

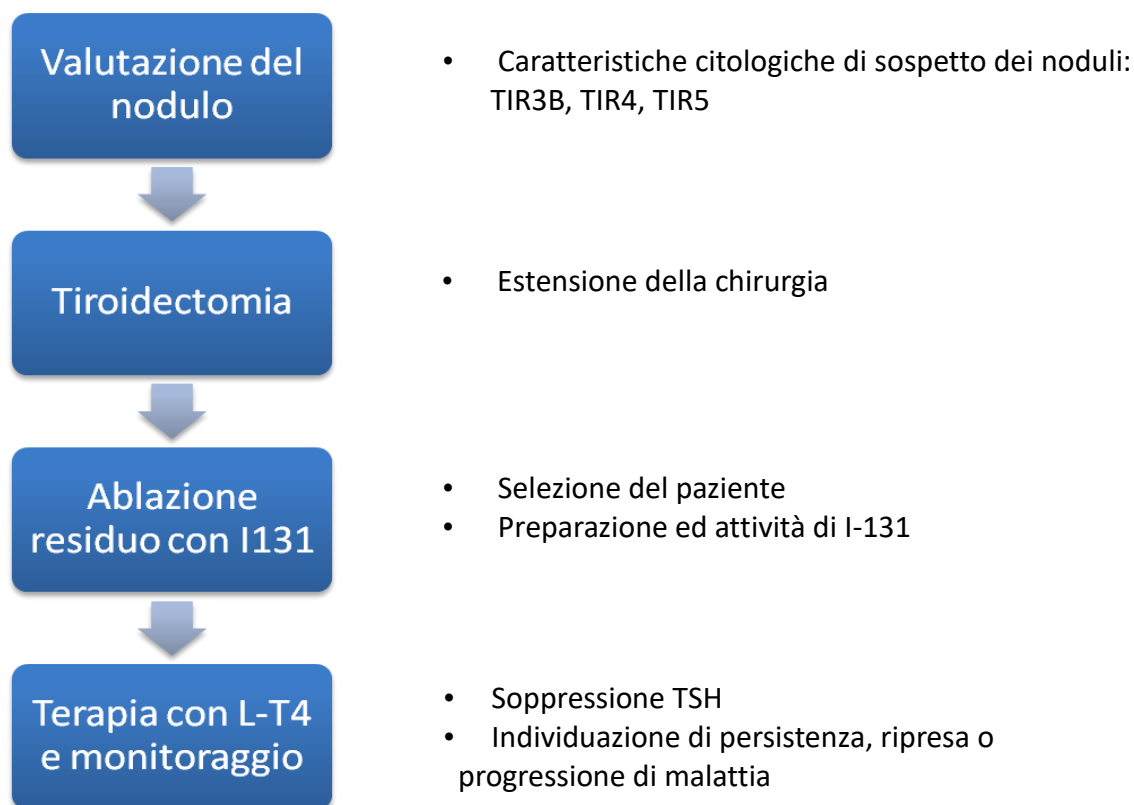


Allegato 1 : Raccomandazioni del GdI Tumori differenziati della tiroide

A cura del Gruppo di Studio Tiroide
Rete oncologica Piemonte e Valle d'Aosta
Anno di pubblicazione 2022

Estensori: **Deandrea Maurilio (coordinatore)**, Gallo Marco, Limone Paolo
Piero, Olenadri Salvatore, Pagano Loredana, Pellerito Riccardo Emanuele,
Puligheddu Barbara, Quaglino Francesco, Sansone Daniela

SNODI SIGNIFICATIVI DEL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO:



PERCORSO DIAGNOSTICO PREOPERATORIO DEL TUMORE DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

Premessa. La diagnostica dei nodi tiroidei e la relativa classificazione citologica sono già state affrontate nel PDTA delle Malattie della Tiroide del 2010; si rimanda pertanto al suddetto documento per le linee generali di indirizzo circa la gestione clinica della patologia nodulare.

Il presente documento è rivolto alla definizione della diagnostica preoperatoria dei nodi tiroidei che rientrano nelle classi TIR 3B TIR 4 e TIR 5 della attuale classificazione citologica SIAPEC (1), per le quali vi è una chiara indicazione chirurgica.

Le procedure diagnostiche che si raccomanda di attuare in questi casi sono le seguenti:

IMAGING. In tutti i pazienti è indispensabile l'esecuzione di un'**ecografia cervicale**, nel corso della quale devono essere valutate:

- l'estensione della neoplasia, per definire l'eventuale estensione retrosternale e l'infiltrazione dei tessuti circostanti
- le stazioni linfonodali laterocervicali e del comparto centrale, ai fini di evidenziare dei caratteri sospetti per metastasi nelle suddette sedi, tenendo comunque presente che l'ecografia evidenzia circa il 70% di metastasi cervicali, mentre ha minore sensibilità nella valutazione del comparto centrale.

In caso di quadri ecografici suggestivi per metastasi linfonodali, è consigliabile eseguire FNAB a carico dei linfonodi aggredibili, per l'esecuzione di esame citologico e la determinazione delle concentrazioni di

tireoglobulina (hTg) sul liquido di lavaggio. Tale informazione risulta essere determinante nell'impostazione della tipologia di trattamento chirurgico previsto.

