



Roma, 9-12 novembre 2017

Minicorso 1

11-12 Novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Classificazione e Stadiazione dei Tumori della Tiroide AJCC 2017

Rocco Bellantone, Nadia Cremonini, Anna Crescenzi,
Sebastiano Filetti, Enrico Papini, Massimo Salvatori, Giovanni Tallini



Roma, 9-12 novembre 2017

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 **non** ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario.



Roma, 9-12 novembre 2017

Perché questo Minicorso?



ITALIAN CHAPTER



- L'impiego del TNM è finalizzato a definire il rischio di mortalità tumore-specifico
- L'ATA Risk Stratification System è invece utilizzato per il rischio di recidiva/persistenza di malattia.

Perché questo Minicorso?



ITALIAN CHAPTER

- I dati derivanti dall'uso del TNM 2009 hanno portato alla proposta di modifiche della stadiazione iniziale
- Scopi principali:
 - inserimento della maggior parte dei pazienti in stadi che riflettano il basso rischio di mortalità malattia-specifica
 - definizione di stadi avanzati, a reale alto rischio di mortalità malattia-specifica.



Roma, 9-12 novembre 2017



Roma, 9-12 novembre 2017

Perché questo Minicorso?



ITALIAN CHAPTER



- Dal 1° Gennaio 2018 le neoplasie tiroidee devono essere stadiate secondo la 8^a edizione AJCC/TNM
- La variante follicolare del carcinoma papillare incapsulato non invasivo è stata recentemente ridefinita come “NIFTP”
- Scopo di questo corso è analizzare le modifiche della classificazione e stadiazione dei tumori tiroidei e valutarne le conseguenze nella gestione clinica.



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



Storia del NIFPT (Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features)

**Giovanni Tallini
Bologna, Italy**



Roma, 9-12 novembre 2017

Caso 1 – Matteo 28 aa



ITALIAN CHAPTER

- Nonna materna con gozzo plurinodulare.
- Recente sensazione di costrizione cervicale senza disfagia, disfonia né dispnea. Infastidito perché ‘il colletto della camicia stringe’. Non sintomi generali.
- Palpazione: tiroide lievemente ingrandita in toto, con nodulo apprezzabile a carico del lobo tiroideo sinistro, di consistenza parenchimatosa, liscio, indolente, mobile.





Roma, 9-12 novembre 2017

Caso 1 – Matteo 28 aa



ITALIAN CHAPTER

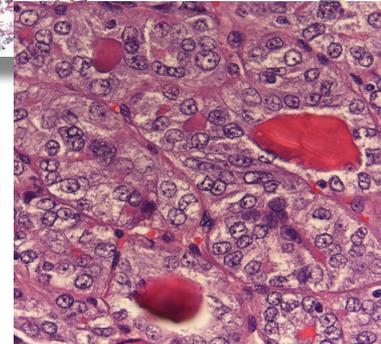
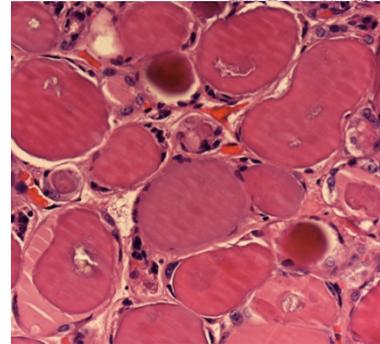
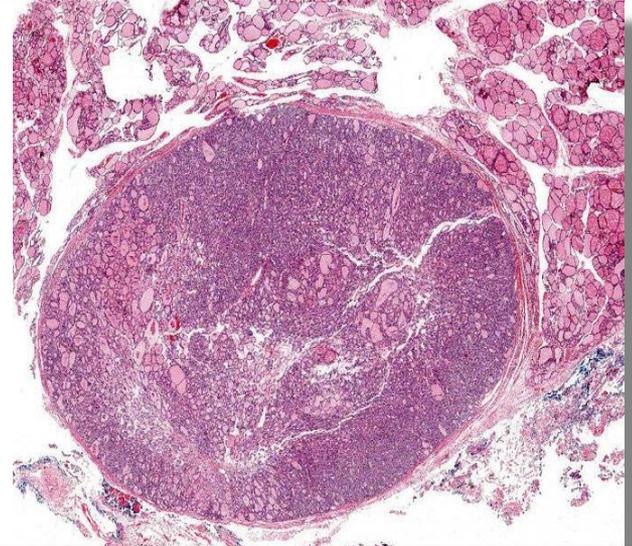
- US tiroide: Nodulo ipoecogeno lobo sinistro, margini regolari con esile alone ipoecogeno completo, di 27x22x33 mm, disomogeneo, con areole anecogene. Vascolarizzazione tipo III. Restante parenchima omogeneo. Non linfonodi patologici.
- TSH 2.0 uU/ml, AbTPO negativi, CT 3 pg/ml
- TIR 3 A (proliferazione follicolare con atipie di incerto significato): numerosi tireociti talora con polimorfismo e atipie nucleari, frequenti incisure, senza immagini di pseudo-inclusi intra-nucleari. Sparsi macrofagi, colloide in zolle dense. BRAF V600E assente, H-B-RAS: presente.





