Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI TRATTAMENTO E *FOLLOW-UP* DEL CARCINOMA DELLA TIROIDE

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

Introduzione

Il **carcinoma differenziato** della tiroide è tra le più comuni forme di neoplasia endocrina e la sua incidenza sembra essere ultimamente in aumento sebbene l'*outcome* rimanga eccellente con un tasso di sopravvivenza a venti anni che si avvicina al 90% . Tale aumento di incidenza è fortunatamente sostenuto dai tumori di piccole dimensioni e quindi dalle forme meno aggressive che spesso sono di riscontro occasionale generalmente nel corso di ecografie cervicali eseguite per vari motivi oppure diagnosticati all'esame istologico definitivo dopo una tiroidectomia per gozzo. Il carcinoma papillare ed il carcinoma follicolare della tiroide sono appunto definiti carcinomi tiroidei indiffernziati (CTD) e costituiscono circa l'1% dei tumori maligni umani, con incidenza compresa tra lo 0.5 ed il 10 per 100.000 per anno in rapporto alle popolazioni esaminate. Il CTD è la più frequente neoplasia endocrina ed ha un impatto socio-sanitario significativo se si considera che la sua prevalenza è analoga o superiore a quella del mieloma, del morbo di Hodgkin e dei carcinomi dell'esofago o della laringe. Nella donna, che lo contrae con maggior frequenza, lo troviamo al V^{o} posto dopo il carcinoma mammario, polmonare, del colon-retto e dell'utero.

Pazienti con forme più aggressive di carcinoma della tiroide (**carcinoma indifferenziato**) hanno una prognosi molto peggiore e sono non responsivi alla terapia convenzionale, per questo motivo la gestione medica del carcinoma può presupporre un comportamento terapeutico iniziale più determinato ed un accurato *follow-up* a lungo termine.

Il team multidisciplinare che gestisce il paziente affetto da carcinoma della tiroide è costituito da Endocrinologi e Chirurghi esperti in neoplasie del collo e deve essere in stretto collegamento con citopatologi, anatomo patologi, specialisti in diagnostica per immagini ed in medicina nucleare

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

Classificazione

Il carcinoma primario della tiroide può essere classificato in cinque principali gruppi istologici

1. Tumore ben differenziato della tiroide ad incerto potenziale maligno

2. A partenza dall'epitelio follicolare:

   - carcinoma papillare (CPT) – variante classica, follicolare, capsulato, sclerosante diffusa, a cellule alte o colonnari
   - carcinoma follicolare (CFT) – minimamante invasivo, ampiamente invasivo, variante a cellule di Hurthle e variante insulare;
   - carcinoma scarsamente differenziato
   - carcinoma indifferenziato (anaplastico)
   - carcinoma squamo-cellulare, muco epidermoide, mucinoso

3. Derivano dalle cellule C parafollicolari:

   - Carcinoma midollare (MTC)

4. A partenza del tessuto non epiteliale:

   - Linfomi
   - Sarcomi
   - Metastasi

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

A - Valutazione clinica endocrinologica alla diagnosi

- Storia clinica del paziente, presenza o assenza di familiarità
- Definire il più accuratamente possibile il periodo del rilievo della tumefazione del collo e chiarire gli aspetti obiettivi di dolorabilità alla palpazione del collo in caso di lesione evidente. La maggior parte delle tumefazioni hanno una scoperta occasionale
- Eseguire l'esame obiettivo con l'ausilio dell'ecodoppler tiroideo
- Valutare il TSH plasmatico ; in caso di TSH <5 μU/mL eseguire scintigrafia tiroidea. In caso di TSH normale od aumentato eseguire FNAC ecoguidato per esame e classificazione del reperto citologico.

