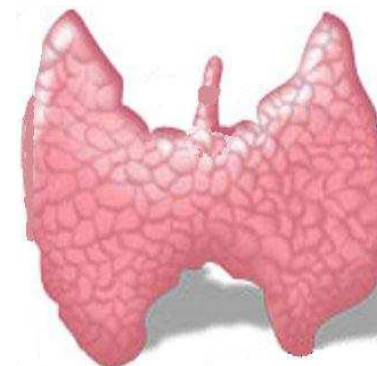




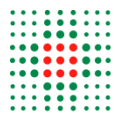
Società Medico Chirurgica  
Ferrara 26 maggio 2018



# IL FOLLOW UP CLINICO DEL PAZIENTE CON CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

Roberta Rossi

Sezione di Endocrinologia  
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara  
Dipartimento di Scienze Mediche  
Università degli Studi di Ferrara  
Direttore: Prof. Maria Chiara Zatelli






SERVIZIO SANITARIO REGIONALE  
EMILIA-ROMAGNA  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara



Università  
degli Studi  
di Ferrara

## CARCINOMI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE (DTC) (Papillare e Follicolare)

-  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

# CARCINOMI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE (DTC) (Papillare e Follicolare)

La prognosi favorevole dei cacinomi differenziati della tiroide è correlata alle **proprietà biologiche del tumore** e all' **efficacia del trattamento iniziale**

