



UNIVERSITÀ DI PISA



UNIVERSITÉ  
FRANCO  
ITALIENNE

UNIVERSITÀ  
ITALO  
FRANCESE

***Metabolic biomarkers of neoplastic cells  
in non-medullary differentiated thyroid  
carcinoma***

*Biomarkers metabolici di cellule tumorali nel  
carcinoma tiroideo differenziato non-midollare*

*Biomarqueurs métaboliques de cellules tumorales dans  
le carcinome thyroïdien non-médullaire*

***Dott. Liborio Torregrossa***

*Università di Pisa  
Facoltà di Medicina e Chirurgia  
Scuola di Dottorato in Scienze chirurgiche,  
anestesiologiche e dell'emergenza  
Professor Paolo Miccoli*

*Université Aix-Marseille  
Campus Scientifique de Saint Jérôme  
UMR 7371 Ism2  
Ecole Doctorale Chimie Moléculaire  
Professeur Stefano Caldarelli*

SSD: MED/18

***Anno Accademico 2008/2011***

## **ABSTRACT**

(ENGLISH)

Although thyroid nodules are common, only 10-15% are malignant and require surgical treatment. A systematic approach to their evaluation is important to avoid unnecessary surgery. Fine-needle aspiration biopsy (FNAB) has substantially improved the diagnostic accuracy. However, despite FNAB effectiveness, about 10% of all specimens are classified as “indeterminate”. In those cases, clinicians usually recommend surgical excision for a definitive diagnosis. Because only 15% to 20% of these lesions are malignant, up to 85% of the patients in this subgroup may undergo unnecessary surgery.

In this paper, we want to develop an HR-MAS NMR based-approach presuming that metabolic variations will pre-empt the development of morphologic modifications associated with malignancy. Analyzing a series of 72 thyroid lesions (28 papillary thyroid carcinomas, 40 “indeterminate” lesions, and 4 benign nodules), we want to show that the HR-MAS technique is suitable not only to highlight metabolic differences between normal and tumoral thyroid tissues, but can also discriminate malignant from benign tumoral tissues.

The principal aim is to transfer this technique to FNABs, in order to answer to diagnostic problems encountered by clinicians and improve the clinical management of patients with a “indeterminate” cytological diagnosis.

## **ABSTRACT**

(ITALIANO)

Le neoplasie maligne tiroidee rappresentano solo il 10-15% di tutti i noduli tiroidei, tuttavia è molto importante una corretta diagnosi preoperatoria per evitare interventi chirurgici non necessari. L'agoaspirato con ago sottile ha notevolmente migliorato l'accuratezza delle diagnosi preoperatorie, ciò nonostante circa il 10% dei campioni viene tuttora diagnosticato come "indeterminato". In tali casi è indicato l'intervento chirurgico a scopi diagnostici, dal momento che circa il 15-20% di questi noduli risultano maligni all'esame istologico; ciò vuol dire che nell'85% circa dei casi l'intervento chirurgico sarebbe evitabile.

Lo scopo di questa tesi è valutare la validità di un approccio basato sulla tecnica HR-MAS NMR, partendo dal presupposto che a variazioni metaboliche corrispondano variazioni morfologiche associate e quindi diagnostiche di malignità. L'analisi di una serie di 72 noduli tiroidei (28 carcinomi papillari, 40 lesioni indeterminate e 4 noduli benigni) si propone di dimostrare che la tecnica HR-MAS è in grado non solo di evidenziare differenze metaboliche tra tessuti sani e tessuti neoplastici, ma anche di discriminare tra lesioni neoplastiche benigne e maligne della tiroide.

L'obiettivo finale è quello di applicare questa tecnica agli agoaspirati tiroidei, in modo da migliorare l'accuratezza della diagnosi citologica preoperatoria, soprattutto nell'ambito delle lesioni tiroidee di tipo "indeterminato".

## **ABSTRACT**

(FRANÇAIS)

La plupart des tumeurs différenciées de la thyroïde (carcinomes papillaires et folliculaires) prennent origine des cellules folliculaires. Ces néoplasies peuvent être classées comme bénignes ou malignes sur la base des caractéristiques morphologiques ou de propagation. Dans quelques cas, toutefois, ces variations sont peu marquées, et un adénome folliculaire devient difficilement distinguable d'un carcinome folliculaire (évidemment considéré comme malin). Dans ce cas, le seul critère sur lequel se base le diagnostic est la présence d'une claire infiltration de la capsule de la tumeur et/ou l'infiltration vasculaire. Pour cette catégorie "incertaine" de lésions, un diagnostic préopératoire correct permettrait de choisir l'intervention chirurgicale adaptée au type de maladie.

Dans cette thèse, nous démontrons qu'une analyse métabolomique basée sur des données RMN permet de faire la distinction entre différents types de néoplasies (adénome vs carcinome) et pourrait constituer un outil complémentaire pour le diagnostic de ces tumeurs dites « incertaines ». Dans une première étude, nous avons analysé 72 tumeurs (28 carcinomes papillaires, 40 lésions indéterminées et 4 lésions bénignes) par RMN HRMAS, technique RMN connue pour son très fort potentiel dans l'analyse d'échantillons hétérogènes. En parallèle, nous avons testé l'efficacité de la RMN HRMAS pour l'analyse de cellules ayant été prélevées par aspiration à l'aiguille, le système de diagnostic pré-opératoire de choix.

*Ai nostri cari papà*