B - Valutazione del citoaspirato ecoguidato del nodulo

Un nodulo tiroideo scoperto occasionalmente, diagnosticato attraverso esame ecodoppler della tiroide deve essere correlato ai valori riscontrati di TSH plasmatico. Questi orientano sulle successive indagini da eseguire che sono la scintigrafia tiroidea, se il TSH è soppresso, o dall'agoaspirato ecoguidato o FNAC (*fine needle aspiration citology*) in caso di TSH normale o elevato. La FNAC rappresenta il più accurato metodo per la valutazione dei noduli tiroidei. Essa viene al momento attuale suddivisa in cinque categorie

- **Tir 1** :

  la citoaspirazione eco-guidata viene in questo caso definita **non diagnostica** per il poco materiale citologico a disposizione. Viene in questo caso entro tre mesi stabilita la possibilità di ripetere la FNAC. Noduli cistici o solidi che ripetutamente portano ad agoaspirato non diagnostico necessitano di una stretta osservazione clinica (ogni tre mesi) o di terapia chirurgica

- **Tir 2** :

  lesione citologicamente benigna, in questo caso non sono necessari ulteriori studi siagnostici. In caso di paziente affetto da gozzo multinodulare necessario non soffermarsi al controllo citologico del nodulo dominante ma, in base alle caratteristiche ultrasonografiche, studiare attentamente tutti i noduli con caratteristiche sospette. Esiste un 5% di possibilità di FNAC falsamente negativo. In caso di aumento del volume del nodulo >20% eseguire una nuova citoaspirazione per ulteriore verifica citologica.

- **Tir 3** :

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

sospetto citologico di neoplasia follicolare e definisce una **analisi del citoaspirato citologicamente indeterminata** che, nel sospetto di carcinoma follicolare o neoplasia a cellule di Hurthle deve essere sottoposta a terapia chirurgica per la verifica istologica. Al momento attuale possibile ottenere ulteriori informazioni attraverso esame elastografico. **La tecnica dell'elastografia a ultrasuoni** permette di differenziare i noduli benigni dai maligni con una sensibilità dell'85% e una specificità del 94%. Associata ad altri strumenti diagnostici, l'elastografia è utile nel caso di FNAC Tir3. Al momento attuale l'uso di specifici **marcatori molecolari** non migliora l'accuratezza diagnostica di una citologia Tir3 anche se la positività alla Galactina 3 decisamente depone per sottoporre il paziente a terapia chirurgica. In caso di citologia Tir3 vengono da noi considerate per il trattamento del paziente una accurata ecografia del collo, una RX del torace ed una RM del collo in caso di lesioni particolarmente voluminose.

- **Tir4** :

  sospetto di un carcinoma della tiroide, in caso di lesione follicolare sono evidenti pleomorfismo nucleare e sovrapposizione cellulare ed il paziente viene dunque trattato con terapia chirurgica. In caso di gravidanza per minimizzare il rischio di aborto la terapia chirurgica viene attuata prima della 24 settimana. Comunque il k differenziato della tiroide scoperto in gravidanza non appare più aggressivo rispetto a quello diagnosticato nella donna non in gravidanza della stessa età e dunque il trattamento ritardato di 12 mesi dal momento della diagnosi non cambia l'*outcome* finale

- **Tir5** :

  quadro citologico evidente di **lesione maligna**. In questo caso viene eseguita terapia chirurgica dopo accurata **ecografia del collo** per lo studio delle stazioni linfonodali laterocervicali e sopraclaveari ed un **videat otorino** per la valutazione della mobilità delle corde vocali. Non vengono da noi eseguiti studi con mezzo di contrasto iodato (TC, PET, RM) per evitare ritardi nel successivo trattamento radiometabolico.

