



Meet the Expert 1 8-9 Novembre 2018



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Classificazione WHO e stadiazione TNM dei tumori tiroidei

Silvia Vezzani, Anna Crescenzi, Nadia Cremonini



Perché questo MTE?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Nel 2016 la variante follicolare del carcinoma papillare incapsulato non invasivo è stata ridefinita come “NIFTP” (neoplasia follicolare della tiroide, non invasiva, con caratteri nucleari simil-papillari)
- Dal 1° Gennaio 2018 i nuovi casi di neoplasia tiroidea sono stadiati secondo la 8^a edizione AJCC/TNM
- Scopi di questo incontro:
 - valutare come le modifiche di classificazione e stadiazione dei tumori tiroidei incidono nella gestione clinica dei pazienti
 - individuare eventuali elementi per considerare una rivalutazione del sistema di stadiazione



Caso clinico 1 – Giulia, 55 anni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Nodulo del lobo destro, riscontrato nel 2011 in corso di ECD – TSA

- TSH 1.64 uU/ml (0.5 – 4.5), AbTPO = 62 UI/ml (< 100)
- Calcitonina 1 pg/ml (< 3)

Giugno 2017

ECOGRAFIA TIROIDEA:

Al lobo tiroideo dx: **nodulo solido, debolmente ipoecogeno, con vascolarizzazione periferica ed intralesionale, di 20 mm**

(FNA 2011: Tir2; ma **in aumento volumetrico**).

Microlinfoadenopatia LC a carattere ecografico reattivo.



Giulia – Luglio 2017



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

FNA- Citologia

Numerosi aggregati tireocitari, per lo più disposti in follicoli, con marcata anisocariosi ed evidenti pseudoinclusi. Si associano numerosi frustoli fibrosi. Non evidenza di colloide di fondo.

Il reperto è sospetto per carcinoma papillare della tiroide.

Sulla sola base citologica, tuttavia, non si può escludere anche un tumore trabecolare ialinizzante.

TIR4 - secondo SIAPEC 2014.

Mutazione del gene BRAF assente



Roma, 8-11 novembre 2018

Giulia – 25 Settembre 2017

Lobectomy destra estesa all'istmo



ITALIAN CHAPTER



Esame istologico estemporaneo: non aspetti papillari, incerta la natura neoplastica

Esame istologico definitivo

DESCRIZIONE MACROSCOPICA: nel lobo destro nodulo a margini netti, di colore giallo-bruno, di cm 2 di diametro.

DIAGNOSI ISTOLOGICA

Neoplasia epiteliale ben delimitata, costituita da tireociti organizzati in follicoli e caratterizzati da nuclei con incisure e pseudoinclusi.

Non evidenza di: attività mitotica, aree di necrosi, invasione capsulare o vascolare.

Il restante parenchima ed i margini di resezione sono indenni.

Reperti morfologici riferibili a neoplasia follicolare della tiroide, non invasiva, con caratteristiche nucleari simil-papillari

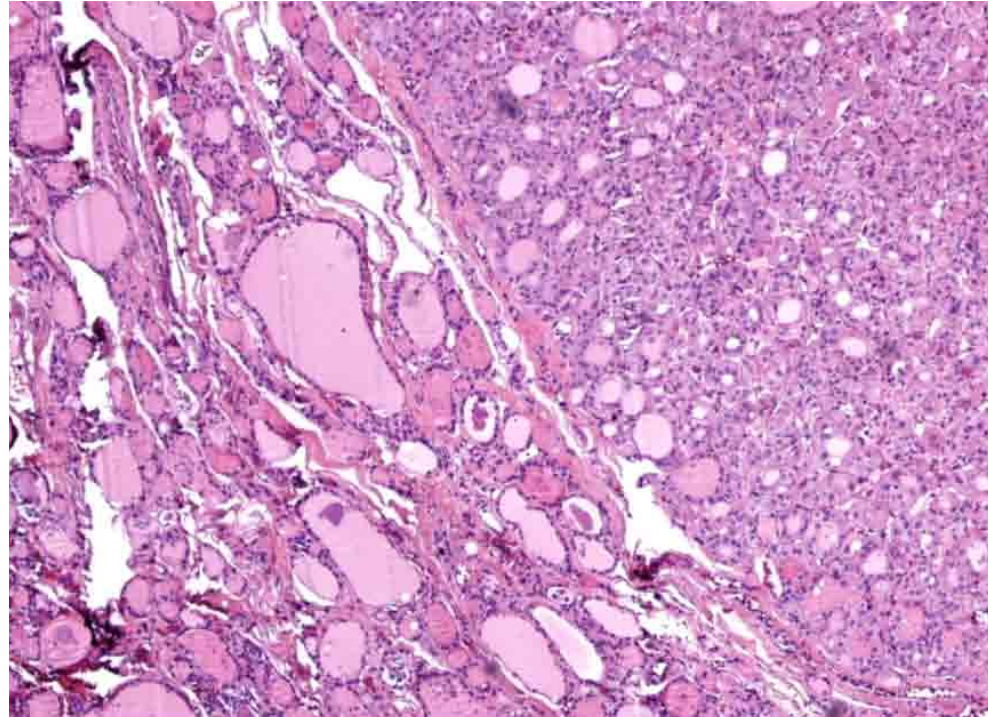
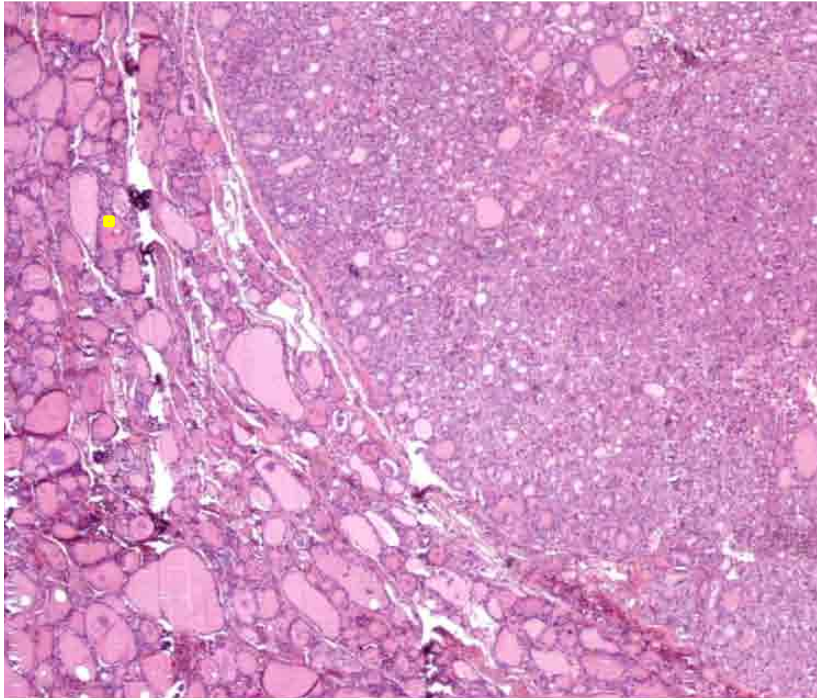
(NIFTP, non invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, cfr Seethala et al, Modern Pathology 2017)



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER





Cosa proporre a Giulia?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Totalizzazione chirurgica?

Follow-up?

