



Linee guida TUMORI DELLA TIROIDE

Edizione 2017
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con



Associazione Italiana
Radioterapia e Oncologia clinica



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia



Società Italiana
di Otorinolaringoiatria
e Chirurgia
Cervico Facciale



Società Italiana di Anatomia Patologica
e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana
della International Academy of Pathology



Coordinatore	Laura D. Locati	SC Oncologia Medica3 Tumori della Testa e Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
Segretario	Cosimo Durante	Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università La Sapienza, Roma
Estensori	Lino Furlani	Responsabile Unità Operativa Semplice di Endocrinologia dell'Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria di Negrar
	Eleonora Molinaro	UO Endocrinologia I, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa
	Ettore Seregni	SS Terapia Medico-Nucleare ed Endocrinologia, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Gioacchino Giugliano	SS Unità Neoplasie Tiroidee, Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
	Enrica Grosso	SS Unità Neoplasie Tiroidee, Divisione di Otorinolaringoiatria e Chirurgia Cervico Facciale, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
	Celestino Pio Lombardi	SIC UO Chirurgia Endocrina del Complesso Integrato Columbus (CIC)/Policlinico A Gemelli di Roma
	Claudio M. Pacella	Direttore del Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radiologia Interventistica dal 1990 al 2008; Ospedale Regina Apostolorum, Via S.Francesco, 50 00041- Albano Laziale, Roma
	Daniela Alterio	Divisione di Radioterapia, Istituto Europeo di Oncologia, Milano
	Lisa Licitra	SC Oncologia Medica3 Tumori della Testa e Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Revisori	Massimo Salvatori	AIMN	Medicina Nucleare, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
	Piero Nicolai	AIOCC	UO Otorinolaringoiatria; Spedali Civili Brescia
	Mohssen Ansarin	AIOCC	UO Otorinolaringoiatria; IEO Milano
	Carlo Fallai	AIRO	Radioterapia 2; Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
	Enrico Papini	AME	Struttura Complessa di Endocrinologia e Malattie Metaboliche dell'Ospedale Regina Apostolorum di Albano Laziale, Roma
	Rocco Bellantone	SIC	UO Chirurgia Endocrina del Complesso Integrato Columbus (CIC)/Policlinico A Gemelli di Roma
	Paolo Miccoli	SIC	UO Endocrinochirurgia; Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa
	Rossella Elisei	SIE	UO Endocrinologia I, Azienda Ospedaliera Universitaria di Pisa
	Sebastiano Filetti	SIE	Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università La Sapienza Roma
	Furio Pacini	SIE	UO Endocrinologia, Ospedale Policlinico Santa Maria alle Scotte, Siena
	Giuseppe Spriano	SIO	UO Otorinolaringoiatria, Regina Elena Roma
	Guido Fadda	SIAPEC	Anatomia e Istologia patologica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
	Francesco Caponigro	AIOM	SC Oncologia Medica testa e collo e sarcomi, Istituto Tumori "Pascale", Napoli
	Dario Giuffrida	AIOM	SC Oncologia Medica, Istituto Oncologico del Mediterraneo

Indice

Carcinomi differenziati	9
1. Epidemiologia	9
2. Diagnosi	12
2.1 Imaging radiologico	12
2.2 Dosaggio della tireoglobulina (Tg) sierica	13
2.3 Esame citologico	13
2.4 Biologia molecolare	14
3. Nuova diagnosi di malattia	15
3.1 Paziente con singolo nodulo tiroideo < 1 cm senza linfonodi	15
3.2 Paziente con singolo nodulo tiroideo > 1 cm e < 4 cm senza linfonodi	16
3.3 Paziente con nodulo > 4 cm e/o nodulo a citologia sospetta con tiroide multinodulare	17
3.4 Paziente con singolo nodulo e/o multipli noduli tiroidei e linfonodi clinicamente patologici	18
3.5 Paziente con malattia localmente avanzata e/o metastatica alla diagnosi	19
3.6 Persistenza o recidiva LOCALE, REGIONALE O LOCOREGIONALE	20
4. Paziente candidabile a RT metabolica adiuvante dopo tiroidectomia	20
5. Diagnosi istologica e stratificazione del rischio iniziale (TNM; ATA risk stratification)	23
6. Ormonoterapia	25
7. Terapia della malattia metastatica	27
7.1 Malattia iodio-sensibile	27
7.1.1 Radioterapia metabolica	27
7.2 Malattia iodio-resistente	27
7.2.1 Terapia sistemica	27
7.2.2 Altre terapie (Chirurgia, radioterapia a fasci esterni, terapie percutanee mini-invasive)	31
8. Follow-up in relazione ai livelli di rischio di recidiva e mortalità	34
8.1 Imaging nel follow - up post-trattamento chirurgico e radiometabolico	34
8.2 Pazienti a basso rischio:	35
8.3 Pazienti a rischio intermedio e ad alto rischio	35
9. Figure	38
10. Bibliografia	51
 Carcinomi midollari	 57
1. Epidemiologia	57
2. Diagnosi	57
2.1 Analisi di laboratorio	58
2.1.1 Calcitonina sierica (CT)	58
2.1.2 Antigene carcino embrionale (CEA)	58
2.2 Imaging radiologico	59
2.3 Esame citologico	59
3. Ricerca di mutazioni del gene RET: utilità clinica	60
3.1 Neoplasia Endocrina Multipla di tipo IIA	60
3.2 Neoplasia Endocrina Multipla di tipo IIB	61
4. Terapia iniziale	62
4.1 Paziente con tumore limitato alla tiroide senza linfonodi	62
4.2 Paziente con tumore alla tiroide con coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali	63
4.3 Ormono terapia	64

5. Paziente con persistenza o recidiva loco-regionale di malattia	64
6. Paziente con malattia metastatica	65
6.1 Terapie loco-regionali	65
6.1.1 Metastasi ossee	65
6.1.2 Metastasi polmonari e mediastiniche	66
6.1.3 Metastasi epatiche	66
6.2 Terapia sistemica	67
6.2.1 Farmaci antiangiogenici	67
6.2.2 Effetti collaterali dei farmaci antiangiogenici	69
7. Follow up	70
8. Figure	72
9. Bibliografia	78
 Carcinoma Anaplastico	82
1. Epidemiologia	82
2. Diagnosi	82
3. Stadiazione	83
3.1 Work-up clinico e radiologico	84
3.2 Biologia molecolare	84
4. Paziente con malattia loco-regionale	85
5. Terapia della malattia metastatica	88
6. Follow up	89
7. Figure	90
8. Bibliografia	94

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione

Nel caso in cui la qualità delle evidenze è stata valutata con metodologia SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) la riga d'intestazione della tabella è **verde**, mentre è in **arancione** nel caso di applicazione del metodo GRADE (v. capitolo specifico alla fine di ogni linea guida).

Qualità dell'evidenza SIGN (1)	Raccomandazione clinica (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
B 	Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo dovrebbe essere effettuata per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali.	Positiva debole

(1) Qualità dell'evidenza SIGN:PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio sia di come esso era stato condotto: il *Livello di Evidenza* veniva riportato nel testo a lato della descrizione dei soli studi ritenuti rilevanti a sostegno o contro uno specifico intervento.

Livelli di Evidenza SIGN

1	Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT
1 ++	Rischio di bias molto basso.
1 +	Rischio di bias basso.
1 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.
2	Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.
2 ++	Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 +	Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.
2 -	Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale.
3	Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.
4	Expert opinion.

La *Qualità Globale delle Evidenze SIGN* veniva quindi riportata con lettere (A, B, C, D) che sintetizzavano il disegno dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze e alla eventuale estrapolazione delle stesse dalla casistica globale.

Ogni lettera indicava la **"fiducia"** nell'intero corpo delle evidenze valutate a sostegno della raccomandazione; **NON** riflettevano l'importanza clinica della stessa e **NON** erano sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

Qualità Globale delle Evidenze SIGN

A	Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target <i>oppure</i>
	Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto
B	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+
C	Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2++
D	Evidenze di livello 3 o 4
	Evidenze estrapolate da studi valutati 2+

Dal 2016 le LG AIOM hanno abbandonato il SIGN in quanto quest'ultimo ha deciso di integrare il GRADE come metodo per la sola valutazione della qualità delle evidenze suddivisa in quattro livelli: MOLTO BASSA, BASSA, MODERATA, ALTA*.

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni subisce delle leggere modifiche e si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE.

Qualità Globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	Positiva forte

(2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Negativa Debole	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	“Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo √.

* La descrizione complete delle metodologie applicate alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito www.aiom.it

SIGN= Scottish Intercollegiate Guidelines Network

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE sono riportate nel capitolo successivo a quello delle FIGURE

Carcinomi differenziati

1. Epidemiologia

Si stima che in Italia, nel 2016, siano stati diagnosticati circa 15.300 nuovi casi di carcinoma della tiroide (circa il 4% di tutti i nuovi casi di neoplasie maligne) di cui tre quarti nel sesso femminile [[http://www.registritumori.it/PDF/Survival of cancer patients in Italy, 2017](http://www.registritumori.it/PDF/Survival%20of%20cancer%20patients%20in%20Italy,%202017)]. Il carcinoma della tiroide è la più frequente (90% circa dei casi) neoplasia del sistema endocrino e rappresenta circa il 3.8% di tutte le neoplasie [seer.cancer.gov]. Nelle ultime decadi la sua incidenza è progressivamente aumentata in quasi tutti i Paesi pur con ampia variabilità fra diverse regioni geografiche, soprattutto fra quelle con reddito elevato rispetto a quelle con reddito medio-basso, verosimile espressione di un accesso “più agevole” ai mezzi di diagnosi (rispettivamente, nelle donne, 11,1 / 100.000 vs 4,7 / 100.000 e, negli uomini, 3,6 / 100.000 vs 1,4 / 100.000).

La mortalità per carcinoma tiroideo non ha mostrato un parallelo incremento verosimilmente perché l'aumentata incidenza è da attribuirsi quasi esclusivamente ai piccoli carcinomi papillari che hanno una prognosi nettamente più favorevole degli altri istotipi [figura 1] [figura 2] [Davies L, 2006; Pellegriti G, 2013].

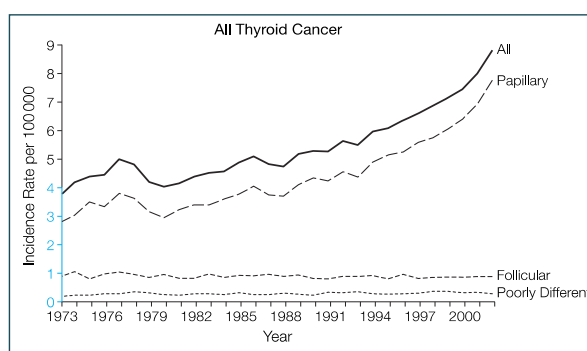


Figura 1

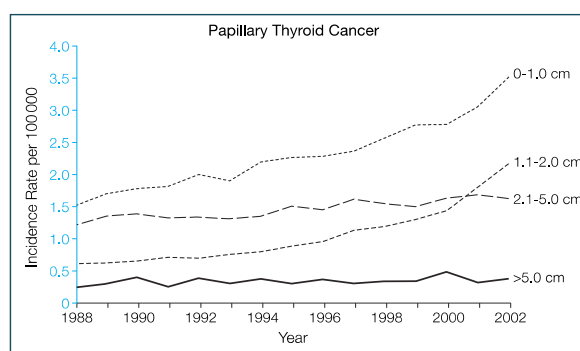


Figura 2

In Italia, tra il 2008 e il 2012, il carcinoma della tiroide è la 4° neoplasia più frequente nel sesso femminile (5% di tutte le neoplasie) ma, nella fascia di età compresa fra 0 e 49 anni, è la 2° neoplasia più frequente nelle donne (15% di tutte le neoplasie) e la 5° negli uomini (8% di tutte le neoplasie) [http://www.registritumori.it/PDF/AIOM2016/I_numeri_del_cancro_2016.pdf].

Nel nostro Paese, fra il 1991 e il 2005, l'incidenza del carcinoma tiroideo è circa raddoppiata (+ 115% nelle femmine e + 84% nei maschi) ed il carcinoma papillare si è confermato la forma più prevalente rispetto agli altri istotipi [Dal Maso L, 2011].

