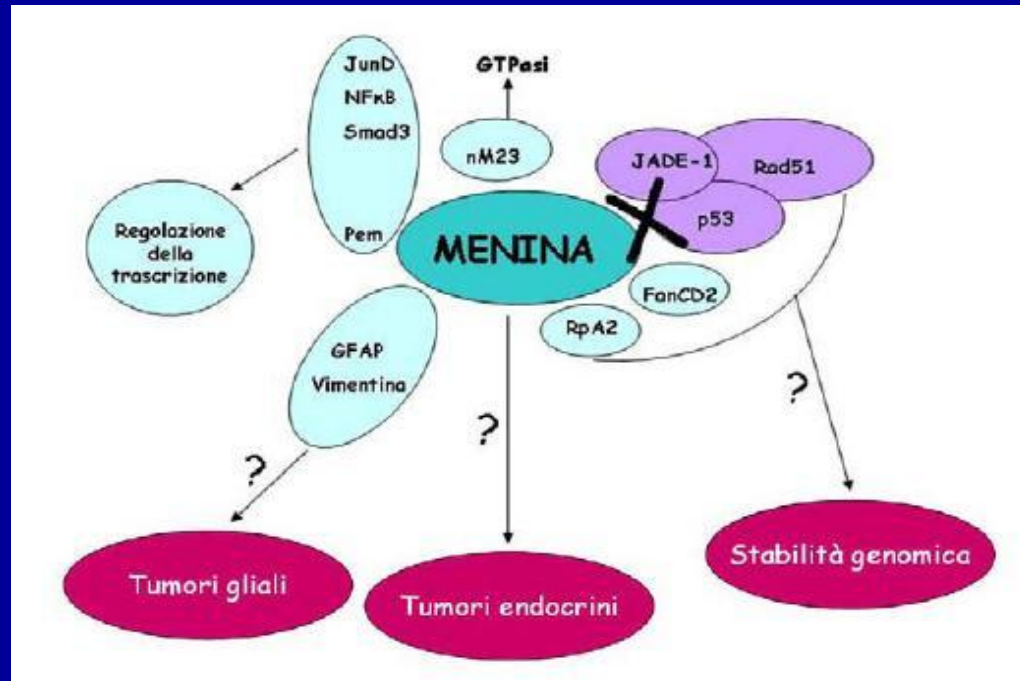
MEN 1 è costituito da 10 esoni che codificano per una proteina di 67kDa

-è una proteina nucleare che contiene due segnali di localizzazione nucleare al C terminale (NLS-1 479-497 e NLS-2 588-608)

- è variabilmente espressa in tessuti endocrini e non (in particolare nei tessuti altamente proliferativi come l'endometrio)



Interazioni funzionali della proteina menina codificata dal gene *MEN1*



La Menina interagisce con il complesso trascrizionale AP1, in particolare con il fattore JunD, regolando in modo negativo la progressione del ciclo cellulare.

JunD è un soppressore della crescita cellulare;

In condizioni patologiche, lega la proteina menina mutata e si verifica uno switch di funzione assumendo le funzioni di promotore della crescita cellulare

- Identificate più di 1.300 mutazioni
- Mutazioni del tipo “loss of function”
- Si tratta di inserzioni o delezioni frameshift, mutazioni non-sense, mutazioni missense, degli splice-site, mutazioni o delezioni in-frame e delezioni intere o parziali del gene.
- Non è possibile definire per la MEN 1 una correlazione genotipo-fenotipo

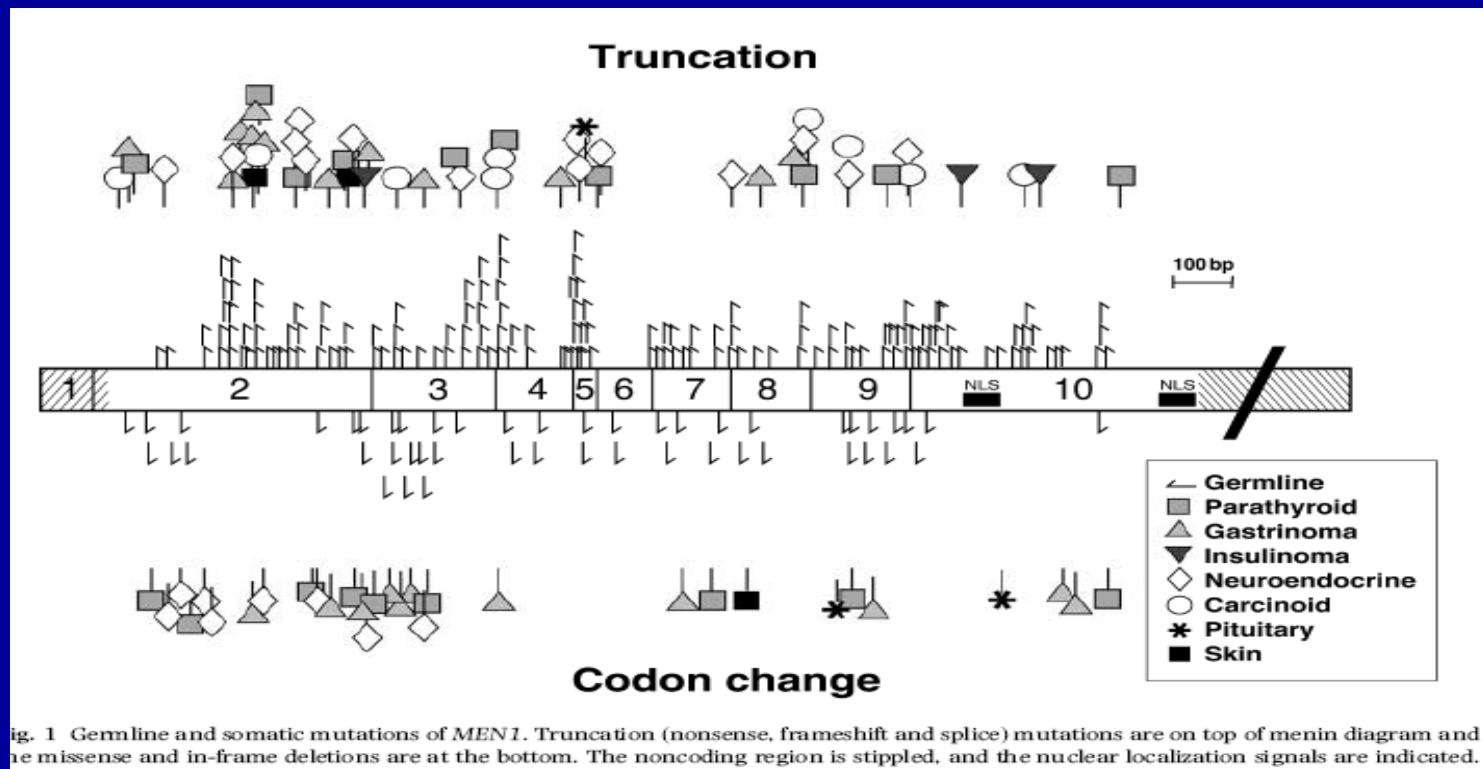
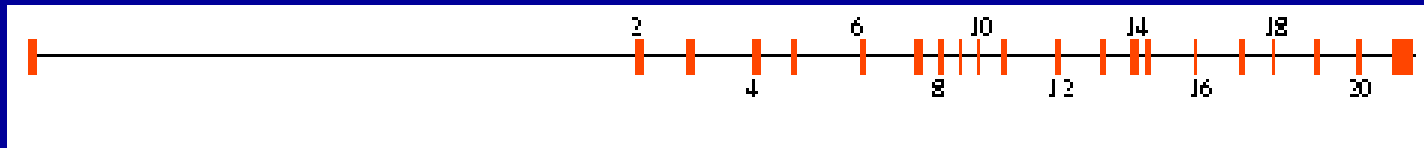


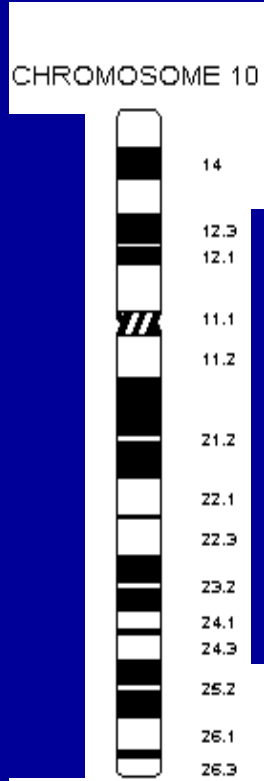
Fig. 1 Germline and somatic mutations of MEN1. Truncation (nonsense, frameshift and splice) mutations are on top of menin diagram and the missense and in-frame deletions are at the bottom. The noncoding region is stippled, and the nuclear localization signals are indicated.

RET proto-oncogene

- 10 q11.2
- 21 esoni che coprono un tratto di oltre 53 kb di DNA genomico

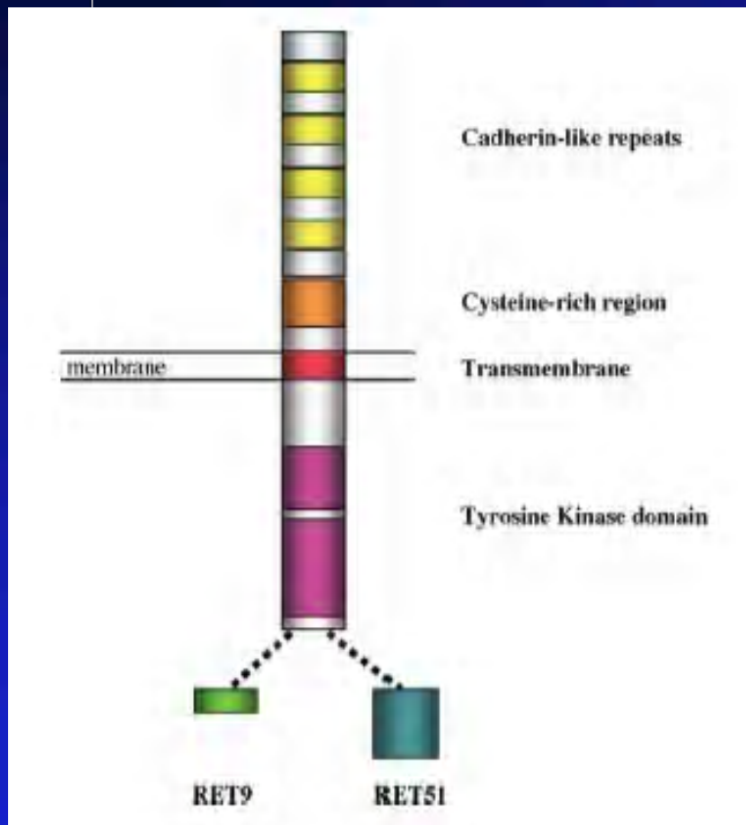


- Recettore di membrana del tipo tirosino-kinasico
- Svolge un ruolo cruciale durante lo sviluppo



Il recettore *RET*

***RET* = Rearranged during Transfection.**



Recettore tirosinchinasico per la famiglia di ligandi GDNF-relati.

Ruolo fondamentale nello sviluppo del sistema neuroenterico e renale.