- Ecografia e TSH reflex
- Ecografia, TSH reflex, tireoglobulina, abTG



Roma, 8-11 novembre 2018

Conflitti di interesse



ITALIAN CHAPTER



Ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, pag 17 del Regolamento Applicativo Stato-Regioni del 5/11/2009, dichiaro che negli ultimi 2 anni ho avuto rapporti diretti di finanziamento (iscrizioni a congressi) con i seguenti soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario:

- Eisai
- Ipsen
- Novartis



Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma

A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors

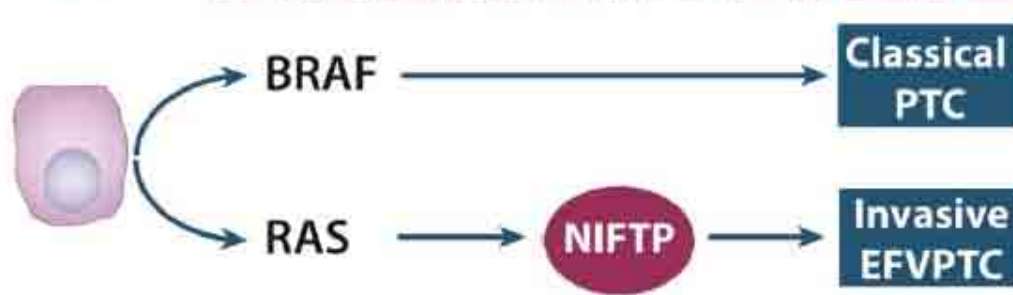


ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Characteristic	Group 1 (Noninvasive EFVPTC) (n = 109)	Group 2 (Invasive EFVPTC) (n = 101)
Age, mean (range), y	45.9 (21-81)	42.8 (8-78)
Sex, No. (%)		
Female	91 (83)	71 (70)
Male	18 (17)	30 (30)
Tumor size, mean (range), cm	3.1 (1.1-9.0)	2.5 (0.6-5.5)
Extent of surgery		
Lobectomy	67	15
Total thyroidectomy	42	86
Follow-up, y		
Mean (range)	14.4 (10-26)	5.6 (1-18)
Median	13,0	3,5
Adverse events during follow-up, No. (%)	0	12 (12)

- ▣
 - Modificata la definizione di EFVPTC Non invasivo
 - in **NIFTP**: «**Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features**»
 - Lesione incapsulata o nettamente demarcata dal parenchima tiroideo circostante
 - Pattern crescita follicolare con caratteri nucleari di PTC
 - Origine clonale
 - Assenza di invasione vascolare e capsulare
 - Assenza di necrosi
 - Attività mitotica non elevata



- NIFTP is driven by RAS and RAS-like mutations (It represents a pre-invasive stage of invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer)
- Gene fusion $PPAR\gamma$ - THADA
- B-RAF V600E non expressed



NIFTP \geq 4 cm: outcome



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- 79 Pt NIFTP
- D. mediano 4.5 cm (range 4-8)
- 60 Pt : almeno FU 2 aa
- 49 Pt : almeno FU 4 aa

All'ultimo FU tutti i pazienti non presentavano evidenza di malattia, a prescindere da:

- Lobectomia vs Tiroidectomia totale o subTotale
- NON RAI vs RAI

La chirurgia conservativa pare adeguata anche per i NIFTP di grandi dimensioni
NO RAI

Dati da confermare su ampie casistiche e lunghi FU

<i>Patients with large NIFTP and at least 2-year FU (n=60)</i>		
RAI		
Not available	1	2%
No RAI	32	53%
RAI	27	45%
Surgical procedure		
Lobectomy	17	28%
Total/subtotal thyroidectomy	43	72%
FU duration, years, median, mean (range)	5.9, 7.7 (2.0–26.0)	
Disease status at last FU		
NED	60	100%
<i>Patients with large NIFTP and at least 4-year FU (n=49)</i>		
RAI		
Not available	1	2%
No RAI	25	51%
RAI	23	47%
Surgical procedure		
Lobectomy	15	31%
Total/subtotal thyroidectomy	34	69%
FU duration, years, median, mean (range)	7.2, 8.8 (4.0–26.0)	
Disease status at last FU		
NED	49	100%

Xu B et al, Thyroid 2017; 27:512



Roma, 8-11 novembre 2018

Task Force LG ATA: Raccomandazioni per NIFTP



- It is also unclear how these patients should be monitored.
- Based on the low risk for recurrence, DTC recommendations in the 2015 ATA guidelines (lobectomy sufficient, ... remnant ablation not recommended , TSH target 0.5–2 mIU/L, ...)
- these general recommendations would not be different for patients with tumors classified as NIFTP.
- American Joint Committee on Cancer/tumor-node-metastasis staging would no longer be necessary.
- Until more long-term follow-up data are available, occasional monitoring with serum thyroglobulin and neck ultrasound can be considered, depending upon patient context, but this is not mandatory. The length of time between follow-up evaluations in NIFTP is also not yet defined based upon available evidence.

Haugen BR et al, Thyroid 2017; 27:481



NIFTP: Proposta di follow-up



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- TSH 0.5-2.0 uU/ml
- Dosaggio Tg, AbTg ed esame US 3 e 12 mesi dopo chirurgia, poi annuale per due anni, indi biennale



Giulia – Agosto 2018



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

TSH Reflex 2.36 μ U/ml [0,35 - 4,50]

Tireoglobulina 5.8 ng/ml [1,0 - 70,0]

AbTG < 1 UI/ml [< 4]

ECOGRAFIA TIROIDE:

Esiti di lobectomia destra estesa all'istmo, lobo sinistro in sede, di dimensioni (13 x 19 mm) ed ecostruttura conservate.

Assenza di linfadenomegalie e di altri segni di persistenza/recidiva locoregionali.



Roma, 8-11 novembre 2018

Caso clinico 2 – Fernando, 47 anni



ITALIAN CHAPTER



Gennaio 2018

ECOGRAFIA TIROIDEA: Nodulo unico tiroideo solido, ipoecogeno, disomogeneo, di 20 x 19 x 25 mm

TSH 3.44 uU/ml

FNA - Citologia:

Numerosi aggregati solidi e papillari di cellule epiteliali tiroidee con anisocariosi, incisure nucleari e pseudoinclusi nucleari. Colloide presente.

Il reperto è indicativo di carcinoma papillare della tiroide.

TIR5 secondo SIAPEC 2014



Roma, 8-11 novembre 2018

Fernando, Giugno 2018

TT + linfadenectomia pre-tracheale Sn



DESCRIZIONE MACROSCOPICA

- 1) Ai due terzi inferiori del lobo sinistro, nodulo biancastro, finemente granulare, di cm 1.8 di asse maggiore che giunge a ridosso del versante posteriore.
- 2) Frammento di tessuto adiposo dal quale si isolano alcuni linfonodi

DIAGNOSI ISTOLOGICA

- 1) **Carcinoma papillare della tiroide, varietà classica, di cm 1.8 di asse maggiore, che infiltra inizialmente e focalmente i tessuti molli peritiroidei.**

Nel restante parenchima: piccoli focolai di tiroidite linfocitaria e circoscritti **microcarcinomi papillari sub-millimetrici.**

La neoplasia giunge a < 1 mm dal margine di resezione posteriore che appare comunque indenne.

- 2) **Metastasi linfonodale di carcinoma papillare della tiroide in 1 su 3 linfonodi esaminati, senza estensione ai tessuti perilinfonodali.**



Roma, 8-11 novembre 2018

Quale stadiazione?



ITALIAN CHAPTER



T3 o T1?

Stadio?



Primary tumor (T) category



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Minor extrathyroidal extension was removed from the definition of T3 disease. As a result, minor extrathyroidal extension does not affect either T category or overall stage.

T3a is a new category and refers to a tumor >4cm limited to thyroid.

T3b is a new category and is defined as a tumor of any size with **gross extrathyroid extension** invading **only strap muscles** (sternohyoid, sternothyroid, thyrohyoid or omohyoid).