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

C - Valutazione pre-operatoria

La valutazione pre-operatoria dei pazienti con carcinoma della tiroide prevede:

1. ***VIDEAT ENDOCRINOLOGICO PRE-CHIRURGICO*** con analisi dei fattori di rischio come ad esempio età, estensione del tumore, evidenza ultrasonografica di metastatizzazione)
2. ***ACCURATA ISPEZIONE CLINICA ED ECOGRAFIA DEL COLLO E DELLE STAZIONI LINFONODALI DEL COLLO***: il nostro studio ecografico della regione cervicale esplora e descrive accuratamente il letto tiroideo e le regioni laterocervicali bilaterali per la ricerca di linfonodi sospetti per metastasi
3. ***INDAGINI BIOCHIMICHE PRELIMINARI*** : dosaggio di **PTH e calcemia** per documentare la funzionalità delle paratiroidi prima del trattamento chirurgico; dosaggio della calcitonina sierica in particolare (in caso di citologia Tir3) per escludere un carcinoma midollare della tiroide
4. ***VIDEAT OTORINOLARINGOIATRICO E LARINGOSCOPIA INDIRETTA*** per documentare la motilità delle corde vocali prima della terapia chirurgica
5. ***INDAGINI PRELIMINARI ALLA ANESTESIA GENERALE*** quali studio della coagulazione – particolare attenzione ai soggetti sottoposti a trattamento anti-coagulante - radiografia del torace ed esami emotochimici

D – Report per il chirurgo e consenso informato del paziente

Il **videat preoperatorio endocrino chirurgico** e gli esami prechirurgici consentono di preparare il report per il chirurgo. Il chirurgo viene informato con precisione circa il tipo di sospetto clinico e lo stato locale prima di eseguire l'intervento. La scheda con le informazioni prevede il referto ecografico con le informazioni relative alle dimensioni del/dei noduli, il loro rapporto con le strutture locali, la eventuale presenza di metastasi linfonodali latero-cervicali, il referto citologico, i risultati delle indagini ematochimiche che possono influenzare la condotta operatoria. Viene inoltre preparato dal paziente il **consenso informato** dopo una esauriente spiegazione da parte del chirurgo e dell'endocrinologo che comprende vantaggi e svantaggi delle opzioni terapeutiche disponibili ed il rischio di complicanze legato alla procedura proposta.

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

E – Intervento chirurgico

Il carcinoma tiroideo differenziato ha una lenta evoluzione ed una prognosi generalmente buona anche se resta una neoplasia potenzialmente letale in una percentuale di casi non trascurabile. Il trattamento chirurgico deve:

- Essere il più radicale possibile per eliminare tutti i focolai tumorali
- Tendere ad ottenere una guarigione definitiva
- Essere associato a bassa incidenza di recidive locali e di metastasi a distanza
- Permettere una buona qualità di vita evitando complicanze iatrogene

Il trattamento iniziale prevede una **lobectomia ed istmectomia totale *(almost total thyroidectomy)*** senza aggressività tale da lasciare un piccolo residuo (circa 2 grammi) al fine di assicurare una più bassa percentuale di complicanze chirurgiche specialmente a carico delle paratiroidi, senza compromettere sostanzialmente la radicalità dell'intervento chirurgico.

La chirurgia delle metastasi linfonodali prevede lo svuotamento del compartimento centrale del collo e la eventuale linfadenectomia omolaterale che viene eseguita solo in caso di metastasi linfonodali documentate ecograficamente e/o con esame citologico e/o dosaggio della tireoglobulina sul liquido di lavaggio dell'ago eseguito per la agoaspirazione o in caso di secondarietà linfonodali dimostrate dalla esplorazione chirurgica. Nel caso di invasione anche di strutture del collo (es. esofago, trachea, fascia muscolare) si prevede una **resezione chirurgica più allargata**.