- **Terapia chirurgica**

  - Tiroidectomia totale

  - Lobectomia

  - Linfoadenectomia

- **Terapia radiometabolica con  $^{131}\text{I}$**

  - Uso selettivo

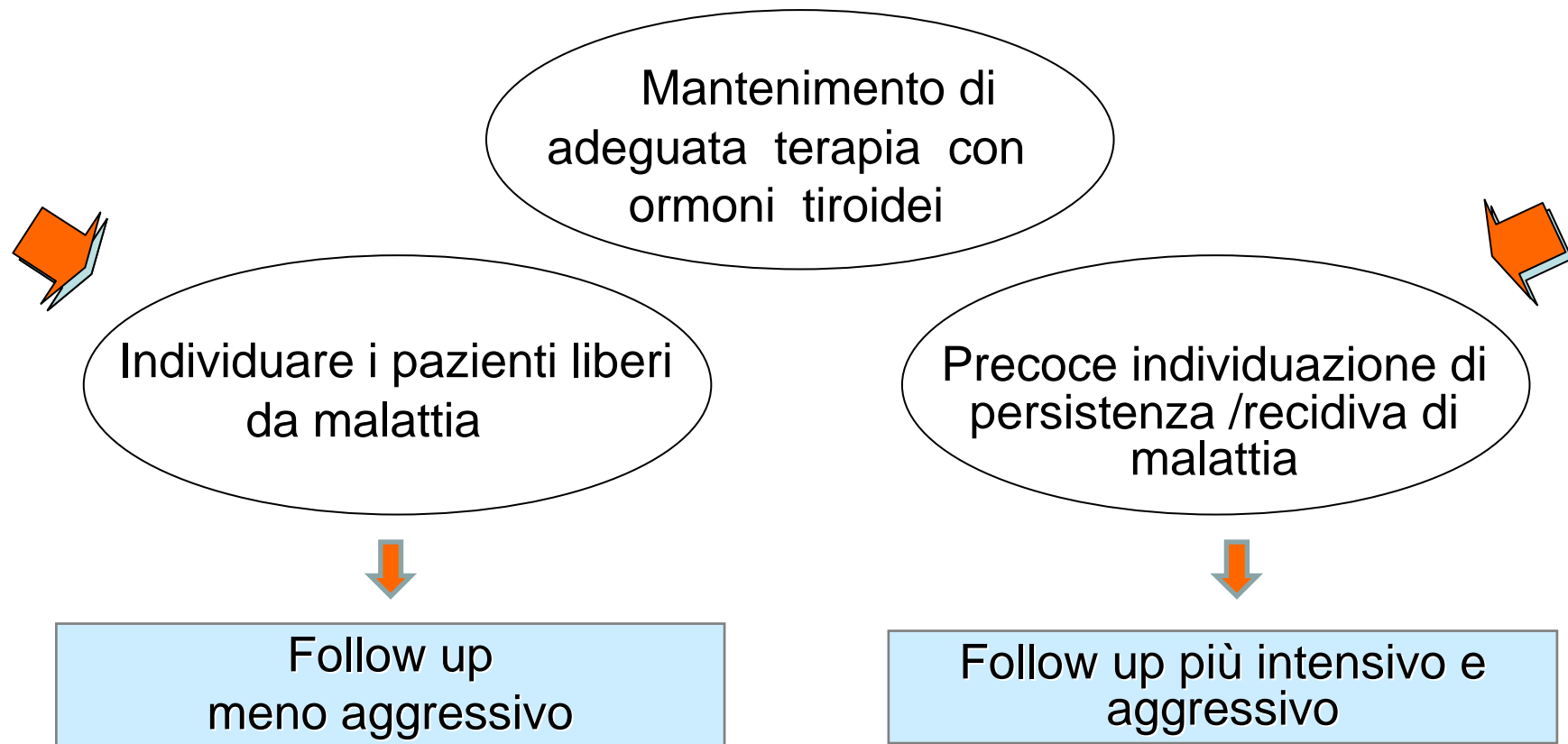
  - Utilizzo di basse dosi

# CARCINOMI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE (DTC) (Papillare e Follicolare)

## Obiettivi della terapia iniziale (LG ATA 2016)

- Ridurre le complicanze correlate al trattamento ed evitare terapie non necessarie
- Migliorare la sopravvivenza
- Ridurre il rischio di persistenza/ recidiva
- Permettere una accurata **stadiazione** e **stratificazione del rischio di recidiva**

# Scopi del follow up post-chirurgico



*La maggior parte delle recidive locali o a distanza si manifesta entro 5 anni dalla diagnosi ma possono svilupparsi anche dopo 20 aa dal trattamento iniziale*

# CARCINOMI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE (DTC)

## Follow up

Come va definita la **frequenza e l'intensità del follow up** dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide sottoposti a tiroidectomia totale e a terapia ablativa con radioiodio?

# CARCINOMI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE (DTC)

## Follow up

Fattori che influenzano le strategie e i tempi del follow-up:

- ➔ **Classe di rischio del paziente** (rischio di mortalità, rischio di recidiva)
- ➔ **Risposta al trattamento iniziale**

Durante il follow up vi è la continua integrazione della stratificazione iniziale del rischio (alla diagnosi) con dati clinici, radiologici e di laboratorio divenuti disponibili nel tempo.

## AJCC/UICC TNM staging System (8° edizione)

<i>T Category</i>	<i>T Criteria</i>
TX	Primary tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor ≤ 2 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1a	Tumor ≤ 1 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T1b	Tumor > 1 cm but ≤ 2 cm in greatest dimension, limited to the thyroid
T2	Tumor > 2 cm but ≤ 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid
T3*	Tumor > 4cm limited to the thyroid, or gross extrathyroidal extension invading only strap muscles
T3a*	Tumor > 4 cm limited to the thyroid
T3b*	Gross extrathyroidal extension invading only strap muscles (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid, or omohyoid muscles) from a tumor of any size
T4	Includes gross extrathyroidal extension into major neck structures
T4a	Gross extrathyroidal extension invading subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve from a tumor of any size
T4b	Gross extrathyroidal extension invading prevertebral fascia or encasing carotid artery or mediastinal vessels from a tumor of any size
<i>Note: All categories may be subdivided: (s) solitary tumor and (m) multifocal tumor (the largest tumor determines the classification).</i>	

### Definition of Regional Lymph Node (N)

<i>N Category</i>	<i>N Criteria</i>
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No evidence of regional lymph nodes metastasis
N0a*	One or more cytological or histologically confirmed benign lymph node
N0b*	No radiologic or clinical evidence of locoregional lymph node metastasis
N1*	Metastasis to regional nodes
N1a*	Metastasis to level VI or VII (pretracheal, paratracheal, or prelaryngeal/Delphian or upper mediastinal) lymph nodes. This can be unilateral or bilateral disease.
N1b*	Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral lateral neck lymph nodes (Levels I, II, III, IV, or V) or retropharyngeal lymph nodes

### Definition of Distant Metastasis (M)

<i>M Category</i>	<i>M Criteria</i>
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

Sistema di stratificazione del **rischio di mortalità** basato su fattori clinico-patologici disponibili alla diagnosi e dopo la terapia chirurgica iniziale, che non cambiano nel tempo.