La ricerca di metastasi a distanza non è prevista nel work-up preoperatorio dei nodi tiroidei con caratteri suggestivi per carcinoma differenziato.

In linea generale, nella valutazione preoperatoria non sono richieste ulteriori indagini di imaging, se si eccettuano le seguenti situazioni (2):

- Disfonia
- Disfagia, odinofagia ingravescenti
- Fissità della massa alle strutture circostanti
- Disturbi respiratori, emottisi
- Tumore di grosse dimensioni o con estensione retrosternale non adeguatamente visualizzata all'ecografia
- Rapido ingrossamento della massa
- Sospetto US di invasione extratiroidea
- Linfadenopatia posteriore o inferiore non adeguatamente definita dall'ecografia (o comunque presenza di evidente interessamento linfonodale, per il quale l'équipe chirurgica ritenga di dover ottenere una più completa definizione anatomica)
- Inadeguata expertise ecografica

In questi casi l'indagine di elezione è la RMN, in considerazione delle problematiche legate al mezzo di contrasto iodato che dovrebbe essere utilizzato per l'esecuzione di una TC idonea a fornire adeguate informazioni diagnostiche (la TC senza mdc non è pertanto indicata). La TC può essere presa in considerazione in situazioni in casi molto selezionati (controindicazioni o gravi difficoltà ad eseguire la RMN).

In caso di neoplasie di grosse dimensioni con sospetta estensione extratiroidea è utile eseguire anche **RMN** per valutarne l'entità, ai fini di un adeguato approccio chirurgico. In base all'esperienza ed al giudizio del team che ha in carico il paziente, anche in caso di evidente interessamento linfonodale può essere utile eseguire la RMN per una più completa definizione del quadro anatomico.

INDAGINI DI LABORATORIO. In tutti i pazienti è indicato eseguire preoperatoriamente, oltre alle indagini di funzionalità tiroidea, il dosaggio della calcitonina, laddove non sia stata eseguita nella valutazione iniziale, e della calcemia.

VISITA OTORINOLARINGOIATRICA. Tutti i pazienti candidati a chirurgia tiroidea dovrebbero essere sottoposti a visita ORL con fibroscopia per valutazione della motilità delle CV.

ALTRE INDAGINI. L'ausilio di test molecolari per la definizione del rischio di malignità in categorie citologiche indeterminate può essere considerato in casi selezionati come test "rule in" ma non è oggetto di raccomandazione (https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021_LG_AIOM_Tiroide.pdf). Qualora considerati, i test devono essere eseguiti secondo principi metodologici conformi agli standard codificati per qualsiasi altra indagine di biologia molecolare in ambito diagnostico clinico (tecniche, controllo di qualità e modalità di refertazione). Qualsiasi dato molecolare per essere utilizzato in senso clinico su nodo tiroideo in fase pre-operatoria deve essere generato attraverso uno dei metodi validati in letteratura (PMID: 30419129; PMID: 31821746). Il valore predittivo o negativo di test eseguiti come analisi monogeniche o su un numero di geni inferiore o differente da quanto validato in letteratura non è valutabile, e questo approccio non può essere raccomandato nella pratica clinica.

TRATTAMENTO del TUMORE DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE

TERAPIA CHIRURGICA

L'approccio chirurgico al tumore differenziato della tiroide (CDT) si è modificato nel tempo, come emerge chiaramente dal confronto fra l'edizione più recente delle linee-guida dell'American Thyroid Association

(2015) e le precedenti (2006 e 2009). In particolare, l'edizione più recente ammette la possibilità di una chirurgia conservativa (loboistmectomia totale) per DTC di dimensioni fino a 4 cm (in precedenza il limite era di 1 cm), e per la prima volta considera l'opzione di una sorveglianza attiva per i microcarcinomi papilliferi (3). Questo orientamento è stato sostanzialmente riproposto dall'Italian Consensus del 2018 (4) e dall'ESMO, nelle linee-guida pubblicate nel 2019 (5).

Il Gruppo di Lavoro della Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta, verificata la linea di condotta seguita dai chirurghi che lo compongono, ritiene però opportuna una strategia terapeutica di maggiore cautela, limitando le indicazioni a una chirurgia conservativa ai DTC di dimensioni non superiori a 2 cm e ponendo precise condizioni sia per questa scelta, sia per l'opzione di inserimento dei microcarcinomi papilliferi in un programma di sorveglianza attiva. Il tutto è riassunto nella tabella seguente, che affronta anche alcune situazioni particolari.