Table 1. Observed cases (*n*), IRs^a, %CH^b, and corresponding 95% CIs and F/M ratio for thyroid cancer by sex and histological type in Italy^c, 1991–2005

Histological type	Women				Men				F/M ratio (95% CI) 1991–2005
	Period of diagnosis			%CH ^b (95% CI)	Period of diagnosis			%CH ^b (95% CI)	
	1991–1995 <i>n</i> (IR)	1996–2000 <i>n</i> (IR)	2001–2005 <i>n</i> (IR)		1991–1995 <i>n</i> (IR)	1996–2000 <i>n</i> (IR)	2001–2005 <i>n</i> (IR)		
Overall	2198 (8.2)	3943 (12.2)	4593 (17.6)	+115% (+102% to +127%)	734 (3.1)	1215 (4.0)	1422 (5.7)	+84% (+67% to +101%)	3.0 (2.8–3.1)
Papillary	1477 (5.7)	2828 (8.9)	3568 (13.9)	+145% (+130% to +160%)	443 (1.8)	767 (2.5)	1025 (4.2)	+127% (+101% to +153%)	3.3 (3.2–3.5)
Follicular	361 (1.3)	461 (1.4)	415 (1.5)	+15% (–2% to +32%)	123 (0.5)	164 (0.5)	146 (0.6)	+12% (–17% to +41%)	2.6 (2.3–2.9)
Medullary	86 (0.3)	126 (0.4)	153 (0.6)	+81% (+34% to +127%)	51 (0.2)	89 (0.3)	79 (0.3)	+48% (–8% to +103%)	1.5 (1.3–1.8)
Anaplastic	69 (0.2)	86 (0.2)	65 (0.2)	–14% (–43% to +16%)	31 (0.1)	37 (0.1)	31 (0.1)	–8% (–49% to +33%)	1.7 (1.3–2.1)
Other/NOS	205 (0.7)	442 (1.3)	392 (1.5)	+116% (+78% to +154%)	86 (0.4)	158 (0.5)	141 (0.6)	+51% (+10% to +93%)	2.4 (2.1–2.7)

^aTruncated (0–84 years) rates per 100 000, age-standardized on the 1991 Italian population.^b2001–2005 versus 1991–1995.^cFifteen cancer registries.

IR, incidence rate; %CH, percent change; CI, confidence interval; F/M, female-to-male; NOS, not otherwise specified.

Negli Stati Uniti circa l'1,8% dei nuovi casi di carcinoma della tiroide si manifesta sotto i 20 anni d'età e fra i 15 e i 19 anni è l'8° tumore più frequente (il 2° nelle giovani donne, con rapporto femmine:maschi pari a 5:1) con esordio non solo in forma di nodulo tiroideo ma frequentemente anche come adenopatia ripetitiva laterocervicale (Francis GL, 2015).

Relativamente al **tasso di sopravvivenza**, il fattore prognostico più significativo è rappresentato dall'istotipo: il tasso di sopravvivenza a 20 anni è circa pari al 98 - 99 % per i carcinomi papillari e 80 - 90 % per i carcinomi follicolari (insieme costituiscono il 90% delle neoplasie tiroidee con rapporto papillari/follicolari pari a circa 10:1) mentre scende a 75 – 50 % a 10 anni per i carcinomi midollari e, infine, < 20% ad 1 anno per i carcinomi anaplastici (Smallridge RC, 2010). L'età alla diagnosi condiziona la sopravvivenza. In Europa, un lavoro recente condotto su 86,690 pazienti ha dimostrato che la sopravvivenza relativa a 5 anni passa da > 90% nelle donne con età compresa fra 55-64 anni all'82% nella fascia di età 65-74 anni fino al 57% nei soggetti con più di 75 anni. Allo stesso modo negli uomini la sopravvivenza relativa a 5 anni passa dal 97% per i soggetti di età compresa fra 15 e 44 anni al 51% per gli uomini con più di 75 anni. La sopravvivenza può essere anche influenzata dall'area geografica di origine e cura. La sopravvivenza relativa a 10 anni dei pazienti che sopravvivono a 5 anni è 95% per gli uomini e 97% per le donne, questi dati suggeriscono che la maggior parte dei pazienti può essere considerata curata dopo 5 anni dalla diagnosi (Dal Maso L, 2017; Aschebrook-Kilfoy B, 2013).

Relativamente ai **fattori di rischio** va premesso che vi è generale accordo nel ritenere che l'incremento dell'incidenza di neoplasie tiroidee, specie per quanto riguarda i microcarcinomi papillari, sia in larga parte giustificato da una "overdiagnosis", conseguenza di un più frequente ricorso a tecniche di imaging e all'agoaspirato (Brito JP, 2014; Dal Maso L, 2011; Morris LG, 2013). Un recente lavoro retrospettivo ha evidenziato che il riscontro di una neoplasia maligna tiroidea era dovuto nel 39% dei casi all'impiego di tecniche di imaging (ecografia soprattutto ma anche ecocolor Doppler, TAC, PET-TC con FDG), nel 15% dei casi a riscontro istologico "incidentale" e nel 46% dei casi ad esame clinico del collo; la metà delle neoplasie riscontrate all'imaging erano forme "a basso rischio" (Malone MK, 2014). Alcuni Autori ritengono peraltro che l'incremento dell'incidenza del carcinoma tiroideo non sia esclusivamente giustificato dal riconoscimento dei microcarcinomi poiché riguarderebbe anche carcinomi tiroidei di tutte le dimensioni, anche con diametro superiore ai 4 cm (Chen AY 2009).

Sono stati invocati diversi fattori di rischio (ambientali, genetici, ormonali e cambiamenti di stile di vita) favorevoli lo sviluppo di una neoplasia tiroidea (Aschebrook-Kilfoy B, 2011):

- *Esposizione alle radiazioni ionizzanti.* E' l'unico fattore di rischio per cui è stata dimostrata una

correlazione, soprattutto per quanto riguarda il carcinoma papillare della tiroide (PTC), specie se l'esposizione è avvenuta in giovane età (inferiore ai 15 anni) anche per dosi $< 0,1$ Gy (Ron E, 1995); lo suggeriscono il manifestarsi, negli ultimi 60 anni, di due picchi di incidenza del carcinoma della tiroide nei giovani: il primo intorno agli anni 50 quando trattamenti radianti erano largamente impiegati per la cura di affezioni cutanee, tonsillite cronica e iperplasia del timo nei bambini/adolescenti e il secondo negli anni successivi all'incidente nucleare di Chernobyl verificatosi principalmente in coloro che erano bambini all'epoca dell'incidente per la captazione attiva degli isotopi radioattivi dello iodio, assorbito dalla tiroide per garantire l'ormonogenesi (Vaisman F, 2011). Si calcola che negli ultimi 25 anni l'esposizione a radiazioni ionizzanti negli USA sia raddoppiata prevalentemente a causa di procedure mediche (indagini radiologiche diagnostiche o per procedure odontoiatriche) e che, in un terzo dei casi, siano state applicate alla testa o al collo (Mettler FA Jr 2008). La dose procapite di radiazioni che derivano dalle procedure mediche non supererà tuttavia il livello di esposizione alle radiazioni di fondo provenienti da sorgenti naturali. Anche negli adulti parrebbe evidenziarsi un effetto carcinogenetico da radiazioni come osservato nei sopravvissuti alle esplosioni atomiche (che avevano 20 anni o più all'epoca dell'esposizione) e nei soggetti sottoposti a procedure radiologiche odontoiatriche (Richardson DB, 2009). I meccanismi alla base della carcinogenesi tiroidea sono conseguenza dell'interazione diretta o indiretta delle radiazioni col genoma cellulare che comporta possibili riarrangiamenti degli oncogeni RET e TRK che spiegherebbe anche la maggior rappresentazione delle forme papillari (Williams D 2009).

- *Introito di Iodio.* La carenza iodica favorisce lo sviluppo delle patologie nodulari tiroidee e, negli animali, di carcinoma tiroideo verosimilmente mediato dall'aumento del TSH, il principale "fattore di crescita" per la tiroide. Tuttavia nelle zone iodocarenti, non si è dimostrata questa correlazione nell'uomo, (Dal Maso L, 2009; Pellegriti G 2009) mentre ad essere condizionato è l'istotipo della neoplasia tiroidea, con maggior rappresentazione del carcinoma follicolare (FTC) rispetto al PTC; di fatto l'introduzione della profilassi iodica ha prodotto un incremento del rapporto PTC/FTC ma non un incremento del numero totale dei casi. Nelle zone ad elevato apporto di iodio (alcune regioni della Cina) è stata evidenziata una maggior ricorrenza di PTC BRAF positivi benché non sia stata ancora provata una relazione causale fra apporto di Iodio e mutazioni di BRAF. (Dijkstra B, 2007; Guan H, 2009; Mathur A, 2011). La carenza di iodio rappresenta poi un fattore predisponente allo sviluppo di PTC nel caso di eventuale esposizione a radiazioni ionizzanti come dimostrato proprio nella popolazione di Chernobyl in cui i casi di PTC furono molto più numerosi nelle aree a carenza iodica rispetto a quelle iodio sufficienti (Cardis E, 2005)
- *Tiroidite autoimmune.* Negli ultimi 20 anni è aumentata l'incidenza di tiroidite di Hashimoto, la causa più comune di ipotiroidismo primario. E' stato ipotizzato un suo ruolo quale fattore di rischio per lo sviluppo di carcinoma tiroideo attraverso due meccanismi mediati, rispettivamente, dal TSH e dal processo autoimmune "per se". Il TSH, secondo evidenze scientifiche recenti in soggetti con struma nodulare associato a TSH elevato o, viceversa, con ipertiroidismo o trattati con L-Tiroxina, correla positivamente col rischio di sviluppare un tumore della tiroide (Haymart MR, 2008; Fiore E 2009; Fiore E 2010); l'autoimmunità tiroidea potrebbe favorire la carcinogenesi tiroidea attraverso la produzione di citochine proinfiammatorie e stress ossidativo (Fiore E 2009), tuttavia non è stata trovata una correlazione fra la presenza di anticorpi antitiroide e rischio di sviluppare una neoplasia tiroidea (Fiore E 2010; Fiore E 2015) e le evidenze sono contrastanti (Castagna MG, 2014; Grani G, 2015)
- *Patologia nodulare.* Non è chiaro se la prevalenza di carcinoma tiroideo sia maggiore nella patologia uninodulare o plurinodulare: le più recenti linee guida suggeriscono che il rischio sia analogo per entrambe le entità cliniche, variabile fra il 5% e il 15% (secondo l'esposizione a diversi fattori di rischio) (Haugen BR, 2016). Peraltro, una recente meta-analisi avrebbe evidenziato una minor prevalenza di carcinoma tiroideo nella patologia multinodulare rispetto all'uninodulare (Brito JP 2013).
- *Obesità.* Benché sia stata descritta una maggior incidenza di carcinoma tiroideo nei soggetti obesi (Kitahara CM 2011; Xu Li 2014), non è stato ancora stabilito attraverso quale meccanismo; è stata invocata l'insulino-resistenza (Almquist M 2011) o il concorso di plurimi fattori fra cui la composizione della dieta (iperproteica e iperglucidica), i valori mediamente più elevati del TSH nei soggetti obesi e la scarsa attività fisica.

- **Familiarità.** Il 5-10% dei carcinomi differenziati della tiroide hanno un'aggregazione familiare. In questi casi è stata riportata un'età di insorgenza più precoce, un più alto tasso di multicentricità, estensione extratiroidea e metastasi locoregionali; la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale sono sovrapponibili a quelle dei casi sporadici (Mazeh H 2013).

2. Diagnosi

2.1 Imaging radiologico

Tempo preoperatorio

ECOGRAFIA

I noduli tiroidei possono essere svelati “incidentalmente” nel corso di procedure diagnostiche per altre patologie (Ecodoppler TSA, TC, RM o PET-FDG) oppure rendersi palesi clinicamente come una tumefazione al collo, in corrispondenza della tiroide, associata o meno a sintomatologia (dolore, sensazione di “corpo estraneo” alla gola, alterazione del timbro della voce). Tutte le più recenti linee guida raccomandano di effettuare la valutazione ecografica del collo in presenza di fattori di rischio per tumore della tiroide (pregressa irradiazione al collo, noduli clinicamente in rapido accrescimento, noduli fissi e di consistenza aumentata, linfonodi clinicamente patologici, comparsa di alterazione stabile del timbro della voce) (Haugen BR, 2016; Gharib H, 2016; Perros O, 2014). L'ecografia permette di valutare le caratteristiche morfologico – strutturali dei noduli tiroidei e dei linfonodi del collo per poter selezionare quelli che meritano la valutazione citologica mediante agoaspirato (Haugen BR, 2016; Gharib H, 2016; Pacini F, 2012). I limiti principali nell'applicazione delle tecniche ecografiche sono rappresentati dalla bassa specificità e dalla variabilità inter-operatore. Al fine di ridurre l'impatto di tali limiti, le principali società scientifiche internazionali hanno sviluppato dei sistemi standardizzati per un'accurata stratificazione del rischio di malignità dei noduli (Kwak JY, 2011; Haugen BR, 2016; Gharib H, 2016; Russ G, 2017). Si tratta di sistemi classificativi articolati in 3-5 categorie di rischio, ciascuna con delle specifiche indicazioni all'esame citologico sulla base dell'aspetto ecografico e delle dimensioni del nodulo tiroideo. Le caratteristiche ecografiche associate con il più alto grado di sospetto sono: la marcata ipoecogenicità del nodulo, la forma “taller-than-wide” (crescita del nodulo in senso antero-posteriore), i margini irregolari, la presenza di microcalcificazioni. Per quanto riguarda i criteri dimensionali, le più recenti linee guida internazionali (Haugen BR, 2016; Gharib H, 2016) non raccomandano l'esame citologico sui noduli di dimensioni <1 cm, indipendentemente dalle caratteristiche ecografiche. Fanno eccezione quei casi in cui ci sia evidenza ecografica di estensione extratiroidea del nodulo o di linfonodi loco-regionali sospetti (Gharib H, 2016). L'elastografia, tecnica di imaging introdotta di recente, rileva il grado di “compattezza” del nodulo ed in base a questa caratteristica, è in grado di stimare il rischio di malignità (Cosgrove D, 2013). Tuttavia, necessita di ampi studi prospettici per verificarne l'utilità clinica. Analoga considerazione si applica all'impiego dei mezzi di contrasto ecografici.