Extrathyroidal extension



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Microscopic extension involving adipose tissue, **strap muscles**, nerves or small vascular structures **does not constitute T3b disease.**

Invasion outside thyroid that can be identified by imaging or intraoperative finding ranges from

- **T3b** (strap muscles)
- to **T4a** (subcutaneous, muscle, larynx, trachea, esophagus, recurrent nerve)
- to **T4b** (prevertebral fascia, carotid, mediastinal vessels).



T category



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

T category	Criteria
T1a	tumor ≤ 1 cm
T1b	tumor $> 1 \leq 2$ cm limited to the thyroid
T2	Tumor > 2 cm ≤ 4 cm limited to the thyroid
T3a	tumor > 4 cm limited to the thyroid
T3b	any size with gross invasion of strap muscle
T4a	any size invading soft tissue, larynx, trachea, esophagus, recurrent nerve
T4b	any size invading prevertebral fascia, carotid or mediastinal vessels



Lymphnodes (N)



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

The definition of central neck (N1a) was expanded to include both level VI and level VII (upper mediastinal) lymph node compartment.

pN0 designation is clarified as one or more cytologically or histologically confirmed benign lymph nodes.

No size information are used for staging purpose.

Size of largest metastatic node, size of metastatic foci within node and extranodal extension will be described in the pathological report. AJCC level of evidence: II.



Roma, 8-11 novembre 2018

N category



ITALIAN CHAPTER



N category	Criteria
NX	Regional nodes not assessed
N0	No evidence of regional node metastasis
N0a	One or more Isto-Cytologically confirmed negative nodes
N0b	No radiological or clinical evidence of node metastasis
N1	Metastasis to regional nodes
N1a	Metastasis to level VI or VII
N1b	Metastasis to lateral neck or retropharyngeal nodes



TNM 8°Edition: M categories



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

9

Distant Metastasis (M) Categories

The distant metastasis category specifies whether distant metastasis is present.



Distant metastasis category...	Is assigned when there is...
M0	No evidence of distant metastasis
M1	Distant metastasis

Notes: There is no designation of MX. The absence of any clinical history or physical findings suggestive of metastases in a patient who has not undergone any imaging is sufficient to assign the clinical M0 category (cM0).

There is no designation of pM0. Biopsy or other pathological information is required to assign the pathological M1 category. Patients with a negative biopsy of a suspected metastatic site are classified as clinical M0 (cM0).

There is no designation of Mx
There is no designation of pM0



TNM 8^o Edition: M categories



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

I Principles of Cancer Staging

Clinical M Classification (cM and pM)

Assignment of the M category for clinical classification may be cM0, cM1, or pM1. The M category is based on clinical history, physical examination, any imaging results, and whether there is microscopic confirmation of the distant metastasis during the diagnostic workup. The terms pM0 and MX are NOT valid categories in the TNM system.

Pathological M Categorization (cM and pM)

Any of the M categories (cM0, cM1, or pM1) may be used with pathological stage grouping. The terms pM0 and MX are NOT valid categories in the TNM system.

10

MX is Not a Valid M Category

The MX category was eliminated from the AJCC and UICC TNM systems in the *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th Edition. Unless there is clinical or pathological evidence of distant metastases, the patient is classified as clinical M0 and denoted as cM0. It is not necessary to perform any imaging or invasive studies to categorize a patient as cM0. A history and physical examination are all that is needed to assign cM0. The M category must always be known and reported to assign a stage group.

Pathologists should not report an M category unless appropriate for the specimen evaluated. CAP Cancer Protocols require documentation of distant metastases as pM1 only if present in the specimen(s) provided to the pathologist. If the pathologist does not review and report on a metastatic specimen, or if a biopsy is performed of a possible distant metastasis and the biopsy does not show cancer, then there should be no mention of the M category in the pathology report, or the pathologist should designate the M category as "not applicable." The term MX should not be used in the pathology report.



Roma, 8-11 novembre 2018

Age at diagnosis



ITALIAN CHAPTER



45-years age cutoff as a major determinant of DSS was reported since 2°Edition 1983.

Mortality from PTC increases progressively with advancing age starting at about age 35.

Various authors and international retrospective studies endorsed using an age cutoff of 55 years as the optimal single time point for prognostic models.

In 8°Edition age cutoff used for staging differentiated carcinomas was increased from 45 to 55 years.



Roma, 8-11 novembre 2018

AJCC Prognostic stage groups for differentiated carcinomas



ITALIAN CHAPTER



Age at diagnosis	T	N	M	Stage
<55 years	Any T	Any N	M0	I
<55 years	Any T	Any N	M1	II
>=55 years	T1	N0/NX	M0	I
>=55 years	T1	N1	M0	II
>=55 years	T2	N0/NX	M0	I
>=55 years	T2	N1	M0	II
>=55 years	T3a/T3b	Any N	M0	II
>=55 years	T4a	Any N	M0	III
>=55 years	T4b	Any N	M0	IVA
>=55 years	Any T	Any N	M1	IVB



Stadiazione?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Carcinoma papillare della tiroide, varietà classica di 1.8 cm che infiltra inizialmente e focalmente i tessuti molli peritiroidei.

Il restante parenchima mostra piccoli focolai di tiroidite linfocitaria e circoscritti **microcarcinomi papillari sub-millimetrici.**

La neoplasia giunge a < 1 mm dal margine di resezione posteriore che appare comunque indenne.

Metastasi linfonodale di carcinoma papillare della tiroide in 1 su 3 linfonodi esaminati, senza estensione ai tessuti perilinfonodali.

Fernando ha 47 anni

Secondo AJCC 7° edizione pT3, N1a, M0, Stadio III

Secondo **AJCC 8° edizione pT1b, N1a, Stadio I**

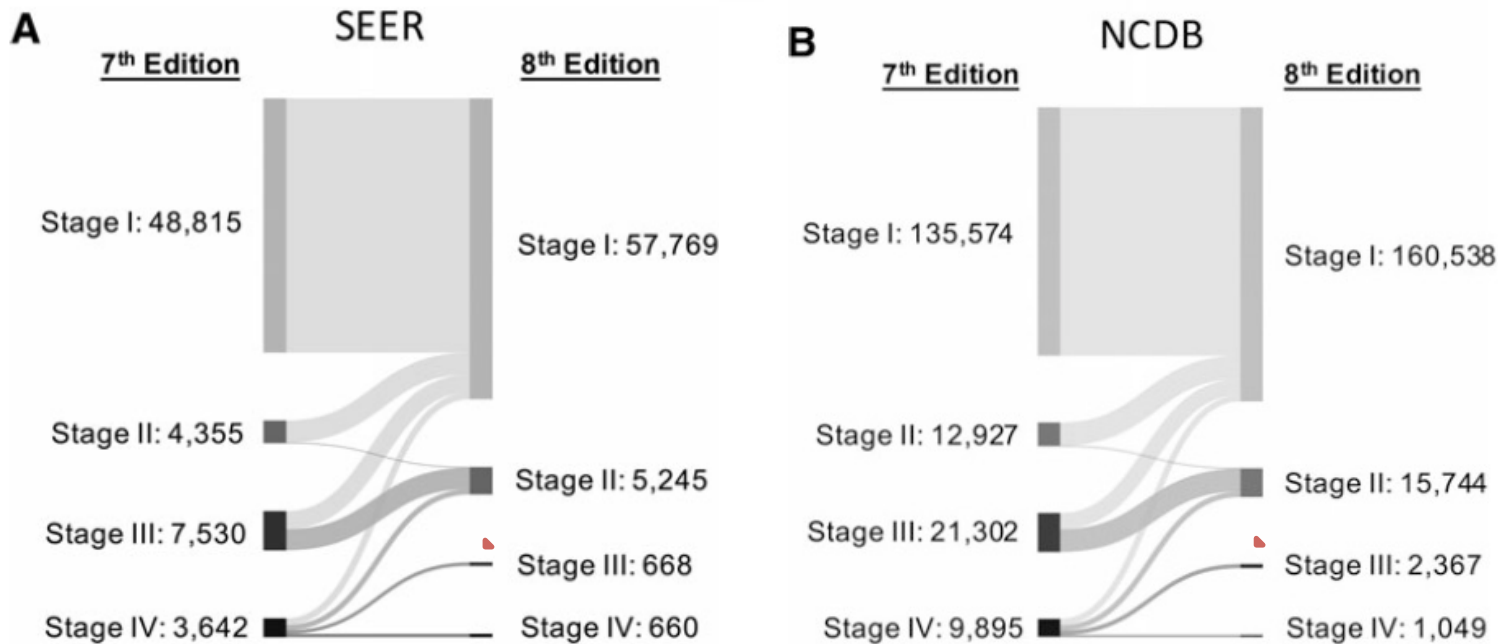


PTC: casistiche SEER e NCI



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



- SEER: 23% Pt down-stadiati
- NCI: 24% Pt down-stadiati
- In entrambe le casistiche: marcata riduzione di Stadi III e IV