Tabella 1: Procedure chirurgiche suggerite

Condizione	Procedure
Nodo citologicamente indeterminato (TIR 3 A/B)	Osservazione , proponibile nei nodi a basso rischio (TIR3A), senza elementi clinico/ecografici di sospetto, asintomatici e di piccole dimensioni (indicativamente: < 4 cm) Chirurgia negli altri casi: - Loboistmectomia totale, se lobo controlaterale normale - Tiroidectomia totale, se noduli bilaterali, storia di radioterapia su testa/collo/mediastino, familiarità per PTC, scelta del paziente (evitare il rischio di un reintervento di totalizzazione)
Nodo citologicamente sospetto (TIR 4)	Da trattare come TIR 5, con eventuale esame istologico estemporaneo per la verifica della natura del nodo
Carcinoma differenziato con diagnosi pre- (citologia TIR5) o intraoperatoria, clinicamente N0	Una chirurgia limitata (loboistmectomia totale) è raccomandata nei casi cT1a/b (dimensioni ≤2 cm), in assenza di: - caratteristiche citologiche di aggressività - evidente multifocalità - superamento della capsula tiroidea - noduli nel lobo controlaterale - storia di radioterapia su testa/collo/mediastino - familiarità per PTC La tiroidectomia totale è raccomandata negli altri casi. Nel tumore differenziato della tiroide può essere indicata una linfadenectomia profilattica del comparto centrale omolaterale L'inserimento in un programma di sorveglianza attiva può essere considerato in casi molto selezionati (tumori cT1a cN0 unifocali, non localizzati posteriormente o adiacenti a trachea/esofago, senza storia di radioterapia su testa/collo/mediastino o familiarità per PTC), soprattutto in pazienti anziani, con comorbilità rilevanti e/o altre patologie neoplastiche in corso di trattamento.
Carcinoma differenziato con diagnosi pre- (citologia TIR5) o intraoperatoria, clinicamente N1a/b	Linfadenectomia terapeutica , in aggiunta alla tiroidectomia totale - Se cN1a: linfadenectomia cervicale centrale - Se cN1b: linfadenectomia laterocervicale "compartment oriented" (inclusiva almeno dei livv. IIA, III, IV) + linfadenectomia centrale
Carcinoma differenziato diagnosticato all'esame istologico	Completamento della tiroidectomia , nei casi in cui - sarebbe stata proposta una tiroidectomia totale se la diagnosi fosse stata disponibile preoperatoriamente;

dopo una tiroidectomia parziale	<ul style="list-style-type: none"> - l'esame istologico depone per un tumore aggressivo, o segnala metastasi linfonodali di dimensioni >2mm; - l'ecografia fa sospettare la presenza di foci neoplastici nel lobo residuo (da confermare possibilmente mediante FNA) <p>Il completamento della tiroidectomia non è obbligatorio ma va considerato in caso di</p> <ul style="list-style-type: none"> - multifocalità; - riscontro istologico di focale estensione extratiroidea o di micrometastasi linfonodali (dimensioni ≤2 mm)
Carcinoma differenziato infiltrante le strutture aero-digestive (laringe, trachea, esofago)	<p>In caso di riscontro operatorio inatteso e di resezione incompleta, considerare reintervento dopo adeguata informazione del paziente.</p> <p>Raccomandato invio a Centri con adeguata esperienza e competenza.</p>
Carcinoma papillifero scoperto in gravidanza	<p>Stretto monitoraggio ecografico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se stabile e soprattutto se diagnosticato nella seconda metà della gravidanza, trattamento chirurgico dopo il parto - In caso di evidente progressione, trattamento chirurgico in gravidanza (idealmente nel secondo trimestre)
Persistenza o recidiva loco-regionale di carcinoma differenziato	<p>Persistenza/recidiva locale (letto tiroideo e/o linfonodi del compartimento centrale): exeresi e linfoadenectomia centrale (considerare una linfoadenectomia centrale monolaterale, in base a difficoltà tecniche ed esiti chirurgici precedenti)</p> <p>Persistenza/recidiva linfonodale laterocervicale: dissezione compartimentale se compartimento intatto; se già eseguita una linfoadenectomia, exeresi mirata o completamento di una dissezione insufficiente</p> <p>Considerare sorveglianza clinica in caso di recidiva isolata e di piccole dimensioni (≤ 1 cm), soprattutto se nei compartimenti laterali</p>

STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO INIZIALE

La stratificazione del rischio iniziale richiede una dettagliata descrizione istologica del tumore primario e dei foci metastatici sottoposti ad exeresi al momento dell'intervento primario, nonché delle caratteristiche pre-operatorie ed intra-operatorie del tumore stesso; le prime includono la macroscopica estensione extratiroidea, le estese metastasi locoregionali (N1 clinico) e le metastasi a distanza (sintomatiche o scoperte incidentalmente all'imaging pre-operatorio); le seconde la completezza della resezione chirurgica, che costituiscono i maggiori fattori di rischio. Un'accurata stratificazione del rischio iniziale richiede quindi report istopatologici basati sulle raccomandazioni metodologiche già fornite nell'ambito del GdL Patologi all'interno della Rete Oncologica in passato e tuttora valide, nonché l'utilizzo di una comune nomenclatura (quale quella fornita dalle recenti linee guida).

In questa fase di stadiazione iniziale, a meno di evidenze note di metastasi a distanza, non viene effettuato alcun esame aggiuntivo per individuare la metastasi, che verrà poi valutata dopo il trattamento iniziale.

Molti studi hanno validato tra tutti il sistema ATA, poi ripreso ed aggiornato dalle linee guida AIOM ed ESMO, che nella pratica clinica si utilizza per la stima iniziale del rischio di ripresa/persistenza di malattia e della remissione clinica dopo l'iniziale trattamento.

TERAPIA RADIOMETABOLICA

La terapia radiometabolica può avere tre scopi:

ablazione del residuo tiroideo post-chirurgico (volto alla distruzione del normale tessuto tiroideo residuo, **adiuvante** (volto alla distruzione eventuali foci neoplastici microscopici)

trattamento di malattia nota (volto a distruggere tessuto neoplastico noto).