**Non predice il rischio di recidiva di malattia**

## Classi di rischio ATA (linee guida 2016)

### Sistema di stratificazione del rischio di recidiva o di persistenza di malattia

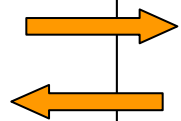
ATA low risk	<p>Papillary thyroid cancer (with all of the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No local or distant metastases;</li> <li>• All macroscopic tumor has been resected</li> <li>• No tumor invasion of loco-regional tissues or structures</li> <li>• The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)</li> <li>• If <math>^{131}\text{I}</math> is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan</li> <li>• No vascular invasion</li> <li>• Clinical N0 or <math>\leq 5</math> pathologic N1 micrometastases (<math>&lt; 0.2</math> cm in largest dimension)<sup>a</sup></li> </ul> <p>Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer<sup>a</sup>          Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (<math>&lt; 4</math> foci) vascular invasion<sup>a</sup>          Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i><sup>V600E</sup> mutated (if known)<sup>a</sup></p>
ATA intermediate risk	<p>Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues          RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan          Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)          Papillary thyroid cancer with vascular invasion          Clinical N1 or <math>&gt; 5</math> pathologic N1 with all involved lymph nodes <math>&lt; 3</math> cm in largest dimension<sup>a</sup>          Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i><sup>V600E</sup> mutated (if known)<sup>a</sup></p>
ATA high risk	<p>Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE)          Incomplete tumor resection          Distant metastases          Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases          Pathologic N1 with any metastatic lymph node <math>\geq 3</math> cm in largest dimension<sup>a</sup>          Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (<math>&gt; 4</math> foci of vascular invasion)<sup>a</sup></p>