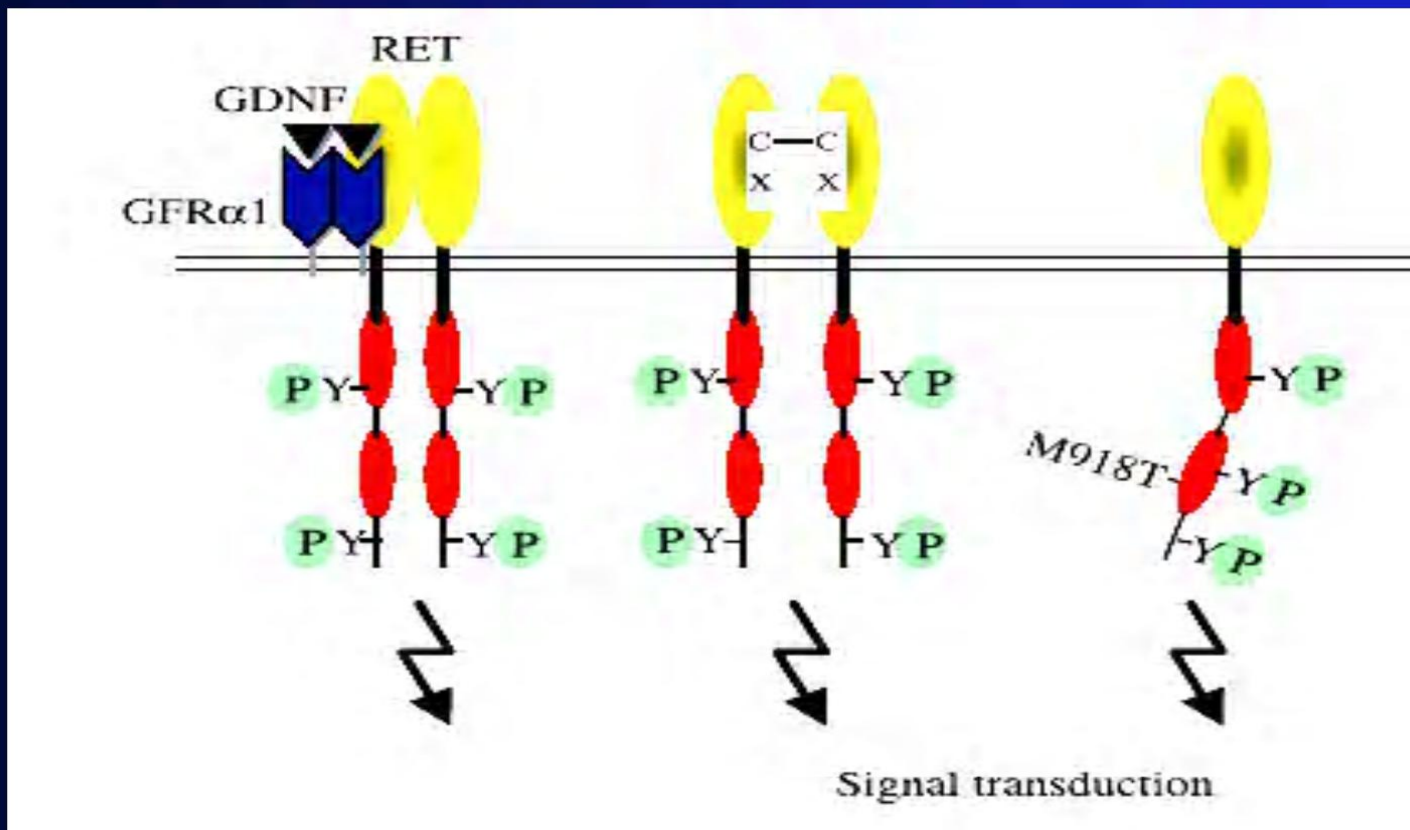
Due isoforme principali: RET9 (1072 aa), and RET51 (1114).

Mutazioni di *RET*: sostituzioni con funzione attivante

Attivazione via GDNF

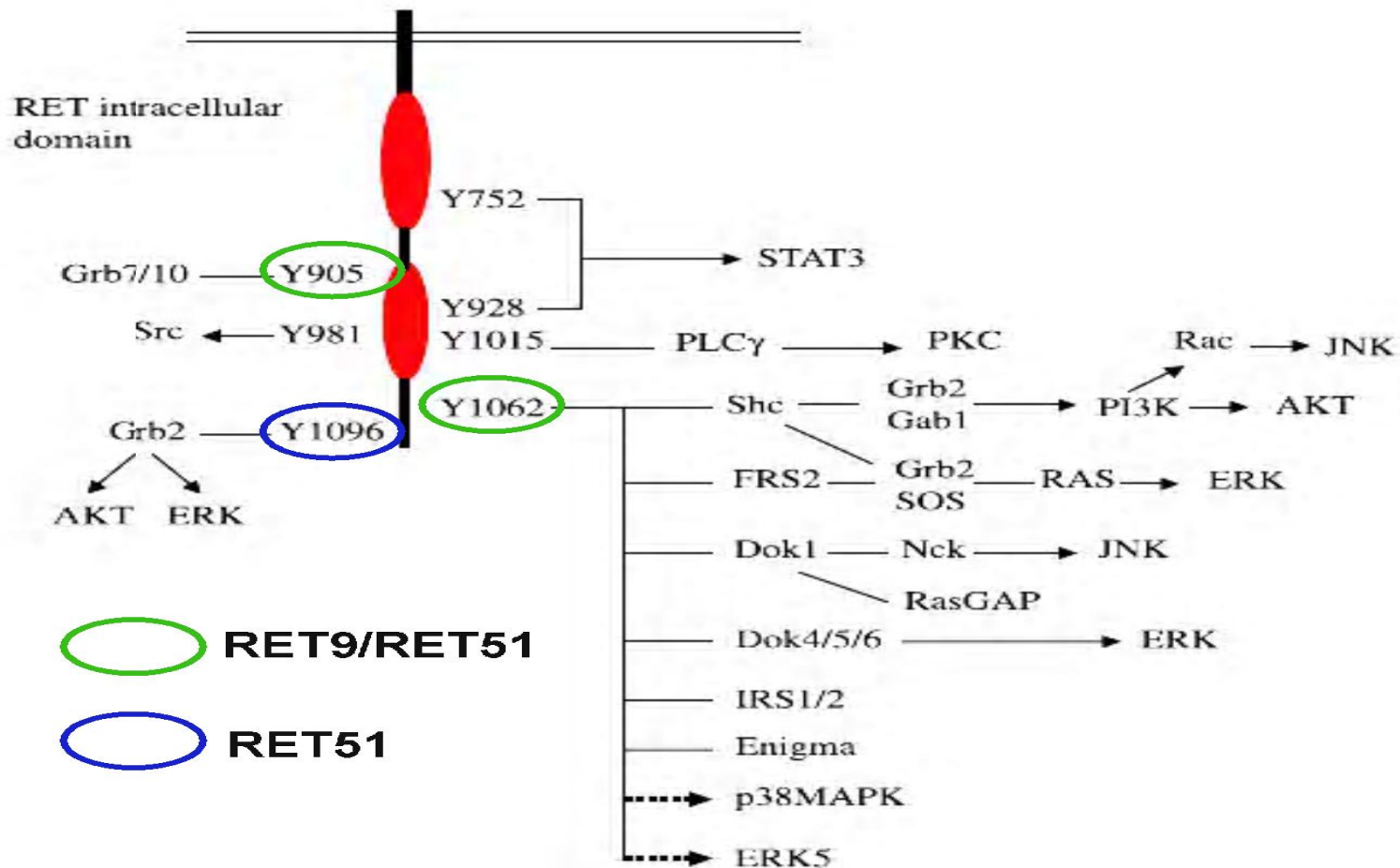
MEN2A

MEN2B



Da Kodama et al., 2005

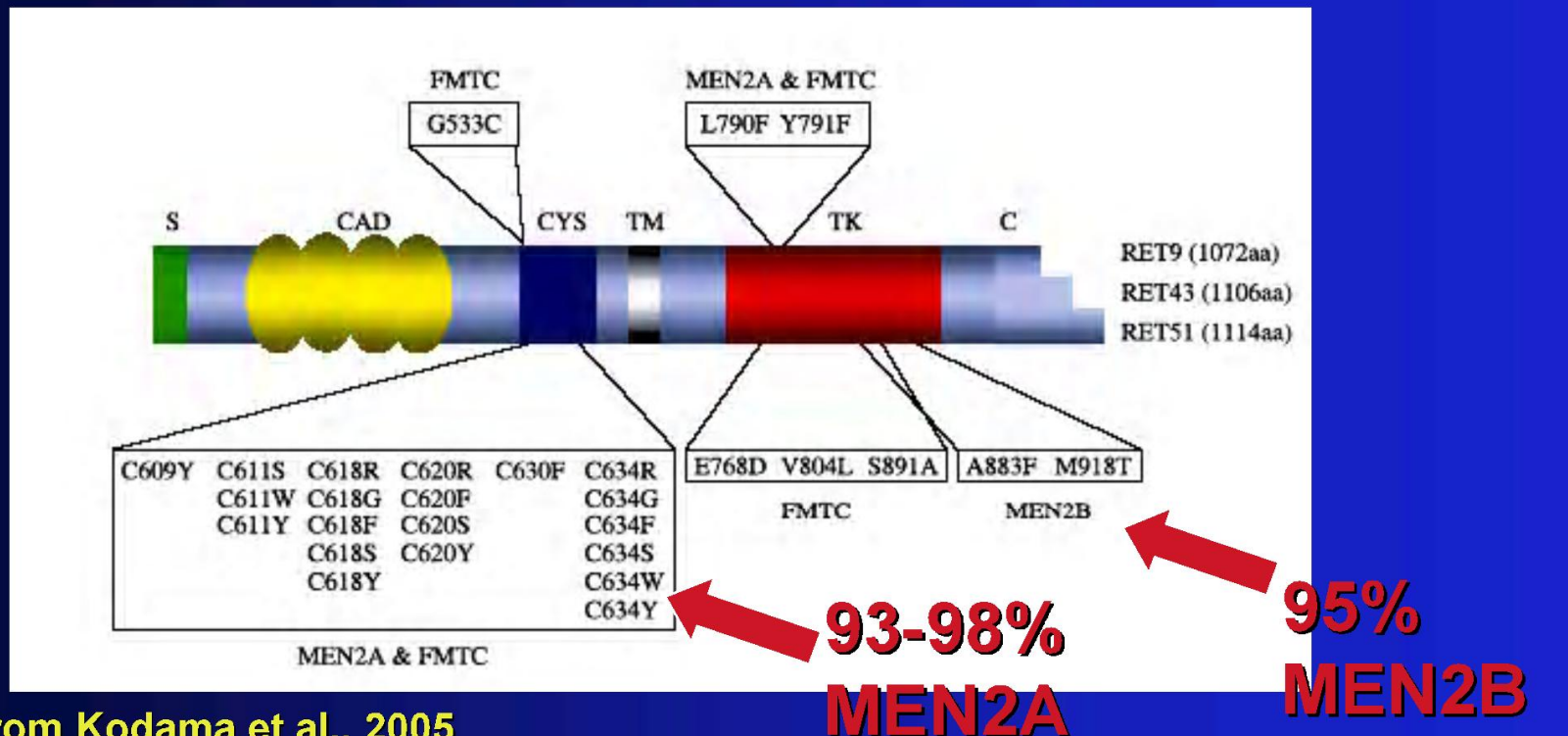
RET e suoi partners molecolari intracellulari