Posto il sospetto citologico di tumore della tiroide, l'ecografia permette una valutazione preoperatoria anche delle stazioni linfonodali soprattutto laterocervicali. Secondo casistiche anatomo-patologiche e cliniche, metastasi di carcinoma tiroideo (soprattutto da PTC) sono riscontrabili nel 20 – 50% dei casi (anche quando la neoplasia primitiva è di minime dimensioni o anche occulta) (Chow SM, 2003; Kouvaraki M 2003) ed è dimostrata l'utilità dell'ecografia nell'identificare linfonodi metastatici altrimenti non diagnosticabili con la sola palpazione (Kouvaraki M, 2003; Ito Y, 2005; Moreno M, 2011) condizionando così un approccio chirurgico più mirato, una migliore risposta al successivo trattamento ablativo con radioiodio e un minor tasso di ricorrenze. Criteri associati ad una maggiore probabilità di metastasi linfonodali sono la sede dei linfonodi (livelli III-IV e VI) e le caratteristiche ecografiche, la forma rotondeggiante, l'assenza di ilo, la vascolarizzazione periferica, le microcalcificazioni e l'aspetto cistico (Leenhardt L, 2013). L'ecografia non è in grado di valutare con accuratezza il comparto linfonodale centrale in quanto mascherato dalla tiroide. Le localizzazioni linfonodali del comparto centrale (VI livello) sono difficilmente riscontrabili all'ecografia preoperatoria per cui la scelta di procedere o meno allo svuotamento linfonodale profilattico di questo settore è demandata ad altri indicatori: esperienza del chirurgo, diagnosi intraoperatoria, dimensioni della neoplasia,

estensione extratiroidea del tumore primitivo [T3 o T4], evidenza pre-operatoria di metastasi linfonodali nei compartimenti laterali del collo [cN1b].

TAC, RISONANZA MAGNETICA e Tac/PET-FDG

Nella maggior parte dei casi l'ecografia è l'unica indagine raccomandata in preparazione all'intervento chirurgico purché effettuata da un operatore esperto. In alcuni settings clinici è indicato associare all'ecografia ulteriori indagini radiologiche (TAC, Risonanza e PET) non tanto per l'identificazione delle adenopatie laterocervicali e del comparto centrale, quanto per uno studio dell'estensione extratiroidea della malattia nei casi a rapido accrescimento o con impegno nel mediastino superiore per una migliore pianificazione dell'estensione dell'intervento chirurgico (Haugen BR, 2016; Perros P, 2014). **Si sottolinea che la somministrazione di mezzo di contrasto iodato durante la Tac non permette l'impiego di radioterapia metabolica con iodio131 per i successivi 40-60 giorni.**

2.2 Dosaggio della tireoglobulina (Tg) sierica

Non è indicato il dosaggio della Tg sierica o degli anticorpi anti Tg a scopo diagnostico nel pre-operatorio.

2.3 Esame citologico

L'esame citologico da agoaspirato con ago sottile rappresenta il miglior test per la diagnosi di natura della patologia nodulare tiroidea (Perros P, 2014). Benché si tratti di una metodica caratterizzata da elevata sensibilità, soffre di due limiti: campionamenti "inadeguati" e diagnosi "indeterminate" (diagnosi differenziale fra neoplasie follicolari benigne e maligne [carcinoma follicolare della tiroide e variante follicolare del PTC*) (Pacini F, 2012; Perros P, 2014). Per ridurre il numero di campionamenti errati, l'agoaspirato deve essere eseguito mediante guida ecografica (piuttosto che "a mano libera"), in modo da selezionare i noduli sospetti da esaminare in un contesto plurinodulare; di mirare il prelievo nel singolo nodulo (per esempio la porzione solida di un nodulo parzialmente cistico); di ridurre il rischio di complicanze per danno da puntura accidentale di vasi, nervi e trachea (Gharib H 2016). Inoltre, la lettura dei preparati deve essere affidata ad un patologo esperto (Perros P, 2014).

Categorie citologiche. In anni recenti si è avvertita l'esigenza di uniformare le descrizioni e le terminologie citologiche in modo da permettere al patologo e al clinico di interagire più efficacemente fra loro a garanzia di una miglior selezione dei soggetti da avviare a chirurgia. I sistemi classificativi più utilizzati sono basati su schemi a 5 o 6 categorie: nel 2014 è stata aggiornata la classificazione italiana, mantenendo lo schema a 5 categorie (associate al suggerimento di un comportamento clinico in relazione al rischio atteso di malignità) con importanti variazioni relativamente alla categoria TIR1 e TIR3, e rendendola confrontabile con le altre principali classificazioni utilizzate: quella Americana (Bethesda System) e quella Inglese (UKRCP). (Nardi F, 2014; Cibas E, 2009) (Tabella 1, Tabella 2)

Tabella 1. Classificazione Italiana della Citologia Tiroidea

Codice	Categoria diagnostica	Rischio atteso di malignità (%)	Suggerimento clinico
TIR1	Non diagnostico	Non definito	Ripetizione di FNA US dopo almeno un mese
TIR1 C	Non diagnostico, cistico	Basso, variabile in base al quadro clinico	Secondo il contesto clinico e/o ripetere FNA
TIR2	Non maligno / benigno	< 3	Follow – up
TIR3 A	Lesione indeterminata a basso rischio	< 10	Follow – up / ripetere FNA
TIR3 B	Lesione indeterminata ad alto rischio	15 – 30	Exeresi chirurgica
TIR4	Sospetto di malignità	60 – 80	Exeresi chirurgica / eventuale istologia intraoperatoria
TIR5	Maligno	95	Exeresi chirurgica; approfondimento diagnostico in casi selezionati

Legenda: FNA: fine-needle aspiration; US: ultrasound examination

Tabella 2. Confronto fra la classificazione citologica Italiana, Americana e Inglese

ITALIA: SIAPEC-IAP, AIT, AME, SIE	USA: Bethesda	UK: RCPATH
TIR1. Non diagnostico TIR1 C. Non diagnostico cistico	I. non diagnostico. Cistico.	Thy 1 / Thy 1c. Non diagnostico. Cistico
TIR2. Non maligno	II. Benigno	Thy 2 / Thy 2c. Non neoplastico
TIR3 A. Lesione indeterminata a basso rischio	III. Atipie di significato indeterminato o lesione follicolare (AUS / FLUS)*	Thy 3a. Possibile neoplasia – atipia / non diagnostico
TIR3 B. Lesione indeterminata ad alto rischio	IV. Neoplasia follicolare o sospetta per neoplasia follicolare	Thy 3f. Possibile neoplasia / suggestivo di neoplasia follicolare
TIR4. Sospetto di malignità	V. Sospetto di malignità	Thy 4. Sospetto di malignità
TIR5. Maligno	VI. Maligno	Thy 5. Maligno

* AUS (atypia of undetermined significance); FLUS (follicular lesion of undetermined significance)

Nella classificazione italiana i codici TIR2, TIR4 e TIR5 non sono sostanzialmente differenti rispetto alla classificazione precedente del 2007; sono state invece introdotte modifiche relativamente alle categorie TIR1 e TIR3 che comportano anche un aggiornamento dei possibili comportamenti clinici da adottare. Nella categoria TIR1, che comprende i campioni cellulari non rappresentativi e/o inadeguati (non dovrebbero superare il 10% dei casi, escluse le lesioni cistiche), viene introdotta la categoria TIR1C. Quest'ultima è rappresentativa di lesioni parzialmente cistiche con colloide scarsa e cellularità non adeguata che sono generalmente di natura benigna e richiedono la ripetizione dell'agoaspirato solo in presenza di un sospetto clinico (per escludere un PTC cistico). Va inoltre precisato che i campioni scarsamente cellulari che presentino atipie vengono classificati nelle categorie a rischio e non nella TIR1. La categoria TIR3, che nella precedente classificazione poneva l'indicazione all'intervento chirurgico, è stata suddivisa in due sottoclassi:

- TIR3A che comprende le lesioni indeterminate con basso rischio atteso di malignità (< 10%) per le quali è possibile attuare una sorveglianza clinica che prevede la rivalutazione ecografica ed eventualmente la ripetizione dell'ago aspirato;
- TIR3B che include le lesioni indeterminate ad alto rischio atteso di malignità (15 – 30%) con il suggerimento di provvedere all'exeresi chirurgica.

La suddivisione della categoria TIR3 nelle due sottocategorie A e B ha l'obiettivo di ridurre il numero di soggetti candidati alla chirurgia per patologia benigna. Va tuttavia precisato che questa sottoclassificazione deriva soprattutto dall'esperienza clinica ed è parzialmente sostenuta da evidenze scientifiche. Per tal motivo la nuova classificazione italiana richiederà di essere validata da uno studio multicentrico e sarà sottoposta a revisione. In entrambe le categorie citologiche, la decisione terapeutica (sorveglianza vs. lobectomia vs. tiroidectomia totale) va integrata con l'eventuale presenza di fattori di rischio clinici (es., familiarità di I grado per carcinoma tiroideo, esposizione a radiazioni), le caratteristiche ecografiche e le dimensioni del nodulo, il riscontro di noduli tiroidei controlaterali alla lesione oggetto di valutazione citologica, la volontà del paziente.

La diagnosi citologica TIR4 e TIR5 pone l'indicazione all'exeresi chirurgica.

2.4 Biologia molecolare

In ambito diagnostico, la citologia rappresenta l'indagine cardine nella diagnosi di natura del nodulo tiroideo tuttavia soffre il limite delle diagnosi indeterminate o sospette che inducono all'intervento chirurgico per ottenere la definizione istologica. Considerato che la percentuale attesa di noduli benigni è > 90% nella categoria citologica TIR3A, tra 70% e 85% nella categoria TIR3B e tra il 20% e il 40% nella categoria TIR4, si è cercato di individuare ulteriori parametri, che fossero predittivi di malignità, da associare all'esame

citologico così da migliorarne la performance diagnostica e ridurre la morbidità e i costi derivanti da interventi di tiroidectomia non necessari. In anni recenti, è stata proposta l'analisi molecolare applicata alla citologia tiroidea a seguito della scoperta delle alterazioni genetiche che sono coinvolte nello sviluppo del carcinoma differenziato della tiroide. In particolare, il riarrangiamento di recettori trans membrana ad attività tirosin-chinasica (RET/PTC e NTRK1) e le mutazioni attivanti di BRAF e RAS nel PTC e il riarrangiamento di PAX8/PPAR γ e le mutazioni attivanti di RAS in FTC (Baldini E, 2013; Melillo ML 2012). Sono stati proposti due pannelli di diagnostica molecolare. Il primo prevede la valutazione delle più comuni mutazioni riscontrate nei PTC e negli FTC (RET/PTC1, RET/PTC3, BRAF^{V600E}, HRAS, KRAS, NRAS, PAX8/PPAR γ): questo pannello è caratterizzato da un elevato valore predittivo positivo (PPV 87 – 95% nelle lesioni citologicamente indeterminate) ma la relativa elevata percentuale di falsi negativi (32 – 43%) ne riduce significativamente la sensibilità (57 – 68%) e quindi il valore predittivo negativo (Nikiforov Y, 2011). Il secondo pannello prende il nome di GEC (Gene Expression Classifier) ed analizza l'espressione di 167 geni nell' RNA estratto dal citoaspirato; questo test si propone di identificare i noduli benigni ed è caratterizzato da un elevato valore predittivo negativo dell' 85-95% ma col limite di una significativa percentuale di falsi negativi (6 – 18%) (Alexander EK, 2012; Walsh PS, 2012). Da segnalare che entrambi questi sistemi sono utilizzati al momento solo in centri altamente specializzati degli Stati Uniti e che non sono attualmente disponibili in Europa ed in Italia. Più diffusa è la ricerca di singole o poche mutazioni nel campione citologico. Vi sono molti contributi scientifici che hanno valutato la presenza della mutazione BRAF^{V600E}, nelle citologie indeterminate o non diagnostiche, riscontrandola nel 15 – 39% dei casi con un tasso di malignità pari al 99,8% dei casi. Tale mutazione è tipicamente presente in circa il 45% dei casi di PTC (variante classica e a cellule alte; più raramente nella variante follicolare del PTC) e, meno frequente, nel carcinoma scarsamente differenziato e anaplastico (correlata alla presenza di aree di PTC ben differenziato nel contesto del carcinoma anaplastico) ma non nel FTC e nei noduli benigni. La mutazione di BRAF^{V600} secondo alcuni studi scientifici sarebbe stata associata ad una prognosi meno favorevole correlata alla presenza di metastasi linfonodali, estensione extratiroidea della neoplasia, stadio più avanzato alla diagnosi, riduzione dell'intervallo libero da malattia e del tasso di sopravvivenza. Altre evidenze scientifiche non confermano questa correlazione, per cui ad oggi la sua utilità clinica a scopo prognostico risulta limitata (Nikiforov YE, 2011).