Caso 1 – Matteo 28 aa

- Lobectomia sinistra + istmectomia
- Istologia Macro: Nodulo tiroideo di 33 x 22 mm, apparentemente incapsulato.
- Micro: Neoplasia follicolare con capsula sottile, senza evidenza di invasione capsulare e/o vascolare. Focolai con caratteristiche nucleari di PTC: nuclei ingranditi e chiari con irregolarità di membrana, incisure nucleari. Margini di resezione liberi da neoplasia.
- Diagnosi: **NIFTP**





Quesiti Clinici



Roma, 9-12 novembre 2017

ITALIAN CHAPTER

- Indicazione alla radicalizzazione chirurgica?
 - Se sì, consideriamo anche terapia RAI ablativa?
 - Come informiamo Matteo (opportuna second-opinion)?
 - Come seguiamo Matteo?
-
- ❖ Outcome clinico: non evidenza di malattia a un anno.



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

Minicorso 1

Classificazione e stadiazione dei tumori della tiroide AJCC 2017

Take Home Messages: NIFTP

Nadia Cremonini

Clinica Privata Villalba - Bologna



Roma, 9-12 novembre 2017

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 **non** ho avuto rapporti diretti di finanziamento con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

THM - Definizione di NIFTP



ITALIAN CHAPTER



- Diagnosi istologica che stratifica in modo più preciso tumori tiroidei a basso rischio, non classificabili come carcinoma
- Criteri per diagnosi istologica
 - Lesione incapsulata o nettamente demarcata dal parenchima tiroideo
 - Pattern di crescita follicolare associato a caratteri nucleari di PTC
 - Assenza di invasione vascolare e capsulare, non necrosi
 - Attività mitotica non elevata
 - Profilo molecolare: mutazioni RAS, fusioni gene PPAR γ e THADA, non esprime B-RAF V600E



Roma, 9-12 novembre 2017



THM - Citologia NIFTP



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- La citologia non può distinguere il NIFTP dal PTC variante follicolare capsulato invasivo
- La maggioranza dei NIFTP corrisponde a citologia TIR3A e TIR3B
- ❖ In caso di citologia indeterminata o sospetta, considerare (se accessibili) ricerca di mutazioni B-RAFV600E e RAS H, K e N



Roma, 9-12 novembre 2017

THM - Come gestire il NIFTP



ITALIAN CHAPTER



- TNM: stadiazione non necessaria
- Gestione clinica
 - Neoplasia a potenziale di malignità molto basso
 - Non necessaria radicalizzazione chirurgica
- Non terapia iodometabolica



THM - NIFTP: quale follow-up?