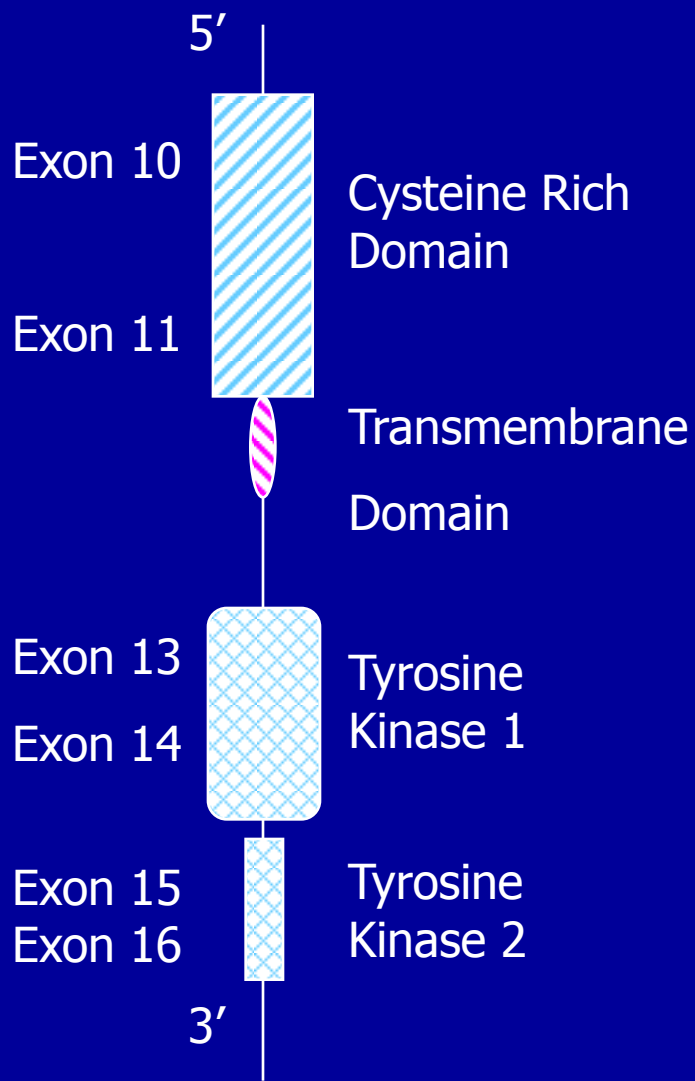
Modificato da Kodama et al., 2005

Mutazioni nel gene *RET*: MTC e MEN

- Mutazioni germinali di *RET* sono presenti nel 95% delle famiglie con MEN 2B, 98% di MEN 2A, e 88% di FMTC.
- Mutazioni in *RET* sono presenti nel 50% di MTC sporadici



Relazione Genotipo-Fenotipo nelle MEN2 e FMTC



Syndrome	Exon	Codons
MEN2A	10	609,611,618,620
	11	630,634
MEN2B	15	883
	16	918
FMTC	10	609,611,618,620
	11	630,634
	13	768,790,791
	14	804

Mulligan LM et al *J intern Med* 238:343-346 (1995)

Sindromi MEN2 ed età di insorgenza

SUBTYPE	CLINICAL FEATURES	PROPORTION AFFECTED (%)	AGE AT PRESENTATION (DECADE)
MEN2A	<p>MTC</p> <p>Phaeochromocytoma</p> <p>Hyperparathyroidism</p>	<p>95-100</p> <p>50</p> <p>10-30</p>	<p>3rd</p> <p>(biochemical manifestations of MTC appear between age 5 and 25: mean = 15)</p>
MEN2B	<p>MTC</p> <p>Phaeochromocytoma</p> <p>Marfanoid Habitus</p> <p>Mucosal Neuromas</p>	<p>100</p> <p>50</p> <p>100</p> <p>100</p>	<p>1st or 2nd</p>
FMTC	<p>MTC</p>	<p>100</p>	<p>4th</p>

Eng C et al: *JAMA* 276:1575-1579 (1996)

Diagnosi Biochimica

MTC

- Concentrazione della Calcitonina misurata prima e dopo 2/5 min dalla somministrazione intravenosa di calcio;
- Il test è positivo se dopo la stimolazione i valori sono almeno 3 volte superiori ai livelli basali (o superiori a 300ng/L)

Feocromocitoma

- Elevati livelli di catecolamine e metaboliti delle catecolamine nelle urine delle 24 hr

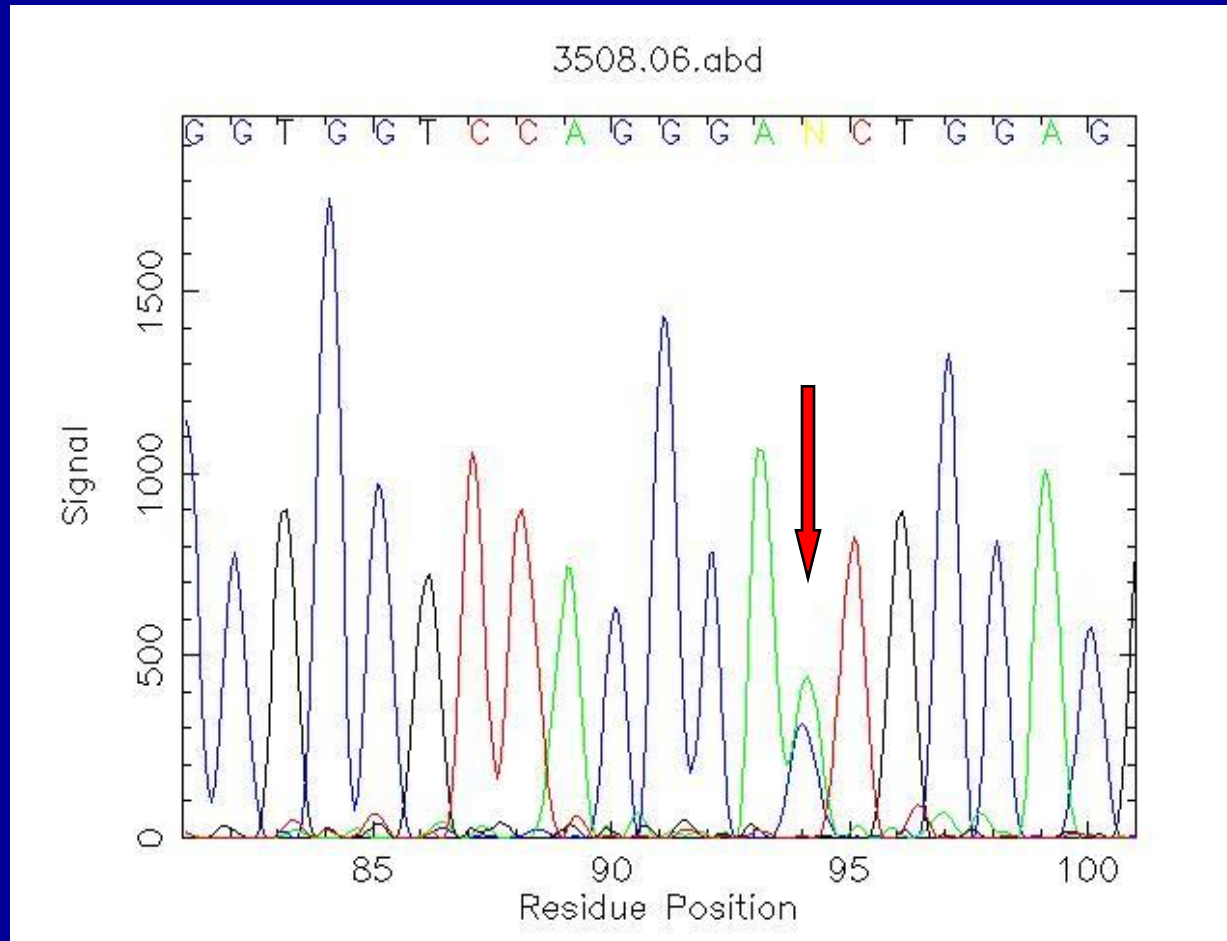
Adenoma delle Paratiroidi

- Elevati livelli nel siero sia di calcio e fosforo che di ormone paratiroideo (PTH)

DIAGNOSI MOLECOLARE

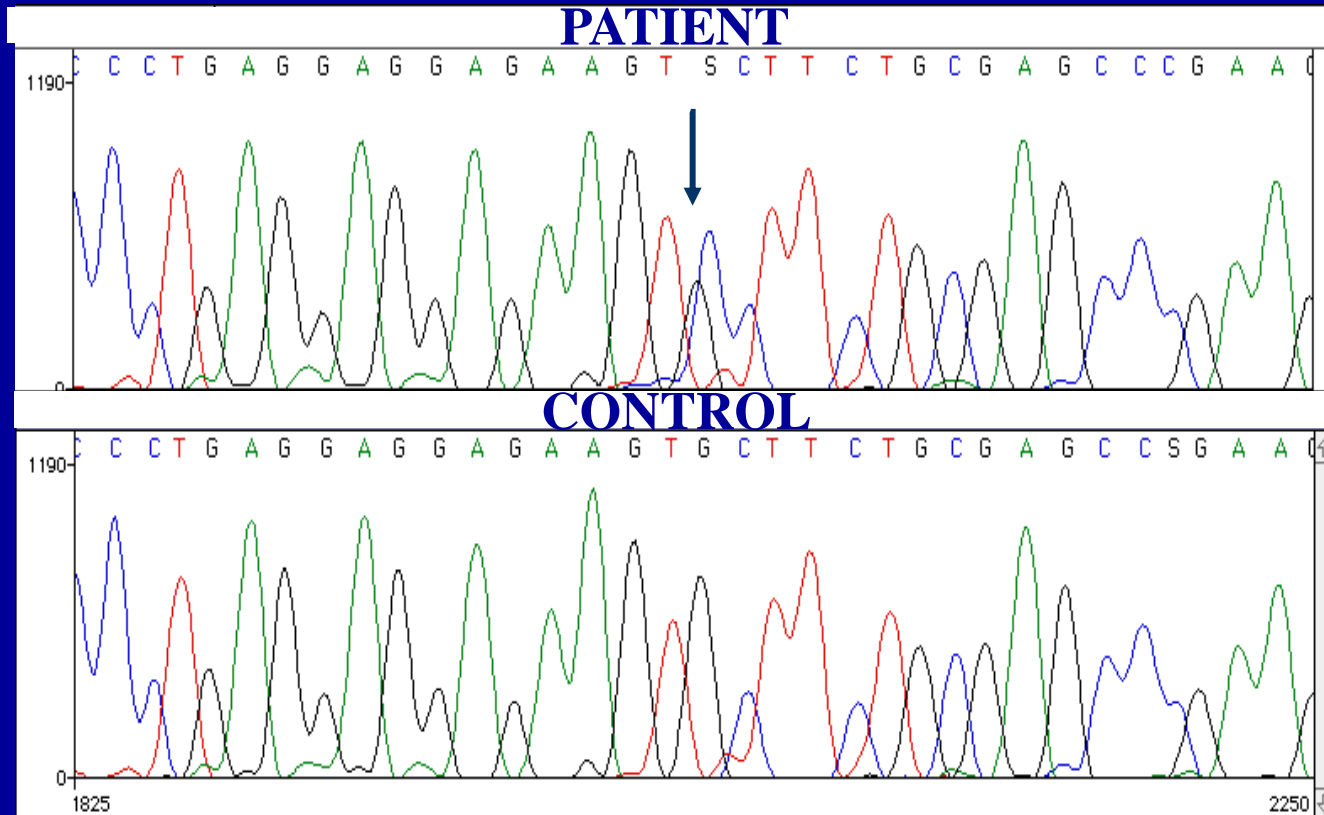
- Estrazione del DNA da sangue periferico con EDTA
- Amplificazione mediante PCR degli esoni 1-10 del gene *MEN-1* e 8-10-11-13-14-15-16 del proto-oncogene *RET*
- Analisi del frammento di DNA amplificato mediante sequenziamento automatico.
- Conferma della presenza della mutazione mediante digestione del prodotto di amplificazione con enzimi di restrizione ove è possibile.