Non vi sono al momento sufficienti evidenze scientifiche per supportare l'impiego della biologia molecolare nella pratica clinica della diagnostica preoperatoria. In futuro la biologia molecolare potrebbe integrare il report citologico e migliorare sia la selezione dei pazienti da avviare a chirurgia sia “modularne” l'estensione e infine fornire indicazioni circa l'outcome nei pazienti con carcinoma della tiroide ma sono necessari ulteriori studi prospettici multicentrici prima di validarne l'impiego (Baldini E, 2013; Pacini F, 2012). In particolare, è in corso uno studio clinico (NCT02352766) multicentrico il cui obiettivo è valutare se l'impiego delle nuove tecnologie di analisi del genoma (next-generation sequencing o NGS) con un pannello mirato per i carcinomi differenziati (ThyroSeq) possa essere di aiuto, applicato all'esame citologico, in una migliore stratificazione del rischio neoplastico dei noduli tiroidei delle categorie III-IV e V secondo la classificazione di Bethesda (vedi Tabella 2).

3. Nuova diagnosi di malattia

3.1 Paziente con singolo nodulo tiroideo ≤ 1 cm senza linfonodi

Per i noduli ≤ 1 cm la sorveglianza attiva può essere proposta come alternativa all'intervento chirurgico nei soggetti considerati a basso rischio (assenza di segni clinici o ecografici di infiltrazione della capsula tiroidea, assenza di metastasi lorengeali e/o a distanza). Sono esclusi dalla possibilità di sorveglianza attiva i pazienti con noduli topograficamente vicini al nervo ricorrente o adiacenti alla trachea (Miyauchi A, 2016; Shaha AR, 2016). I dati a supporto di tale approccio derivano da tre studi clinici prospettici osservazionali, di cui due condotti in Giappone (Ito Y, 2010) ed uno negli Stati Uniti (Tuttle RM, 2017). Un'aggiornamento recente dei dati del Kuma Hospital (Ito Y, 2014) riporta l'outcome di 1235 pazienti con microcarcinoma papillifero della tiroide, mantenuti in sorveglianza clinica per un tempo medio di 60 mesi (range 18-227 mesi). La crescita del nodulo tumorale (definita come un aumento >3 mm del diametro massimo) dopo 5

anni e 10 anni di follow-up è stata documentata nel 5% e 8% dei casi, rispettivamente. La comparsa di metastasi linfonodali loco-regionali nell'1.7% e 3.8%, rispettivamente. La percentuale cumulativa di progressione di malattia (crescita del nodulo tiroideo e/o comparsa di metastasi linfonodali) decresceva con l'aumentare della fascia di età (8.9% nei soggetti <40 anni, 3.5% nei soggetti di 40-60 anni, 1.6% nei soggetti >60 anni). Tali dati supportano la scelta di una sorveglianza attiva in particolare nei soggetti con > 60 anni e con comorbidità.

In caso di opzione chirurgica, la scelta può orientarsi verso una lobectomia, ove le condizioni lo consentano, oppure verso una tiroidectomia totale extracapsulare.

Tali interventi possono ormai essere effettuati in estrema sicurezza e con risultati analoghi agli interventi tradizionali, con tecnica miniinvasiva e/o videoassistita (Miccoli P, 2017).

3.2 Paziente con singolo nodulo tiroideo > 1 cm e ≤ 4 cm senza linfonodi

PICO: Nei pazienti con lesioni intratiroidiche, unifocali, basso-rischio, senza linfonodi interessati e in assenza di pregressa radioterapia sul collo, la lobectomia e la tiroidectomia totale sono trattamenti equivalenti in termini di disease-specific survival (DSS)?

Utilizzando dati di registro o database, tre studi singoli, osservazionali, di coorte hanno valutato gli effetti dell'estensione dell'intervento chirurgico (tiroidectomia totale vs. lobectomia) sulla sopravvivenza globale (overall survival) e specifica di malattia (disease-specific survival) di pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide. Due studi hanno analizzato i dati del database SEER (the Surveillance, Epidemiology, and End Results). Lo studio di Mendelsohn AH et al., pubblicato nel 2010, è stato condotto su un campione di 22.724 pazienti (16.760 trattati con tiroidectomia totale e 5.964 con lobectomia) affetti da PTC e diagnosticati tra il 1998 e il 2001. Indipendentemente dalle variabili clinico-patologiche alla diagnosi (età, sesso, variante istologica, T, N), i risultati non hanno evidenziato differenze tra i due gruppi di trattamento in termini di overall survival (HR 0.93 [95% CI 0.84-1.03], p=0.16) e disease-specific survival (HR 0.91 [95% CI 0.71-1.15], p=0.41). Barney BM et al., nel 2011, hanno incluso nell'analisi 23.605 pazienti operati per PTC e FTC tra il 1983 ed il 2002. A 10 anni di osservazione non sono state osservate differenze in termini di overall survival (90.4% per la tiroidectomia totale e 90.8% per la lobectomia) e disease-specific survival (96.8% per la tiroidectomia totale e 98.6% per la lobectomia). Anche prendendo in considerazione età, sesso, T, N, M, utilizzo della terapia radiometabolica e anno della diagnosi, all'analisi multivariata non sono state osservate differenze significative tra intervento di tiroidectomia totale e lobectomia sia per l'overall survival (HR 1.07 [95% CI 0.91-1.25], p=0.43) che per la disease-specific survival (HR 0.77 [95% CI 0.53-1.12], p=0.17). Il terzo studio, condotto da Adam MA et al. e pubblicato nel 2014, ha analizzato i dati di 61.775 pazienti inclusi nel National Cancer Database, di cui 54.926 trattati con tiroidectomia totale e 6.849 con lobectomia. La coorte di studio includeva casi di PTC delle dimensioni comprese tra 1 e 4 cm, sottoposti ad intervento chirurgico tra il 1998 ed il 2006, e sottoposti a follow-up medio di 82 mesi (range, 60-179 mesi). All'analisi multivariata, dopo aggiustamento per fattori demografici, clinici e patologici (età, sesso, razza, stato assicurativo, volume di interventi dell'ospedale, comorbidità, T, N, M e terapia radiometabolica post-operatoria), non sono state osservate differenze significative tra i due gruppi di trattamento in termini di overall survival (HR 0.96 [95% CI 0.84-1.09], p=0.54), anche dopo stratificazione per dimensione del tumore primitivo (1,0-2,0 cm: HR 1.05 [95% CI 0.88-1.26], p=0.61; 2,1-4,0 cm: HR 0.89 [95% CI 0.73-1.07], p=0.21). Tutti e tre gli studi, utilizzando dati di registro, presentano limiti riferibili a potenziali errori di codifica del database. Le analisi dei dati sono state condotte retrospettivamente e presentano bias di selezione. In particolare, in tutti gli studi sopra riportati, i due gruppi di trattamento presentano differenze significative in termini di rischio di recidiva di malattia e mortalità (in base al TNM), con percentuali di rischio più elevate nel gruppo sottoposto a tiroidectomia totale.

Riguardo alle opzioni chirurgiche, sia le tecniche tradizionali che quelle miniinvasive e/o videoassistite, con le corrette indicazioni, con le giuste indicazioni (noduli tiroidei ≤ 35 mm; carcinomi papillari a basso rischio ≤ 2 cm; assenza di metastasi linfonodali laterocervicali; portatori di mutazione del gene *RET*; tiroiditi concomitanti; morbo di Basedow), si dimostrano equivalenti in termini di successo (Miccoli P, 2002; Miccoli P, 2017; Bellantone R, 2002; Lombardi CP, 2007; Lombardi CP 2012; Viola D, 2015).

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Emitiroidectomia e tiroidectomia totale possono entrambi essere presi in considerazione in pazienti con carcinoma differenziato della tiroide unifocale, < 4 cm, senza estensione extra-tiroidea né linfonodale	Positiva debole

3.3 Paziente con nodulo > 4 cm e/o nodulo a citologia sospetta con tiroide multinodulare

Il paziente con nodulo > 4 cm o noduli tiroidei citologicamente sospetti bilaterali a prescindere dalle dimensioni del tumore primitivo, è candidato a trattamento chirurgico di tiroidectomia totale.

La terapia può richiedere oltre all'asportazione della tiroide, anche l'asportazione dei linfonodi del VI livello (linfonodi ricorrentiali). Lo svuotamento ricorrentiale va eseguito in caso di metastasi ricorrentiali accertate, ma può essere considerato anche in caso di dubbio clinico (presenza ecografica di linfonodi sospetti oppure evidenza intraoperatoria di linfonodi ricorrentiali dubbi). In considerazione del fatto che la valutazione ecografica dei linfonodi del comparto centrale risulta spesso molto difficoltosa, e che per i PTC le metastasi al VI livello hanno un'incidenza che varia dal 30% al 50%, alcuni centri preferiscono eseguire la linfadenectomia profilattica del comparto centrale anche nei casi cN0.

Lo svuotamento profilattico del comparto centrale (VI livello) è tuttavia un argomento controverso. L'unico studio prospettico e randomizzato ad oggi pubblicato su questo argomento dimostra che in soggetti con PTC intratiroideo, indipendentemente dalle dimensioni del tumore, e in assenza di linfonodi metastatici all'osservazione preoperatoria (cN0), lo svuotamento profilattico del comparto centrale non ha alcun effetto sull'outcome di malattia almeno nei primi 5 anni dall'intervento chirurgico, a fronte invece di una più alta e significativa percentuale di casi con ipoparatiroidismo permanente (Viola D et al, 2015). Attualmente sono in corso due studi clinici (NCT02418390 e NCT02408887) il cui obiettivo è valutare i) l'efficacia e la sicurezza dello svuotamento profilattico del VI livello; ii) valutare l'efficacia della tiroidectomia +/- svuotamento profilattico del VI livello in pazienti con PTC a basso rischio. Secondo le raccomandazioni attuali, lo svuotamento ricorrentiale profilattico si può considerare nei pazienti con PTC con linfonodi del VI livello clinicamente non sospetti in caso di: i) lesioni con segni clinici di estensione extratiroidea (cT3-cT4) ; ii) coinvolgimento linfonodale laterocervicale (cN1b).

Una consensus conference ha discusso la rilevanza dell'anatomia del compartimento linfonodale centrale, delineando i sottogruppi di linfonodi comunemente coinvolti nella metastatizzazione dei tumori tiroidei e ne ha definito i termini rilevanti per lo svuotamento del compartimento centrale (ATA Surgery Working Group 2009; Giugliano G, 2014).

Lo svuotamento del compartimento centrale (terapeutico o profilattico) può essere eseguito con un basso tasso di morbidità in mani esperte (White ML, 2007; Giordano D, 2012). L'asportazione successiva delle metastasi ricorrentiali in campo pre-trattato è un intervento con elevata incidenza di complicanze (ipocalcemia, paralisi cordale) (Lang World J Surgery 2013).

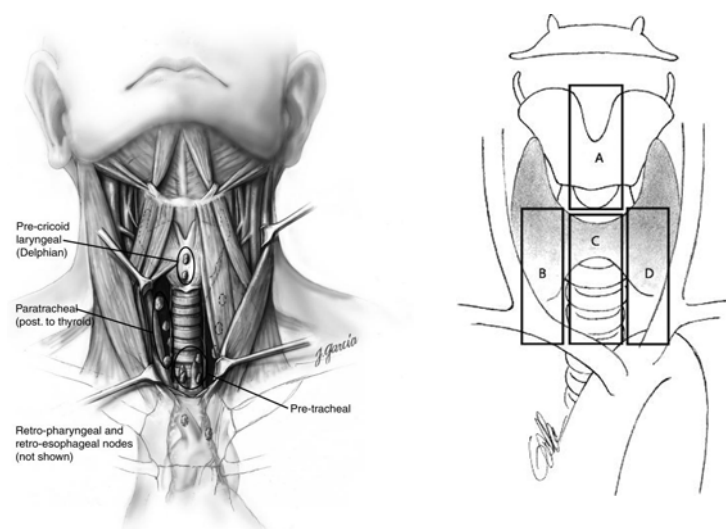


Fig. 4 b

Figura. 4 Suddivisione dei linfonodi del VI livello

Fig.4 a Suddivisione dei linfonodi del compartimento central del collo secondo la “Consensus Statement on the Terminology and Classification of Central Neck Dissection for Thyroid Cancer” dell’American Thyroid Association Surgery Working Group (Carty SE, 2009)

Fig.4 b Suddivisione dei linfonodi del compartimento central del collo secondo l’American Thyroid Association’s central neck dissection terminology and classification for thyroid cancer consensus statement (Orloff LA, 2010)

Lo svuotamento laterocervicale profilattico non è un intervento consigliato, è un intervento da eseguire solo nel caso di metastasi accertate pre-operatoriamente (Wang LY, 2014). Quando vi è interessamento del IV livello, vi sono pazienti che presentano metastasi occulte al livello Vb, per tale motivo in questi casi è consigliata una linfadenectomia comprendente anche questo livello. La linfadenectomia viene inoltre estesa al livello IIb solo in caso di metastasi accertate al livello IIa (Farrag T, 2009).

