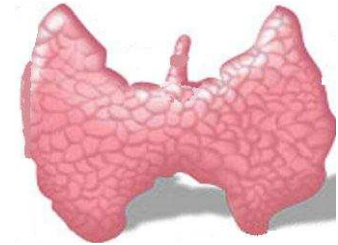




Ferrara, 06 aprile 2013



**APPROCCIO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO
AL CARCINOMA DIFFERENZIATO
DELLA TIROIDE**

**Indicazioni terapeutiche per il
carcinoma differenziato della tiroide**

Roberta Rossi

Sezione di Endocrinologia
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara
Dipartimento di Scienze Biomediche e Terapie Avanzate
Università degli Studi di Ferrara
Direttore: Prof. Ettore degli Uberti



CARCINOMI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE (Papillare e Follicolare)

- 90% di tutti i tumori maligni della tiroide
- 1% dei tumori maligni umani

⇒ Prognosi favorevole

⇒ Tasso di sopravvivenza a 20 anni > 90 %

⇒ 80 % dei pazienti sono resi liberi da malattia dopo il trattamento iniziale

⇒ 5-20 % dei pazienti ha recidive locali o a distanza



CARCINOMA PAPILLARE DELLA TIROIDE (PTC)

- ⇒ 85 % dei DTC
- ⇒ Lenta evoluzione
- ⇒ Buona prognosi
- ⇒ Può presentarsi con metastasi linfonodali locoregionali
(Anche con tumore primitivo intratiroideo e di piccole dimensioni)
- ⇒ Varianti più aggressive (a cellule alte, a cellule colonnari, sclerosante diffusa) → prognosi peggiore



CARCINOMA FOLLICOLARE DELLA TIROIDE (FTC)

- ➡ 10% dei DTC
- ➡ **Forma minimamente invasiva** (penetrazione microscopica della capsula tumorale senza invasione vascolare) → **buona prognosi**
- ➡ **Forma altamente invasiva** (estesa invasione vascolare, Invasione dei tessuti extratiroidi) → **prognosi peggiore**
- ➡ Forme aggressive scarsamente differenziate (insulari, Trabecolari)
- ➡ Può presentarsi con metastasi ossee.
Le metastasi linfonodali sono meno frequenti rispetto al PTC



INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER IL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

- ❑ Terapia chirurgica
- ❑ Terapia radiometabolica (^{131}I) dell'eventuale residuo tiroideo e delle metastasi
- ❑ Terapia soppressiva con L-tiroxina.

L'impostazione di un adeguato trattamento iniziale contribuisce in maniera determinante a prevenire la comparsa di recidive e/o metastasi



APPROCCIO MULTIDISCIPLINARE AL TRATTAMENTO DEI
CARCINOMI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE

*Endocrinologo, Patologo, Chirurgo,
Medico Nucleare, Radiologo,
Radioterapista*

Chirurgia iniziale

Follow up

Terapia adiuvante
con ^{131}I



INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER IL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

Cooper DS, Thyroid 19:1167, 2009

Le linee guida dell'ATA del 2009 hanno apportato notevoli cambiamenti nell'approccio al trattamento e follow up dei DTC e costituiscono il principale riferimento per la gestione di questa patologia.