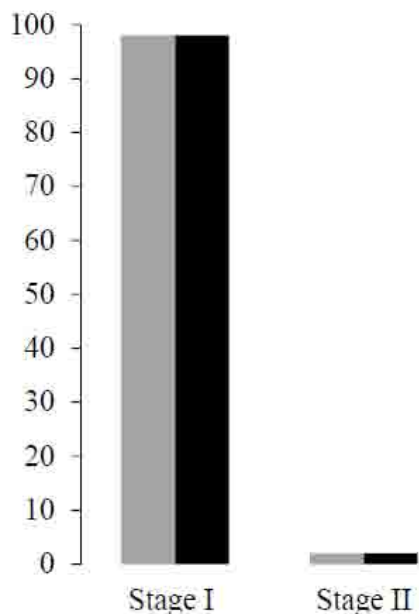
Casistica ITCO



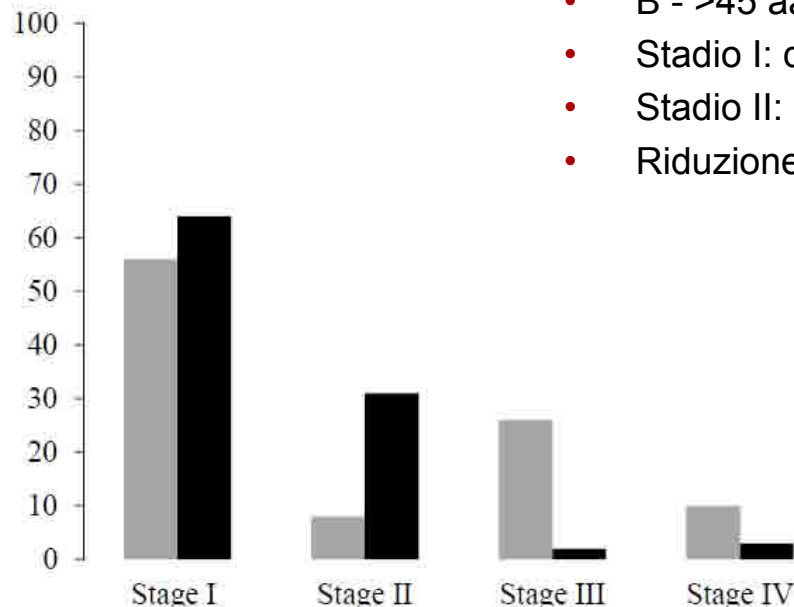
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

A TNM stage younger patients



B TNM stage older patients



- A - <45 aa 698 Pt, <55 aa 1150 Pt
- Stadio I 98% in entrambe le Edizioni

- B - >45 aa 1067 Pt, >55 aa 615 Pt
- Stadio I: da 56% a 64%
- Stadio II: da 8% a 31%
- Riduzione significativa dei pt Stadio III e IV

■ 7th edition
■ 8th edition



PTC in SEER: DSS e OS

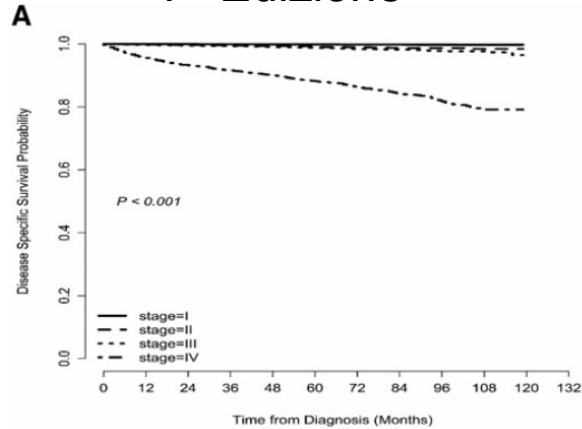
confronto tra AJCC/TNM 7° Ed e 8° Ed



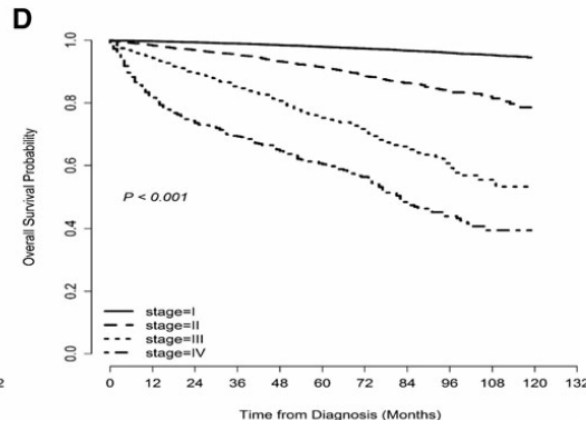
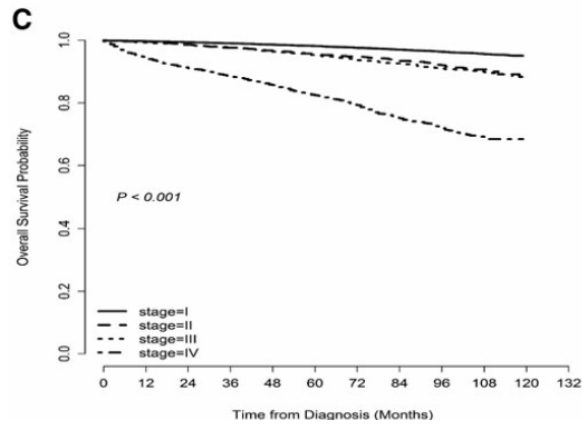
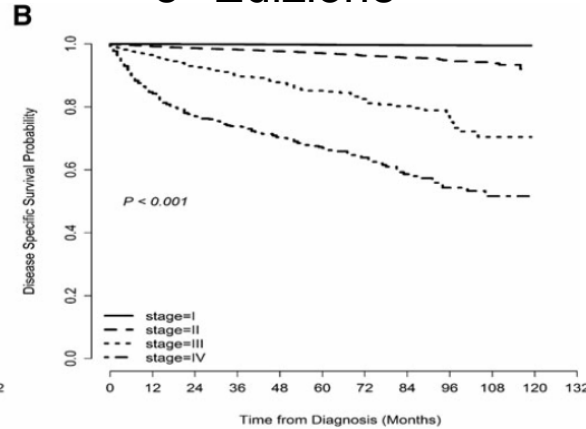
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