3.4 Paziente con singolo nodulo e/o multipli noduli tiroidei e linfonodi clinicamente patologici

In presenza di adenopatie metastatiche al VI livello c’è indicazione a tiroidectomia totale con svuotamento completo del compartimento centrale, a prescindere se vi è un singolo nodulo o plurimi noduli e a prescindere dalle dimensioni dei noduli stessi. L’intervento può essere effettuato, in sicurezza e radicalità, anche con tecniche miniinvasive e/o video assistite (Lombardi CP, 2012; Viola D, 2015). L’asportazione successiva delle metastasi ricorrenti in campo pre-trattato è un intervento con un’elevata incidenza di complicanze (ipocalcemia, paralisi cordale) (Lang World J Surgery 2013).

La linfadenectomia laterocervicale va invece sempre riservata ai casi cN1b (accertati citologicamente) (Wang LY, 2014). In questo caso lo svuotamento completo laterocervicale, includerà i livelli II-V, sarà mono o bilaterale in base alla localizzazione delle adenopatie. Quando vi è interessamento del IV livello, è consigliata l’estensione dello svuotamento anche al livello Vb; inoltre la linfadenectomia può essere estesa al livello IIb solo in caso di metastasi accertate al livello IIa (Farrag T, 2009).

In presenza di metastasi laterocervicali, sia per tumore occulto, sia per paziente con metastasi a distanza, l’intervento di elezione è la tiroidectomia totale classica extracapsulare associata a svuotamento laterocervicale mono o bilaterale e ricorrentiale bilaterale (Brian M, 2009; Lang BH, 2013). L’intervento chirurgico di linfadenectomia completa laterocervicale con tecniche miniinvasive e/o videoassistite non è ancora standardizzato.

N.B. Lo svuotamento laterocervicale verrà esteso agli altri livelli (I e Va) o al muscolo sternocleidomastoideo, alla vena giugulare interna, al nervo accessorio spinale o ad altre strutture solo se queste risultano macroscopicamente interessate dalla malattia. L'asportazione dei linfonodi mediastinici (VII livello) è indicata solo per metastasi accertate e può richiedere interventi tecnicamente più complessi (manubriotomia, sternotomia).

3.5 Paziente con malattia localmente avanzata e/o metastatica alla diagnosi

Per quanto riguarda i tumori localmente avanzati il trattamento, ove eseguibile, è la tiroidectomia totale con svuotamento ricorrentiale ed estensione della chirurgia alle strutture compromesse (esofago, laringe, trachea), subordinato alla qualità di vita postoperatoria e all'attesa di vita del paziente, anche in relazione alle comorbidità (Avenia N, 2016; Piazza C 2016). Pazienti con metastasi a distanza alla diagnosi (M1) devono essere sottoposti a chirurgia per la rimozione della malattia primitiva loco-regionale al fine di poter effettuare la radioterapia metabolica adiuvante. In una revisione retrospettiva monoistituzionale di 153 pazienti affetti da malattia localmente avanzata (cT4), trattati con chirurgia (91.5% con tiroidectomia; 5.2% con lobectomia; 3.3% con tiroidectomia subtotale) +/- svuotamento linfonodale, si è osservato che nei pazienti il cui esito chirurgico era R0/R1, in assenza di metastasi a distanza alla diagnosi, la disease specific survival era maggiore del 90% a 5 anni. In questi studio i pazienti M1 avevano una prognosi peggiore rispetto ai pazienti M0 con una sopravvivenza del 46,9% verso 97.1% a 5 anni ($p < .001$). (Wang LY, 2016).

La radioterapia a fasci esterni post-operatoria ha dimostrato un miglioramento del controllo locale di malattia nei pazienti ad alto rischio di recidiva. Sono considerati fattori di rischio: l'età (> 45 anni o > 60 anni rispettivamente per le linee guida americane e britanniche), l'estensione macroscopica extratiroidea (in particolare nel compartimento posteriore a livello tracheo-esofageo), estensione microscopica post-chirurgica, per cui un'eventuale recidiva sarebbe difficilmente controllabile o comporterebbe una chirurgia demolitiva con laringofaringectomia; la presenza di residuo macroscopico (Giuliani M, 2014; Brierley J, 2012; Farahati J, 1996; Simpson WJ, 1988; Haugen BR, 2016). Nonostante la mancanza di studi randomizzati prospettici, i risultati della maggior parte degli studi retrospettivi concordano nel riconoscere un vantaggio in termini di controllo locale pertanto la radioterapia a fasci esterni post-operatoria può essere proposta ai pazienti ad alto rischio di recidiva loco-regionale che non hanno indicazione ad un'ulteriore chirurgia e/o ad un trattamento radiometabolico (ad esempio, per inadeguato uptake di iodio o per istologia). La radioterapia a fasci esterni può avere un ruolo anche in caso di malattia linfonodale extracapsulare e/o estensione ai tessuti molli. In questi pazienti permane comunque un elevato rischio di metastasi a distanza.

Uno studio randomizzato ha cercato di chiarire il ruolo della radioterapia a fasci esterni. Lo studio è stato chiuso prematuramente (47 pazienti arruolati su 131 previsti) e trasformato in uno studio di coorte. Pazienti di età > 18 aa e in stadio patologico T3-T4 sono stati arruolati (Bierman 2003, Bierman 2009). Dei 26 soggetti randomizzati nel braccio della radioterapia l'età media era di 47 anni e la maggioranza dei pazienti aveva un tumore < 1 cm. Nel gruppo dei pazienti irradiati non è stata riscontrata nessuna recidiva ma nel gruppo di controllo le recidive sono state solo 3 per cui la differenza è risultata essere non statisticamente significativa. A causa però dei numerosi bias dello studio, i risultati non sono stati considerati conclusivi.

Il range di dose del trattamento radiante postoperatorio varia da 45 a 70 Gy (dal trattamento profilattico al residuo macroscopico di malattia), erogati a frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy/die per 5 frazioni a settimana, 1 frazione/die). L'estensione dei volumi di trattamento è controversa. La pratica clinica del Princess Margaret Hospital è quella di irradiare il letto chirurgico di tiroidectomia ed i linfonodi immediatamente limitrofi (linfonodi giugulari e cervicali posteriori, dall'osso ioide all'arco aortico, quindi i linfonodi del III, IV e VI livello e parte del V livello) (Brierly J, 2012). Volumi più estesi sono utilizzati da numerosi centri tra cui il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center ed l'MD Anderson Cancer Center (Schwartz DL, 2009; Terezakis SA, 2009; Azrif M, 2008, Kim TH, 2010).

Da un punto di vista tecnico, possono essere utilizzate sia una tecnica 3D conformazionale che l'Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT). Seppure in assenza di studi comparativi diretti, la miglior distribuzione di dose e la minore tossicità suggeriscono un miglior rapporto costo/beneficio della IMRT rispetto ad un trattamento convenzionale (Terezakis SA 2009, Schwartz DL 2009).

I pazienti trattati con radioterapia post-operatoria hanno maggiori effetti collaterali rispetto ai pazienti trattati con sola chirurgia. I risultati di uno studio dell'MD Anderson Cancer Center hanno però riportato una minore tossicità con l'utilizzo della IMRT rispetto alle tecniche convenzionali (Schwartz DL 2009).

In sintesi, la RT post-operatoria dovrebbe essere proposta ai pazienti con elevato rischio di recidiva locale (età > 45/60 anni e malattia macroscopica extratiroidea e/o malattia micro (R1)/macroscopica residua (R2) dopo chirurgia), non candidati ad ulteriore chirurgia e/o radioterapia metabolica (Mangoni M, Tumori 2017). La RT postoperatoria può essere considerata in presenza di localizzazioni linfonodali laterocervicali con diffusione extracapsulare. In uno studio retrospettivo sono stati considerati 1503 casi di carcinoma tiroideo differenziato localmente avanzato, trattati dal 1988 al 2005, presso l'Istituto Regina Elena di Roma. Sono stati considerati per l'analisi dei fattori prognostici: istologia (papillare vs follicolare), età (≤ 45 vs > 45) sesso (M vs F), estensione del tumore (T stage), lato delle metastasi linfonodali, numero (≤ 3 vs > 3) e livello dei linfonodi metastatici (1 vs > 1), diffusione extracapsulare su 462 casi valutabili. L'istologia follicolare e la presenza di estensione extracapsulare sono gli unici fattori prognostici emersi nell'analisi multivariata, correlati al rischio di recidiva linfonodale ($p < 0.01$) e metastasi a distanza ($p < 0.001$) (Spriano G, 2009).

3.6 Persistenza o recidiva LOCALE, REGIONALE O LOCOREGIONALE

In caso persistenza o di recidiva a trattamento chirurgico e radiometabolico, se la malattia è asportabile chirurgicamente è consigliabile rimuoverla avvalendosi di ausili per l'individuazione del tessuto patologico stesso, in considerazione del fatto che questo generalmente si trova in tessuto pre-trattato cicatriziale e quindi può essere difficilmente individuabile. Inoltre la sua asportazione può mettere a maggior rischio strutture anatomiche importanti quali il nervo laringeo inferiore, le paratiroidi, il nervo spinale.

Da alcuni anni viene proposta una tecnica chirurgica eco guidata con l'ausilio di un colorante vitale (blu di metilene). Questa tecnica mini-invasiva consente di individuare ecograficamente le recidive e di metterle in evidenza nel campo operatorio attraverso la loro colorazione e la loro asportazione in maniera super-selettiva (USDAS: ultrasound-dye assisted surgery) (Giugliano G, 2011; Sippel RS 2009).

La RT può essere un'opzione terapeutica per le recidive loco-regionali di malattia, iodio-resistenti, per cui non è possibile proporre ulteriori approcci chirurgici (Mangoni M, Tumori, 2017). Dovrebbe essere proposta soprattutto ai pazienti sintomatici oppure quando la progressione locale potrebbe determinare sintomi difficilmente controllabili con altre metodiche terapeutiche.

In pazienti a basso rischio con persistenza di malattie e/o recidive confinate al collo in numero limitato e di piccolo volume ≤ 3 cm, l'osservazione clinica in associazione ad un monitoraggio seriato ecografico del tasso di progressione della malattia può essere una valida opzione (Rondeau G, 2011; Robenshtok E, 2012; Lamartina L, 2016). Nello studio di Lamartina et al. condotto su 58 pazienti con persistenza strutturale di malattia del collo, sorvegliati in assenza di trattamento per una mediana di 3.7 anni (range 0,2-10 anni), circa il 24% dei casi è andato incontro ad una progressione delle lesioni del collo (crescita > 3 mm del diametro massimo), nessuno a sviluppato complicanze riferibili alle stesse.

Le tecniche mini-invasive percutanee si sono dimostrate efficaci sul controllo locale della massa tumorale e sui sintomi ad essa correlati sia le metodiche non termiche come l'alcolizzazione percutanea (Heilo A, 2011) che le termiche come la radiofrequenza (Guenette JP, 2013; Lim HK, 2015) e il laser (Papini E, 2013; Mauri G, 2013). Queste tecniche non sono scevre da complicanze e devono quindi essere sottoposte ad ulteriori studi di validazione circa la loro efficacia e sicurezza (Pacella CM, 2013). In questo contesto, le terapie mini-invasive possono essere una valida opzione in sostituzione del re-intervento chirurgico e in sostituzione o in combinazione con ^{131}I .