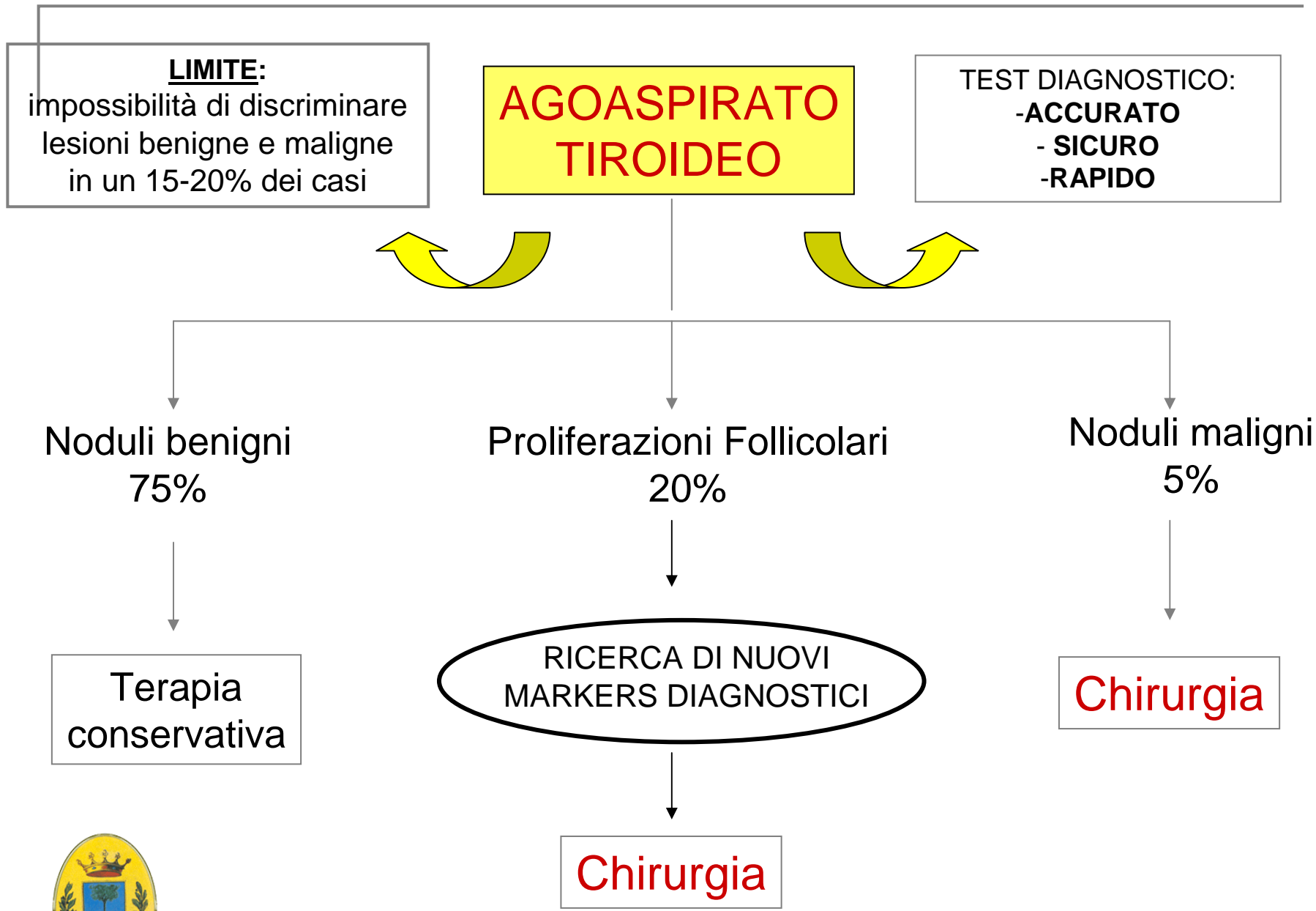
A tutt'oggi esistono molte **controversie** riguardo l'approccio chirurgico ottimale, l'indicazione o meno alla dissezione linfonodale o la necessità del trattamento con radioiodio



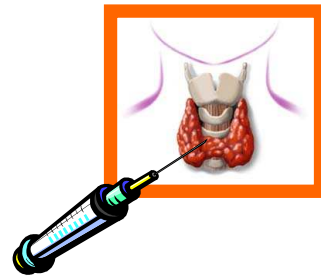
INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER IL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

- ❑ **Terapia chirurgica**
- ❑ Terapia radiometabolica (^{131}I) dell'eventuale residuo tiroideo e delle metastasi
- ❑ Terapia soppressiva con L-tiroxina.





