

# 2° Convegno interregionale AME

- Emilia Romagna
- Friuli Venezia Giulia
- Lombardia
- Trentino Alto Adige
- Veneto



ASSOCIAZIONE MEDICI ENDOCRINOLOGI  
www.associazionemediciendocrinologi.it  
Per la qualità clinica in Endocrinologia

## AGGIORNAMENTO IN ENDOCRINOLOGIA ONCOLOGICA: NON SOLO TIROIDE

### III SESSIONE

#### TUMORI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE: PROBLEMI APERTI

- Terapia iodometabolica per i DTC a rischio basso e intermedio: quando è indicata? *F. Bondi*

**Fabio Bondi -- UOS Endocrinologia Ravenna**

# TRATTAMENTO ABLATIVO CON <sup>131</sup>I

## DOPO LA TERAPIA CHIRURGICA

### Definizione

... l'eliminazione mediante somministrazione di <sup>131</sup>I, di residui micro o macroscopici di tessuto tiroideo ... presenti dopo l'intervento di tiroidectomia totale o quasi totale

### **Ablativa**

- ✓ **ablare il tessuto tiroideo residuo**
- ✓ **migliorare la sensibilità e specificità del follow-up dei DTC**

### **Adiuvante**

- ✓ **trattare foci neoplastici microscopici o metastasi occulte**
- ✓ **ridurre la percentuale di recidive nei pazienti ad alto rischio**
- ✓ **aumentare la sopravvivenza**

### **Terapeutica**

- ✓ **trattare metastasi note**

Dopo l' intervento chirurgico quali elementi ci indicano come seguire i nostri pazienti?

Fondamentale valutare il rischio di recidiva e di mortalità

## La stratificazione del rischio:

### È necessaria:

- ✓ per permettere la valutazione prognostica (valutare il grado di rischio di recidiva di malattia e di mortalità)
- ✓ per personalizzare le decisioni terapeutiche aggiuntive postoperatorie
  - terapia con radioiodio
  - grado di soppressione del TSH
- ✓ per decidere quale follow up sarà più appropriato, indirizzando a strategie di follow-up più intensive i pazienti con rischio più elevato
- ✓ per permettere una comunicazione accurata riguardante il paziente tra le varie figure professionali mediche

CONSENSUS STATEMENT

## European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium

Furio Pacini, Martin Schlumberger<sup>1</sup>, Henning Dralle<sup>2</sup>, Rossella Elisei<sup>3</sup>, Johannes W A Smit<sup>4</sup>, Wilmar Wiersinga<sup>5</sup> and the European Thyroid Cancer Taskforce

*Section of Endocrinology and Metabolism, University of Siena, Via Bracci, 53100 Siena, Italy, <sup>1</sup>Service de Médecine Nucléaire, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France, <sup>2</sup>Department of General, Visceral and Vascular Surgery, University of Halle, Germany, <sup>3</sup>Department of Endocrinology, University of Pisa, Italy, <sup>4</sup>Department of Endocrinology and Metabolic Disease, Leiden University Medical Center, The Netherlands and <sup>5</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, University of Amsterdam, The Netherlands*

THYROID

Volume 19, Number 11, 2009

© Mary Ann Liebert, Inc.

DOI: 10.1089/thy.2009.0110

RESEARCH ARTICLE

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

The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce  
on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer

David S. Cooper, M.D.<sup>1</sup> (Chair)\*, Gerard M. Doherty, M.D.,<sup>2</sup> Bryan R. Haugen, M.D.,<sup>3</sup>  
Richard T. Kloos, M.D.,<sup>4</sup> Stephanie L. Lee, M.D., Ph.D.,<sup>5</sup> Susan J. Mandel, M.D., M.P.H.,<sup>6</sup>  
Ernest L. Mazzaferri, M.D.,<sup>7</sup> Bryan McIver, M.D., Ph.D.,<sup>8</sup> Furio Pacini, M.D.,<sup>9</sup> Martin Schlumberger, M.D.,<sup>10</sup>  
Steven I. Sherman, M.D.,<sup>11</sup> David L. Steward, M.D.,<sup>12</sup> and R. Michael Tuttle, M.D.<sup>13</sup>

**Table 1.** Risk stratification according to the ETA [7] and ATA guidelines [8]

ATA risk stratification		
Low risk	Intermediate risk	High risk
No local or distant metastases All macroscopic tumor has been resected No tumor invasion of locoregional tissues or structures No aggressive histology or vascular invasion If <sup>131</sup> I was given, no <sup>131</sup> I uptake outside the thyroid bed on the post-therapeutic WBS	Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues at initial surgery Cervical lymph node metastases or <sup>131</sup> I uptake outside the thyroid bed on the post-therapeutic WBS or Tumor with aggressive histology or vascular invasion	Macroscopic tumor invasion Incomplete tumor resection Distant metastases Thyroglobulinemia out of proportion to what is seen on the post-ablative scan
ETA risk stratification		
Very low risk	Low risk	High risk
Complete surgery Patients with unifocal microcarcinoma (<1 cm) with no extension beyond the thyroid capsule and without lymph node metastases	No local or distant metastases No tumor invasion of locoregional tissues or structures No aggressive histology or vascular invasion	Less than total thyroidectomy Tumor invasion of locoregional tissues or structures Cervical lymph node metastases Distant metastases Aggressive histology or vascular invasion

## “Ongoing Risk Stratification”

or

## “Delayed Risk Stratification (DRS)”

continuous integration of the initial risk stratification (at the time of diagnosis) with the clinical, radiologic and laboratory data becoming available during follow-up.