4. Paziente candidabile a terapia radiometabolica adiuvante dopo tiroidectomia

Le principali linee guida **ESMO** (Pacini F, 2012), **BTA** (British Thyroid Association 2014), **ATA** (Haugen BR 2016), **NCCN** (version 2.2017), **SNMMI** (Silberstein EB, 2012), **EANM** (Luster M, 2008) sono concordi nel ritenere che la terapia adiuvante con radioiodio **NON** è giustificata nei pazienti a basso rischio:

T1 (anche se multifocali); istologia papillare non aggressiva (variante classica o follicolare). In questo gruppo di pazienti, la probabilità di una recidiva/persistenza di malattia è molto bassa (3%), così come la mortalità malattia-specifica. Peraltro non vi sono evidenze che una diagnosi precoce di recidiva impatti sulla sopravvivenza dei pazienti. L'impiego di radioiodio rispetto alla sorveglianza clinica non sembra: i) migliorare la sopravvivenza globale e specifica per malattia o la sopravvivenza libera da malattia; ii) influenzare significativamente il rischio di recidiva, anche se in questo ambito i dati sono più eterogenei. L'atteggiamento è, invece, più diversificato nelle altre categorie di rischio, con indicazioni al trattamento in tutti i casi quando il tumore ha diametro maggiore di 1 cm o anche nei casi con diametro inferiore ad 1 cm, ma con istologia aggressiva (**ESMO/SNMMI/EANM**); nei tumori > 4 cm e nelle forme con estensione extratiroidea (pT3); in presenza di localizzazioni linfonodali (pN+); nelle forme istologiche aggressive (**ATA/NCCN**). In caso di tumori con estensione extratiroidea microscopica (pT3) ma di dimensioni <1 cm ed in caso di tumori con meno di 5 metastasi linfonodali del compartimento centrale di dimensioni <2 mm il trattamento con radioiodio può essere omesso (**ATA**). La decisione se effettuare o meno il trattamento con radioiodio va sempre condivisa con il paziente, in particolare nei pazienti con categoria di rischio intermedia in cui le evidenze sono meno forti.

PICO: Nei pazienti a basso rischio di recidiva di malattia la somministrazione post-chirurgica di dosi terapeutiche di radioiodio rispetto alla sorveglianza clinica in assenza di trattamento riduce il rischio di recidiva tumorale?

Due revisioni sistematiche dei dati della letteratura sono state pubblicate con l'obiettivo di valutare il beneficio del trattamento post-chirurgico con radioiodio nel prevenire recidive di malattie in pazienti con carcinoma differenziato della tiroide, inclusi pazienti a basso rischio. La prima, di Sacks W. et al., del 2010, ha esaminato studi pubblicati dal 1996 al 2008. Undici studi oggetto di revisione hanno esplorato l'outcome "recidiva di malattia" nel sottogruppo di soggetti a basso rischio di recidiva, che includeva pazienti con tumori di piccole dimensioni (<4 cm), senza segni di invasione loco-regionale, senza evidenza di metastasi a distanza (corrispondenti a stadio I o, nei soggetti di età superiore a 45 anni, stadio I e II secondo la classificazione AJCC VII edizione). La maggior parte degli studi (8 su 11) non ha documentato un beneficio della terapia radiometabolica nella riduzione della percentuale di recidive di malattia. La seconda revisione, pubblicata da Lamartina L. et al. nel 2015, è stata condotta su studi pubblicati tra il 2008 ed il 2014 (26 studi).

Solo due di essi (studi retrospettivi, di coorte) includevano pazienti a basso rischio: nel primo (Durante C. et al., 2010), condotto su 312 pazienti con microcarcinoma (<1 cm), non è stato documentato nessun evento recidiva nei due gruppi di trattamento (terapia radiometabolica sì, terapia radiometabolica no) dopo una mediana di follow-up di 7 anni; nel secondo (Schvartz C. et al., 2012), condotto su 965 microcarcinomi e 1298 macrocarcinomi, non è stata osservata nessuna differenza tra i due gruppi in termini di sopravvivenza libera da malattia (valore P log-rank stratificato di 0.48; HR 1.1 [95% CI 0.73-1,70]).

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti a basso rischio non dovrebbe essere raccomandata la somministrazione post-chirurgica di dosi terapeutiche di radioiodio	Negativa debole

PICO: Nei pazienti a rischio intermedio-alto di recidiva di malattia, in assenza di evidenza di malattia, dopo il trattamento chirurgico iniziale, la somministrazione di basse dosi di radioiodio (circa 30 mCi) rispetto alla somministrazione di alte dosi di radioiodio (≥ 100 mCi) riduce il rischio di recidiva tumorale?

Si riporta un lavoro retrospettivo, osservazionale, di coorte, condotto all'Università di Aachen (Verburg FA, 2014). In questo studio sono stati valutati pazienti con carcinoma differenziato della tiroide, 698 considerati a basso rischio (pT1-2, N0, M0) e 434 ad alto rischio (pT3-4, M0), con l'obiettivo di valutare la relazione tra attività di radioiodio utilizzata ablativa del residuo tiroideo/adiuvante ed outcome (risposte complete, ripresa

di malattia, mortalità tumore specifica). I pazienti sono stati stratificati per le attività di radioiodio utilizzate per l'ablazione (gruppo I: < 2000 MBq [< 54 mCi]; gruppo II: 2000-3000 MBq [54-81 mCi]; gruppo III > 3000 MBq [> 81 mCi]) e per l'età alla diagnosi di tumore ($< o > 45$ anni). Nei pazienti > 45 anni, a basso rischio, la mortalità tumore-specifica a 15 anni è statisticamente più elevata nel gruppo I (basse attività) rispetto ai pazienti dei gruppi II e III (rispettivamente 16.1% vs 0.8% e 7.2%). Nei pazienti > 45 anni, ad alto rischio, la mortalità e le percentuali di ripresa di malattia a 15 anni sono più elevate nel gruppo I rispetto agli altri due gruppi (mortalità 51.8% vs 13.2% e 9.5%; ripresa di malattia 44% vs 24% e 9%). Nei pazienti con età inferiore <45 anni non è stata osservata nessuna differenza in sopravvivenza, ma un ricorso ad attività cumulative di radioiodio superiori nel gruppo I rispetto al gruppo II e III per ottenere risposte complete (gruppo I: 8050 MBq; gruppo II: 6300 MBq; gruppo III: 3590 MBq). Lo studio in oggetto si basa su un'analisi retrospettiva di dati di registro. I limiti sono pertanto riferibili a potenziali errori di codifica del database e bias di selezione. Inoltre, dato l'ampio periodo di osservazione (gennaio 1980 – giugno 2008), la popolazione di studio non è confrontabile per profilo di rischio e metodi di valutazione dell'evento persistenza/recidiva di malattia con l'attuale profilo di pazienti oggetto del quesito. Quindi i risultati di questo studio portano a concludere che l'utilizzo di attività più elevate di radioiodio (≥ 100 mCi) riduce il rischio di recidiva e di mortalità e sono da preferire nella popolazione ad alto rischio.

Uno altro studio retrospettivo, monoistituzionale, ha focalizzato l'attenzione solo sui pazienti considerati a "rischio intermedio" (invasione tumorale a livello dei tessuti molli peritiroidei; tumori ad istologia aggressiva, ad esempio carcinomi papillari a cellule alte, carcinomi insulari; presenza di metastasi linfonodali) (Castagna MG, 2013). In questo studio sono stati valutati 225 pazienti di cui 85/225 (37.8%) trattati con basse dosi di iodio-radioattivo (30-50 mCi) e 140/225 (62.2%) trattati con alte dosi (≥ 100 mCi). I due gruppi erano simili per età, istologia, TNM, multifocalità, diametro del tumore primitivo, svuotamento linfonodale, tipologia di metastasi linfonodale, livelli basali e stimolati di Tg sierica all'ablazione mentre differivano per la lunghezza del follow up, risultato più lungo nei pazienti trattati con iodio radioattivo ad alte dosi (follow up mediano 6.9 anni verso 4.2 anni, $p < 0.0001$). Al primo follow up (6-18 mesi dall'ablazione) nessuna differenza significativa ($p = 0.56$) è stata osservata fra i due gruppi in termini di remissione (60% in entrambi i gruppi), presenza di malattia biochimica (18.8% nel gruppo a basse dosi verso 14.3% nel gruppo ad alte dosi), presenza di malattia metastatica (21.2% gruppo a basse dosi verso 25.7% gruppo ad alte dosi). Nessuna differenza significativa ($p = 0.87$) è stata osservata anche in occasione dell'ultimo follow up in termini di probabilità di remissione (76.5% gruppo a basse dosi verso 72.1% gruppo ad alte dosi), persistenza di malattia (18.8% gruppo a basse dosi verso 23.5% gruppo ad alte dosi), recidiva di malattia (2.4% gruppo a basse dosi verso 2.1% gruppo ad alte dosi). Nessuna differenza è emersa anche nell'analisi per sottogruppi (T3NX-0, T1-2N1 o T1-2 con istologia aggressiva e T3N1). I limiti dello studio sono rappresentati da: 1. potenziali bias di selezione riferibili al disegno di studio retrospettivo; 2. diversità del periodo di osservazione tra i due gruppi di studio. Le conclusioni del lavoro non evidenziano un vantaggio nell'uso di alte dosi di iodio radioattivo nella popolazione di pazienti considerata a "rischio intermedio".

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti trattati con tiroidectomia totale, a rischio intermedio alto di recidiva di malattia, può essere considerato l'utilizzo di attività più elevate di radioiodio (≥ 100 mCi)	Positiva debole

PICO: La somministrazione di radioiodio dopo TSH ricombinante può essere considerata sovrapponibile alla preparazione mediante sospensione della terapia ormonale in termini di ablazione del residuo ghiandolare in pazienti a basso-intermedio rischio?

Due studi prospettici, multicentrici, randomizzati, di non inferiorità (Mallick U, 2012; Schlumberger M, 2012), hanno comparato la somministrazione di radioiodio dopo TSH ricombinante umano (rhTSH) e dopo sospensione della terapia ormonale sostitutiva tiroidea con l'obiettivo di valutare la probabilità di successo dell'ablazione del residuo ghiandolare tiroideo in pazienti con carcinoma differenziato della tiroide. Altro obiettivo primario degli studi era di valutare la non inferiorità del trattamento con basse attività di radioiodio

(30 mCi) verso attività elevate (100 mCi) rispetto allo stesso end-point. Entrambi gli end-points sono stati valutati a 6-9 mesi dopo la somministrazione del radioiodio. La popolazione arruolata comprendeva pazienti a rischio basso (pT1-T2) e intermedio (pT3, pN1) di recidiva di malattia. Lo studio di Mallick U. et al., che ha analizzato i dati di 421 soggetti, ha documentato una percentuale di successo della terapia ablativa del residuo tiroideo dopo pari all'87.1% nel gruppo in cui è stato somministrato l'rhTSH, e all'86.7% nel gruppo in cui è stata sospesa la terapia ormonale tiroidea. Combinando i risultati della scintigrafia diagnostica e dei valori di tireoglobulina nel definire il successo dell'ablazione, la differenza di rischio tra i due gruppi era pari a 0.4 punti percentuali (95% CI da -6.0 a 6.8; $p=0.90$). Nello studio di Schlumberger M. et al., la percentuale di successo dell'ablazione, definita sulla base dei valori di tireoglobulina e dell'ecografia del collo o, in caso di positività degli anticorpi anti-tireoglobulina, sulla base della scintigrafia diagnostica, è stata valutata in una serie di 729 individui. Nel gruppo che ha ricevuto rhTSH la percentuale di successo della terapia ablativa è stato pari al 91.7%, mentre nel gruppo preparato con la sospensione della terapia ormonale tiroidea è stato 92.9%. La differenza di rischio era pari a -1.2 punti percentuali (95% CI da -4.5 a 2.2). Tra i limiti dello studio va segnalato che la lettura delle immagini della scintigrafia diagnostica e dell'ecografia del collo, utilizzati come strumenti di valutazione del successo della terapia ablativa, non era centralizzata, ma locale. Questo aspetto metodologico introduce in entrambi gli studi un rischio di "detection bias", a causa della differenza sistematica con cui veniva misurato l'esito. Infine, va segnalato che gli studi mancano di un adeguato follow-up in grado di determinare se l'ablazione ottenuta con le modalità descritte si associa ad un andamento favorevole della malattia

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nei pazienti a basso rischio e a rischio intermedio (senza coinvolgimento linfonodale massivo) di recidiva di malattia, può essere considerata la somministrazione di rhTSH in preparazione alla terapia con radioiodio	Positiva debole

Sono attualmente incorso due studi prospettici, randomizzati, multicentrici, disegnati con l'obiettivo di verificare l'equivalenza della preparazione al trattamento con radioiodio mediante somministrazione del TSH ricombinate umano verso la sospensione della terapia ormonale tiroidea in termini di riduzione del rischio di recidiva di malattia. Le evidenze attuali sono basate su studi retrospettivi, monocentrici, che suggeriscono l'equivalenza delle due modalità di preparazione in termini di outcome, anche dopo periodi di osservazione a lungo termine (Molinaro E, 2013).

5. Diagnosi istologica e stratificazione del rischio iniziale (TNM; ATA risk stratification)

La prognosi del tumore differenziato della tiroide è generalmente molto favorevole. Tuttavia, circa il 5 – 20% dei pazienti svilupperanno metastasi loco-regionali, il 10 – 15% metastasi a distanza e il 9% circa moriranno a causa del tumore (Durante C, 2006; Lee J 2010; Verburg FA, 2013). La stratificazione del rischio, dopo il trattamento iniziale, è essenziale per una stima della prognosi nonché per la scelta dei trattamenti terapeutici più indicati. Fattori prognostici significativi sono: l'età (il rischio di recidiva e morte aumenta dopo i 40 anni), il sesso (in alcuni studi il sesso maschile si associa ad una prognosi peggiore), l'estensione del tumore (dimensioni, invasività locale, ripetizioni linfonodali e a distanza) e l'istologia.