AGOASPIRATO TIROIDEO CON AGO SOTTILE (FNA)



Se eseguito in **mani esperte** e sotto **guida ecografica**
è il metodo più accurato
per distinguere i noduli tiroidei benigni da quelli maligni



**Seleziona i pazienti da sottoporre
ad intervento chirurgico**



**Indicazione chirurgica nei casi con citologia maligna
(carcinoma papillare) o sospetto di malignità**

***Tiroidectomia
totale o quasi totale***



***Dissezione Linfonodale
del compartimento centrale e/o
laterale del collo***



SCOPI DEL TRATTAMENTO CHIRURGICO DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

1. Rimuovere il tumore primitivo, il tessuto patologico esteso oltre la capsula tiroidea e i linfonodi loco-regionali coinvolti
2. Permettere una accurata stadiazione postoperatoria
3. Facilitare il trattamento ablativo postoperatorio con ^{131}I o il trattamento delle metastasi
4. Prevenire il rischio di recidive e metastasi
5. Permettere una accurata sorveglianza a lungo termine di eventuali recidive



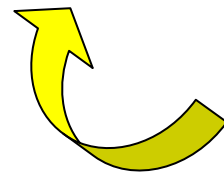
ARGOMENTI A FAVORE DELLA TIROIDECTOMIA TOTALE O QUASI TOTALE

1. Focolai di PTC riscontrati in entrambi i lobi tiroidei nel 36-85% dei pazienti (*metastasi intratiroidiche o lesioni multifocali indipendenti*)
2. 5-10% delle recidive di DTC originano nel lobo controlaterale
3. L'*ablazione con radioiodio* dei residui tiroidei e il trattamento delle metastasi sono facilitati dalla resezione di tutto il tessuto tiroideo
4. La specificità del dosaggio della *Tireoglobulina* come marcatore tumorale è facilitata dalla rimozione di tutto il tessuto tiroideo normale
5. La tiroidectomia totale riduce il rischio di recidiva e di morte nei pazienti con tumore primitivo ≥ 1 cm



LA TIROIDECTOMIA TOTALE è RACCOMANDATA SE:

- Tumore primitivo > 1 cm
- Estensione extratiroidea del tumore
- Presenza di metastasi
- Pregressa esposizione a radiazioni ionizzanti nella regione del collo



RECOMMENDATION 26

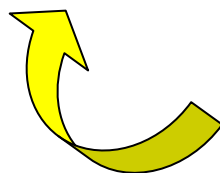
For patients with thyroid cancer >1 cm, the initial surgical procedure should be a near-total or total thyroidectomy unless there are contraindications to this surgery. Thyroid lobectomy alone may be sufficient treatment for small (<1 cm), low-risk, unifocal, intrathyroidal papillary carcinomas in the absence of prior head and neck irradiation or radiologically or clinically involved cervical nodal metastases. Recommendation rating: A

Revised American Thyroid Association Management
Guidelines for Patients with Thyroid Nodules
and Differentiated Thyroid Cancer

**La LOBECTOMIA con ISTMECTOMIA può essere presa
in considerazione in:**

- Carcinomi papillari a basso rischio ≤ 1 cm
- Unifocali, intratiroidi
- Assenza di metastasi linfonodali
- Non esposizione a radiazioni ionizzanti nella regione del collo

***La sopravvivenza a 30 anni
per questi pazienti è del 100%***



RECOMMENDATION 26

For patients with thyroid cancer >1 cm, the initial surgical procedure should be a near-total or total thyroidectomy unless there are contraindications to this surgery. Thyroid lobectomy alone may be sufficient treatment for small (<1 cm), low-risk, unifocal, intrathyroidal papillary carcinomas in the absence of prior head and neck irradiation or radiologically or clinically involved cervical nodal metastases. Recommendation rating: A

Indicazione chirurgica nei casi con citologia indeterminata (neoplasia follicolare)

- rischio di malignità 15-25%
- Il rischio di malignità aumenta con:
 - tumori di grandi dimensioni (> 4 cm),
 - presenza di atipie cellulari
 - familiarità per carcinoma tiroideo
 - pregressa esposizione a radiazioni
 - Citologia sospetta per carcinoma papillare