#### Parametri correlati al tumore

- TNM
- varianti istologiche

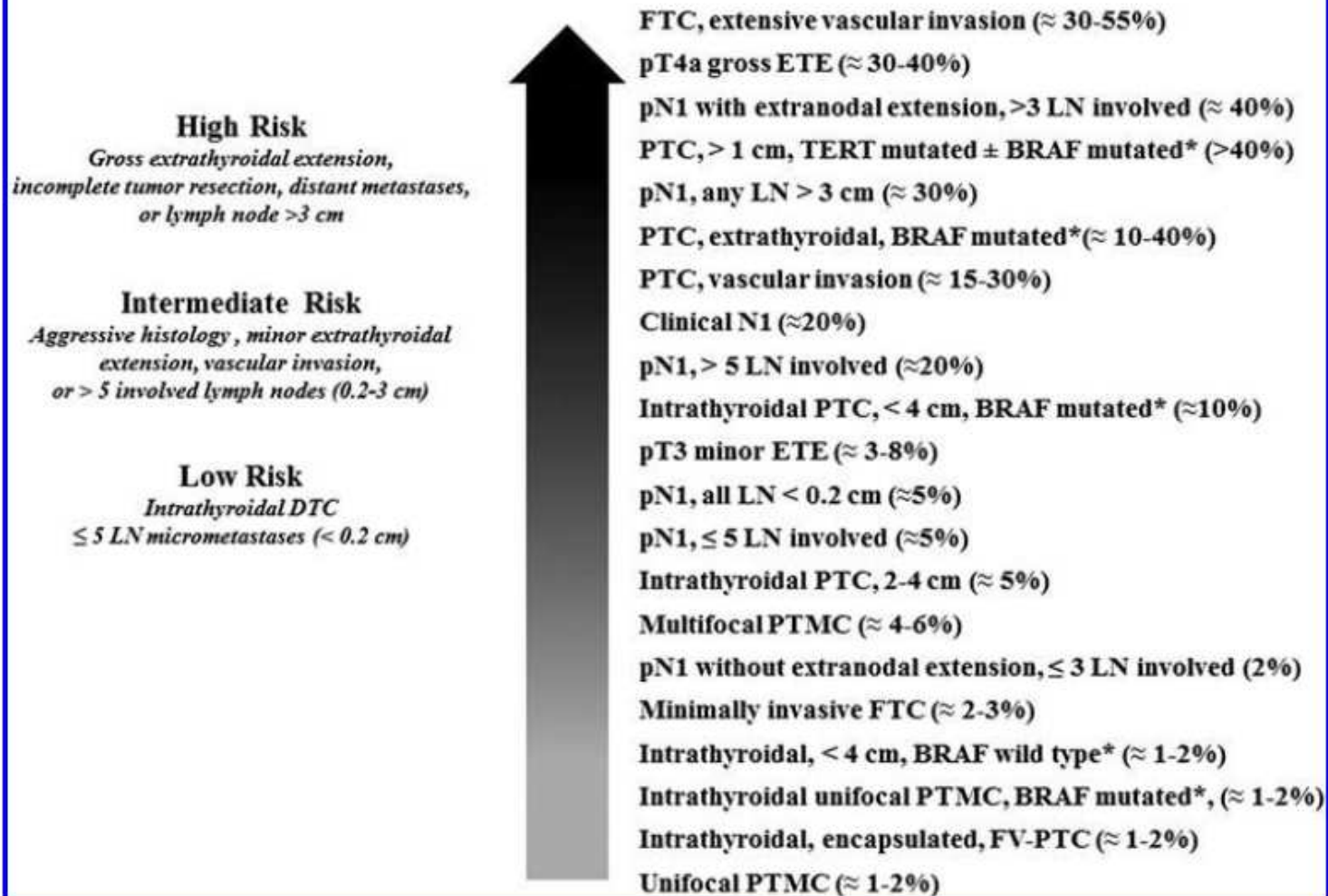
#### Parametri clinici

- Tireoglobulina
- Captazione del radioiodio
- Captazione alla  $^{18}\text{F}$ FDG-PET



## Risk of Structural Disease Recurrence

(In patients without structurally identifiable disease after initial therapy)



## Follow up iniziale

Valutare la risposta al trattamento **dopo 6-12 mesi** nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e terapia radiometabolica con  $^{131}\text{I}$

- Dosaggio della **Tireoglobulina (Tg)** con metodo ultrasensibile in corso di terapia con L-T4 o dopo stimolo con Rh-TSH

- Dosaggio degli **anticorpi anti-Tireoglobulina (ATG)**

- **Ecografia** del collo

- **Scintigrafia** total body con  $^{131}\text{I}$  (WBS) in casi selezionati

Accertare se il paziente è libero da malattia

Criteri per definire “*libero da malattia*” un paziente con DTC sottoposto a tiroidectomia totale e a terapia ablativa con <sup>131</sup>I

- Nessuna evidenza clinica di tumore
- Assenza di captazione al di fuori della loggia tiroidea alla scintigrafia dopo dose terapeutica di <sup>131</sup>I
- In caso di captazione al di fuori della loggia tiroidea, nessuna evidenza di tumore con altre indagini diagnostiche o alla ecografia del collo
- Bassi livelli di Tireoglobulina (< 0.2 ng/ml) durante la terapia con L-tiroxina o dopo stimolazione con Rh-TSH, in assenza di (ATG).

# Follow-up: Dosaggio della Tireoglobulina

## Tireoglobulina



marcatore più specifico e sensibile  
nel monitoraggio dei pazienti  
con carcinoma differenziato della tiroide



In assenza di ATG circolanti

# Follow up: Dosaggio della Tireoglobulina

Il dosaggio della Tg in corso di terapia con L-T4 può non essere sufficientemente sensibile nell'evidenziare la persistenza della malattia tumorale.

Per ottenere una sensibilità ottimale dei livelli della Tg 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)**

# *Follow-up*

## *TSH ricombinante (rhTSH)*

 E' ottenuto con tecnica ricombinante; la sua sequenza aminoacidica è identica a quella del TSH ipofisario umano

 Il legame tra rhTSH 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 Tg.