F – Valutazione endocrino-chirurgica post operatoria

Tutti i pazienti vengono valutati nell'immediato post-operatorio allo scopo di instaurare la terapia ormonale, accertare la presenza o assenza di complicanze chirurgiche. Un **ipoparatiroidismo post-chirurgico** transitorio si verifica nel 64% dei casi e può richiedere nel 30% un *trattamento temporaneo in 1 giornata* con calcio e vitamina D e nell'8-9% un *trattamento permanente* se dopo 6 mesi dall'intervento chirugico c'è ancora bisogno della supplementazione farmacologica. Generalmente il NADIR della calcemia (= 6.6-7 mg/dl) si verifica in **2° giornata.** Viene dunque controllato l'andamento della calcemia, dosandola prima della tiroidectomia totale, dopo 4-6 ore dall'intervento chirugico e anche in 2° e 4° giornata. Viene sempre dosato anche il PTH, per raffrontare i valori registrati prima dell'intervento chirurgico, tra la 4°-6° ora post-tiroidectomia totale: se alla 6° ora il PTH < 40% rispetto al valore registrato prima dell'intervento chirurgico allora nel 97.3% dei casi si verificherà una IPOCALCEMIA POST-CHIRURGICA a 7 giorni dalla tiroidectomia totale. Se a 30 giorni dalla tiroidectomia totale se il **PTH < 4** il recupero delle paratiroidi è improbabile, se **PTH 4-12** il recupero delle paratiroidi è probabile**.** In caso di valori al di sotto del NADIR in 2° giornata il paziente viene dimesso con la seguente terapia:

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

1. CALCIO CARBONATO 1000 mg x 2 (da scalare progressivamente),
2. CALCITRIOLO 0.50 mcg x2

La terapia alla dimissione viene rivalutata nei successivi controlli ed eventualmente modificata in base al quadro clinico del paziente. Meno frequenti altre complicanze quali disfonia/afonia mentre un accurato *follow-up* post-chirurgico infermieristico viene attuato per controllare l'insorgenza di emorragie.

G – Stadiazione istologica

Il referto anatomo-patologico viene valutato con attenzione, con particolare riferimento alle indicazioni circa l'**istotipo** : papillare, follicolare, insulare, anaplastico; il **grado di differenziazione**: ben differenziato ad incerto potenziale maligno, differenziato, scarsamente differenziato, indifferenziato; la **variante istologica** : soprattutto nell'istotipo papillare (classica, follicolare, a cellule alte, colonnare, sclerosante diffusa); le **dimensioni della neoplasia**, la **uni o multifocalità**, la **mono o bilateralità**, la **angioinvasività** e la **necrosi**, il **superamento della capsula tiroidea** e la **infiltrazione delle strutture adiacenti**, la presenza di **metastasi** (sede e numero). Questa valutazione consente di eseguire una stadiazione sulla base della classificazione TNM (pTNM) e la stadiazione viene integrata dai dati ottenuti dalle indagini strumentali post-operatorie e dalla eventuale scintigrafia total body post-dose radioablativa che è in grado di evidenziare metastasi linfonodali iodocaptanti di piccole dimensioni non diagnosticate in fase prechirurgica, come eventuali metastasi polmonari radiologicamente non evidenti.

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

Stadiazione secondo la Current American Joint Committee on cancer (AJCC)

Classificazione AJCC / TNM

Tumore (T)

Tx		**Tumore primitivo non valutabile**
To		Nessuna evidenza di tumore primitivo
T1:		Tumore <2 cm nel suo diametro maggiore limitato alla tiroide
	$T1_a$	Tumore≤2 cm limitato alla tiroide
	$T1_b$	Tumore>1 cm ma ≤2 cm limitato alla tiroide
T2		Tumore >2 cm ma non >4 cm nel suo diametro maggiore limitato alla tiroide
T3		Tumore >4 cm nel suo diametro maggiore, o qualsiasi tumore con minima estensione extratiroidea nel muscolo sternotiroideo, m. peritiroidei o nei tessuti molli peritiroidei
T4		Tumore di qualsiasi dimensione con estensione extratiroidea
	$T4_a$	Tumore di qualunque dimensione che si estende al di là della capsula tiroidea per invadere il tessuto sottocutaneo, la laringe, l'esofago, la trachea o il nervo laringeo ricorrente
	$T4_b$	Tumore che invade la fascia perivertebrale, invasione dell'arteria carotide e dei vasi mediastinici

Linfonodi (N)

Linfonodi regionali (*compartimento centrale, laterocervicale e mediastinico*)