Per la preparazione e l'attività di I-131 da somministrare si rimanda al documento redatto dai colleghi medici nucleari allegato al PSDTA.

INDICAZIONI ALLA TERAPIA RADIOMETABOLICA

Sulla base del sistema di stadiazione ATA, che, come già detto, nella pratica clinica si utilizza per la stima iniziale del rischio di ripresa/persistenza di malattia e della remissione clinica dopo l'iniziale trattamento, le indicazioni al trattamento radiometabolico si possono così riassumere (3,10):

-**Nei pazienti ad alto rischio** la terapia è sempre raccomandata

Tabella 2: Indicazione e benefici della terapia con I131 in pazienti ad alto rischio (comprovato beneficio al trattamento) (1.11- 5.55 GBq) secondo indicazioni ATA 2015, ESMO 2019

TNM	Beneficio sulla sopravvivenza	Beneficio sulla sopravvivenza libera da malattia	Indicazioni alla terapia radiometabolica
pT4, ogni N, ogni M	SI	SI	SI
Ogni pT, ogni N, M1	SI	SI	SI

-**Nei pazienti a rischio intermedio** la terapia radiometabolica (1.11- 3.7 GBq) è sempre indicata in presenza di coinvolgimento linfonodale, mentre dati conflittuali esistono sui benefici in caso di N0 o N1 di dimensioni < 0.2 cm. In questi ultimi casi la decisione di effettuare la terapia dipende dalla presenza di aggiuntive variabili prognostiche (per es. variante istologica, significativa invasione extratiroidea, interessamento del margine di resezione chirurgica, genotipo, pregressa irradiazione del collo, spiccata familiarità, presenza di AbTg, presenza di hTg (a titolo > 2 ng/ml in corso di LT4 terapia o > 5-10 ng/ml con valori di TSH sufficientemente elevati dopo sospensione di terapia con LT4 o dopo stimolo con rhTSH), reperti ecografici sospetti per persistenza di malattia loco-regionale e deve considerare e rispettare i desideri del paziente.

Tabella 3: Indicazione e benefici della terapia con I131 in pazienti a rischio intermedio secondo indicazioni ATA 2015, ESMO 2019

TNM	Beneficio sulla sopravvivenza	Beneficio sulla sopravvivenza libera da malattia	Indicazioni alla terapia radiometabolica
pT1 pT3N1a M0/Mx	NO eccetto nel paziente anziano	Dati in conflitto	Considerare terapia
pT1 pT3 N1b M0/Mx	NO eccetto nel paziente anziano	Dati in conflitto	Considerare terapia

-**Nei pazienti a basso rischio** non vi è indicazione alla terapia. Salvo la presenza di aggiuntive variabili prognostiche (per es. variante istologica, significativa invasione extratiroidea, interessamento del margine di resezione chirurgica, genotipo, pregressa irradiazione del collo, spiccata familiarità, presenza di AbTg, presenza di hTg (a titolo > 2 ng/ml in corso di LT4 terapia o > 5-10 ng/ml con valori di TSH sufficientemente elevati dopo sospensione di LT4 terapia) reperti ecografici sospetti per persistenza di malattia loco-regionale.

Tabella 4: Indicazione e benefici della terapia con I131 in pazienti a basso rischio secondo indicazioni ATA 2015, ESMO 2019

TNM	Beneficio sulla sopravvivenza	Beneficio sulla sopravvivenza libera da malattia	Indicazioni alla terapia radiometabolica
pT1a N0/Nx M0/Mx	NO	NO	NO

TERAPIA MEDICA

Subito dopo l'intervento è avviata terapia con Levotiroxina.

La dose può essere adattata secondo il recente sistema di stratificazione di rischio di tipo dinamico durante il follow-up a breve e a lungo termine. L'indicazione alla terapia soppressiva deve comunque tenere conto del rapporto rischio/beneficio nel singolo paziente, alla luce del fatto che la completa soppressione del TSH comporta un aumento del rischio di eventi avversi quali osteoporosi ed aritmie cardiache, il cui impatto può risultare particolarmente nocivo in alcune categorie di pazienti.

Tabella 5: Valori di soppressione dei livelli di TSH in corso di terapia con tiroxina in base al rischio ed alla risposta al trattamento

Risk of LT4 therapy	Excellent	Indeterminate	Biochemical Incomplete	Structural Incomplete
Minimal				Moderate or complete suppression. TSH target < 0.1 mU/L
Moderate	No suppression. TSH target < 2.0 mU/L		Mild suppression. TSH target 0.5-0.9 mU/L	
High				TSH target 0.1-0.4 mU/L

FOLLOW-UP L'iniziale stratificazione di rischio di recidiva o persistenza di malattia stimato, basato essenzialmente sulle caratteristiche cliniche-patologiche (età e stadiazione TNM) al momento del trattamento iniziale (intervento chirurgico +/- terapia radiometabolica a scopo ablativo) (4-8) (Tabella 2), ha lasciato negli ultimi anni il posto ad un sistema di stratificazione di rischio di tipo dinamico durante il follow-up a breve termine, che cambia l'approccio del clinico sul follow-up a lungo termine, in quanto il rischio di recidiva e la mortalità malattia-specifica può cambiare nel tempo in funzione del decorso clinico e della risposta alla terapia (14).