La somministrazione di rhTSH permette di eseguire il dosaggio della **Tireoglobulina** con ottima sensibilità evitando i sintomi dell'ipotiroidismo

# ***Follow-up***

## ***Scintigrafia total body con $^{131}\text{I}$ (WBS)***

**I DTC captano  
attivamente lo iodio**

**Le metastasi di DTC  
hanno una **ridotta capacità  
iodio-captante****

**Necessità di eseguire l'esame scintigrafico sotto intensa stimolazione del TSH (> 25-30  $\mu\text{U}/\text{ml}$ ) per massimizzare la captazione dello iodio**

Per evitare di esporre i pazienti ai sintomi dell'ipotiroidismo e ad uno stimolo prolungato delle eventuali cellule tumorali al TSH, le strategie attuali prevedono la somministrazione di *TSH umano ricombinante (rhTSH)* in preparazione alla WBS, senza sospendere la terapia con L-T4

L'utilizzo del *TSH umano ricombinante (rhTSH)* è stato approvato anche per la preparazione alla terapia ablativa con  $^{131}\text{I}$ .

# ***Follow-up***

Dosaggio della tireoglobulina dopo rhTSH



**maggiore sensibilità diagnostica rispetto al WBS**  
per  
l'identificazione di tessuto tiroideo residuo o metastatico

*Pacini F, J Clin Endocrinol Metab 2003  
Schlumberger M, Eur J Endocrinol 2004  
Torlontano M et al, J Clin Endocrinol Metab 2006  
Castagna MG et al, J Endocrinol Invest 2011*

# ***Follow-up***

Dosaggio della tireoglobulina dopo rhTSH

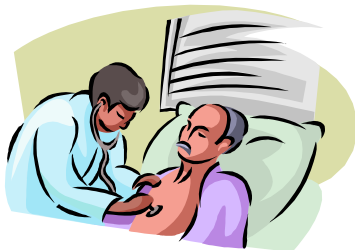
+

Ecografia del collo

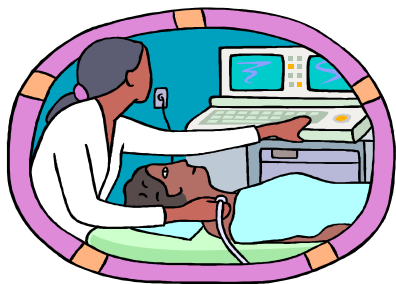


**Accuratezza diagnostica quasi del 100%**  
per  
l'identificazione di recidive o metastasi nel collo

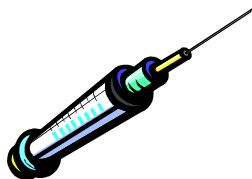
# Follow-up: Ecografia del collo



Sempre abbinata all'esame clinico e alla palpazione del collo



Rileva recidive loco-regionali e metastasi linfonodali laterocervicali anche di piccole dimensioni



Esame citologico eco-guidato su linfonodi sospetti + dosaggio Tg nel liquido di lavaggio

## Follow up a 6-12 mesi

### Risposta al trattamento Iniziale

RISPOSTA ECCELLENTE	Non evidenza clinica, biochimica e strumentale di malattia
RISPOSTA INDETERMINATA	Persistenza di valori dosabili di Tg TSH-stimolata e/o positività degli ATG e/o alterazioni morfologiche aspecifiche
RISPOSTA BIOCHIMICA INCOMPLETA	Persistenza di valori dosabili di Tg in terapia con L-T4 e TSH-stimolata. Progressivo incremento degli ATG in assenza di alterazioni strutturali
RISPOSTA STRUTTURALE INCOMPLETA	Malattia metastatica documentata