In relazione all'istotipo il carcinoma anaplastico e il carcinoma scarsamente differenziato (insulare) hanno la prognosi peggiore in termini di sopravvivenza e intervallo libero da malattia; le varianti più aggressive dei carcinomi differenziati, come il carcinoma oncocitario (a cellule di Hürthle) e la variante ampiamente invasiva del FTC e le varianti a cellule alte, a cellule colonnari, sclerosante diffusa, solida, e hobnail del PTC hanno una prognosi peggiore della controparte differenziata. Hanno inoltre una prognosi peggiore le neoplasie caratterizzate da ampia invasione vascolare e parenchimale (Baloch Z, 2013; NCCN version 2.2017; Perros P, 2014).

Sono stati proposti diversi sistemi di stadiazione del carcinoma tiroideo (TNM, AMES, MACIS – solo per PTC, EORTC, AGES, MSKCC, NTCTCS) ma nessuno si è dimostrato superiore ad un altro. La

classificazione TNM, largamente impiegata, è maggiormente utile nel fornire informazioni prognostiche relativamente al rischio di morte ma non prende in considerazione le risposte individuali al trattamento e non predice il rischio di recidiva. Essa prende in considerazione le dimensioni del tumore primitivo (T), la sua invasività locale e l'istotipo differenziando il carcinoma differenziato, dal carcinoma midollare e dal carcinoma anaplastico, il coinvolgimento e la sede delle localizzazioni linfonodali (N), la presenza o meno di metastasi a distanza (M); informazione aggiuntiva è il cut-off dell'età per PTC e FTC che passa da < 45 anni e $\geq$ 45 anni nella VII edizione del TNM (Perros P, 2014) a < 55 e $\geq$ 55 nella VIII edizione. In base allo stadio di malattia la stima di sopravvivenza, secondo uno studio prospettico condotto sulla popolazione tedesca (Verburg FA, 2013) il tasso di sopravvivenza osservato a 10 anni varia tra il 98,5%, (stadio I) e il 63% (stadio IV C).

La stratificazione del rischio di recidiva, secondo le linee guida ATA, prevede tre livelli basati su criteri chirurgici, istologici, medico – nucleari, se disponibili, e laboratoristici (Haugen BR 2013):

Basso rischio	• non evidenza di metastasi locali o a distanza • resezione macroscopica completa del tumore • non evidenza di invasività locale del tumore • Istologia non “aggressiva” e assenza di invasione vascolare • In caso di trattamento ablativo con ^{131}I, la scintigrafia total body non deve evidenziare captazioni extratiroidea
Rischio intermedio	• Evidenza microscopica di invasione dei tessuti peritiroidei • Metastasi linfonodali della regione cervicale o captazione extratiroidea dello ^{131}I successiva al primo trattamento ablativo • Istologia “aggressiva” o invasione vascolare
Rischio elevato	• Tumore caratterizzato da invasione macroscopica • Resezione incompleta • Metastasi a distanza • Valori di tireoglobulina elevati (compatibili con la presenza di metastasi a distanza) o in rapido aumento oppure sproporzionatamente elevati rispetto ai rilievi della scintigrafia post terapeutica

La stratificazione del rischio ATA è rilevante dal punto di vista clinico perché fornisce orientamenti circa l'indicazione al trattamento ablativo con radioiodio, l'intensità e quali esami effettuare nel follow up (vedi oltre). Tuttavia, sebbene rappresenti un ottimo punto di partenza per le decisioni da adottare inizialmente, soffre il limite di essere relativamente poco accurata sul lungo termine in quanto oltre la metà dei pazienti classificati a “rischio intermedio” e “alto rischio” hanno un outcome migliore di quello atteso (Castagna MG, 2011) probabilmente perché non si tiene conto dell'effetto terapeutico del primo trattamento. Ciò suggerisce l'opportunità di ri-stratificare i pazienti a distanza di tempo (8-12 mesi) dall'iniziale trattamento in modo da modulare il follow-up in modo meno intensivo laddove non più necessario (Pacini F, 2012) e personalizzarlo con una “stratificazione dinamica del rischio di recidiva”.

Stadiazione TNM (AJCC VIII edizione)*

T-Tumore Primitivo

Tx Tumore non valutabile

T0 Nessuna evidenza di tumore

T1 Tumore di ≤ 2 cm limitato alla tiroide

T1a Tumore di ≤ 1 cm, limitato alla tiroide

T1b Tumore > 1 cm ma ≤ 2 cm, limitato alla tiroide

T2 Tumore ≥ 2 cm ma ≤ 4 cm, limitato alla tiroide

T3 Tumore > 4 cm limitato alla tiroide o con macroscopica estensione extratiroidea con invasione solo dei muscoli anteriori del collo

T3a Tumore > 4 cm limitato alla tiroide

T3b Estensione extratiroidea macroscopica con invasione solo dei muscoli anteriori del collo (sterno ioideo, sterno tiroideo, tiro ioideo o muscoli omoioidei) da parte di un tumore di qualsiasi dimensione

T4 include invasione macroscopica extratiroidea

T4a estensione extratiroidea macroscopica con diffusione alla fascia prevertebrale o con coinvolgimento dell'arteria carotide o dei vasi mediastinici da parte di un tumore di qualsiasi dimensione

Tutte le categorie possono essere suddivise in: **(s)** tumore solitario e **(m)** tumore multifocale (il tumore di maggiori dimensioni condiziona la classificazione)

N- Linfonodi (LN) regionali

NX LN regionali non valutabili

N0 No metastasi ai LN regionali

N0a Uno o più LN benigni confermati citologicamente o istologicamente

N0b Nessuna evidenza radiologica o clinica di metastasi LN locoregionali

N1 Metastasi ai LN regionali

N1a metastasi ai LN del VI o VII livello (pretracheali, paratracheali, o pre-laringei/LN Delfici o mediastino superiore). Possono essere unilaterali o bilaterali

N1b metastasi ai LN del collo omolaterale, bilaterale o controlaterale (Livelli I, II, III, IV o V) o LN retrofaringei

M-metastasi a distanza

M0 Assenza di metastasi a distanza

M1 Presenza di metastasi a distanza

Raggruppamento in stadi < 55 anni

Stadio I	qualsiasi T	qualsiasi N	M0
Stadio II	qualsiasi T	qualsiasi N	M1

Raggruppamento in stadi ≥ 55 anni

Stadio I	T1,T2	N0/NX	M0
Stadio II	T1,T2	N0	M0
	T3a, T3b	qualsiasi N	M0
Stadio III	T4a	qualsiasi N	M0
Stadio IVA	T4b	qualsiasi N	M0
Stadio IVB	T4b	qualsiasi N	M1

*Questo TNM sarà in vigore dal gennaio 2018, attualmente è ancora in uso il TNM VII edizione

6. Ormonoterapia

La terapia del carcinoma differenziato della tiroide “classicamente” prevede la tiroidectomia totale, il trattamento con radioiodio e la terapia “TSH soppressiva” con L-Tiroxina fino all'evidenza di remissione clinica di malattia. La terapia soppressiva ha lo scopo di bloccare l'azione promotrice del TSH sulla crescita delle cellule tumorali quale presupposto per ridurre il tasso di recidiva della malattia e migliorare la sopravvivenza. Un attento bilancio rischio beneficio dev'essere effettuato nei pazienti con comorbidità (Haugen BR, 2016).

PICO: La terapia ormonale tiroidea soppressiva riduce il rischio di recidiva di malattia nei pazienti con carcinoma tiroideo ad alto rischio?

In risposta al quesito clinico sono stati selezionati tre studi clinici, di cui una meta-analisi e due studi singoli. La meta-analisi, pubblicata da McGriff NJ et al. nel 2002, è stata condotta su 10 studi di tipo osservazionale che hanno analizzato retrospettivamente un totale di 4.174 pazienti con carcinoma differenziato della tiroide (papillare e follicolare), con un intervallo di osservazione fra 4,5 e 19,5 anni. L'obiettivo era di valutare gli effetti della terapia ormonale tiroidea soppressiva su un outcome composito che includeva gli eventi progressione di malattia, recidiva e mortalità. L'analisi dei dati ha documentando un effetto favorevole della terapia soppressiva del TSH (66% dei pazienti) nel ridurre il tasso di progressione di malattia/recidiva (6 studi di 10) e di mortalità (9 studi di 10) in tutte le categorie di carcinoma della tiroide (alto e basso rischio): RR 0.73 [95% CI 0.6 - 0.88; $p < 0.05$]. I limiti dello studio sono rappresentati dalla non omogeneità dei dati (8/10 studi non riportano il grado di soppressione del TSH, ma esprimono la dose di L-Tiroxina adeguata per ottenere questo obiettivo, che risulta essere pari a 1,6 mcg/Kg o superiore; in 2 dei 10 studi l'effetto favorevole della soppressione del TSH non è stato riscontrato).

Nel 2010 Sugitani ha pubblicato uno studio clinico prospettico, mono-centrico, randomizzato controllato, in aperto che ha arruolato 441 pazienti con carcinoma papillare della tiroide, seguiti per un tempo medio di 6,9 anni (range 0,5 - 12 anni). I partecipanti sono stati assegnati in maniera random a ricevere dosi soppressive ($TSH < 0,01$ mUI/L) o sostitutive (0,4 - 5 mUI/L) di L-Tiroxina e stratificati in gruppi ad alto e basso rischio secondo la classificazione AMES ("age, metastasis, extension, size"). Le analisi dei dati condotte secondo il principio "intention-to-treat" non hanno evidenziato differenze significative in termini di percentuali di recidiva di malattia, sopravvivenza libera da malattia a 5 anni, tempo di comparsa di recidiva, mortalità complessiva e malattia-specifica fra pazienti con livelli di TSH soppressi ($< 0,01$ mUI/L) e dosabili (0,4 - 5 mUI/L).

Le curve di sopravvivenza libera da malattia dei pazienti dei due bracci di trattamento non differivano significativamente sia considerando l'intera coorte di studio (HR=1.04 [95% CI 0.85-1.27]), che stratificando i pazienti in basso rischio (HR=1.05 [95% CI 0.85-1.29]) ed alto rischio (HR=0.91 [95% CI 0.45-1.84]).

Tra i limiti dello studio, oltre ad un potenziale performance bias legato al disegno dello studio (in aperto), va segnalato che la sperimentazione includeva pazienti sottoposti a tiroidectomia totale e a lobectomia; per tale motivo, in questi ultimi, il follow-up si è avvalso solo dell'ecografia del collo e della TC non potendo valutare la tireoglobulina.

La terza pubblicazione oggetto di valutazione è uno studio prospettico, multicentrico, osservazionale, di coorte che ha analizzato i dati di un registro nazionale americano (NTCTCS, National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study) (Carhill et al., 2015). Lo studio è stato condotto su una casistica di 3.268 soggetti (88% con carcinoma papillare, 8% con carcinoma follicolare e 4% con carcinoma a cellule di Hürthle), con un follow-up mediano di 6 anni (range 0 - 25 anni). Gli outcome dello studio erano la sopravvivenza libera da malattia e la sopravvivenza globale. L'analisi dei dati ha documentato un beneficio nel mantenere il TSH "subnormale - normale" indipendentemente dallo stadio di malattia sia in termini di sopravvivenza libera da malattia (RR degli stadi I, II e III: 0.52, 0.40 e 0.18 rispettivamente) che di sopravvivenza globale (RR degli stadi I, II, III e IV: 0.13, 0.09, 0.13 e 0.33 rispettivamente). Non sono stati osservati benefici aggiuntivi nei pazienti in cui il TSH è stato mantenuto "indossabile" o "subnormale". Tra i limiti dello studio si segnalano: 1) potenziali errori di codifica del database (studio di registro); 2) potenziali bias di selezione (analisi retrospettive); 3) le popolazioni in esame sono eterogenee in termini di trattamenti ricevuti (estensione dell'intervento chirurgico, somministrazione della terapia radio metabolica con I-131).

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La terapia ormonale tiroidea soppressiva (TSH nel range basso della normalità) dovrebbe essere considerata nei pazienti con carcinoma differenziato tiroideo ad alto rischio.	Positiva forte

7. Terapia della malattia metastatica

7.1 Malattia iodio-sensibile

7.1.1 Radioterapia metabolica

PICO: È utile proseguire il trattamento con radio-iodio dopo i 600 mCi di attività cumulativa in presenza di malattia metastatica iodio-captante per migliorare la sopravvivenza libera da progressione di malattia?