Tiroidectomia totale
o quasi totale

In presenza di nodulo solitario indeterminato
(senza fattori di rischio)

Lobectomia



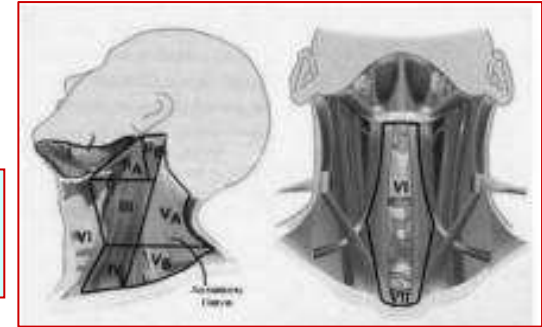
Considerare il follow-up solo nelle lesioni di piccole dimensioni prive di caratteri clinici ed ecografici di sospetto ripetendo l'agoaspirato dopo 8 mesi



Terapia Chirurgica

Dissezione Linfonodale

Profilattica



Dissezione profilattica del compartimento centrale in pazienti con PTC senza evidenza clinica o strumentale di interessamento linfonodale, specialmente con tumori avanzati (T3-T4).

La tiroidectomia totale o quasi totale **senza dissezione profilattica** del compartimento centrale è appropriata con piccoli PTC ed FTC (T1-T2) non invasivi, senza evidenza clinica di interessamento linfonodale,

■ RECOMMENDATION 27*

- (a) Therapeutic central-compartment (level VI) neck dissection for patients with clinically involved central or lateral neck lymph nodes should accompany total thyroidectomy to provide clearance of disease from the central neck. Recommendation rating: B
- (b) Prophylactic central-compartment neck dissection (ipsilateral or bilateral) may be performed in patients with papillary thyroid carcinoma with clinically uninvolved central neck lymph nodes, especially for advanced primary tumors (T3 or T4). Recommendation rating: C
- (c) Near-total or total thyroidectomy without prophylactic central neck dissection may be appropriate for small (T1 or T2), noninvasive, clinically node-negative PTCs and most follicular cancer. Recommendation rating: C

Fattori che influenzano l'indicazione alla dissezione linfonodale nel PTC

- Istotipo
- Stadio del tumore
- **Evidenza preoperatoria di coinvolgimento linfonodale**

Ecografia del collo

FNA linfonodale

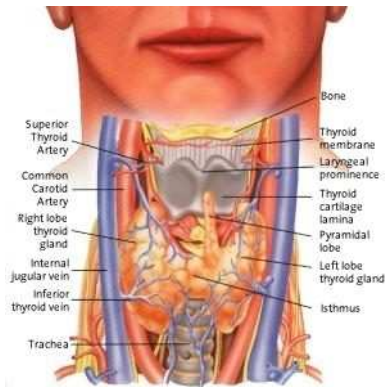
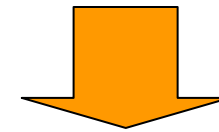
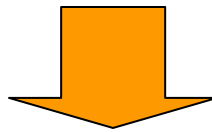
■ RECOMMENDATION 21

Preoperative neck US for the contralateral lobe and cervical (central and especially lateral neck compartments) lymph nodes is recommended for all patients undergoing thyroidectomy for malignant cytologic findings on biopsy. US-guided FNA of sonographically suspicious lymph nodes should be performed to confirm malignancy if this would change management. Recommendation rating: B



Ruolo dell'ecografia del collo preoperatoria

L'ecografia preoperatoria può porre il sospetto di metastasi linfonodali nel 20-40% dei casi modificando l'approccio chirurgico nel 20% dei pazienti