## Gestione del follow up del DTC Basato sulla risposta al trattamento

Risposta alla terapia	Criteri di risposta	Outcome a lungo termine	Gestione del follow up
<b>Risposta eccellente</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LT4-Tg &lt;0.2 ng/ml</li> <li>• RhTSH-Tg &lt;1 ng/ml</li> <li>• AbTg negativi</li> <li>• indagini strumentali negative</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rischio di recidiva: 1-4%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlli: 12-18 mesi</li> <li>• TSH target 0.5-2 uIU/ml</li> </ul>
<b>Risposta indeterminata</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LT4-Tg &lt;1 ng/ml e/o</li> <li>• RhTSH-Tg 1-10 ng/ml e/o</li> <li>• AbTg positivi e/o</li> <li>• indagini strumentali: Alterazioni aspecifiche</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eccellente risposta: 80%</li> <li>• Persistenza biochimica: 20%</li> <li>• Malattia metastatica: 0%</li> <li>• Mortalità: 0%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlli: 12 mesi</li> <li>• TSH target 0.5-1 uIU/ml</li> <li>• Rivalutazione strumentale (eco collo): 12-24 mesi</li> </ul>

*Haugen BR et al, (2016) Thyroid 26:1-133*

*Pacini F et al. (2018) J Endocrinol Invest (pub. Online)*

## Gestione del follow up del DTC Basato sulla risposta al trattamento


Risposta alla terapia	Criteri di risposta	Outcome a lungo termine	Gestione del follow up
<b>Risposta biochimica incompleta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• LT4-Tg &gt;1 ng/ml</li> <li>• e/o</li> <li>• RhTSH-Tg &gt;10 ng/ml</li> <li>• e/o</li> <li>• AbTg in aumento</li> <li>• indagini strumentali: negative</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eccellente risposta: 56-68 %</li> <li>• Persistenza biochimica: 10- 27%</li> <li>• Malattia metastatica: 8-17%</li> <li>• Mortalità: 0%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Controlli: 6-12 mesi</li> <li>• TSH target 0.1-0.4 uIU/ml</li> <li>• Rivalutazione strumentale basata sul trend della Tg</li> </ul>
<b>Risposta strutturale incompleta</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Malattia metastatica documentata</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eccellente risposta: 4%</li> <li>• Persistenza di malattia: 45%</li> <li>• Mortalità: 12%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH target &lt; 0.1 uIU/ml</li> <li>• Trattamenti terapeutici personalizzati</li> </ul>

*Haugen BR et al, (2016) Thyroid 26:1-133*  
*Pacini F et al. (2018) J Endocrinol Invest*

## Definizione della **classe di rischio** e **TSH target** nel follow up a breve termine del paziente con DTC

	Basso rischio	Rischio intermedio	Alto Rischio
<b>Classi di rischio ATA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumore intratiroideo</li> <li>• Non metastasi loco-regionali o a distanza</li> <li>• &lt;5 linfonodi all'istologia(&lt;0.2 cm)</li> <li>• Tumore intratiroideo &lt;1 cm BRAF+</li> <li>• Se terapia con <sup>131</sup>I assenza di captazione patologica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Minima estensione intratiroidea</li> <li>• Varanti istologiche aggressive, invasione vascolare</li> <li>• Metastasi linfonodali clinicamente evidenti o &gt;5 linfonodi all'istologia (&lt;3 cm)</li> <li>• PTC intratiroideo (1-4 cm) BRAF+</li> <li>• Micro PTC multifocale BRAF+</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metastasi a distanza</li> <li>• Metastasi linfonodali &gt;3cm</li> <li>• Tg elevata al momento dell'ablazione con <sup>131</sup>I</li> </ul>
<b>TSH target nel follow up a breve termine (3-6-12 mesi)</b>	± ablazione con <sup>131</sup> I: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tg indosabile e TSH 0.5-2 uIU/ml</li> <li>• bassi valori di Tg e TSH 0.1-0.5 uIU/ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH 0.1-0.5 uIU/ml</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TSH &lt;0.1uIU/ml</li> </ul>

# TSH target nella terapia a lungo termine con ormone tiroideo

Increasing Risk of TSH Suppression	Excellent	Indeterminate	Biochemical Incomplete **	Structural Incomplete
No Known Risk				
Menopause				
Tachycardia				
Osteopenia				
Age > 60				
Osteoporosis				
Atrial Fibrillation				