- Seguire i pazienti nel tempo (non disponiamo di studi prospettici):
 - TSH 0.5-2.0 mcU/ml
 - dosaggio Tg e US: non definito
 - Cadenza: non codificata
- Proposta di gestione clinica
 - TSH 0.5-2.0 mcuU/ml
 - Dosaggio Tg, AbTg ed esame US 3 e 12 mesi dopo chirurgia, poi biennale



Roma, 9-12 novembre 2017

Minicorso 1

11-12 Novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



La Nuova Stadiazione TNM/AJCC dei Tumori Tiroidei Differenziati

Anna Crescenzi



Roma, 9-12 novembre 2017

Minicorso 1

11-12 Novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

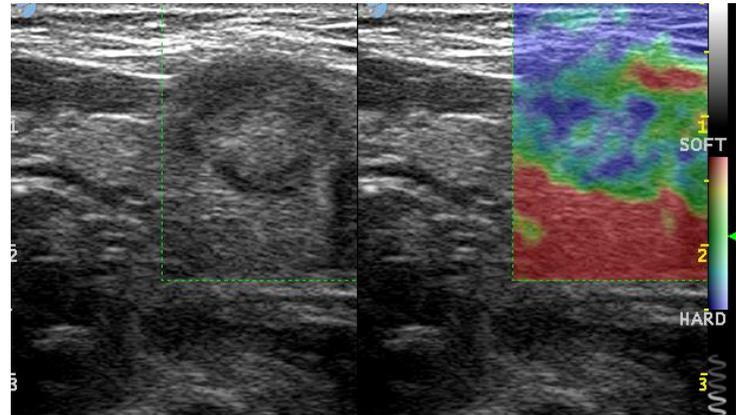


Come utilizzare l'AJCC/TNM 2017
nella pratica clinica?



Caso 2 – Anna, 53 anni

- Madre trattata per carcinoma papillare della tiroide a 71 aa, libera da malattia.
- US tiroide per anamnesi familiare: nodulo ipoecogeno disomogeneo lobo sinistro di 9.5 x 9.2 x 11.4 mm, margini mal definiti, scarsa vascolarizzazione. In sede sub capsulare anteriore contatto con la capsula tiroidea con deformazione del profilo ghiandolare. Non adenopatie patologiche.

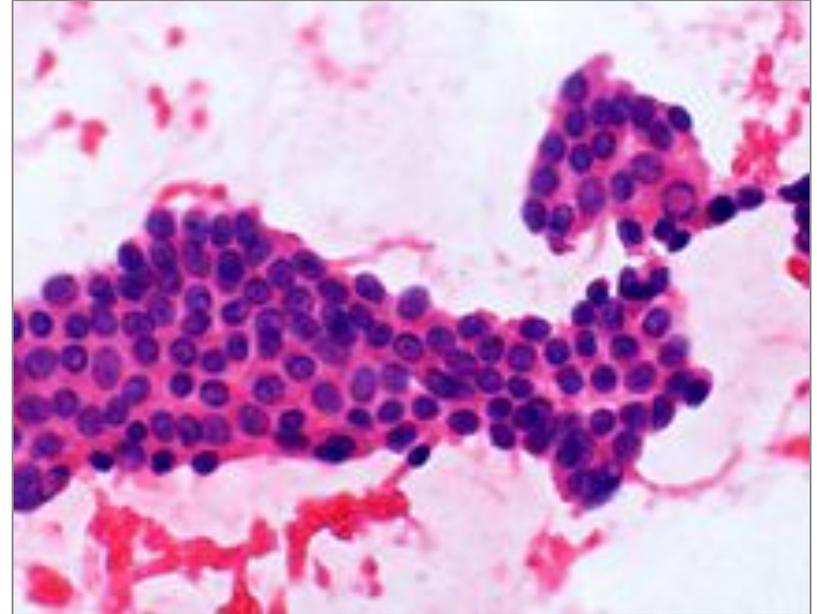




Caso 2 – Anna, 53 anni



- TSH Reflex 1.6, CT < 2, AbTPO negativi
- Citologia: TIR 5, indicativa di carcinoma papillare della tiroide.





Caso 2 – Anna 53 aa



- Tiroidectomia totale + linfadenectomia comparto centrale Dx
- Istologia Macro: nodulo di 9 x 9 mm lobo tiroideo sinistro;
- Micro: carcinoma papillare variante classica, infiltrante il parenchima circostante, con estensione extra-capsulare e infiltrazione dei tessuti lassi peri-tiroidei per 2 mm.