ELETROFEROGRAMMA MUTAZIONE EXON 14



Codone 804
GTG/ATG
sostituzione
dell'aminoacido
Valina con
la Metionina

Famiglia FMTC



Mutazione in eterozigosi nell'esone 10 del gene *RET* C618S (c.1853G>C)

DIGESTIONE DEL PRODOTTO DI PCR CON L'ENZIMA DI RESTRIZIONE Nla III

MARKER

C

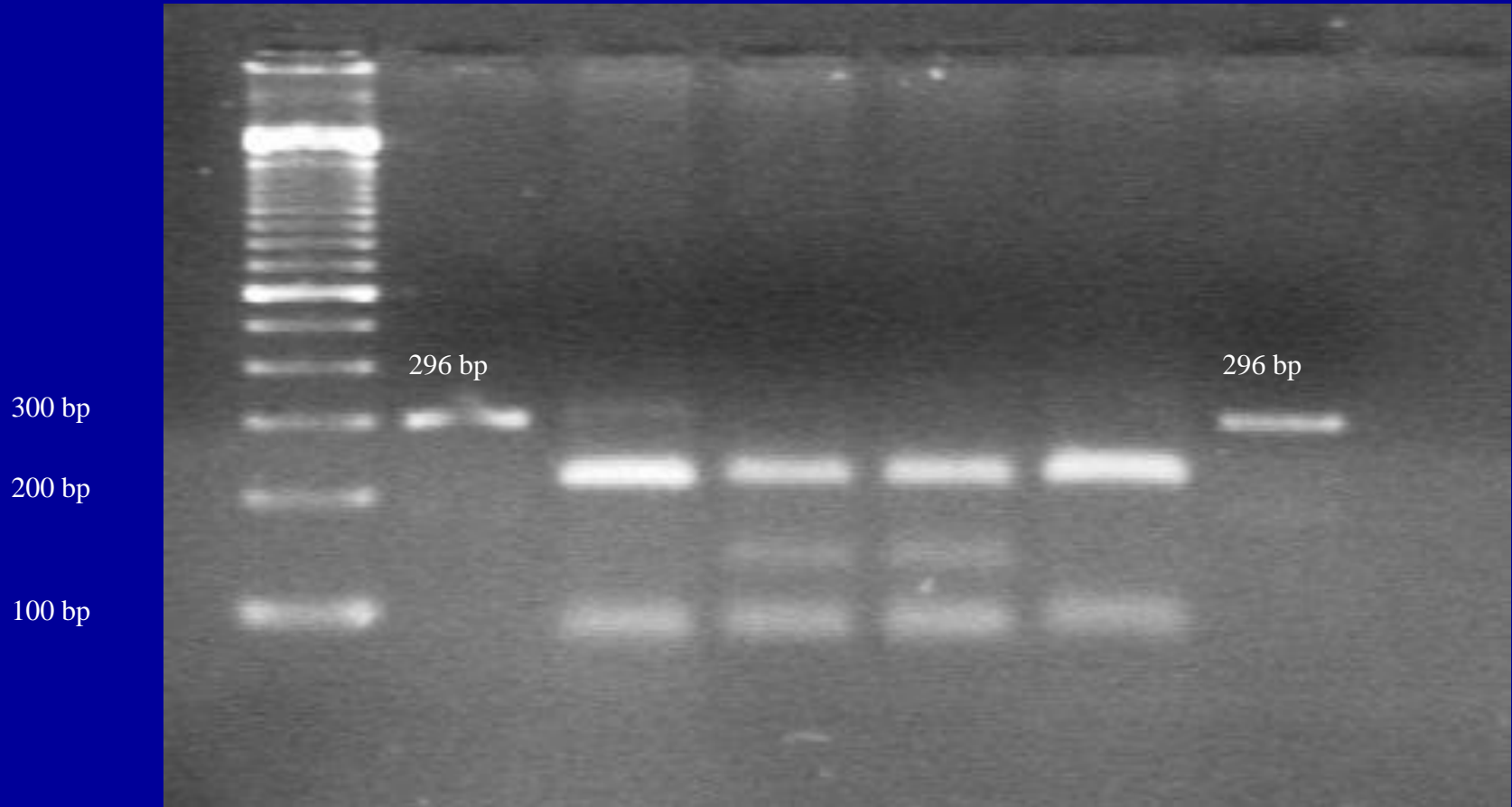
II-2

II-1

II-4

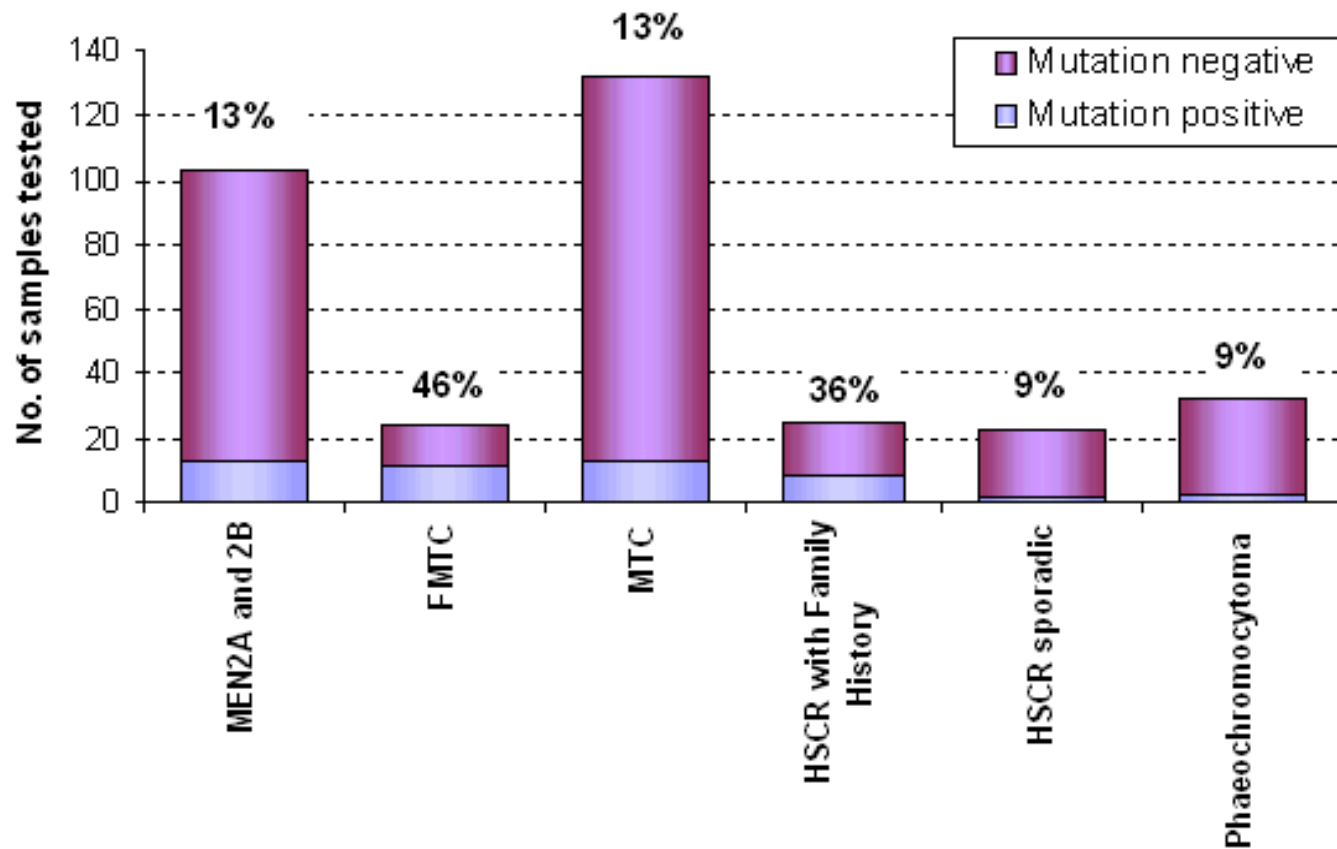
II-3

C



Mutation detection rate

Mutation detection rate for samples tested for mutations in the *RET* gene from 1996 to March 2006



Benefici del test genetico

- Il MTC, una volta diagnosticato, viene rimosso mediante tiroidectomia totale
- Il successo dell'intervento dipende dal grado di progressione del tumore e dovrebbe essere eseguito prima della comparsa di possibili metastasi
- Il trattamento è spesso curativo e la prognosi è buona se l'intervento rimuove completamente la massa tumorale
- Il trattamento delle forme di MTC con metastasi è difficile e non particolarmente efficace utilizzando una chemioterapia standard o radioterapia
- Il test genetico permette una precoce identificazione di individui a rischio che possono subire una tiroidectomia profilattica
- Gli individui con test genetico negativo vengono riassicurati che loro stessi e la loro progenie molto verosimilmente non svilupperanno MTC

Benefici del test genetico (2)

Da un punto di vista storico il test della stimolazione con calcitonina usato per diagnosi presenta dei problemi

- Il test si basa sulla proliferazione di cellule C e quindi sullo sviluppo di MTC e degli associati livelli elevati di calcitonina.
- Ha prodotto dei risultati falsi negativi
- I risultati possono essere difficili da interpretare in individui più giovani
- La ripetizione ad intervalli regolari è necessaria quando il test risulta negativo
- Il test presenta una serie di problemi quali dolori toracici e addominali, vampate di calore, nausea e vomito
- La decisione di eseguire una tiroidectomia è basata sui risultati dei test genetici
- Si raccomanda di eseguire il test genetico anche in casi diagnosticati come sporadici perché potrebbero essere delle forme non riconosciute di FMTC o MEN2.