Nx	**non possono essere valutati i linfonodi**
No	Assenza di diffusione linfonodale
$N1_a$	Metastasi a livello VI (pretracheali, tracheali e linfonodi prelaringei)
$N1_b$	Metastasi a linfonodi cervicali o del mediastino superiore unilaterali, bilaterali o cervicali controlaterali

Metastasi (M)

Mx	**Metastasi a distanza non valutabili**
Mo	assenza di metastasi a distanza
M1	presenza di metastasi a distanza

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

H – Classi di rischio

Stadiazione AJCC-UICC 2010 del carcinoma tiroideo derivato dall'epitelio follicolare (carcinoma differenziato papillifero e follicolare)

	Al di sotto dei 45 aa	Al di sopra dei 45 aa
Stadio I	tutte le T, tutte le N, M0	T1, N0, M0
Stadio II	tutte le T, tutte le N, M1	T2, N0, M0
Stadio III	N/A	T3, N0, M0 T1-3, N1a, M0
Stadio IVA	N/A	T4a, N0-N1b, M0 T1-3, N1b, M0
Stadio IVB	N/A	T4b, tutte le N, M0
Stadio IIIC	N/A	Tutte le T, tutte le N, M1

Stadiazione del carcinoma tiroideo anaplastico
(tutti considerati di stadio IV)

Stadio IVA	**T4a, tutte le N, M0**
Stadio IVB	T4b, tutte le N, M0
Stadio IVC	Tutte le T, tutte le N, M1

La prognosi del carcinoma papillare è complessivamente migliore di quella del carcinoma follicolare. Se i fattori di rischio quali età ed estensione della neoplasia vengono eliminati la sopravvivenza del carcinoma papillare e quella del carcinoma follicolarea minima invasività appaiono analoghe.

Varianti istologiche del k papillare a prognosi più sfavorevole:

- Variante a cellule alte
- Variante colonnare
- Variante sclerosante diffusa

Varianti istologiche del k follicolare a prognosi più sfavorevole:

- Carcinomi ad ampia invasività
- Carcinomi a cellule di Hurthle
- Carcinomi follicolari scarsamente differenziati o insulari

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

Carcinoma papillare a cellule alte : stesse caratteristiche citoistomorfologiche. Il carcinoma papillare presenta cellule alte, con elementi cilindrici, spesso in metaplasma squamosa con frequenti pseudonucleoli.

Carcinoma insulare : prevalgono ammassi disordinati di cellule od una organizzazione trabecolare mentre solo raramente si osservano follicoli. Caratteristico il fondo necrotico.

Carcinoma midollare : le cellule sono poligonali, triangolari o fusate, spesso binucleate, talvolta plurinucleate, quasi sempre isolate. Il nucleo, di solito rotondo e periferico, è ovale nelle forme fusate. La presenza di sostanza amiloide può essere rivelata dalla colorazione con Rosso Congo, mentre i caratteristici granuli citoplasmatici sono evidenziati dalla colorazione di May-Grunwald-Giemsa. Positiva la colorazione immunocitochimica per calcitonina e cromogranina.

Carcinoma anaplastico : caratteri citologici di malignità molto evidenti, quali spiccato pleomorfismo cellulare, nuclei spesso multipli, grandi, ipercromatici o con cromatina distribuita irregolarmente. Frequenti mitosi. Questi caratteri variano a seconda dei diversi sottoistotipi.

Linfomi e metastasi : marcata anaplasia cellulare tipica sia dei linfomi ad alto grado di malignità che della maggior parte delle metastasi. Indispensabile l'indagine citochimica.

La classificazione ATA 2009 prevede tre classi di rischio di recidiva/persistenza di malattia e di mortalità tumore-specifica sulla base dell'istotipo, della stadiazione post-chirurgica e della scintigrafia post-dose terapeutica (WBS-PT) e dei livelli di Tireoglobulina:

BASSO	INTERMEDIO	ELEVATO
NoMo	N1Mo	M1
Radicalità chirurgica	Radicalità chirurgica	Non radicalità chirurgica
T1/T2	T3 (microscopica)	T4 (macroscopica)
Non istologica aggressiva né invasione vascolare	Istologia aggressiva e/o invasione vascolare	
WBS negativa	Captazione compatibile con persistenza loco-regionale	Captazione compatibile con M1
		Tg elevata

È sufficiente un solo criterio per stabile la classe di appartenenza del nostro paziente.