Follow-up a breve e a lungo termine nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e successiva terapia radiometabolica:

Ad 1-3 mesi dal trattamento iniziale verrà effettuata una prima visita al fine di :

- ✓ Definire l'iniziale rischio stimato secondo il sistema ATA/ESMO (basso, intermedio e alto)
- ✓ Garantire corretti valori di TSH in rapporto ai livelli di rischio specifici di malattia e l'eventuale trattamento dell'ipocalcemia
- ✓ Valutare la Tireoglobulina ed il valore degli anticorpi anti-tireoglobulina (AbTg) (opzionale).

A 6-18 mesi dal trattamento iniziale, il follow-up prevede la valutazione degli AbTg, della hTg basale o dopo stimolo esogeno con rhTSH (in caso di precedente terapia radiometabolica) ed ecografia del collo. A questo punto, sulla base della risposta individuale alla terapia primaria, in termini biochimici e strumentali, i pazienti vengono stratificati in quattro distinte categorie, che ne descrivono lo stato clinico e guideranno il follow-up a lungo termine. Vedi tabella sottostante.

Tabella 6: Stratificazione del paziente in base a dati clinici, biochimici e strutturali di malattia post trattamento (modificata da ESMO 2019, AIOM 2021)

Risposta eccellente	Non evidenza clinica, biochimica e strutturale di malattia: <ul style="list-style-type: none"> - hTg basale < 1.0 - Trend in discesa della hTg in presenza di valori stabili di TSH - Assenza di AbTg - Imaging negativo
Risposta biochimica incompleta	Valori di hTg anomali o aumento degli AbTg senza evidenza di localizzazioni di malattia: <ul style="list-style-type: none"> - hTg basale > 5 ng/mL - Incremento di hTg in presenza di valori stabili di TSH - Imaging negativo
Risposta strutturale incompleta	Evidenza di malattia strutturale o funzionale a prescindere dai livelli di hTg o AbTg
Risposta indeterminata	Reperti aspecifici all'imaging. Questa categoria comprende pazienti senza evidenza strutturale di malattia ed una delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> - Livelli di AbTg stabili o in riduzione - hTg basale tra 0.2 e 5 ng/mL - Assenza di AbTg

FOLLOW UP DINAMICO DEI PAZIENTI CHE NON EFFETTUANO IL TRATTAMENTO RADIOMETABOLICO A SCOPO ABLATIVO

Pazienti a basso rischio o a rischio intermedio iniziale sottoposti a Tiroidectomia totale

Il valore predittivo positivo della hTg post-operatoria è influenzato da diversi fattori, tra cui la presenza di residuo tiroideo normale o tumorale, i livelli di TSH, la sensibilità delle metodiche di dosaggio, il rischio individuale di presentare metastasi loco-regionali sensibili al radioiodio ed il tempo trascorso dall'intervento. Normalmente l'emivita della hTg sierica è di 1-2 giorni e quindi la hTg nel post operatorio dovrebbe raggiungere il valore minimo 3-4 settimane dopo l'intervento.

Specifici cut-offs di hTg che possano distinguere il residuo tiroideo dalla persistenza di malattia tumorale non sono ad oggi ancora definiti. E' dimostrato che l'intervento di tiroidectomia totale permette di ottenere valori di hTg basali < 0.2 ng/mL nel 50% dei pazienti e < 1 ng/mL in più del 90% dei soggetti.

Le linee guida consigliano di valutare il trend della Tg piuttosto che il suo valore puntiforme in corso di terapia con LT4.

Pazienti sottoposti a sola lobo-istmectomia

La risposta alla terapia in pazienti sottoposti a sola lobectomia è sintetizzata nella tabella seguente

Risposta eccellente	Livelli di hTg stabili, non stimolati < 30 ng/ml e/o - AbTg indosabili + - Imaging negativo
Risposta biochimica incompleta	Livelli di hTg non stimolata > 30 ng/ml o Aumento dei valori di hTg nel tempo con livelli di TSH simili o Aumento dei livelli di AbTg + Imaging negativo
Risposta strutturale incompleta	Evidenza di malattia strutturale o funzionale a prescindere dai livelli di hTg o AbTg
Risposta indeterminata	Riscontri non specifici all'imaging o Livelli di AbTg stabili o in riduzione in assenza di malattia funzionale o strutturale

Il follow-up viene effettuato secondo quanto previsto dalle linee guida ESMO, come di seguito riportato

Prima visita di follow-up	
ecografia cervicale, dosaggio di hTg AbTg	A 6-18 mesi dopo chirurgia ± terapia radiometabolica
Successive visite di follow-up	
A 12-24 mesi il dosaggio di hTg AbTg appropriato per	PTC a rischio basso-intermedio senza evidenza di malattia strutturale alla prima visita di follow-up
A 6-12 mesi il dosaggio di hTg AbTg + ecografia cervicale sono raccomandati per	PTC a rischio basso-intermedio o PTC ad alto rischio Carcinomi tiroidei scarsamente differenziati Carcinomi follicolari invasivi con risposta biochimica incompleta o risposta indeterminata al trattamento
A 6-12 mesi il dosaggio di hTg AbTg è raccomandato per	PTC ad alto rischio Tumori tiroidei scarsamente differenziati Carcinomi follicolari invasivi con risposta alla terapia eccellente o indeterminata/incompleta
Le concentrazioni di TSH devono essere mantenute	Nel range normale-basso (0.5-2 µU/ml) in tutti i pazienti a basso rischio di recidiva o con eccellente risposta al trattamento Lievemente soppressi (0.1-0.5 µU/ml) o soppressi (< 0.1 µU/ml) rispettivamente nei pazienti con risposta biochimica incompleta o indeterminata e nei pazienti con risposta strutturale incompleta