Età raccomandata per eseguire la tiroidectomia profilattica in MEN2

SUBTYPE	CLINICAL FEATURES	PROPORTION AFFECTED (%)	AGE AT PRESENTATION (DECADE)	Timing of surgery
MEN2A	MTC Phaeochromocytoma Hyperparathyroidism	95-100 50 10-30	3 rd (biochemical manifestations of MTC appear between age 5 and 25: mean = 15)	<5 years
MEN2B	MTC Phaeochromocytoma Marfanoid Habitus Mucosal Neuromas	100 50 100 100	1 st or 2 nd	<1 year
FMTC	MTC	100	4th	5-10 years

Eng C et al: *JAMA* 276:1575-1579 (1996)

Mutazioni CDKN1B e la nuova sindrome MEN4

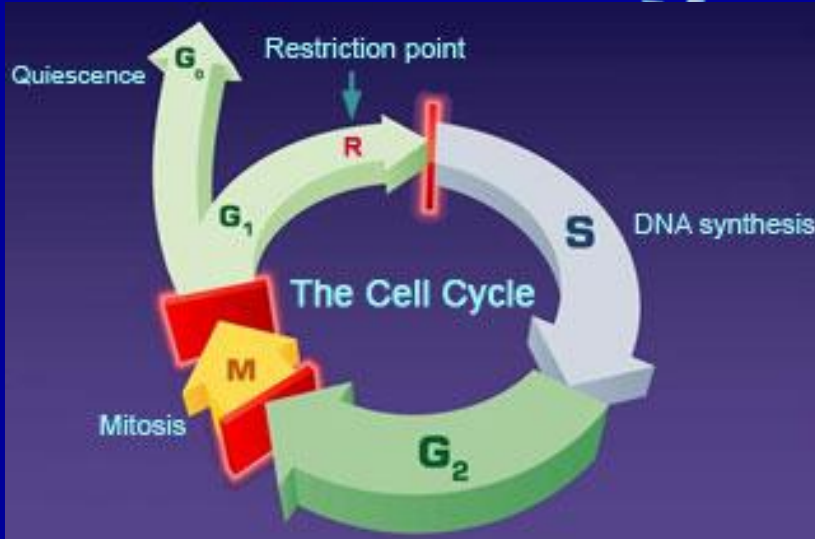
- **MENX (nel ratto):** mutazione germinale frameshift omozigote con perdita di funzione nel gene Cdkn1b

FENOTIPO:

- iperplasie pancreatiche
- adenomi paratiroidi
- feocromocitoma bilaterale
- iperplasia delle cellule C della tiroide

- **MEN4 (nell'uomo):** mutazioni germinali nel gene CDKN1B, in pazienti con fenotipo MEN-like ma negativi per mutazioni nei geni Men1 e RET. Sono state identificate 6 mutazioni germinali nel gene CDKN1B

Ciclo cellulare e sua regolazione



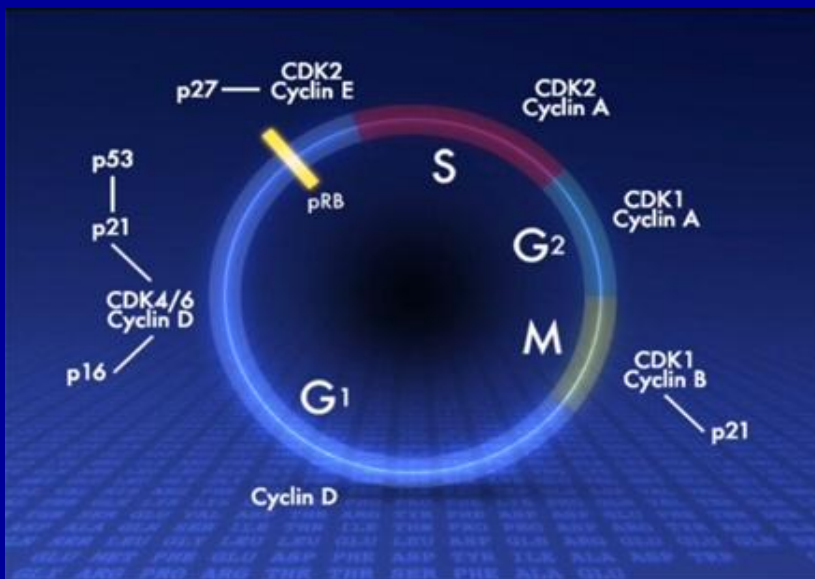
INTERFASE
+
FASE M

G1 - S - G2
mitosi

Ciclo
Cellulare

L'avanzamento attraverso le varie fasi del ciclo è regolata da 3 famiglie di proteine:

- Cdk (chinasi ciclina-dipendenti) → Ser/Thr chinasi
- cicline → elementi regolatori delle Cdk
- CdkI (inibitori delle Cdk)



I Cdkls

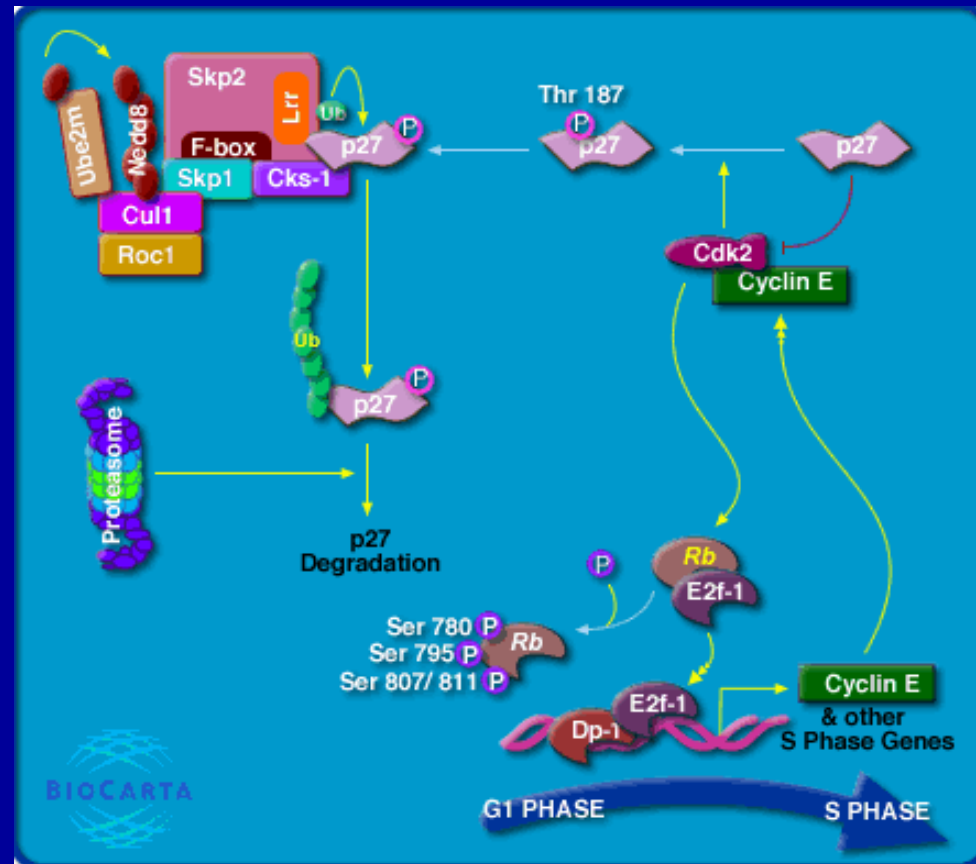
- Legano i complessi Cdk/ciclina, rendendoli inattivi, ed impediscono, in tal modo, la progressione del ciclo cellulare.
- Intervengono in processi di differenziazione, adesione cellulare e senescenza.

Sono state identificate 7 diverse proteine Cdkl, raggruppate in due famiglie:

- La **famiglia Cip/Kip**, inibisce le Cdk delle fasi G1 e S, e comprende **p21^{Cip1/WAF1}**, **p27^{kip1}** e **p57^{kip2}**
- La **famiglia INK4** è specifica per Cdk4 e Cdk6, nella transizione G0/G1, e comprende **p16^{INK4A}**, **p15^{INK4B}**, **p18^{INK4C}**, **p19^{INK4D}**

Il CdkI p27^{kip1}

- p27 è codificato dal gene CDKN1B
- Inibisce i complessi Cdk2/ciclinaE e Cdk2/ciclinaA, impedendo la fosforilazione di pRB da parte di Cdk2, con conseguente arresto del ciclo cellulare in G1.

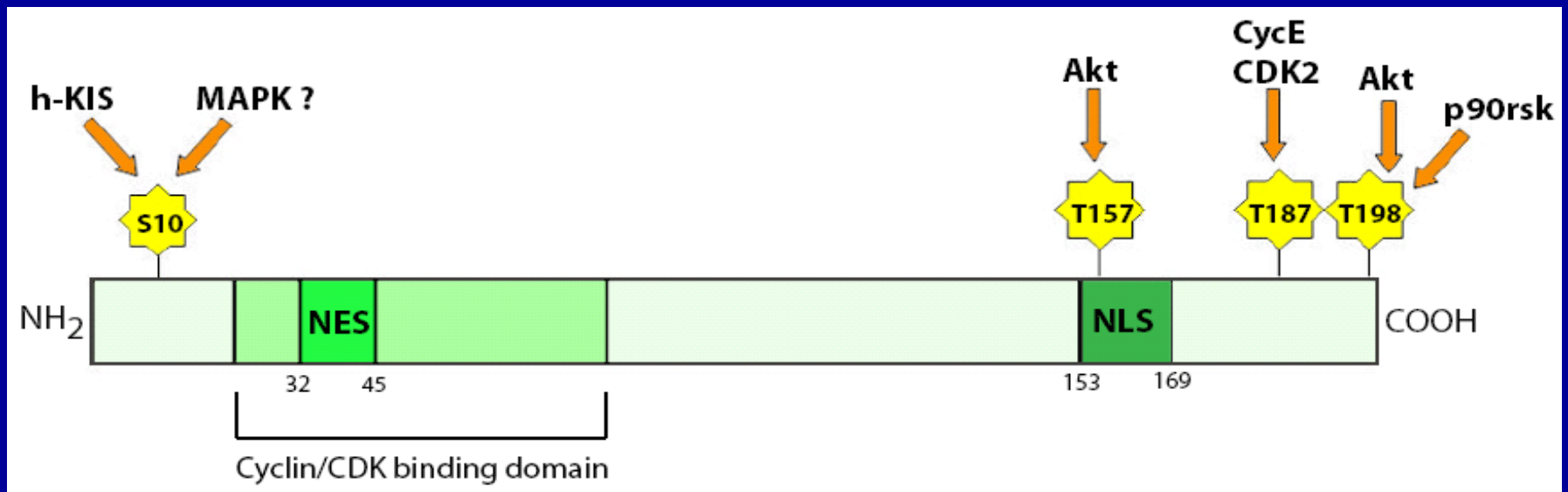


Localizzazione subcellulare di p27

- **Nel nucleo** : inibisce il complesso Cdk2/ciclina E
- **Nel citoplasma** : fattore di assemblaggio dei complessi ciclinaD/Cdk4,6
- Traslocazione nel nucleo \longrightarrow **NLS** (Segnale di Localizzazione Nucleare)
- Esportazione nucleare \longrightarrow **NES** (Segnale di Esportazione Nucleare)

ULTERIORI SITI DI FOSFORILAZIONE:

- **Thr 157** \longrightarrow fosforilata da Akt (in cellule cancerose) \longrightarrow TRASLOCAZIONE NEL CITOPLASMA (mediata dalla proteina 14.3.3)
- **Thr 198** \longrightarrow fosforilata da Akt o Proteina Ribosomiale S6 Kinase1(RSK1) \triangleleft RSK2
TRASLOCAZIONE NEL CITOPLASMA



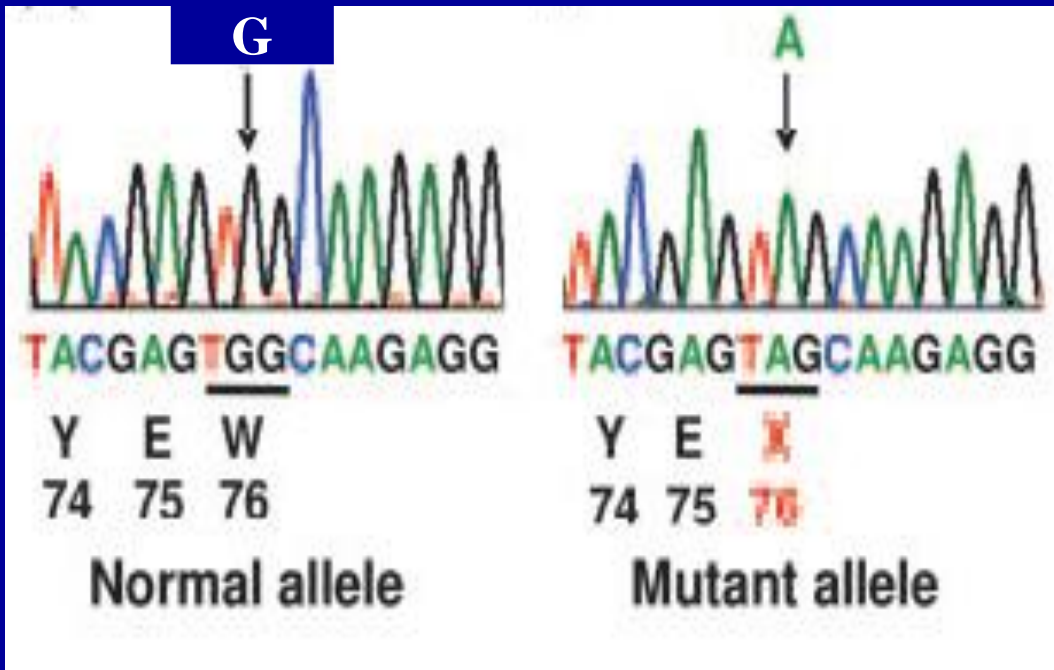
Mutazioni MEN4

CDKN1B mutation	Clinical phenotype of proband	Relative affected	Mutation description	CDKN1B status in the tumor	Localization of p27 mutant	Reference
W76X	1°HPT, GH-pituitary tumor	2	truncated protein	no LOH	cytoplasm	[10]
K25fs	1°HPT, ACTH-pituitary tumor, carcinoid tumor of uterine cervix	0	frameshift longer protein	LOH		[11]
ATG-7G>C	1°HPT (1 parathyroid tumor) bilateral adrenal mass nonfunctioning	0	reduction in protein expression <i>in vitro</i>	no LOH		[12]
P95S	1°HPT (2 parathyroid tumors), ZES	0	reduced binding of the mutant protein with Grb2	ND		[12]
Stop>Q	1°HPT (3 parathyroid tumors)	3	longer protein, very unstable	ND		[12]
P69L	1°HPT, bronchial carcinoids, papillary thyroid carcinoma, pituitary macroadenoma and bilateral multiple lung metastasis	ND	unstable protein, impaired CDK2 binding	ND	nuclear/ cytoplasmic	[13]

1°HPT = Primary hyperparathyroidism; ZES = Zollinger-Ellison syndrome; LOH = loss of heterozygosity; ND = not determined.

Ruolo di p27 nei tumori neuroendocrini

- **Tumori neuroendocrini:** neoplasie rare che originano dalle cellule del sistema neuroendocrino diffuso (DNES) o da ghiandole endocrine. Possono essere sporadici o insorgere nel contesto di sindromi geneticamente trasmesse (MEN)
- Nei tumori neuroendocrini si osserva una significativa riduzione di p27
- Nei tumori ipofisari maligni → assenza completa di p27
- La riduzione di p27 è dovuta ad accelerata degradazione (Skp2 e fosforilazione su Thr187) o esclusione dal nucleo (AKT e fosforilazione su Thr 157)



Mutazione germinale eterozigote nonsense TGG-TAG al codone 76, con taglio prematuro della proteina (p27W76X)



Proteina tronca incapace di migrare nel nucleo

CDKN1B germline mutation

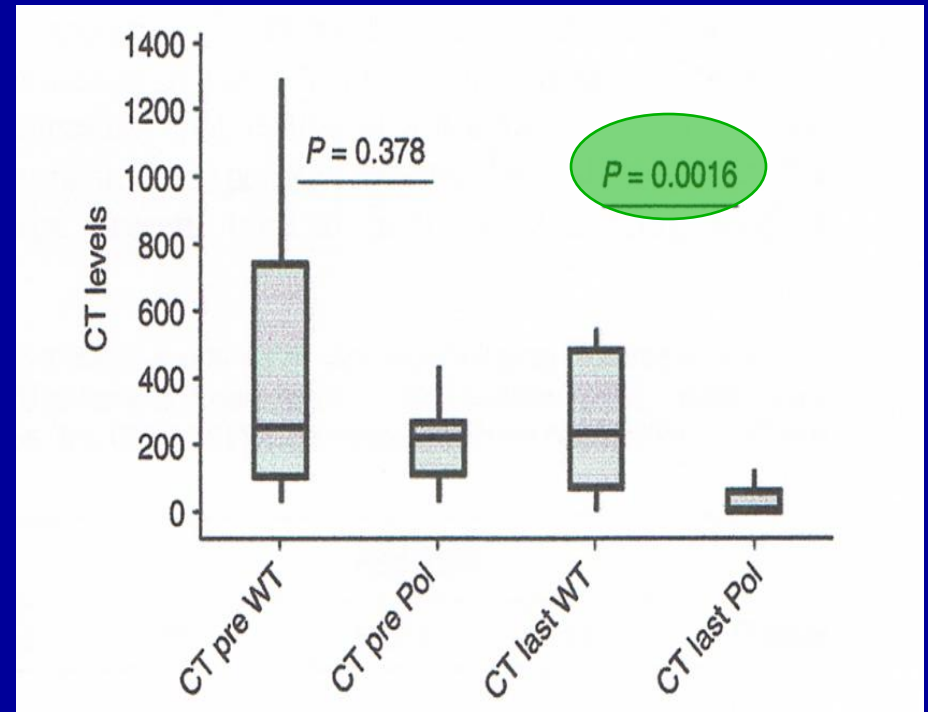
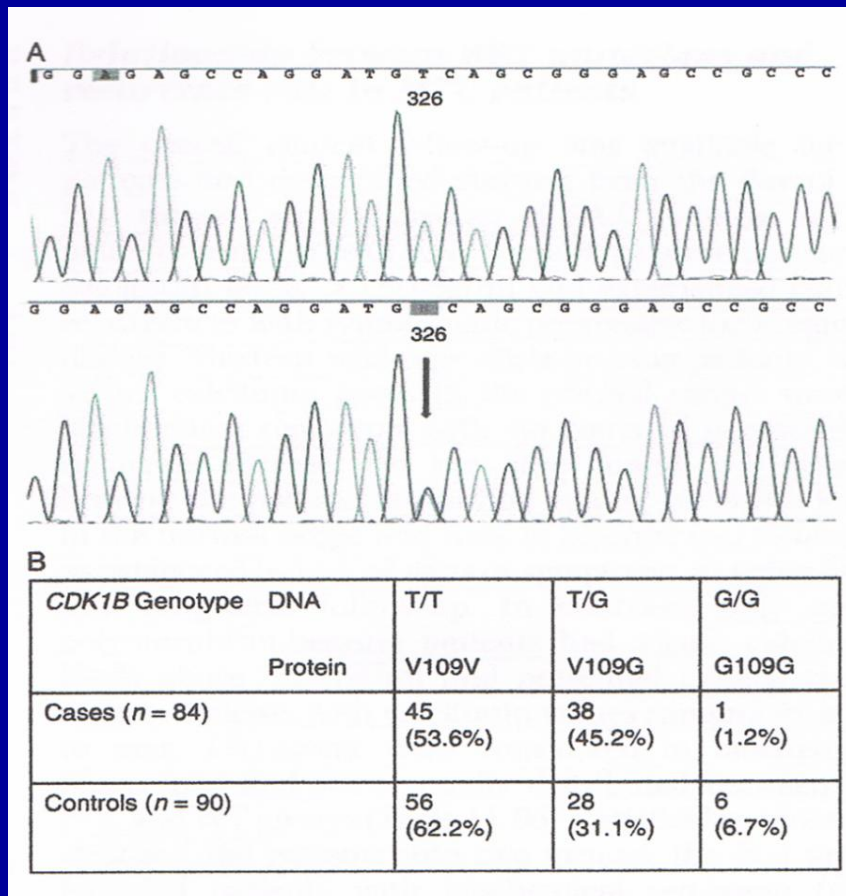
```

117 | AGAGTTAACCCGGGACTTGGAGAAGCACTGCAGAGACATGGAAGAGGCGAGCCAGCGC
    40 |   E L T R D L E K H C R D M E E A S Q R
175 | AAGTGGAAATTTTCGATTTTCAGAAATCACAAACCCCTAGAGGGCAAGTACGAGTAGCAAG
    59 |   K W N F D F Q N H K P L E G K Y E . Q
  
```

Stop codon ↑

Il polimorfismo CDKN1B V109G: un nuovo fattore prognostico nell'MTC

- In un recente studio su 84 pazienti con MTC sporadico e 90 controlli si è cercato di capire in che modo polimorfismi o mutazioni in CDKN1B influiscono sulla progressione dell'MTC.
- Unica variazione riscontrata nel gene: trasversione T/G al nucleotide 326 dell'esone 1, con sostituzione Val-Gly al codone 109 della proteina matura.
- Pazienti presentanti l'allele polimorfico mostrano:
 - normali livelli sierici di calcitonina nel periodo post-operatorio
 - minor tasso di ricomparsa della malattia
 - miglior esito verso una malattia più aggressiva (mutazioni somatiche RET)



Il polimorfismo ricade nella regione della proteina coinvolta nel legame con p38/JAB, che promuove l'esportazione nucleare di p27. La ridotta interazione con p38/JAB la immobilizza nel nucleo, con conseguente arresto della proliferazione cellulare. Ciò spiega il ruolo protettivo del polimorfismo CDKN1B V109G nella progressione dell'MTC.

Table 1 Relationship between *CDKN1B* polymorphism, clinical and biochemical data of the medullary thyroid carcinoma (MTC) patients investigated.