7° Edizione



8° Edizione



TNM 8° Edizione:
superiore vs 7°
Ed nello
stratificare la SV
dei pazienti

FU: porre
attenzione agli
altri fattori di
Rischio di
recidiva



AJCC/TNM: SV malattia-specifica attesa a 10 anni



Roma, 8-11 novembre 2018

ITALIAN CHAPTER

Stadio	7° Edizione	Stadio	8° Edizione
Stadio I < 45 anni	97 – 100%	Stadio I < 55 anni	98 – 100%
Stadio II < 45 anni	95 – 99%	Stadio II < 55 anni	85 – 95%
Stadio I ≥ 45 anni	97 – 100%	Stadio I ≥ 55 anni	98 – 100%
Stadio II ≥ 45 anni	97 – 100%	Stadio II ≥ 55 anni	85 – 95%
Stadio III ≥ 45 anni	88 – 95%	Stadio III ≥ 55 anni	60 – 70%
Stadio IV ≥ 45 anni	50 – 75%	Stadio IV ≥ 55 anni	< 50%

Tuttle RM et al. Thyroid 2017



Cautele nella applicazione clinica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- THM Minicorso del 2017:
- L'8° edizione del TNM permette di classificare la maggior parte dei DTC come a basso rischio di decesso malattia-specifico (stadi I e II)
- Per molti pazienti il rischio di decesso non coincide con il rischio di recidiva di malattia
- In particolare, nei pazienti di età 45-55 anni in stadio I/II è presente lo spettro completo di rischio di recidiva



Stratificazione Rischio recidiva ATA

per rifinire/personalizzare stima DSS AJCC 8°Ed



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- 4881 Pt DTC età < 55 aa
- 73% femmine
- 96% PTC
- FU mediano 6.6 aa (2-35)
- 122 Pt (2.5%):
 - Decesso malattia-relata

Stadio AJCC	% Pt (Npt/tot Pt)	Categorie ATA Rischio recidiva		
		Bassa	Intermedia	Alta
I	98% (4797/4881)	38% (1799/4797)	56% (2692/4797) FTC e Hürthle	6% (306/4797) T3b/T4a/T4b Ogni N, M0
II	2% (84/4881)	--	--	100% (84/84) M1
Totale	4881	1799	2692	390



DTC Pt < 55 aa: DSS a 10 aa

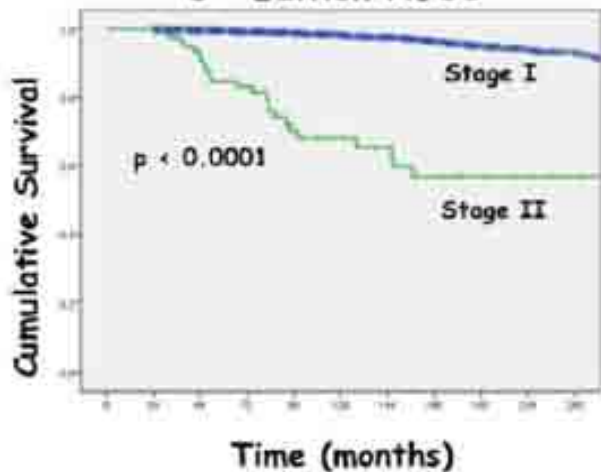
stadi AJCC 8° stratificati per Rischio ATA



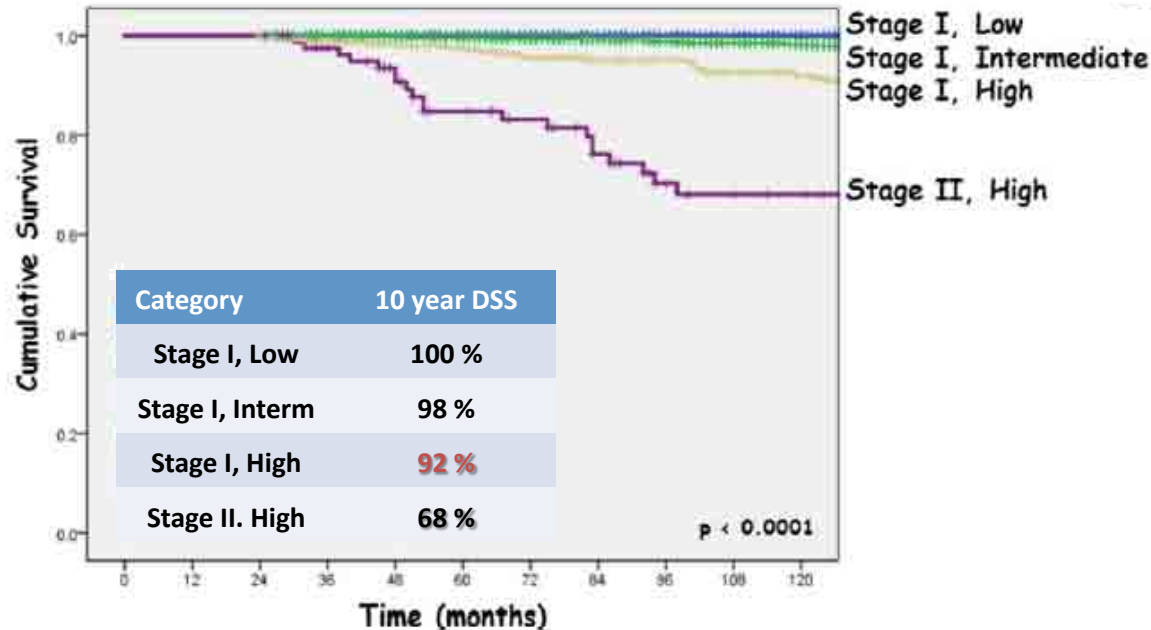
ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

8th Edition AJCC



Disease-specific Survival by Year		
Stage	5 yr	10 yr
I	100 %	98 %
II	85 %	68 %



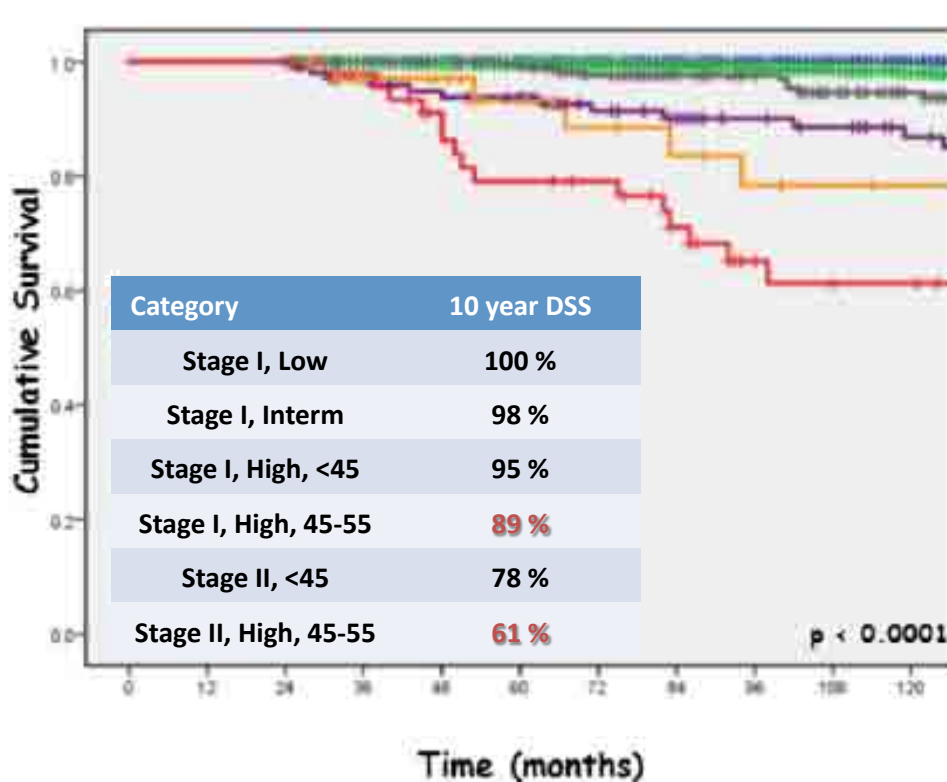


DSS a 10 aa stadi AJCC 8° stratificati per rischio ATA ed età



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Stage I, Low, < 55 yrs
Stage I, Intermediate, <55 yrs
Stage I, High, <45 yrs
Stage I, High, 45-55 yrs
Stage II, High, <45 yrs
Stage II, High, 45-55 yrs