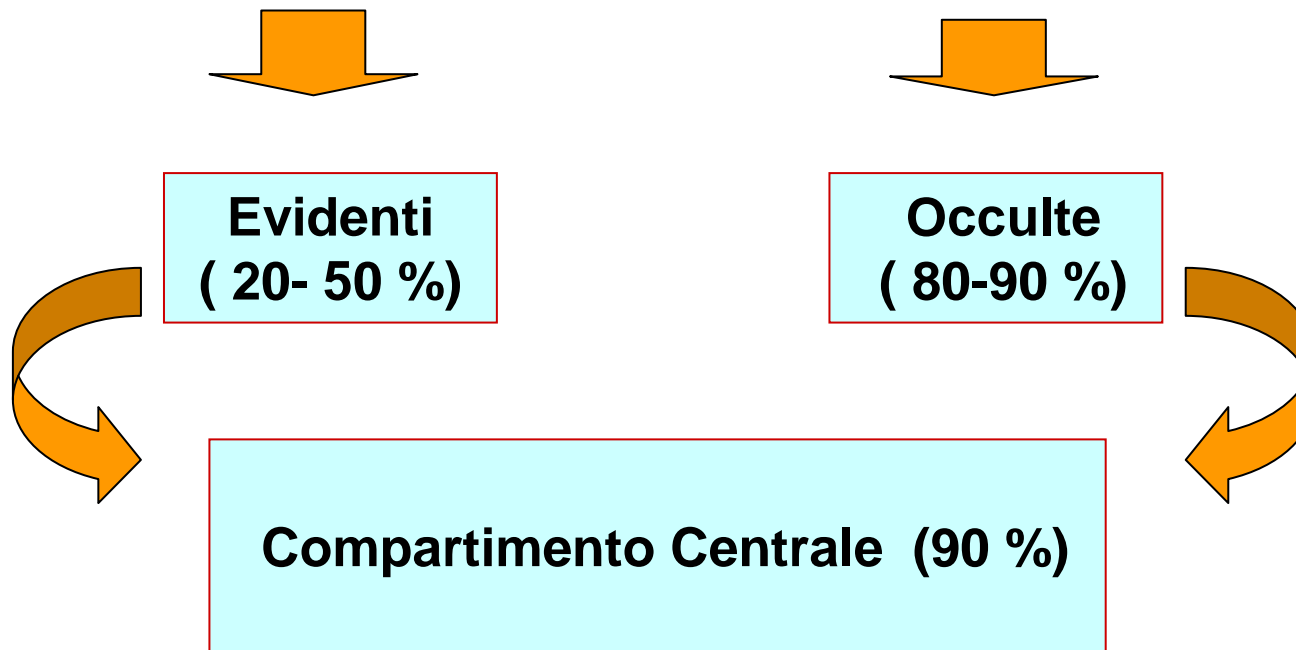
Con la tiroide *in situ* l'ecografia preoperatoria identifica solo metà dei linfonodi patologici reperiti all'intervento

Kouvarakj MA, Surgery 2003
Solorzano CC, Am Surg 2004
Stulak JM, Arch Surg 2006
Kim SS, Head & Neck 2011



CARCINOMA PAPILLARE DELLA TIROIDE (PTC)

Metastasi linfonodali locoregionali nei PTC
(Anche con tumore primitivo intratiroideo e di piccole dimensioni)



Watkinson JC, 2006 Thyroid 16:187

Mazzaferri EL, 2001 J Clin Endocrinol Metab 86:1447

Significato prognostico delle metastasi linfonodali nel PTC

- ◆ Lo stato linfonodale non è considerato un fattore prognostico rilevante nei pazienti a “basso rischio”, di età < 45 anni, con tumore ad estensione intratiroidea.
- ◆ Le metastasi linfonodali rappresentano invece un fattore prognostico significativo nei pazienti ad “alto rischio”, di età > 45 anni, con invasione capsulare, per i quali la dissezione linfonodale del collo può migliorare la prognosi

Podnos YD, Am Surg 71:371, 2005
Leboulleux S, J Clin Endocrinol Met 90:5723, 2005
Zaydfudim V, Surgery 144:1070, 2008