Parameters	<i>CDKN1B</i>			P value
	n	WT	POL	
Mean age \pm s.d. (yr)	84	49.3 \pm 13.7	45.0 \pm 13.1	0.901
Mean follow-up \pm s.d. (mn)	84	85.5 \pm 54.3	94.2 \pm 52.2	0.102
Age (years)				0.026*
\leq 45	39	18	21	
$>$ 45	45	27	18	
Gender				0.109
F	50	25	25	
M	34	20	14	
T stage				0.05*
T1	21	11	10	
T2	47	23	24	
T3	6	4	2	
T4	10	7	3	
N stage				0.105
N0	39	19	20	
N1/N2	45	26	19	
M stage				0.0001 [†]
M0	75	38	37	
M1	9	7	2	
Tumor stage				0.458
I	21	11	10	
II	17	8	9	
III	32	18	14	
IV	15	8	6	
CT last ^a				0.0001 [†]
\leq 10	36	13	23	
$>$ 10–150	19	10	9	
$>$ 150	29	22	7	
Total	84	45	39	

Patients enrolled in this study were divided into two groups. The WT group carries the *CDKN1B*T/T allele corresponding to the valine at position 109 of the mature protein. The POL group carries both the T/G and G/G alleles corresponding to the amino acid glycine of the mature protein (V109G). CT last, last post-operative calcitonin levels; yr, years; mn, months. *Significant at 0.05 level; [†]significant at 0.01 level.

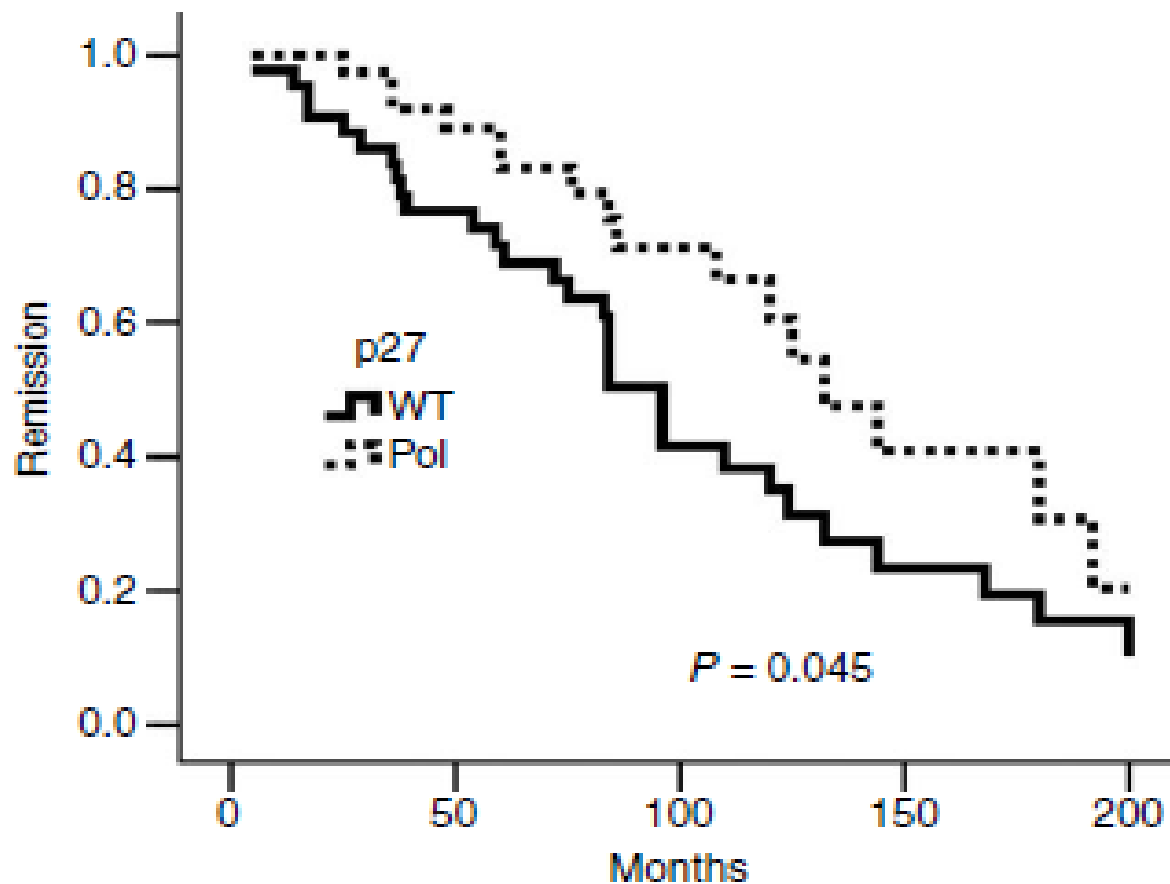


Figure 3 Relationship of the *CDKN1B* genetic profile with MTC remission. Kaplan–Meier analysis was referred to the *CDKN1B* genetic status. The *P* value reported in the graph was obtained with the log-rank test. Wild-type group refers to T/T genotype; polymorphic group comprises a combination of T/G and G/G alleles. WT, *CDKN1B* wild type; POL, *CDKN1B* V109G polymorphism.

Table 3 Univariate and multivariate Cox's proportional hazard analysis in medullary thyroid carcinoma (MTC) patients.

Parameters	HR (95% CI)	P	Parameters	HR (95% CI)	P
<i>Univariate n=83</i>			<i>Multivariate n= 83 Adjusted HR</i>		
CDKN1B (WT versus POL)	1.81 (0.98–3.31)	0.048 [†]	CDKN1B (WT versus POL)	1.96 (1.03–3.73)	0.04 [*]
Gender (M versus F)	1.43 (1.03–3.25)	0.070	Tum stage (III/IV versus II)	1.67 (1.18–2.35)	0.004 [*]
Age (≤45 vs >45)	1.11 (0.62–1.98)	0.730			
Tum stage (III/IV versus II)	1.72 (1.23–2.40)	0.002 [†]			
<i>Univariate n=50</i>			<i>Multivariate n= 50 Adjusted HR</i>		
CDKN1B (WT versus POL)	2.02 (0.89–4.59)	0.067	CDKN1B (WT versus POL)	2.42 (1.04–5.60)	0.038 [*]
Gender (M versus F)	1.89 (1.14–5.71)	0.160	RET mut (pos versus neg)	2.68 (1.21–5.92)	0.015 [*]
Age (≤45 vs >45)	1.28 (0.59–2.75)	0.528			
RET mut (pos versus neg)	2.23 (1.03–4.84)	0.042 [*]			
Tum stage (III/IV versus II)	2.35 (1.46–3.77)	0.0001 [†]			

p27kip1: A New Multiple Endocrine Neoplasia Gene?

Ilaria Marinoni Natalia S. Pellegata

Institute of Pathology, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany



YES

Neoplasia Endocrina Multipla di tipo 2 (MEN 2)

MEN2A:

- **Carcinoma midollare (95-100% dei casi);**
- **Feocromocitoma (50% dei casi);**
- **Iperplasia delle paratiroidi (10-30% dei casi).**

MEN2B:

- **Carcinoma midollare (100% dei casi);**
- **Feocromocitoma (50% dei casi);**
- **Ganglioneuromatosi dell'intestino (100% dei casi);**
- **Aspetto marfanoide (100% dei casi).**

Ruoli di p27 nella tumorigenesi

- Nei tumori umani p27 non si comporta come un classico soppressore tumorale perché raramente è mutato o perso.
- Durante il processo tumorigenico p27 subisce INATTIVAZIONE FUNZIONALE attraverso 2 meccanismi:

1. Regolazione negativa della sua espressione

(Dovuta a meccanismi post-trascrizionali o post-traduzionali)



- Alterata regolazione dell'espressione di Skp2



- Accelerata degradazione di p27
(aumentata attività di Cdk2 e proliferazione cellulare)

2. Esclusione dal nucleo

(Mediata da fosforilazione AKT-dipendente su Thr157)



- Impossibilitata interazione con complessi Cdk2/ciclinaE
- La p27 citoplasmatica ha molte funzioni pro-oncogeniche (rimodellamento citoscheletro, apoptosi, migrazione)



Influenza invasività del tumore e formazione di metastasi

Regolazione di p27

- Regolazione trascrizionale del promotore di CDKN1B
- Controllo traduzionale dell'mRNA
- Regolazione del tasso di degradazione della proteina (via ubiquitina-proteasoma)

In cellule quiescenti → p27 si accumula nel nucleo, dove

lega i complessi Cdk2/ciclinaE →

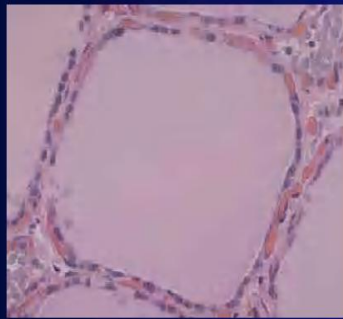
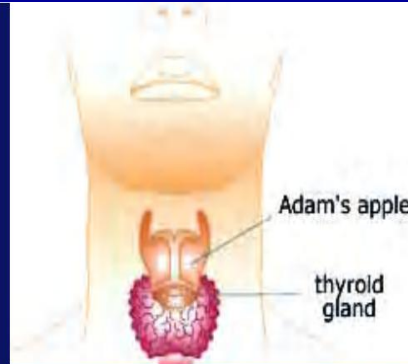
In seguito a stimolazione mitogenica p27 va incontro a degradazione seguendo 2 percorsi principali

Table 2 Relationship between *CDKN1B* polymorphism, somatic *RET* mutations, and some clinico-pathological features of the medullary thyroid carcinoma (MTC) patients.

Variables	n	<i>CDKN1B</i> POL			<i>CDKN1B</i> WT			P value
		RET –	RET +	(%)	RET –	RET +	(%)	
Metastasis								0.018*
M0	43	15	6	(48.9)	18	4	(51.1)	
M1	7	2	0	(28.5)	2	3	(71.5)	
T stage								0.023*
T1/T2	37	15	4	(51.0)	16	2	(49.0)	
T3/T4	13	2	2	(30.0)	4	5	(70.0)	
Last CT								0.042*
≤ 10	23	11	0	(48.0)	10	2	(52.0)	
> 10–150	16	5	4	(56.2)	7	0	(43.8)	
> 150	11	1	2	(27.0)	3	5	(73.0)	
Total	50	17	6		20	7		

Somatic *RET* mutations were analyzed in a subgroup of $n=50$ patients and were found in 13/50 patients (26%). Twelve cases (24%) had the M918T, and a single patient (2%) had the C634W mutation. The *CDKN1B* POL group comprises the combination of T/G and G/G alleles; the WT group refers to the T/T allele. Last CT, last post-operative calcitonin levels; *RET*+, *RET* mutation positive; *RET*–, *RET* mutation negative. *Significant at 0.05 level.

La ghiandola tiroide



**Cellule epiteliali
follicolari:
produzione di
T3/T4.**



**Cellule C
neuroendocrine:
produzione di
calcitonina.**

Caratteristiche generali dei tumori della tiroide

- **Neoplasie più comuni del sistema endocrino;**
- **Incidenza: 5-6 in 100.000;**
- **Aumento di incidenza nell'ultima decade;**
- **Età di insorgenza: 25-65 anni.**


Fattori di rischio

- **Esposizione a radiazioni ionizzanti;**
- **Dieta: assunzione di iodio;**
- **Genere: donne 2-3 volte più frequentemente affette degli uomini;**
- **Età: tumori più aggressivi in pazienti anziani;**
- **Storia familiare di tumore alla tiroide;**
- **Presenza di altre patologie tiroidee .**

Noduli della tiroide e cancro

- ~75% della popolazione presenta noduli tiroidei
- ~1% di tutti i noduli è di origine maligna
- Presenza di noduli “freddi”, se multifocali possono essere tumorali.