\* 0.5 mU/L represents the lower limit of the reference range for the TSH assay which can be 0.3–0.5 mU/L depending on the specific assay  
 \*\* TSH target for patients with a biochemical incomplete response can be quite different based on original ATA risk, Tg level, Tg trend over time and risk of TSH suppression

[White box] No suppression. TSH target 0.5\*–2.0 mU/L  
 [Light gray box] Mild suppression. TSH target 0.1–0.5\* mU/L  
 [Dark gray box] Moderate or Complete suppression. TSH target <0.1 mU/L

## FOLLOW UP A LUNGO TERMINE

La gestione a lungo termine del paziente con DTC va modulata sulla risposta al trattamento iniziale e, successivamente, sui dati clinici disponibili ad ogni controllo, ridefinendo in maniera dinamica lo stato di malattia del paziente ad ogni controllo

*Tuttle RM, Thyroid 2010*

*Castagna MG, Eur J Endocrinol 2011*

## Gestione del follow up nei pazienti con DTC a rischio basso e intermedio non trattati con 131I

- Dosaggio a **9-12 mesi** della **Tireoglobulina (Tg)** con metodo **ultrasensibile** in corso di terapia con L-T4
- Dosaggio degli **anticorpi anti-Tireoglobulina (ATG)**
- **Ecografia** del collo

Non necessario il test di stimolazione della Tg con Rh-TSH nei pazienti con Tg <0.3-0.4 ng/ml in terapia con L-T4.

La Tg TSH-stimolata aumenta con valori > 1 ng/ml nel 50% dei pazienti senza residui tumorali e in proporzione all'entità del tessuto residuo normale.

Nei pz a basso rischio livelli di Tg diventano indosabili entro 5-7 anni con valori <0.1 ng/ml nell'85% dei casi

Se Tg rimane elevata o aumenta progressivamente : considerare terapia con 131I

Non c'è alcuna evidenza che il trattamento ablativo ritardato possa influire negativamente sull'esito

## Gestione del follow up nei pazienti con DTC trattati con lobo-istmectomia

- **Ecografia** del collo dopo 3-6 mesi:  
è l'esame fondamentale per rilevare **recidive** che nella maggior parte dei casi si manifestano nel **lobo controlaterale** o nei **linfonodi laterocervicali**

- Non esiste un cut-off per i livelli di **Tireoglobulina (Tg)** per distinguere il tessuto tiroideo normale dalla persistenza di malattia.

- Tg non stimolata <30 ng/ml
- ATG indosabili
- imaging negativo



eccellente risposta al  
trattamento iniziale

- livelli di **Tg** progressivamente **crescenti** sono suggestivi di recidiva o persistenza di malattia strutturale.

- La presenza del lobo controlaterale non permette di prendere in considerazione i livelli di **ATG** nel follow up.

## CONCLUSIONI

Nella gestione del paziente con DTC l'obiettivo del clinico è quello di assicurare un follow up sempre più personalizzato, basato sul reale rischio di persistenza/recidiva di malattia che andrà ridefinito ad ogni controllo.

Tutto ciò escluderà da inutili procedure diagnostiche i pazienti con rischio di recidiva pressochè nullo, ma allo stesso tempo permetterà di individuare quella minoranza di pazienti ancora a rischio di persistenza/recidiva di malattia.

## CONCLUSIONI

Il trattamento ed il follow up dei pazienti con DTC richiede un approccio multidisciplinare che coinvolge

Endocrinologi  
Medici Nucleari  
Chirurghi  
Radiologi  
Patologi  
Oncologi

Insieme contribuiscono a garantire al paziente con DTC il trattamento migliore e una migliore qualità di vita utilizzando procedure efficaci e sempre meno invasive per un tumore che pur avendo una bassa mortalità richiede una

**sorveglianza che dura tutta la vita**

**Grazie per l'attenzione**



**Sezione di Endocrinologia  
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Ferrara  
Dipartimento di Scienze Mediche  
Università degli Studi di Ferrara  
Direttore: Prof. Maria Chiara Zatelli**

**Tel. Segreteria: 0532-236574 / 0532-236513  
Ambulatorio per il follow up dei tumori della tiroide  
Responsabile: Dr.ssa Roberta Rossi**