Pt in stadio I e II, alto rischio,
età 45-55 aa



Maggiore riduzione di DSS



Conclusioni

- Per i pazienti DTC di età < 55 aa, un approccio di stadiazione che integra gli stadi AJCC con il rischio ATA ed età alla diagnosi permette una stima prognostica più precisa
- Questa suddivisione in 6 categorie di pazienti rappresenta un ulteriore step per una valutazione individualizzata del rischio e quindi della gestione del paziente



Cautele nella applicazione clinica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Presenza di N1
 - irrilevante per pazienti < 55 anni?
 - per i pazienti di età ≥ 55 anni davvero non è importante per lo stadio II?



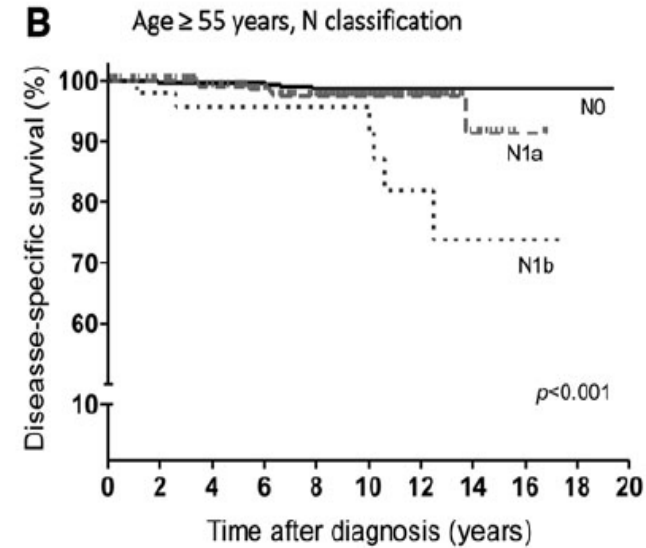
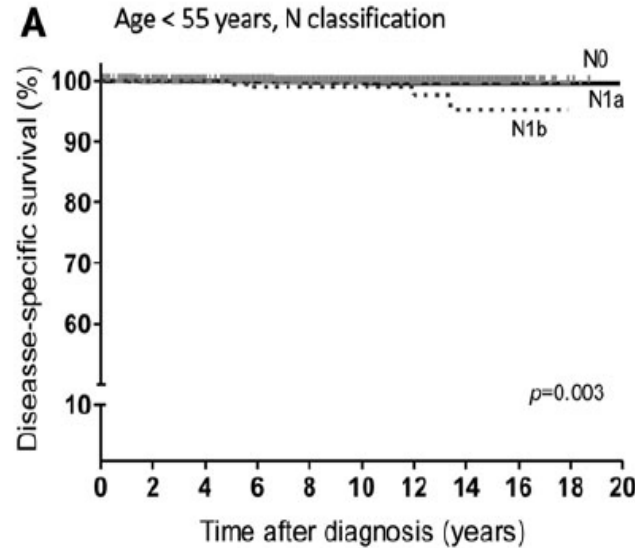
N1b: implicazione prognostica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- 3089 Pt DTC stadio I e II
- FU mediano 10 aa



N1b: peggiora la prognosi
in DTC Stadio I e II,
in particolare per età \geq 55 anni

Kim M et al, Thyroid 2018; 28:1

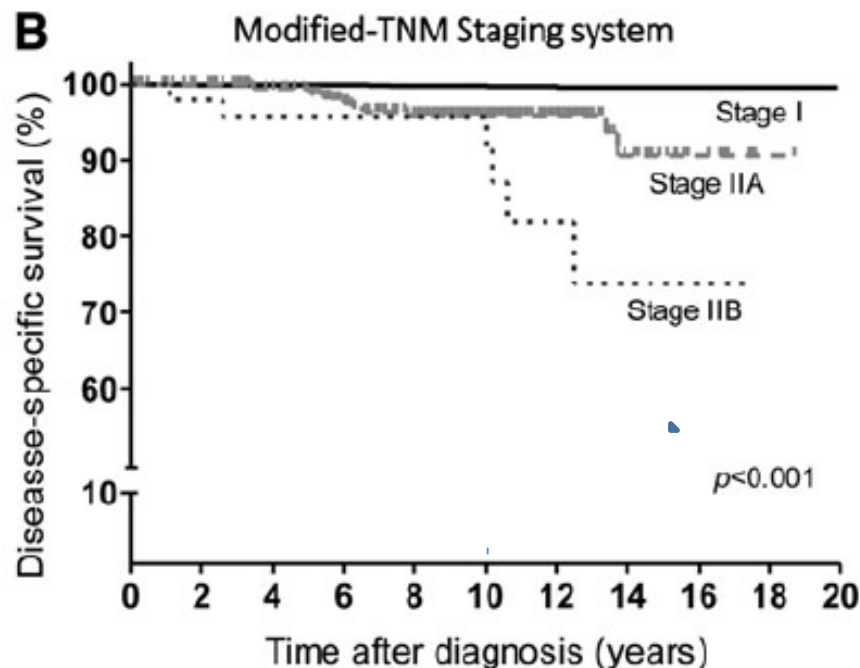
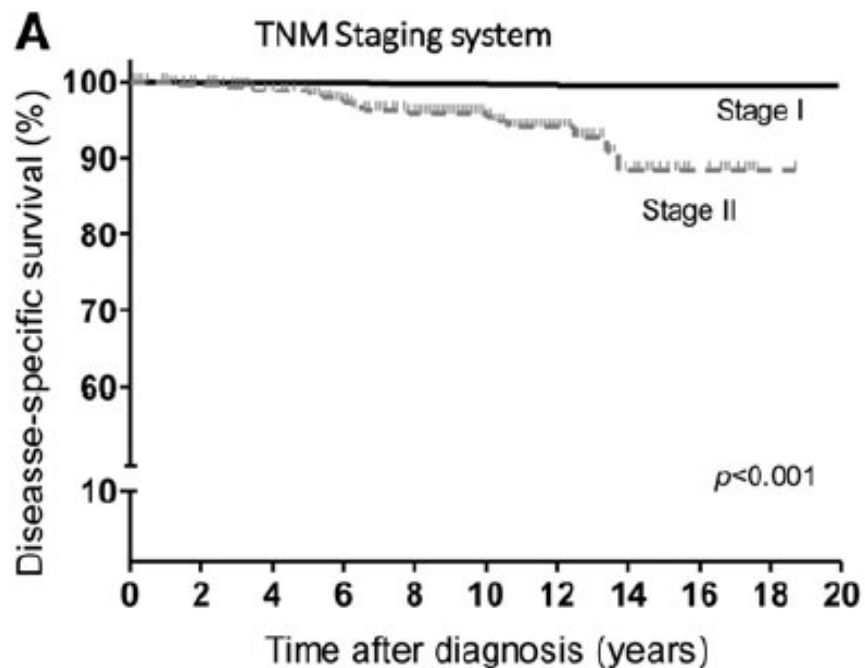


DSS a 10 aa in base a stadiazione AJCC 8° Ed modificata



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Proposta:

Stadio IIB: Pt \geq 55aa, con N1b

Kim M et al, Thyroid 2018; 28:1

Età \geq 55 aa:

DSS a 10 aa: Stadio IIB 91.4%

DSS a 10 aa: Stadio II 8°Ed: 95.4%

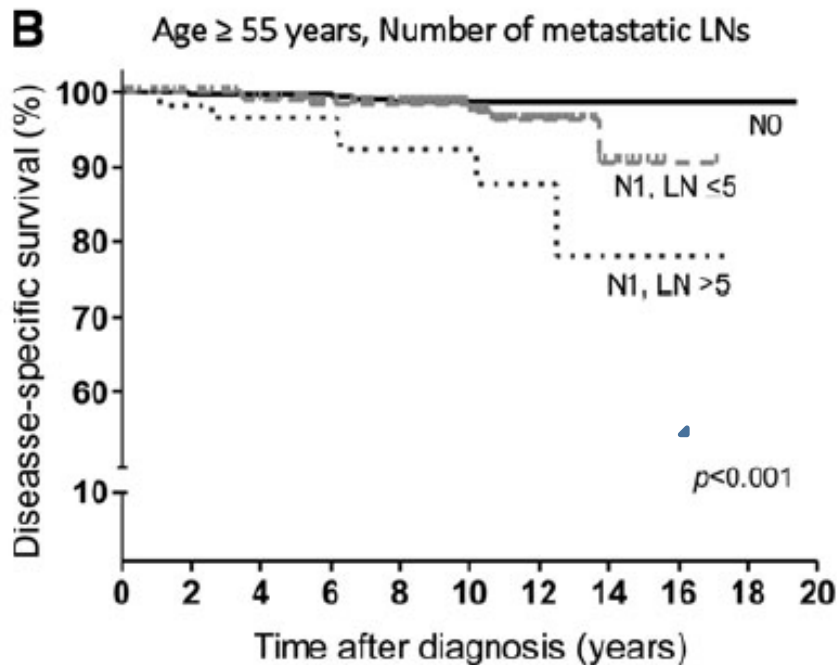
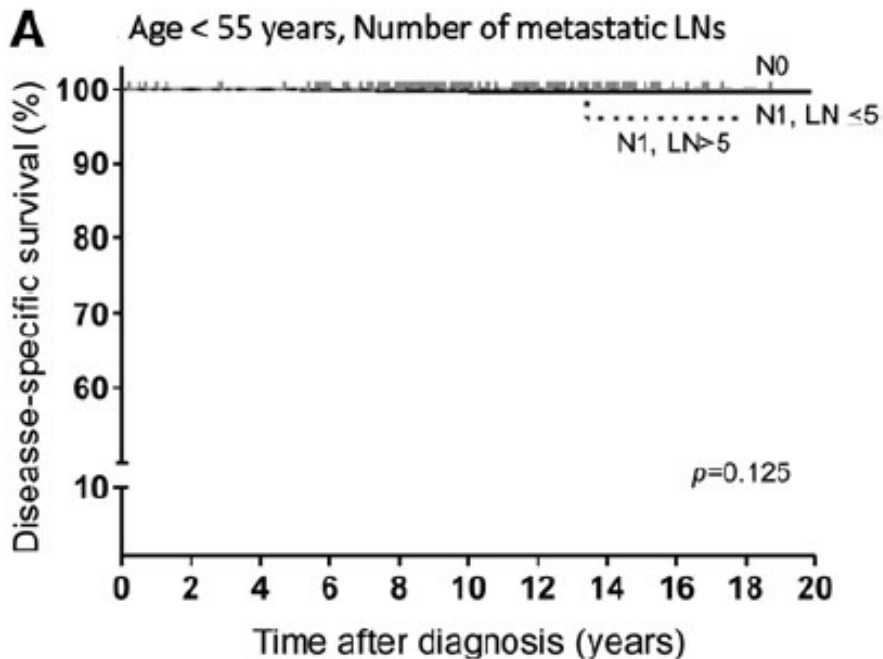


N° di N1: implicazione prognostica



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018



Kim M et al, Thyroid 2018; 28:1



Roma, 8-11 novembre 2018

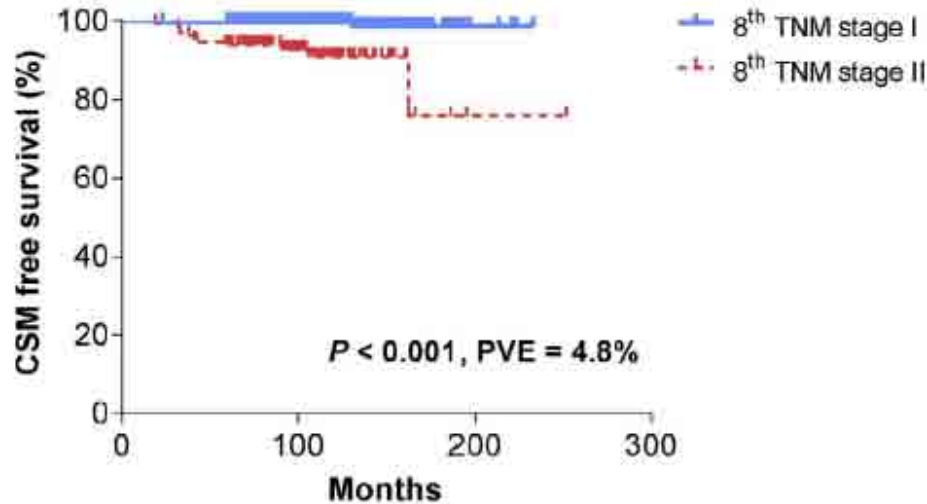
Rischio linfonodale N1b in PTC: migliore definizione di AJCC 8°Ed e di prognosi?



ITALIAN CHAPTER

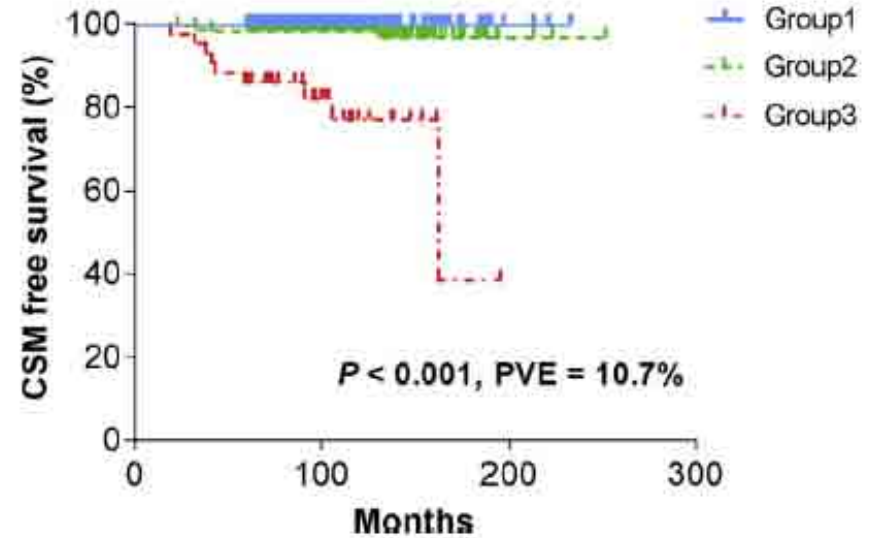


- 745 Pt PTC, N1b
- **Rischio linfonodale (RLN):**
 - $R\ N1/N0 > 0.3$
 - 0
 - D. maggiore N1b $> 3\text{ cm}$



Kim HI et al, Oral Oncol 2018; 78:80

- **Gruppo 1:** < 55 aa, Stadio I, senza RLN
- **Gruppo 2:** < 55 aa, Stadio I, con RLN
- ≥ 55 aa, Stadio II, senza RLN
- **Gruppo 3:** ≥ 55 aa, Stadio II, con RLN





Roma, 8-11 novembre 2018

Cosa proporre a Fernando?