Linfonodi del VI livello: 5/5 linfonodi non interessati da neoplasia

- **Stadiazione istopatologica:**

pT3, N0, Mx, R0, stadio III (AJCC/TNM 7°ed)

pT1a, N0, Mx, R0, stadio I (AJCC/TNM 8°ed)



Quesiti clinici



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Avreste dato l'indicazione alla tiroidectomia totale + CC sulla base dei dati preoperatori?
 - Ha un ruolo la dissezione del solo VI livello omolaterale alla lesione?
 - In base all'ultima classificazione AJCC/TNM va modificata l'ampiezza dell'intervento chirurgico nei DTC?
 - Consigliamo ad Anna di sottoporsi a RAI a scopo ablativo (e in base a quali criteri)?
- ❖ Outcome clinico: Remissione completa a 3 anni



Caso 3 – Veronica 16 aa



- Inviata da ORL per riscontro di iperplasia tiroidea in corso di visita per otite destra.
- Alla palpazione, tiroide diffusamente aumentata di volume, consistenza aumentata, mobile, non adenopatie palpabili.





Roma, 9-12 novembre 2017

Caso 3 - Veronica 16 aa



ITALIAN CHAPTER

US Tiroide:

Tiroide aumentata in toto, con area nodulare ipoecogena del lobo sinistro, di circa 30 x 25 x 23 mm, con margini mal distinti.

Spot iperecogeni multipli distribuiti nel parenchima tiroideo, che appare diffusamente ipoecogeno ('cielo stellato').





Roma, 9-12 novembre 2017

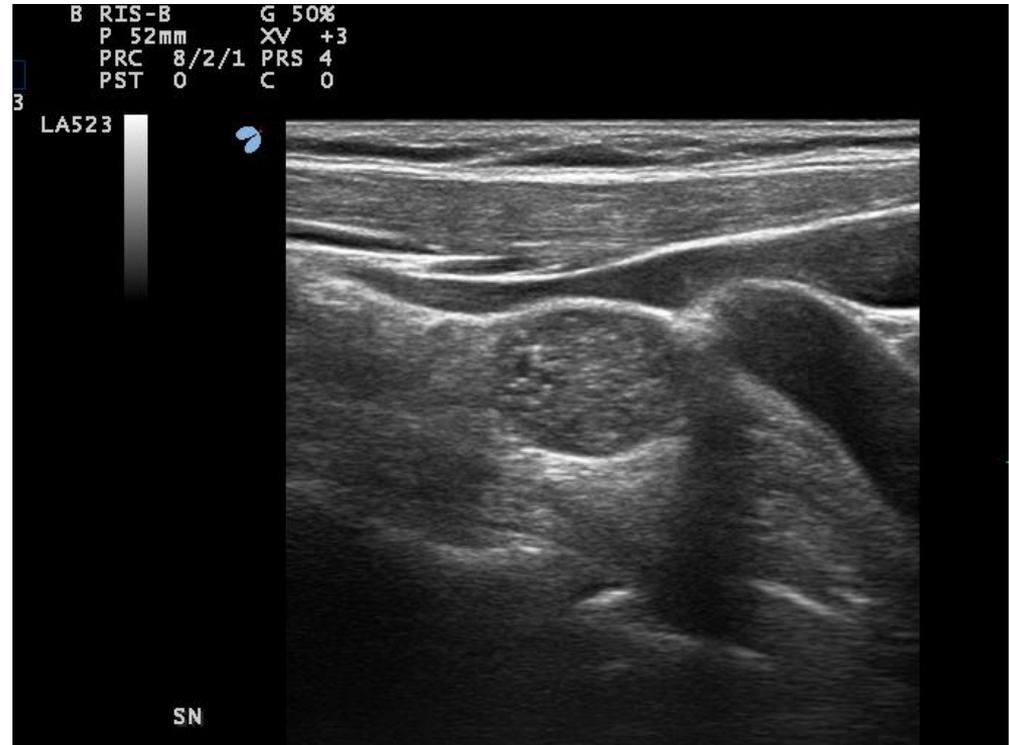
Caso 3 - Veronica 16 aa



ITALIAN CHAPTER

US cervicale:

Caudalmente ai lobi tiroidei due adenopatie ipoecogene rotondeggianti, senza ilo evidente e spot iperecogeni interni, diametro massimo 15 mm e 18 mm.