TRATTAMENTO DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

Una accurata **stadiazione linfonodale** è fondamentale per l'impostazione postoperatoria di **strategie terapeutiche personalizzate** e per stabilire la frequenza e l'intensità del **follow up**



Stadiazione TNM

American Joint Committee on Cancer

T	<ul style="list-style-type: none"> •T0 : tumore primario non evidente •T1 : tumore ≤ 2 cm limitato alla tiroide •T2 : tumore $> 2 - \leq 4$ cm limitato alla tiroide •T3 : tumore > 4 cm limitato alla tiroide o qualsiasi tumore con minima estensione extra-tiroidea •T4a : tumore di qualsiasi dimensione con estensione alla capsula e invasione di una di queste strutture : tessuti molli sottocutanei, laringe, trachea, esofago, nervo laringeo ricorrente •T4b : tumore invadente la fascia prevertebrale, i vasi mediastinici o l'arteria carotide
N	<ul style="list-style-type: none"> •N0 : assenza di metastasi linfonodali •N1a : metastasi ai linfonodi pretracheali e paratracheali •N1b : metastasi ai linfonodi cervicali unilaterali, bilaterali o controlaterali o ai linfonodi del mediastino superiore
M	<ul style="list-style-type: none"> •M0 : assenza di metastasi a distanza •M1 : metastasi a distanza

Età < 45 anni

Stadio 1 : qualsiasi T, qualsiasi N, M0

Stadio 2 : qualsiasi T, qualsiasi N, M1

Età > 45 anni

Stadio 1 : T1, N0, M0

Stadio 2 : T2, N0, M0

Stadio 3 : T3, N0, M0 oppure T1-T3, N1a, M0

Stadio 4a : T1-T3, N1b, M0 oppure T4, qualsiasi N, M0

Stadio 4b : T4b, qualsiasi N, M0

Stadio 4c : qualsiasi T, qualsiasi N, M1

Carcinomi differenziati della tiroide

Stratificazione del rischio di recidiva e di mortalità

PAZIENTI AD ALTO RISCHIO

- Invasione extratiroidea macroscopica
- Incompleta resezione del tumore
- Metastasi a distanza

PAZIENTI A RISCHIO INTERMEDIO

- Invasione microscopica extratiroidea
- Presenza di metastasi linfonodali
- Istotipo aggressivo ed angioinvasività

PAZIENTI A BASSO RISCHIO

- Istotipo non aggressivo
- Completa resezione del tumore
- Assenza di invasività loco regionale
e di angioinvasività
- Assenza di metastasi linfonodali e a distanza



INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER IL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

- Terapia chirurgica
- **Terapia radiometabolica (^{131}I)**
- Terapia soppressiva con L-tiroxina.



INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER IL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ^{131}I

Ablare i residui tiroidei normali

Migliorare specificità dosaggio tireoglobulina nel follow up

Ablare i residui tiroidei neoplastici

Ridurre il rischio di recidive

Aumentare la specificità della Scintigrafia on ^{131}I

Localizzazione metastasi



TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ^{131}I DOPO LA TIROIDECTOMIA TOTALE

TRATTAMENTO DEL TUMORE PRIMITIVO

- Distruzione di microfocolai di tessuto neoplastico residuo
- Distruzione di macroscopici residui neoplastici non suscettibili di terapia chirurgica

TRATTAMENTO DELLE METASTASI

- Maggiore sopravvivenza a lungo termine nei pazienti con metastasi polmonari iodio-captanti (nel 5% dei DTC) trattati con ^{131}I rispetto ai pazienti con metastasi non evidenziate dalla scintigrafia con ^{131}I
- Migliore risposta delle micrometastasi polmonari alla terapia con ^{131}I
- Le metastasi ossee viste alla scintigrafia concentrano meno il radioiodio: risoluzione completa nel 10% e parziale nel 35% dei pazienti
- Le metastasi captanti alla FDG PET sono generalmente refrattarie al ^{131}I -