Nel follow-up a lungo termine del paziente si può far riferimento alla classificazione proposta dal Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC, Tuttle M 2010), la quale considera tutte le informazioni ottenute entro 12-24 mesi dal trattamento iniziale e migliora la predizione del rischio di recidiva di malattia negli anni successivi.

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

Eccelente	Accetabile	Incompleta
Tg < 1 ml (e/o off LT4 e/o dopo rhTSH)	Tg on LT4 < 1 ng/ml e/o Tg off LT4 1-10 ng/ml e/o dopo rhTSH	Tg < 1 ng/ml on LT4 e/o Tg> 10 ng/ml off LT$ e/o dopo rhTSH Tg in incremento
US negativa	US con possibile minimo coinvolgimento N ma stabile	
Negatività Imaging pesante (WBS/TC/PET)	Non completa negatività dell'imaging pesante (WBS/TC/PET)	Persistenza o nuova comparsa di malattia all'imaging pesante

I – Rilievo incidentale di lacuna di microcarcinoma

I microcarcinomi sono tumori di **diametro uguale od inferiore a 1 cm** ed erano in passato definiti carcinomi occulti. Si tratta di carcinomi papillari che si presentano, sia nella loro forma abituale che sotto forma di noduli sclerotici di qualche millimetro, non capsulati, infiltranti il tessuto tiroideo circostante.

Considerando la loro prognosi, il rilievo nel corso di esame istologico definivo di microcarcinoma non obbliga, in caso di tiroidectomia, alla necessità di radicalizzazione e di ablazione del residuo attraverso terapia radiometabolica.

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

L – Trattamento ablativo con radioiodio

Riepilogo delle fasi di trattamento attuate per il carcinoma differenziato della tiroide

1

CHIRURGIA

TIROIDECTOMIA TOTALE

2

RADIOIODIO

- CITOTOSSICITA' CAUSATA DA RADIAZIONI BETA:

A

ABLAZIONE DEL RESIDUO CHIRURGICO

^{131}I
29mCi(1073 MBq)
se < 3cm
100mCi (3700 MBq)

B

TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE

^{131}I
150mCi(5550 MBq)
150/200 mCi (5550-7400 MBq)

- IMAGING PER DOCUMENTARE LA RECIVA

^{131}I
2-5mCi(74/185MBq)

3

TERAPIA SOPPRESSIVA

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

Il trattamento ablativo con radioiodio (^{131}I) che è finalizzato alla distruzione del tessuto tiroideo normale residuo dopo intervento di tiroidectomia totale o "quasi totale"

Gli scopi del trattamento sono:

1) Distruggere eventuali focolai neoplastici presenti nel tessuto tiroideo residuo riducendo la possibilità di recidive e la mortalità tumore specifica
2) Eseguire una scintigrafia "total body" (STB) con ^{131}I post-dose ad elevata sensibilità diagnostica
3) Facilitare il successivo follow-up aumentando l'accuratezza diagnostica del dosaggio della tireoglobulina e della STB con ^{131}I.

Il trattamento non migliora la prognosi di **pazienti a basso rischio**, affetti da carcinomi papillari monofocali, senza metastasi linfonodali o a distanza, di dimensioni pari od inferiori a 1 cm (pT1aNoMo). Vengono indirizzati al trattamento **pazienti a medio ed alto rischio** con stadiazione superiore al pT1aNoMo, i carcinomi follicolari, le varianti aggressive del carcinoma papillare e le neoplasie scarsamente differenziate in tutti gli stadi

In attesa del trattamento ablativo vengono somministrate dosi di tri-iodotironina (TiTre) al dosaggio di 0.7 µgr/kg/die in 3 dosi giornaliere separate da 8 ore.