TRATTAMENTO IN PRESENZA DI PERSISTENZA /RECIDIVA /PROGRESSIONE DI MALATTIA

In corso di follow up, quando si individua la persistenza o la ripresa di malattia, le possibili opzioni terapeutiche sono :

WAIT & SEE

Tale strategia può essere intrapresa in presenza di Tg dosabile, ma in assenza di esami di imaging positivi (ecografia del collo, eventuali esami di secondo livello (TxWBS o ¹⁸FDG-PET)), la cui effettuazione andrà valutata in ogni singolo caso; il paziente sarà sottoposto a stretto follow up clinico e laboratoristico.

La strategia wait and see può anche essere presa in considerazione in caso di carcinoma tiroideo iodo-refrattario avanzato, stabile o lentamente progressivo, asintomatico e a basso rischio di complicanze locali, mediante uno stretto follow-up clinico, laboratoristico e radiologico. In tutti i casi verrà associata terapia con I-tiroxina secondo il target di TSH suggerito dalle linee guida.

(RE)INTERVENTO CHIRURGICO

La resezione del residuo e/o l'asportazione di metastasi linfonodali rappresenta la terapia di scelta in pazienti operabili (laddove non trattabili con terapia radiometabolica o dopo insuccesso della stessa). Se il paziente, in base alle condizioni generali, risulta candidabile ad exeresi chirurgica (indipendentemente dalla stadiazione della malattia; quindi anche in stadio IV-C) si procede al reintervento, che si basa sull'asportazione macroscopicamente completa della massa neoplastica e delle eventuali metastasi linfoghiandolari del collo e del mediastino superiore. In caso di infiltrazione di strutture vitali (trachea, laringe, faringe e/o esofago, carotide) è previsto un eventuale intervento chirurgico solo qualora sia possibile effettuare una resezione radicale o un debulking massimale, teso a lasciare la minore quantità possibile di tessuto neoplastico (< 10%) sulle strutture non resecabili (es: carotide comune).

La completezza della resezione chirurgica costituisce un importante fattore capace di influenzare l'outcome, mentre eventuali linfonodi metastatici residui rappresentano il più comune sito di persistenza/ripresa di malattia.

TERAPIA CON I-131

La terapia con I-131 è indicata in presenza di:

- Metastasi linfonodali locoregionali o recidive di malattia nel letto tiroideo iodocaptanti (a completamento dell'intervento chirurgico o direttamente nei casi non operabili).
- Metastasi a distanza iodocaptanti (a completamento dell'intervento chirurgico o direttamente nei casi non operabili).

In presenza di persistenza o comparsa di lesioni captanti lo Iodio, indice di risposta alla terapia radio metabolica, il paziente può ripetere il trattamento radiometabolico fino ad una soglia di attenzione pari a 22.2 GBq (tenendo comunque conto che il rischio radiante dipende anche dall'intervallo tra le somministrazioni, dalla riserva midollare del soggetto e dalla dose effettivamente erogata).

Attività ulteriori possono essere somministrate valutando rischi/benefici caso per caso. Possono essere utilizzate attività scelte su base empirica (range 3.7-7.4 GBq) oppure su base dosimetrica individualizzata. La fattibilità e la sicurezza del metodo di massimizzazione dell'attività somministrata (Benua-Leeper) e la maggior efficacia di trattamenti ad alta attività effettuati su base dosimetrica (Maxon-Dorn) sono documentate da un numero troppo scarso di studi per poterne sostenere la superiorità a livello scientifico rispetto al metodo empirico. L'impiego del metodo di massimizzazione dell'attività somministrata è auspicabile ogni qualvolta si preveda la somministrazione di attività cumulative di I-131 > 7.4 GBq mentre l'utilizzo di metodi di calcolo dosimetrico previsionale è da considerare, attualmente, di tipo sperimentale.

TARGETED THERAPY

In presenza di CDT localmente avanzato o metastatico iodio-refrattario (progressione di malattia non più captante lo Iodio; persistenza di captazione dello Iodio, ma evidenza di significativa progressione di malattia; progressione di malattia malgrado il raggiungimento della dose cumulativa massima di I-131), è possibile ricorrere ad una targeted therapy.

La terapia sistemica del carcinoma differenziato iodo-refrattario mediante inibitori multi-chinasici (MKI) va considerata in caso di significativa progressione di malattia e tenuto conto di altri elementi clinici (*performance status* adeguato, elevato carico di malattia, presenza di sintomi o sede a rischio di complicanze), previa valutazione multidisciplinare collegiale e approfondito colloquio con il paziente in accordo con quanto proposto dalle linee guida ETA 2019 e ESMO 2019.

In corso di *targeted therapy* è raccomandato un appropriato monitoraggio clinico, laboratoristico e strumentale che, in considerazione della complessità della gestione di questi trattamenti e dei frequenti eventi avversi, è opportuno che venga effettuato presso centri con adeguata esperienza specifica, in grado di delineare tempistica e articolazione dei controlli periodici.