INDICAZIONI ALLA TERAPIA ABLATIVA POSTOPERATORIA CON RADIOIODIO

MAJOR FACTORS IMPACTING DECISION MAKING IN RADIOIODINE REMNANT ABLATION

Factors	Description	Expected benefit			RAI ablation usually recommended	Strength of evidence
		Decreased risk of death	Decreased risk of recurrence	May facilitate initial staging and follow-up		
T1	1 cm or less, intrathyroidal or microscopic multifocal	No	No	Yes	No	E
	1-2 cm, intrathyroidal	No	Conflicting data ^a	Yes	Selective use ^a	I
T2	>2-4 cm, intrathyroidal	No	Conflicting data ^a	Yes	Selective use ^a	C
T3	>4 cm					
	<45 years old	No	Conflicting data ^a	Yes	Yes	B
	≥45 years old	Yes	Yes	Yes	Yes	B
	Any size, any age, minimal extrathyroidal extension	No	Inadequate data ^a	Yes	Selective use ^a	I
T4	Any size with gross extrathyroidal extension	Yes	Yes	Yes	Yes	B
Nx,N0	No metastatic nodes documented	No	No	Yes	No	I
N1	<45 years old	No	Conflicting data ^a	Yes	Selective use ^a	C
	>45 years old	Conflicting data	Conflicting data ^a	Yes	Selective use ^a	C
M1	Distant metastasis present	Yes	Yes	Yes	Yes	A

Cooper DS, Thyroid 19:1167, 2009



Raccomandazioni basate sulle caratteristiche clinico-patologiche dei singoli casi e non su sistemi di stadiazione rigidi.

TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ^{131}I DOPO LA TIROIDECTOMIA TOTALE

Ablazione
raccomandata

- T3 Estensione macroscopica extratiroidea
- Metastasi a distanza
- T3 > 4 cm
- istotipi aggressivi (cellule alte, colonnari, insulari, varianti solide, scarsamente differenziati)
- invasione vascolare intratiroidea
- carcinomi follicolari e a cellule di Hurtle

Uso selettivo
dell'ablazione

- Minima estensione extratiroidea
- T1 (1-2 cm) intratiroidei
- T2 (>2-4 cm) intratiroidei
- Metastasi linfonodali
- carcinomi follicolari minimamente invasivi



In presenza di fattori di rischio clinico-patologici che espongono ad un rischio intermedio-alto di recidiva o di morte

TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ^{131}I DOPO LA TIROIDECTOMIA TOTALE

Ablazione non raccomandata

- Tumore < 1cm
- unifocale
- intratiroideo
- Assenza di metastasi linfonodali o a distanza
- Assenza di altri fattori di rischio

- microPTC multifocale con diametro complessivo di tutti i foci < 1cm



TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ^{131}I DOPO LA TIROIDECTOMIA TOTALE

EFFICACIA

- ➔ Preparazione del paziente
- ➔ Caratteristiche specifiche del tumore
- ➔ Sito della malattia
- ➔ Dose



TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ^{131}I DOPO LA TIROIDECTOMIA TOTALE

Preparazione del paziente

I carcinomi differenziati della tiroide **captano attivamente lo iodio**

Le **metastasi** di carcinoma differenziato della tiroide hanno una **ridotta capacità iodio-captante**

Necessità di eseguire la terapia con radioiodio sotto intensa stimolazione del TSH ($>30 \mu\text{U/ml}$) per massimizzare la captazione dello iodio



TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ^{131}I DOPO LA TIROIDECTOMIA TOTALE

Preparazione del paziente

Per eseguire la terapia radiometabolica con ^{131}I sono necessari elevati livelli di TSH endogeno o esogeno

TSH esogeno



TSH endogeno



Sospendere la terapia con L-tiroxina per 4-6 settimane prima del test

Somministrazione di **TSH umano ricombinante (Rh-TSH)**



TSH umano ricombinante (rh-TSH)

- ➔ E' ottenuto con tecnica ricombinante; la sua sequenza aminoacidica è identica a quella del TSH ipofisario umano
- ➔ Il legame tra rh-TSH e i recettori del TSH su cellule tiroidee normali o neoplastiche stimola la captazione e l'organificazione dello iodio, la sintesi e la secrezione di Tireoglobulina