Roma, 9-12 novembre 2017

Caso 3 – Veronica 16 aa



ITALIAN CHAPTER



- FNA nodo Sn: TIR IV (sospetto carcinoma papillifero)
- BRAF V600E su FNA: mutazione assente

- FNA linfonodo caudale al lobo tiroideo Sn: quadro citologico indicativo di metastasi di verosimile origine tiroidea

- Tiroidectomia totale con dissezione linfonodale bilaterale del VI livello

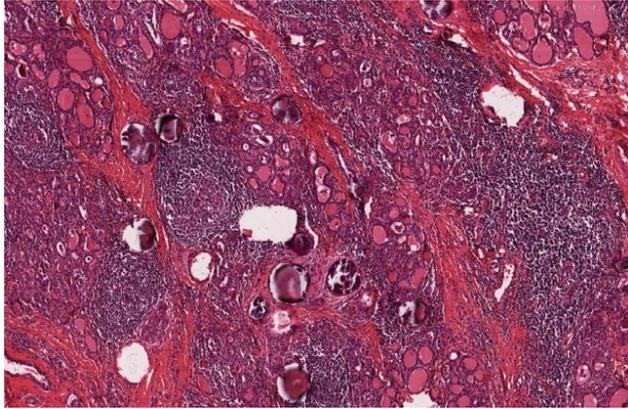


Roma, 9-12 novembre 2017

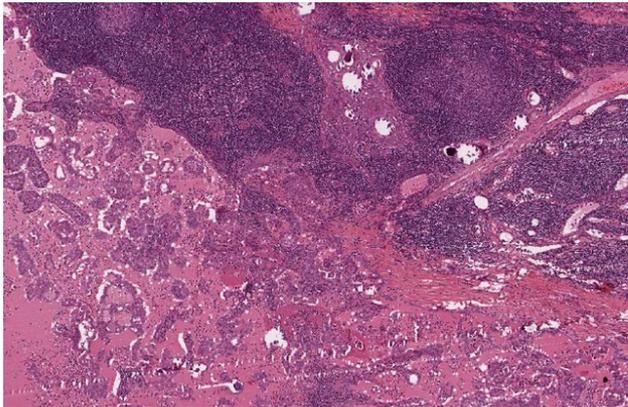
Veronica - istologia



ITALIAN CHAPTER



- Carcinoma papillifero variante sclerosante diffusa. Multiple aree neoplastiche interessanti i due lobi, con focale superamento della capsula tiroidea in più punti, la maggiore a sinistra di diametro massimo 3 cm.



- VI livello: 4/6 linfonodi sede di metastasi
- **Stadiazione istopatologica:**
pT3m, N1a, Mx – stadio I (AJCC/TNM 7° ed.)
pT2m, N1a, Mx – stadio I (AJCC/TNM 8° ed.).



Quesiti



- Avreste indicato trattamento RAI? Se sì, a scopo ablativo o adiuvante?
- La classificazione AJCC/TNM 8°ed. è più precisa in merito alla sopravvivenza? Sarebbe necessario inserire ulteriori informazioni?
- Tale classificazione modifica il nostro modo di gestire i pazienti? E se sì, che indicazioni possiamo dare?



Veronica 16 aa – Outcome clinico



- ❖ **Dopo 6 settimane:** Terapia radio-metabolica con ^{131}I (120 mCi); WBS: intensa captazione in sede cervicale anteriore
- ❖ **Dopo 3 mesi:** US cervicale: in sede latero-cervicale sinistra al III e IV livello pacchetto linfonodale costituito da adenopatie ipoecogene rotondeggianti, senza ilo evidente e spot iperecogeni interni, di 21x25x30 mm
- ❖ Dissezione latero-cervicale sinistra (II-IV e V livello)
- ❖ Istologia: 8/20 linfonodi LC Sn sede di metastasi da ca papillare della tiroide, il maggiore di 3 cm al IV livello, con superamento della capsula.