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

R. Michael Tuttle,<sup>1</sup> Herman Tala,<sup>1</sup> Jatin Shah,<sup>2</sup> Rebecca Leboeuf,<sup>1</sup> Ronald Ghossein,<sup>3</sup> Mithat Gonen,<sup>4</sup> Matvey Brokhin,<sup>1</sup> Gal Omry,<sup>1</sup> James A. Fagin,<sup>1</sup> and Ashok Shaha<sup>2</sup>

This DRS allows modulation of the subsequent follow-up excluding a significant number of intermediate/high-risk patients from unnecessary intensive work-up (IV, C).

European Journal of Endocrinology (2011) 165 441–446

ISSN 0804-4643

### CLINICAL STUDY

**Delayed risk stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients**

Maria Grazia Castagna<sup>1</sup>, Fabio Maino<sup>1</sup>, Claudia Cipri<sup>1</sup>, Valentina Belardini<sup>1</sup>, Alexandra Theodoropoulou<sup>1</sup>, Gabriele Cevenini<sup>2</sup> and Furio Pacini<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism and Biochemistry, Section of Endocrinology and Metabolism and <sup>2</sup>Department of Surgery and Bioengineering, University of Siena, Policlinico Santa Maria alle Scotte, Viale Bracci 1, 53100 Siena, Italy

## Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up<sup>†</sup>

F. Pacini<sup>1</sup>, M. G. Castagna<sup>1</sup>, L. Brill<sup>1</sup> & G. Pentheroudakis<sup>2</sup>, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group\*

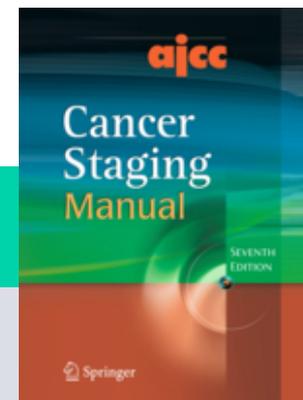
<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, Endocrinology and Metabolism and Biochemistry, Section of Endocrinology and Metabolism, University of Siena, Siena, Italy;

<sup>2</sup>Department of Medical Oncology, Medical School, University of Ioannina, Ioannina, Greece

### Stratificazione del rischio di recidiva: concetto dinamico

- **fase post-chirurgica:** si basa su:
  - dati clinico-anamnestici
  - stadiazione istopatologica
- **fase post-terapia ablativa con <sup>131</sup>I** (se eseguita): integra i dati istopatologici con:
  - l'esito di scintigrafia TB post-dose
  - valore di tireoglobulina stimolata (TSH endogeno o esogeno)
- **fase del follow-up (ristadiazione / rivalutazioni cliniche – strumentali):** valutazione di risposta ai provvedimenti terapeutici (chirurgia e/o radioiodio)

# AJCC/UICC Papillary or follicular thyroid carcinoma staging (2010)



	< 45 anni	≥ 45 anni
Stadio 1	ogni T, ogni N, M0	pT1, N0, M0
Stadio 2	ogni T, ogni N, M1	pT2, N0, M0
Stadio 3		pT1/T2, N1a, M0 pT3, N0/N1a, M0
Stadio 4A		pT4a, ogni N, M0 ogni T, N1b, M0
Stadio 4B		pT4b, ogni N, M0
Stadio 4C		ogni T, ogni N, M1

TABLE 5. MAJOR FACTORS IMPACTING DECISION MAKING IN RADIODIODINE REMNANT ABLATION

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

\*Because of either conflicting or inadequate data, we cannot recommend either for or against RAI ablation for this entire subgroup. However, selected patients within this subgroup with higher risk features may benefit from RAI ablation (see modifying factors in the text).

**Table 2.** Indication for remnant ablative therapy [8]

RAI is recommended	RAI is not recommended
All patients with	
Known distant metastases	Patients with unifocal cancer <1 cm
Documented lymph node metastases	without other higher risk features <sup>a</sup>
Gross extrathyroidal extension of the tumor regardless of tumor size	Patients with multifocal cancer when all foci are <1 cm in the absence of other higher risk features <sup>a</sup>
Primary tumor size >2 cm even in the absence of other higher risk features <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>Higher risk features: histological subtypes (tall cell, columnar, insular and solid variant as well as poorly DTC and follicular and Hurthle cell cancer), intrathyroidal vascular invasion, gross or microscopic multifocal disease.