M – *Follow up* post-radiometabolico – la terapia ormonale

Dopo aver verificato l'efficacia del trattamento radiometabolicoablativo viene iniziata la terapia ormonale con levo-tiroxina (LT4) che rappresenta assieme alla chirurgia ed alla terapia con radioiodio un cardine della terapia del carcinoma differenziato della tiroide finalizzata ad impedire o rallentare la crescita di eventuali foci di k tiroideo.

La dose giornaliera di LT4, la cui emivita plasmatica è di 6-8 giorni cosa che consente un'unica somministrazione giornaliera, deve essere assunta al mattino restando tra 30 e 60 minuti a digiuno per consentire la sua acidificazione e dunque l'assorbimento a livello del piccolo intestino.

La dose giornaliera di LT4 necessaria per sopprimere il TSH è variabile da soggetto a soggetto e dipende dal peso corporeo ed in minor grado dall'età. In linea generale viene proposta una dose una dose pari a 2,5 µgr/kg/die nel giovane, 1,5-2,5 µgr/kg/die nell'età adulta e 1,2-1,8 µgr/kg/die nell'anziano. Il TSH deve essere soppresso (0,1 µgr) mantenendo gli ormoni tiroidei liberi nella norma.

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

Obiettivi di soppressione del TSH in terapia sostitutiva con levotiroxina

pT1,N0,M0	0.5 mU/L
pT2,N0,M0	0.1-0.5 mU/L
pT3,N1.M0	0.05-0.1 mU/L
pT4 or M1	<0.05 mU/L

Follow-up a lungo termine del carcinoma differenziato della tiroide (DH Endocrinologia)

La maggior parte delle recidive del carcinoma differenziato possono intervenire nell'arco di 5 anni, ma non è escluso che esse possano verificarsi anche molti anni più tardi, in particolare in caso di K papillifero.

TSH/HTG/ABTG/ABTPO	:	ogni 6 mesi
RX torace, eco del collo, scintigrafia whole body	:	annualmente
Test al Thyrogen	:	verifica della guarigione se HTG <2 ng/ml e non varia durante il test

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

Protocollo di sorveglianza di pazienti a basso rischio affetti da carcinoma differenziato della tiroide

Non soffermarsi ad un valore di HTG non dosabile

Infatti :

Il 20% circa di pazienti senza segni di recidiva di K e con HTG sierica <1µgr/L durante soppressione (terapia con LT4) presentano un rialzo dell HTG a livelli >2 µgr/L ed il 36% di questi dimostra metastasi a distanza