ITALIAN CHAPTER



Terapia radiometabolica?

Follow-up?



ATA 2015 risk stratification

TABLE II. ATA 2009 RISK STRATIFICATION SYSTEM WITH PROPOSED MODIFICATIONS

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



^aProposed modifications, not present in the original 2009 initial risk stratification system. See sections [B19]–[B23] and Recommendation 48B.



- PTC, variante classica
- microETE, ma R0
- N1a: 1/3
- Importante conoscere le dimensioni di N1:
 - se ≥ 3 cm, il rischio ATA di recidiva strutturale di Fernando passa da Intermedio a Alto



Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies



IAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 20

F. Pacini¹ · F. Basolo² · R. Bellantone³ · G. Boni⁴ · M. A. Cannizzaro⁵ · M. De Palma⁶ · C. Durante⁷ · R. Elisei⁸ ·
G. Fadda⁹ · A. Frasoldati¹⁰ · L. Fugazzola^{11,12} · R. Guglielmi¹³ · C. P. Lombardi³ · P. Miccoli² · E. Papini¹³ · G. Pellegriti¹⁴ ·
L. Pezzullo¹⁵ · A. Pontecorvi¹⁶ · M. Salvatori¹⁷ · E. Seregni¹⁸ · P. Vitti⁸

J Endocr Invest 2018

- Indicazione a RAI post-chirurgia:
 - da stabilire in base a stadio AJCC/UICC (VIII edizione) e stratificazione iniziale del rischio proposta da ATA
 - valutare anche Tg post-chirurgia (basale o stimolata) e US collo
- Pazienti con rischio intermedio o basso-intermedio (T1-2, N1a–N1b, cM0), considerare RAI, specie in pazienti con caratteri prognostici sfavorevoli:
 - **Età avanzata**
 - **Tumori di grandi dimensioni**
 - **N1 clinicamente evidenti o macroscopici o con estensione extranodale**
 - **Istologia aggressiva**
 - **Invasione vascolare**



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



DTC a rischio intermedio – Maggiore beneficio potenziale di RAI (miglioramento di OS e sopravvivenza tumore-specifica) osservato in pazienti con

- PTC aggressivi
- Estensione extratiroidea
- Elevato volume di malattia linfonodale
- N1 b
- N1 > 1 cm
- Età > 45 aa

Necessarie ulteriori ricerche per comprendere l'efficacia terapeutica di RAI in diversi sottogruppi di pazienti della categoria di rischio intermedio

Pacini et al, J Endocr Invest 2018



Roma, 8-11 novembre 2018

Fernando – Settembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Terapia radiometabolica con ^{131}I – 100 mCi
in ipotiroidismo endogeno



Roma, 8-11 novembre 2018

Caso Clinico 3 – Franca, 32 anni



ITALIAN CHAPTER



Gozzo clinicamente evidente, con nodulo di consistenza aumentata a sinistra

Ecografia tiroidea:

Al lobo sinistro nodulo ipoecogeno, disomogeneo, alonato, pattern vascolare tipo 3, di 35 mm. Restante parenchima tiroideo indenne da noduli.

Non linfadenomegalie LC significative.

TSH 2.2 uu/ML, abTG negativi

FNA - Citologia:

Presenza di numerosi aggregati solidi, trabecolari e microfollicolari di tireociti senza sostanziali atipie. Colloide scarsa.

Compatibile con nodulo di iperplasia adenomatosa e/o neoformazione follicolare. TIR3B secondo SIAPEC 2014.



Lobectomia sinistra estesa all'istmo

DESCRIZIONE MACROSCOPICA:

Lobo tiroideo sinistro e istmo di complessivi g 33 e di cm 5,5 x 4 x 4. Al taglio è presente un nodulo grigiastro di cm 3,7 di asse maggiore.

DIAGNOSI ISTOLOGICA

Carcinoma follicolare, minimamente invasivo, della tiroide.

La neoplasia corrisponde al nodulo **di 3.7 cm** del lobo sinistro e mostra focolai multipli di superamento della capsula tumorale ed **almeno 5 focolai di invasione neoplastica vascolare**.

I margini di resezione sono indenni.



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



Come classificherebbe questo carcinoma follicolare?



Carcinoma follicolare WHO 2017



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

Minimally invasive (only capsular invasion with penetration in normal adjacent thyroid parenchyma).

Encapsulated angioinvasive (presence of vascular invasion. The role of lymphatic invasion is unknown).

Widely invasive (extensive capsular and vascular invasion).



ATA 2015 risk stratification

TABLE II. ATA 2009 RISK STRATIFICATION SYSTEM WITH PROPOSED MODIFICATIONS

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

^aProposed modifications, not present in the original 2009 initial risk stratification system. See sections [B19]–[B23] and Recommendation 48B.





Roma, 8-11 novembre 2018

Quale indicazione terapeutica?



ITALIAN CHAPTER



Lobectomia controlaterale di completamento ?

Lobectomia controlaterale di completamento + tp
radiometabolica?

Follow-up clinico ed ecografico?



Roma, 8-11 novembre 2018

Franca – Dicembre 2015

Lobectomia tiroidea destra



DIAGNOSI ISTOLOGICA

Parenchima tiroideo a normale morfologia.

Focale processo flogistico cronico fibroproduttivo cicatriziale dei tessuti molli peritiroidei, con reazione granulomatosa gigantomacellare, come da precedente intervento chirurgico.

Carcinoma follicolare di 3.7 cm del lobo sinistro, con focolai multipli di superamento della capsula tumorale ed almeno 5 focolai di invasione neoplastica vascolare



Carcinoma follicolare incapsulato angioinvasivo.

pT2 N0

Stadio I

Rischio ATA alto



Roma, 8-11 novembre 2018

Franca – Marzo 2016

RAI ^{131}I – 100 mCi



ITALIAN CHAPTER



Tireoglobulina L-T4 off = 13.1 ng/ml

Ab anti-Tg < 1 UI/ml

Ecografia: presenza di minimo residuo ghiandolare in loggia tiroidea.

Scintigrafia whole body: non focolai iodocaptanti di significato secondario.



THM - AJCC/TNM 8° Edizione



ITALIAN CHAPTER

Roma, 8-11 novembre 2018

- Sistema di stadiazione del carcinoma tiroideo che definisce la probabilità di sopravvivenza malattia-specifica
- Necessario nella fase post-chirurgica per l'impostazione della intensità di terapia e follow-up
- Preliminare all'uso del sistema ATA di *stratificazione iniziale del rischio di recidiva* strutturale di malattia e della *ristratificazione dinamica* nel corso del follow up



Roma, 8-11 novembre 2018

Pratica clinica: Cosa fare?



ITALIAN CHAPTER



- Nella **fase post-chirurgica**, per opzione radicalizzazione chirurgica e/o RAI, oltre al TNM considerare anche:
 - istotipi aggressivi
 - Invasione vascolare, necrosi
 - scarsa differenziazione, estensione extratiroidea e sua entità
 - numero e dimensioni N1, spt N1b, estensione extra-nodale
 - biologia molecolare
 - Tg e US collo post-chirurgia
- Nella **fase post-RAI** integrare i dati istopatologici e clinici con:
 - WBS post RAI
 - Tg stimolata, andamento AbTg se positivi
 - US cervicale



Roma, 8-11 novembre 2018



ITALIAN CHAPTER



MTE 1

Classificazione WHO e stadiazione TNM dei tumori tiroidei

Silvia Vezzani, Anna Crescenzi, Nadia Cremonini

*Grazie per la
partecipazione*