Nei pazienti a **basso rischio** la somministrazione di **rh-TSH** permette di eseguire la **terapia con radioiodio (100-50 mCi)** con ottima efficacia evitando di esporre i pazienti ai sintomi dell'ipotiroidismo e ad uno stimolo prolungato delle eventuali cellule tumorali al TSH



TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ^{131}I DOPO LA TIROIDECTOMIA TOTALE

DOSE di ^{131}I

30-100 mCi



Ablazione del residuo nei pazienti a basso rischio

30-50 mCi



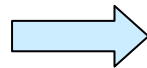
Pazienti a basso rischio, < 45 aa,
Tumore <2 cm, intratiroideo

150 mCi



- malattia residua in loggia tiroidea o in linfonodi loco-regionali
- istotipi aggressivi

150-200 mCi



In presenza di metastasi polmonari e ossee

Utilizzare l'attività minima efficace per ottenere l'ablazione

La **scintigrafia post-dose** eseguita entro 2-8 giorni dal trattamento dà la conferma dell'avvenuta captazione del ^{131}I nel tumore residuo e nelle metastasi

TERAPIA RADIOMETABOLICA CON ^{131}I DOPO LA TIROIDECTOMIA TOTALE

La sospensione dell'ormone tiroideo e la stimolazione con rhTSH sono risultate parimenti efficaci per la preparazione del paziente a basso rischio alla terapia ablativa con **100 e 50 mCi** di ^{131}I .

Pacini F et al. 2006 J Clin Endocr Metab, 91:926

Chianelli M et al. 2009 Eur J Endocrinol, 60:341

La sospensione dell'ormone tiroideo e la stimolazione con rhTSH sono risultate parimenti efficaci per la preparazione del paziente a basso rischio alla terapia ablativa con **100 e 30 mCi** di ^{131}I .

Schlumberger M et al, 2012 N Eng J Med, 366:1663



INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER IL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

- Terapia chirurgica
- Terapia radiometabolica (^{131}I) dell'eventuale residuo tiroideo e delle metastasi
- **Terapia soppressiva con L-tiroxina**



Terapia soppressiva con L-tiroxina (L-T4)

I DTC esprimono il recettore del TSH sulla membrana cellulare e rispondono alla stimolazione del TSH aumentando l'espressione della tireoglobulina e la velocità di crescita cellulare

La soppressione del TSH utilizzando dosi sopra-fisiologiche di L-T4 viene utilizzata nei pazienti con DTC per ridurre il rischio di recidiva

Livelli di TSH < 0.1 mU/L riducono le recidive nei pazienti ad alto rischio ma non c'è evidenza di benefici nei pazienti a basso rischio

RACCOMANDAZIONI

- TSH < 0.1 mU/L nei pazienti ad alto rischio e rischio intermedio
- TSH 0.1-0.5 mU/L nei pazienti a basso rischio e nei pazienti non trattati con ¹³¹I



Terapia soppressiva con L-tiroxina (L-T4)

POSSIBILI EFFETTI COLLATERALI

- Tireotossicosi subclinica
- Esacerbazione di angina in pazienti con cardiopatia ischemica
- Fibrillazione atriale nei pazienti anziani
- Rischio di osteoporosi in donne in post-menopausa



RIDURRE LE DOSI DI L-TIROXINA



INDICAZIONI TERAPEUTICHE PER IL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

CONCLUSIONI

La **terapia chirurgica**, pianificata sulla base di dati clinici e strumentali, è l'approccio terapeutico primario dei carcinomi differenziati della tiroide (papillare e follicolare).

La definizione post-operatoria di caratteristiche clinico-patologiche individuali è fondamentale per l'impostazione di **successive strategie terapeutiche personalizzate** finalizzate ad ottimizzare il controllo della malattia e la qualità di vita del paziente.

Grazie per l'attenzione