# Carcinomi differenziati della tiroide

## Stratificazione del rischio di recidiva e di mortalità

### PAZIENTI AD ALTO RISCHIO

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



### PAZIENTI A RISCHIO INTERMEDIO

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



### PAZIENTI A BASSO RISCHIO

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



**Ablazione  
sempre  
raccomandata**

**Ablazione  
raccomandata in  
casi selezionati**

**Ablazione non  
raccomandata**

# Rischio basso o intermedio ... trattare o non trattare ...

Quali dubbi ancora? .... andiamo oltre alle linee guida

## ■ pT1 e pT2 --- R1 ...

- ✓ quando la neoplasia è a  $< 1$  mm dal margine chirurgico
- ✓ quando la neoplasia è tangenziale al margine chirurgico
- ✓ quando il margine chirurgico non è indenne

■ Nx ... l'area  $6^\circ$  è stata bonificata? .... almeno 6 linfonodi?

■ N1a e N1b: .... metastasi linfonodali “scapsulate”, ... con infiltrazione della capsula?

■ La neoplasia è **B-Raf** +?



## Risk Factors for Neck Nodal Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Study of 1066 Patients

Ling Zhang,\* Wen-jun Wei,\* Qing-hai Ji, Yong-xue Zhu, Zhuo-ying Wang, Yu Wang, Cai-ping Huang, Qiang Shen, Duan-shu Li, and Yi Wu

Department of Head and Neck Surgery, Fudan University Cancer Hospital/Center, and Department of Oncology, Fudan University, Shanghai Medical College, Shanghai 200032, People's Republic of China

### > rischio per N1a (nel CC)

Età ≤ 45 anni, s. maschile

Ø ≥ 6 mm

estensione extratiroidea

multifocalità

### > rischio per N1b (nel LC)

estensione extratiroidea

multifocalità

N+ nel compartimento centrale

## **BRAFV600E Mutation Does Not Mean Distant Metastasis in Thyroid Papillary Carcinomas**

Valentina Sancisi,\* Davide Nicoli,\* Moira Ragazzi, Simonetta Piana, and Alessia Ciarrocchi



**ORIGINAL CONTRIBUTION**

JAMA, April 10, 2013—Vol 309, No. 14 **1493**

## **Association Between *BRAF* V600E Mutation and Mortality in Patients With Papillary Thyroid Cancer**

Mingzhao Xing, MD, PhD



**IL RUOLO DIAGNOSTICO E PROGNOSTICO DELLA  
MUTAZIONE DI *BRAF* NEL CARCINOMA PAPILLARE  
DELLA TIROIDE: DOMANDE ANCORA IN ATTESA DI  
RISPOSTA**

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

**Massimo Bongiovanni** ([massimo.bongiovanni@ti.ch](mailto:massimo.bongiovanni@ti.ch))

Istituto Cantonale di Patologia, Locarno, Svizzera

**Simonetta Piana**

Anatomia Patologica, IRCCS, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Analisi multivariate hanno tuttavia dimostrato che ...

**... B-raf non è un fattore indipendente associato alla recidiva e alla mortalità**

In base alle attuali conoscenze ...

**... la ricerca della mutazione di B-raf non dovrebbe essere eseguita a scopo prognostico nei paziente con PTC a basso rischio (stadi I° e II°)**

**“... further investigation are needed ...”**



## Terapia ablativa NON raccomandata

- DTC monofocale < 1 cm, intratiroideo, senza altri fattori di rischio elevato (angio-invasione e/o istotipo non favorevole)
- DTC a microfocolai multipli < 1 cm, intratiroidei, senza altri fattori di rischio elevato (angio-invasione e/o istotipo non favorevole)

### ATTENZIONE:

marginie chirurgico?

bonifica efficace dell' area 6°?

c' è rischio per N1a e/o N1b? ...

**B-Raf +**

NON

rapresenta un criterio di selezione di questi pazienti per la terapia metabolica

## Raccomandazione per terapia ablativa

- in presenza di M1
- significativa estensione extratiroidea del tumore, a prescindere dalle dimensioni del tumore
- o tumore primitivo  $> 4$  cm, pur in assenza di altri fattori maggiori di rischio
- **pazienti selezionati** con
  - ✓ DTC di 1-4 cm, intratiroideo
  - ✓ Presenza di angioinvasione e/o istotipo non favorevole
  - ✓ Elevato rischio di N1
  - ✓ N1a o N1b o altri fattori di rischio elevato

**... quando la combinazione di età, dimensioni del tumore, N1 e istotipo predicono rischio intermedio di Recidiva o Decesso**



**Grazie per l' attenzione**