CONCLUSIONE

- Il coinvolgimento di mutazioni Cdkn1b/CDKN1B nello sviluppo delle sindromi MENX(ratto) e MEN4 (uomo) ha attribuito a CDKN1B il ruolo di **“nuovo gene di suscettibilità ai tumori neuroendocrini”**.
- L'identificazione e la caratterizzazione del polimorfismo CDKN1B V109G attribuisce al gene CDKN1B un ruolo **“protettivo”** nella progressione dell'MTC.

- **Mutazioni diverse a carico di CDKN1B attribuiscono al gene ruoli contrastanti nello sviluppo e nella progressione delle neoplasie endocrine.**

Caratteristiche isto-patologiche dei tumori della tiroide

ORIGINE EPITELIALE

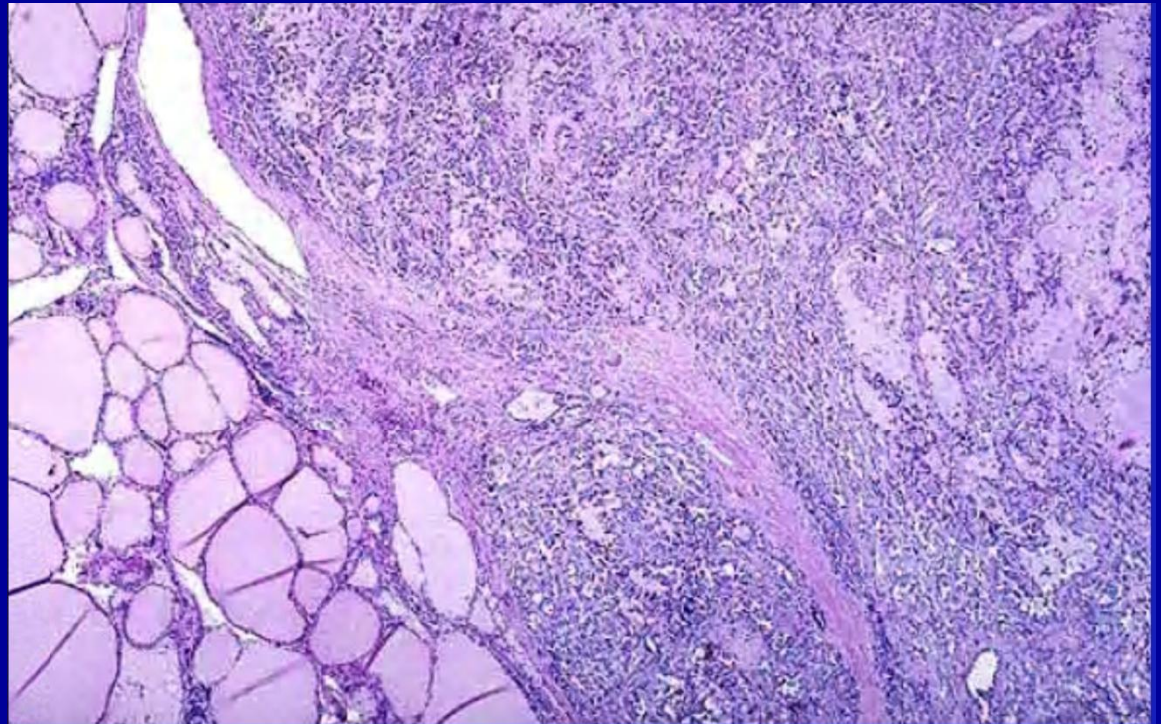
- Carcinomi papillari (convenzionali, *tall cells*, a variante follicolare, a cellule di Hürtle): ~78%;
- Carcinomi follicolari (variante di Hürtle): ~17%;
- Carcinomi anaplastici: ~1%;

ORIGINE NEUROENDOCRINA

- Carcinomi midollari della tiroide: ~4%.

Carcinomi Midollari (MTC)

- Molto aggressivi e ad alto rischio di metastasi;
- Derivano dalle cellule C, parafollicolari;
- Non rispondono alla terapia con ^{131}I radioattivo.



MTC e MEN2

- **Carcinoma Midollare:**
si presenta come sporadico (75%) o associato a malattie ereditarie (25%);
- **MTC sporadico:** l'unica manifestazione clinica è rappresentata dal carcinoma midollare della tiroide;
- **MEN2A and MEN2B:** neoplasia endocrina multipla di tipo 2A o 2B;
- **FMTC familiare:** con almeno 4 membri affetti presenti in tre generazioni successive.

MEN1

(Sindrome di Wermer)

- Iperplasia delle paratiroidi (100%)
- Neoplasie pancreatiche
- Tumori ipofisari
- Adenomi surrenalici
- **causata da mutazioni nel tumor-suppressor gene MEN1**

Feocromocitoma

- E' un tumore delle cellule cromaffini della parte midollare del surrene e si presenta in forma mono o bilaterale;
- Le cellule cromaffini producono Catecolamine: Adrenalina e Noradrenalina;
- E' in grado di secernere in maniera improvvisa grandi quantità di catecolamine che determinano un aumento della pressione sanguigna;
- Pertanto, i pazienti presentano mal di testa, sudorazione, tachicardia, palpitazioni; in casi rari si può avere morte improvvisa.
- Si manifesta solo nelle forme di MEN 2A e 2B e di solito dopo la comparsa di MTC.

Tumore Midollare della Tiroide (MTC)

- Rappresenta la prima manifestazione clinica delle sindromi MEN ed è la causa principale di morte per tale patologia;
- In genere è preceduto da Iperplasia multifocale delle cellule C;
- La progressione da Iperplasia a forma conclamata di tumore è variabile;
- Le metastasi sono comuni, più frequenti a livello delle stazioni linfonodali latero-cervicali;
- La Calcitonina è il prodotto della secrezione delle cellule C; pertanto, alti livelli di Calcitonina da iperplasia o MTC sono un importante marker tumorale.

Iperparatiroidismo

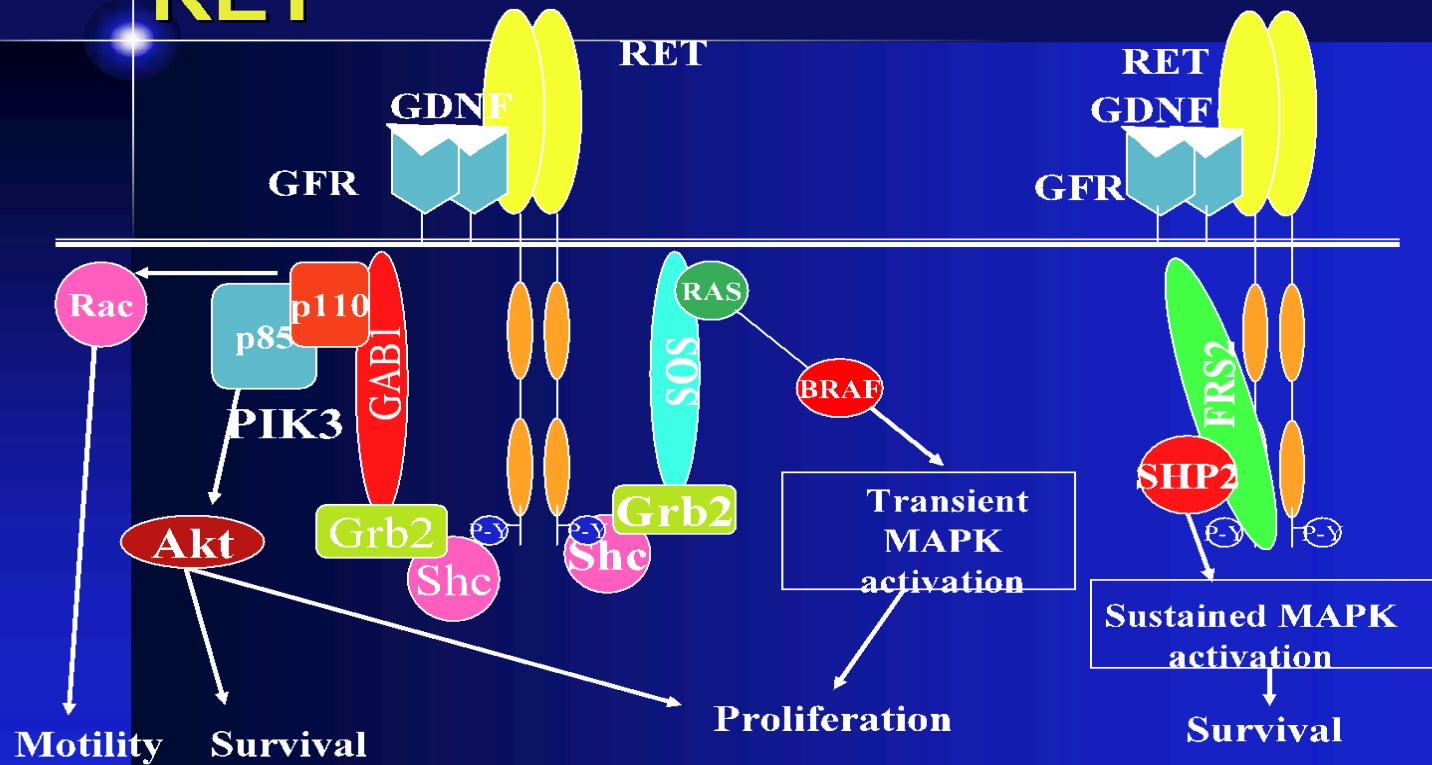
- Le ghiandole paratiroidee regolano il metabolismo del calcio attraverso l'azione dell'Ormone Paratiroideo (PTH) da esse secreto;
- Presenza di tumori (adenomi) in una o più ghiandole paratiroidee;
- L'aumentata secrezione di PTH porta a ipercalcemia, perdita di calcio dalle ossa, ipercalciuria e formazione di calcoli renali;
- Nella maggioranza dei casi sono asintomatici;
- Si presentano solo nelle forme di MEN2A.

Ulteriori caratteristiche della MEN2B

- Presenza di aspetto marfanoide nel 75% dei casi;
- Pazienti molto alti, magri, con deformità del torace e della colonna vertebrale,
- Debolezza delle articolazioni e dei legamenti;
- Faccia allungata con labbra “bollose” e prominenti; caratteristica espressione con occhi spalancati;
- Neuromi mucosali o ganglioneuromatosi soprattutto del tratto gastroenterico, in particolare della parte distale della lingua;
- Questi tumori contengono una componente di tessuto fibroso che comprime i nervi con dolori di tipo nevralgico.

Interazioni Molecolari

Il pathway di segnale di RET



p27kip1: A New Multiple Endocrine Neoplasia Gene?

Ilaria Marinoni Natalia S. Pellegata

Institute of Pathology, Helmholtz Zentrum München, Neuherberg, Germany



YES