La terapia sistemica va proseguita fino a progressione marcata, tossicità inaccettabile o richiesta del paziente di sospendere il trattamento.

Sono approvati da AIFA come farmaci di prima linea lenvatinib e sorafenib (non rimborsabile). In una minoranza di casi, in presenza di fusione genica del Recettore Tirocin-Chinasico Neurotrofico (NTRK) o di REarranged during Transfection (RET) adeguatamente determinata (ESMO, 2019), è possibile valutare l'impiego di nuovi farmaci selettivi, rispettivamente inibitori di NTRK (larotrectinib/entrectinib) e RET (selpercatinib). In caso di inefficacia o tossicità inaccettabile, la terapia sistemica di seconda linea comprende l'utilizzo di altri MKI, in particolare cabozantinib.

Si può inoltre considerare l'associazione con inibitori del checkpoint immunitario (es. pembrolizumab) nell'ambito di protocolli clinici sperimentali, se disponibili.

In caso di avvio di trattamenti *off-label*, è opportuna una valutazione collegiale preliminare sia dei benefici attesi sia degli eventi avversi, sulla base dei dati a disposizione in letteratura.

Nell'ambito delle terapie sistemiche, in caso metastasi scheletriche, è indicato l'utilizzo di inibitori del riassorbimento osseo (zoledronato ev o denosumab sc), secondo le modalità definite in altri setting di malattia metastatica ossea.

TERAPIE LOCO-REGIONALI

Nei pazienti con malattia iodo-refrattaria per i quali non è indicata la terapia con MKI, oppure in combinazione alla terapia sistemica stessa, diverse terapie loco-regionali possono essere prese in considerazione a scopo palliativo, sia in caso di recidiva locale sia a livello delle metastasi a distanza.

Tali procedure includono la chirurgia, la radioterapia a fasci esterni comprese le tecniche di radiochirurgia (gammaknife/cyberknife), le manovre interventistiche percutanee (chemioembolizzazione arteriosa, ablazione con radiofrequenza o microonde, crioterapia, laserterapia, vertebroplastica percutanea).

La scelta della strategia terapeutica più adatta implica una attenta analisi del rapporto rischio-beneficio, basata sulla valutazione dell'estensione e della velocità di evoluzione della malattia, oltre che sulla eventuale sintomatologia correlata.

Pertanto, al pari della terapia sistemica, è opportuno che l'appropriatezza di tali trattamenti venga valutata in ambito multidisciplinare e in centri con esperienza specifica a riguardo.

ASSENZA DI SPAZIO TERAPEUTICO ATTIVO

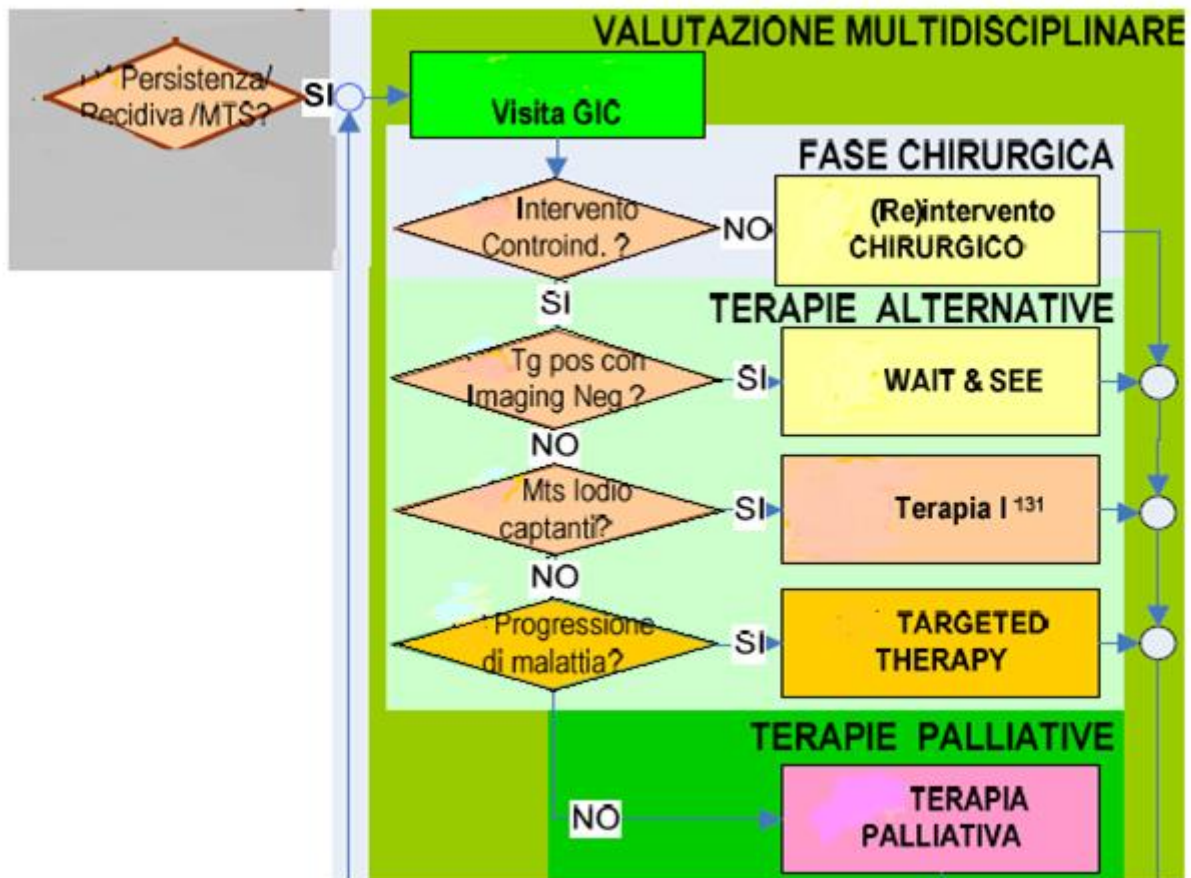
Sono considerati privi di spazio terapeutico attivo i pazienti affetti da neoplasia tiroidea in stadio avanzato e/o metastatico non suscettibili di trattamenti attivi per le seguenti condizioni:

- scadute condizioni cliniche generali (ECOG performance status ≥ 3)
- presenza di gravi comorbidità che controindicano ulteriori trattamenti
- condizione di cachessia neoplastica

- stadio terminale (aspettativa di vita \leq 3 mesi)
- assenza di ulteriori strategie terapeutiche oncologiche specifiche.

Tale decisione andrà presa collegialmente nel contesto dello specifico GIC di riferimento e in accordo con i referenti delle cure palliative presenti in tale gruppo per definire la successiva modalità di avvio di percorso di presa in carico (Cure Palliative Domiciliari e/o Hospice) come da specifico PSDTA Rete Oncologica Regione Piemonte.

Fig. 1 Flow chart rappresentativa del percorso diagnostico terapeutico del paziente con tumore differenziato della tiroide



BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

1. Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Orlandi F, Palombini L, Papini E, Zini M, Pontecorvi A, Vitti P. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest*. 2014 37 (6): 593-9.
2. Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, Orloff LA, Randolph GW, Steward DL; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2015 Jan;25(1):3-14.
3. Haugen BR Md, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph G, Sawka A, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward D, Tuttle RM Md, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2015 Oct 14.
4. Pacini F, Basolo F, Bellantone R et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 2018; 41(7): 849–876.
5. Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A on behalf of the ESMO Guidelines Committee Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2019; 30: 1856–1883
6. AIOM Linee guida tumori della tiroide ed. 31/12/2021 disponibile all'indirizzo https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/01/2021_LG_AIOM_Tiroide.pdf
7. Carty SE, Doherty GM, Inabnet WB 3rd, Pasiaka JL, Randolph GW, Shaha AR, Terris DJ, Tufano RP, Tuttle RM; Surgical Affairs Committee Of The American Thyroid Association. American Thyroid Association statement on the essential elements of interdisciplinary communication of perioperative information for patients undergoing thyroid cancer surgery. *Thyroid*. 2012;22(4):395-9.
8. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association Staging System. *Thyroid* 2010;20: 1341–9.
9. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, Lawson SA, Luster M, Van Nostrand D, Peacock JG, Ovčariček PP, Silberstein E, Tulchinsky M, Verburg FA, Vrachimis A. SNMMI Procedure Standard/EANM Practice Guideline for Nuclear Medicine Evaluation and Therapy of Differentiated Thyroid Cancer: Abbreviated Version. *J Nucl Med*. 2022 Jun;63(6):15N-35N.
10. Tuttle RM, Ahuja S, Avram AM, Bernet VJ, Bourguet P, Daniels GH, Dillehay G, Draganescu C, Flux G, Führer D, Giovanella L, Greenspan B, Luster M, Muylle K, Smit JWA, Van Nostrand D, Verburg FA, Hegedüs L. Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association. *Thyroid*. 2019 Apr;29(4):461-470.
11. Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol* 2012;77:132–8.
12. Vaisman F, Tala H, Grewal R, et al. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid* 2011;21: 1317–22.
13. Momesso DP, Vaisman F, Yang SP et al. Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101(7): 2692–2700.
14. Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, et al. Outcome of patients with differentiated thyroid cancer risk stratified according to the American thyroid association and Latin- American thyroid society risk of recurrence classification systems. *Thyroid* 2013;23(11):1401–7.
15. Castagna MG, Maino F, Cipri C, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial therapy (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165:441–6.
16. Lepoutre -Lussey C 1 , Deandreis D , Leboulleux S , M Schlumberger. Postoperative radioactive iodine administration for differentiated thyroid cancer patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014 Oct;21(5):363-71

17. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2010 Feb;20(2):135-46.
18. Marcia S Brose, Christopher M Nutting, Barbara Jarzab, Rossella Elisei, Salvatore Siena, Lars Bastholt, Christelle de la Fouchardiere, Furio Pacini, Ralf Paschke, Young KeeShong, Steven I Sherman, Johannes WA Smit, John Chung, Christian Kappeler, Carol Pena, István Molnár, Martin J Schlumberger, and on behalf of the DECISION Investigators* Sorafenib in locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 July 26; 384(9940): 319–328.
19. Tuttle RM, Lobeuf R. Follow-up approaches in thyroid cancer thyroid cancer: a risk adapted approach. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:419–35.
20. Momesso DP & Tuttle RM. Update on Differentiated Thyroid Cancer Staging. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2014; 43: 401–421
21. Kloos RT. Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5241–8.