Roma, 9-12 novembre 2017

Veronica 16 aa – Outcome clinico



ITALIAN CHAPTER



- ❖ Dopo otto settimane: terapia radio-metabolica: 150 mCi; WBS: minima captazione in sede cervicale anteriore
- ❖ **Dopo 1 anno:** Persistenza di malattia in sede paratracheale sinistra.
- ❖ Biopsia in corso di esame endoscopico: infiltrazione neoplastica della mucosa del retro-faringe (esame bioptico).



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

Minicorso 1

Classificazione e stadiazione dei tumori della tiroide AJCC 2017

Take Home Messages: TNM

Nadia Cremonini

THM - AJCC/TNM: finalità



ITALIAN CHAPTER



Roma, 9-12 novembre 2017

- 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, quindi, della *ristratificazione dinamica* nel corso del follow-up



Roma, 9-12 novembre 2017

THM - AJCC/TNM 2009 – 7° edizione



ITALIAN CHAPTER



Limiti della 7° edizione

- L'influenza dell'età sul rischio di morte malattia –specificità è di tipo lineare
 - L'età di 45 anni non rappresenta un cut-off significativo
- La sopravvivenza dei pazienti negli stadi I – III è simile e scarsamente discriminante la prognosi
- Il numero dei pazienti nelle classi avanzate appare eccessivo e può indurre una intensità di cura troppo elevata



Modifiche principali

- Cut-off di età per la stadiazione: innalzato a ≥ 55 anni
- Estensione extra-tiroidea microscopica: rimossa dalla definizione di T3 (ora nessun impatto su T)
- Impegno N1
 - rimosso dalla definizione di Stadio III (malattia ora in Stadio I nei pazienti < 55 anni, in stadio II nei pazienti $T1-T2 \geq 55$ anni)
- Invasione estesa dei muscoli pre-tiroidei:
 - rimossa dagli stadi III e IVA (malattia ora in Stadio I nei pazienti < 55 anni, in Stadio II nei pazienti ≥ 55 anni)
- Pazienti < 55 anni: la malattia è in Stadio II solo in presenza di metastasi a distanza



TNM: Sopravvivenza attesa a 10 anni



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

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%



Roma, 9-12 novembre 2017

THM – AJCC/TNM 8° edizione: Conseguenze stimate



ITALIAN CHAPTER



- Down-stadiazione in circa il 20 % dei pazienti. In particolare, il 12% circa dagli stadi III e IV agli stadi I e II
- Sopravvivenza stimata malattia-specifica:
 - invariata per lo stadio I (< 55 aa e \geq 55 aa)
 - lievemente ridotta per lo stadio II (< 55 aa e \geq 55 aa)
 - marcatamente ridotta per gli stadi III e IV (\geq 55 aa)
- ❖ Necessari studi multicentrici e protratto FU per validare tali previsioni



Roma, 9-12 novembre 2017

Cautele nell'applicazione clinica (1)



ITALIAN CHAPTER



- L'estensione microscopica extra-tiroidea della neoplasia non è considerato un fattore predittivo di recidiva o di sopravvivenza:
 - come valutare una ampia estensione nei tessuti molli peri-tiroidei senza interessamento di muscoli o altre strutture?
- Non differenze di outcome se margine di resezione R0 o R1 microscopico:
 - R1 non è un fattore importante per indicare RAI?
- Presenza di N1 irrilevante per pazienti < 55 anni? Per i pazienti di età ≥ 55 anni davvero non è importante per lo stadio III e stadio IVA?



Cautele nell'applicazione clinica (2)



- L'8° edizione del TNM permetterà 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 < 55 anni in stadio I (assoluta maggioranza) sarà presente lo spettro completo di rischio di recidiva
- ❖ Assetto mutazionale non considerato



Cosa fare nella pratica clinica



- Nella **fase post-chirurgica** per opzione radicalizzazione e/o RAI fare attenzione anche a:
 - istotipi aggressivi
 - caratteri istologici di angio-invasione, necrosi, scarsa differenziazione, estensione extra-tiroidea,
 - numero e dimensioni N1, estensione extra-nodale
- Nella **fase post-RAI** (se eseguita): integrare i dati istopatologici con:
 - WBS post RAI
 - Tg stimolata
 - US cervicale



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

Minicorso 1
Classificazione e stadiazione
dei tumori della tiroide AJCC 2017

*Grazie per la
partecipazione*