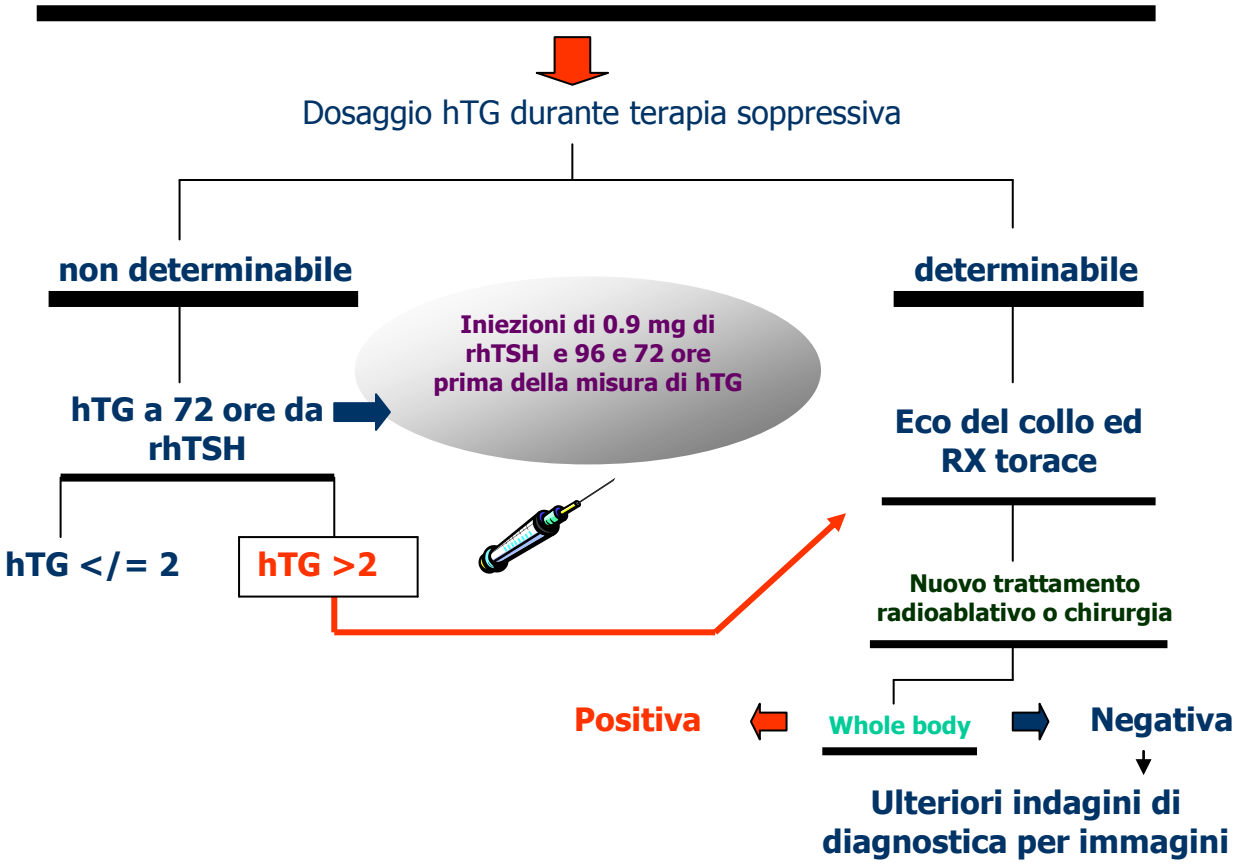
Test al Thyrogen (TSHr)

Test di stimolo della hTireoglobulina (HTG) con TSH recombinant (rhTSH – Thyrogen Genzyme) che utilizza come cut off i **2 µgr/L** è sufficientemente sensibile per essere utilizzato come principale test nel *follow-up* di pazienti a basso rischio affetti da carcinoma differenziato della tiroide.

Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

Paziente *low risk* senza patologia clinica a 6 mesi/un anno da intervento per k tiroide ed ablazione con ^{131}I



Prof. Costanzo Moretti

Specialista e Docente di Endocrinologia
Facoltà di Medicina Università di Tor Vergata
Unità Operativa di Endocrinologia e Diabetologia
Sezione di Endocrinologia della Riproduzione ed Andrologia Centro Integrato di Endocrino-chirurgia
Studio Medico, Via Paolo di Dono 9, 00143, tel. 065034926, fax 065030967
Clinica di Cura Quisisana, Via Gian Giacomo Porro 5, 00197, tel. 068077165, fax 068095475

• RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

1) Linee Guida Società Italiana di Endocrinologia. Carcinoma differenziato della tiroide linee guida SIE-AIMN-AIFM www.societaitalianadiendocrinologia.it
2) Cooper DS et al. Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Thyroid 2006, 16 (2) 1-33
3) Moretti C. *One day check* in Endocrinologia www.endocrinologiamoretti.it
4) Gereben B et al. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. Endocrine Review 2008, 29 (7) 898-938
5) Grebe SKG Diagnosis and management of thyroid carcinoma: a focus on serum thyroglobulin www.mwdscape.com
6) Liu J et al. Follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Cancer 2006, 107 (6) 1255-1264
7) National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology. Thyroid Carcinoma 2009, (1) www.nccn.org