Uno studio singolo (Martins-Filho R, 2010) con disegno di tipo osservazionale, retrospettivo, caso-controllo risponde al quesito. L'obiettivo era di valutare l'efficacia della somministrazione post-operatoria di radioiodio su un campione di 150 pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide (papillifero [83%] e follicolare [17%]), stratificati in base all'età alla diagnosi (≤ 45 anni; >45 anni) e alle attività cumulative del radio-farmaco. I risultati dello studio indicano che nei soggetti di età inferiore a 45 anni, il rischio più elevato di perdita di efficacia del radioiodio si osserva per attività cumulative ≥ 800 mCi (il rischio di progressione è di circa il 45% per dosi cumulative di 800 mCi e sale al 70% per dosi cumulative di 1000 mCi); nei soggetti con età superiore ai 45 anni il rischio aumenta per attività cumulative di radioiodio ≥ 600 mCi: è 40% per dosi cumulative di 600 mCi e sale all'80% per dosi cumulative di 1000 mCi. Il limite principale dello studio sta nel metodo di valutazione della progressione di malattia: un aumento dei livelli sierici di tireoglobulina (entità dell'aumento, metodi di misurazione e valori corrispondenti di TSH non definiti) era un criterio sufficiente per definire l'evento progressione.

Altre terapie loco-regionali come RT, terapie miniinvasive, chemioembolizzazione, chirurgia, ecc. possono essere utilizzate anche nei pazienti in trattamento con iodio-131.

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La somministrazione di attività cumulative di radio-iodio superiori a 600 mCi non dovrebbe essere considerata in pazienti con residua captazione del radio-farmaco in caso di evidenza di progressione di malattia	Negativa debole

7.2 Malattia iodio-resistente

Una malattia è definita iodio-resistente quando non vi è captazione del radio-iodio a livello delle lesioni tumorali; quando la captazione non è presente in tutte le lesioni; quando vi è una progressione di malattia dopo la terapia con iodio 131 negli ultimi 12 mesi. Raggiunta la dose cumulativa di iodio-131 di 600 mCi, si può discutere se somministrare altro iodio-radioattivo se vi è stato un beneficio con le terapie precedenti (Schlumberger M, 2014).

7.2.1 Terapia sistemica

PICO: In presenza di un basso carico di malattia, stabile secondo criteri RECIST, a fronte di un incremento dei valori di Tg, deve essere intrapresa la terapia sistemica per aumentare il progression free survival (PFS)?

Per la produzione della raccomandazione sono stati considerati due studi randomizzati di fase III in cui i pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato, avanzato, iodio-resistente e in progressione, venivano

trattati con il placebo (braccio di controllo) verso un TKI (braccio sperimentale), in particolare sorafenib (Decision trial) (Brose 2014) oppure lenvatinib (Select trial) (Schlumberger 2015). In entrambi gli studi la somministrazione dei farmaci era in doppio cieco con possibilità di cross-over nel braccio sperimentale in caso di progressione. L'obiettivo primario di entrambi gli studi era lo stesso, dimostrare un vantaggio in termini di PFS del farmaco sperimentale rispetto al placebo (55.5% per sorafenib e 75% per lenvatinib). Sono stati arruolati 417 pazienti nello studio Decision e 360 nello studio Select. I criteri di inclusione degli studi avevano alcune differenze in termini di: i) definizione dell'intervallo di tempo di progressione per l'ingresso in studio (14 mesi per lo studio Decision; 12 mesi per lo studio Select); ii) revisione centralizzata delle immagini radiologiche per conferma della progressione eseguita solo nello studio Select; iii) arruolamento di pazienti già trattati con una linea di TKI, solo nello studio Select.

Entrambi gli studi hanno raggiunto l'obiettivo primario. Sorafenib, TKI anti VEGFR e BRAF, alla dose di 400 mg x 2 ha dimostrato rispetto al placebo un prolungamento significativo della PFS da 10.8 vs 5.4 mesi, rispettivamente (HR 0.49, 95% CI 0.39–0.61; $p < 0.0001$). ; tale incremento però non si è tradotto in un vantaggio in termini di overall survival non essendoci differenza fra le due curve di sopravvivenza (HR 0.80, 95% CI 0.54–1.19; $p = 0.14$), al momento della pubblicazione (Brose M, 2014). Il vantaggio in PFS è stato ottenuto prescindendo dai valori basali di Tg. Da un punto di vista di risposte obiettive, non sono state registrate risposte complete ma solo risposte parziali per un response rate (RR) del 12% verso lo 0.5% del gruppo placebo ($p = 0.001$), con una durata mediana di risposta di 10.2 mesi (95% CI 7.4–16.6); 42% dei pazienti trattati con sorafenib hanno avuto una stabilità di malattia maggiore o uguale a 6 mesi. Il tempo mediano alla progressione è stato di 11.1 mesi con sorafenib (95% CI 9.3–14.8) verso 5.7 mesi con placebo (HR 0.56, 95% CI 0.43–0.72; $p < 0.0001$). Una volta completato lo studio, il 20% dei pazienti nel gruppo sorafenib ha ricevuto altre terapie oncologiche rispetto all'8.6% dei pazienti nel gruppo placebo.

Lenvatinib, è un multi-TKI, come sorafenib. Si differenzia da quest'ultimo per la potenza di inibizione di VEGFR2 (IC_{50} nmol/L: 4 vs 90) e per l'inibizione del *fibroblast growth factor receptor* (FGFR), implicato nei meccanismi di resistenza primaria ai trattamenti anti-angiogenici. Anche lenvatinib, come sorafenib, ha raggiunto l'obiettivo primario dello studio, dimostrando un vantaggio significativo in termini di PFS rispetto al placebo: PFS mediano 18.3 (95% CI, 15.1 to not estimable) verso 3.6 mesi (95% CI, 2.2 to 3.7), rispettivamente (hazard ratio per progressione o decesso, 0.21; 99% CI, 0.14 to 0.31; $P < 0.001$). L'aver ricevuto una precedente linea di terapia con TKI non influisce sul PFS dei pazienti trattati con lenvatinib rispetto al PFS dei pazienti non pretrattati (PFS mediano 16.7 vs 15.1 mesi). Per i pazienti nel braccio placebo che hanno assunto lenvatinib alla progressione, il PFS mediano è stato 10.1 mesi (95% CI, 8.3- non stimabile) con un RR del 52.3%. Questi risultati in termini di RR e PFS mediano sono inferiori a quelli ottenuti nei pazienti che hanno ricevuto da subito lenvatinib, suggerendo l'importanza di un avvio precoce del trattamento. La sopravvivenza non era diversa nei due bracci dello studio al momento della pubblicazione (hazard ratio per l'evento decesso, 0.73; 95% CI, 0.50 to 1.07; $P = 0.10$ con un log-rank test stratificato). Da un punto di vista di attività, si è osservato un RR del 64.8% (inclusi 4 pazienti con risposta completa) con lenvatinib verso 1.5% con placebo (odds ratio, 28.87; 95% CI, 12.46 to 66.86; $P < 0.001$). Polmone (-45.9% vs 2.7% $p < .0001$), e linfonodi (-47.5% vs -2.9% $p < .0001$) sono le sedi di malattia che hanno dimostrato una maggiore riduzione in corso di lenvatinib rispetto al placebo; mentre a livello epatico (-35.6% vs 5.1% $p < .0001$) e soprattutto in sede ossea, la differenza di attività di lenvatinib rispetto al placebo è stata meno rilevante (-10.7% vs 6.5% $p < .01$) (Robinson B 2016). Il tempo mediano alla risposta è stato due mesi (95% CI, 1.9 to 3.5), mentre la durata media della risposta non è stata ancora raggiunta.

L'età è un fattore prognostico negativo. I soggetti anziani rappresentano circa la metà dei pazienti che vediamo nella nostra pratica clinica: nello studio DECISION il 61.4% dei pazienti arruolati aveva più di 60 anni (Brose M, 2014), mentre nello studio SELECT 39.8% dei soggetti avevano più di 65 anni (Schlumberger M, 2015). Nell'analisi per sottogruppi già pianificata nello studio SELECT, l'impiego di lenvatinib nei soggetti con più di 65 anni ha dimostrato un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto ai soggetti di pari età arruolati nel braccio placebo (HR, 0.53; 95% CI, 0.31 to 0.91; $p = .020$). Gli effetti collaterali di tutti i gradi sono stati più frequenti nel braccio dei soggetti con più di 65 anni e in particolare si è registrato un tasso di effetti collaterali $\geq$ grado 3 significativamente superiore rispetto ai soggetti $\leq$ 65 anni (89% versus 67% $p < .001$) (Brose M, 2017). Nella pratica clinica significa che, qualora indicato, debba essere considerato un trattamento con lenvatinib anche nei soggetti anziani, ponendo particolare attenzione alla prevenzione e gestione degli effetti collaterali.

Le tossicità farmaco-relate sono frequenti per entrambi i farmaci e verranno affrontate nei prossimi paragrafi.

Sorafenib e lenvatinib sono stati approvati da FDA, EMA e AIFA per il carcinoma tiroideo differenziato iodio-resistente, localmente avanzato e/o metastatico, in progressione. Per quanto riguarda il regime di rimborsabilità in Italia, sorafenib è in fascia C mentre lenvatinib è in fascia H. Entrambi i farmaci possono essere impiegati in prima linea, lenvatinib anche in seconda linea.

Entrambi gli studi rivestono una notevole rilevanza in ambito clinico. Sono stati condotti in un ambito di patologia orfana dimostrando per la prima volta l'efficacia di farmaci antiangiogenici nel tumore tiroideo avanzato e/o metastatico, iodio-resistente e definendo la prima linea di terapia per questa patologia.

Non abbiamo dati a sostegno dell'efficacia di un trattamento antiangiogenico in pazienti con malattia stabile, infatti questa tipologia di pazienti non è stata inserita negli studi clinici.

In presenza di una progressione di malattia, in relazione alla sede specifica (ad esempio linfonodi, fegato, osso, ecc) e all'estensione tumorale (numero e dimensione delle lesioni), si dovrebbe valutare in prima istanza la possibilità di effettuare un trattamento loco-regionale (vedi paragrafo 5.3.2.2).

Il solo incremento dei valori di Tg, anche se significativo (tempo di raddoppiamento < 12 mesi), non è un'indicazione ad avviare un trattamento con TKI in assenza di una progressione radiologica.

Meritano di essere valutati per un trattamento sistemico i pazienti con malattia in rapida progressione (≤ 6 mesi); i pazienti sintomatici; i pazienti con lesioni in sedi "critiche" (ad esempio, lesioni peritracheali o "close" rispetto ai grossi vasi) la cui crescita esporrebbe a potenziali sintomi/complicanze (quest'ultimi in assenza di alternative terapeutiche loco-regionali).

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Alta	La terapia sistemica con tyrosine-kinase inhibitor (TKI) ad attività anti-angiogenetica dovrebbe essere presa in considerazione solo in caso di progressione di malattia	Positiva forte

In entrambi gli studi sono stati analizzate le mutazioni somatiche più frequentemente coinvolte nel carcinoma differenziato della tiroide (*BRAF* e *Ras*). Nello studio DECISION la presenza di mutazioni a livello di *BRAF* e *Ras* è risultata prognostica ma non predittiva di risposta al trattamento con sorafenib (Brose M, 2014). Nello studio SELECT, lo stato di *BRAF* e *Ras* e i livelli circolanti di citochine/fattori angiogenici (CAF) non è risultato predittivo di efficacia per lenvatinib (Tahara M, 2017).

L'efficacia di sorafenib e lenvatinib è mantenuta a prescindere dallo stato di *BRAF* e *Ras*, pertanto non è necessaria la ricerca delle mutazioni somatiche prima di iniziare la terapia.

Effetti collaterali

Gli effetti collaterali sono molto comuni per entrambi i farmaci anche se differenti per tipologia e frequenza (Tabella 3). La maggior parte degli effetti collaterali sono quelli attesi e noti per questa categoria di farmaci.

Gli effetti collaterali sono più frequenti nelle prime settimane di trattamento. Per la gestione degli effetti collaterali, si rimanda alle linee guida (LG) già in uso, anche se si sottolinea come per la maggior parte degli effetti collaterali non ci sia una LG di riferimento. Gli effetti collaterali devono essere prevenuti.

Lo scopo della gestione precoce degli effetti collaterali è quella di evitare le interruzioni del trattamento, le riduzioni di dose e quindi di migliorare l'esposizione al farmaco.

Tabella 3.

Effetti collaterali più frequenti (tutti i gradi e maggiori o uguali al grado 3) registrati con sorafenib e lenvatinib

Sorafenib		Lenvatinib	
Tutti i gradi	grado ≥ 3	Tutti i gradi	grado ≥ 3
HF syndrome 76.3%	HF syndrome 20%	Ipertensione 68%	Ipertensione 42%
Diarrea 68.6%	Ipertensione 10%	Diarrea 59%	Proteinuria 10%
Alopecia 67.1%	Carcinoma della cute 7%	Astenia 59%	Calo ponderale 9%
Skin rash 50.2%	Calo ponderale 6%	Anoressia 50%	Astenia 9%
Astenia 49.8%	Astenia 5%	Calo ponderale 46%	Diarrea 8%

Calo ponderale 46.9%	Diarrea 5%	Nausea 41%	HF syndrome 3%
-------------------------	------------	------------	----------------

L'esposizione media a sorafenib è stata di 10.6 mesi (IQ R 5.3-15.7); le riduzioni/interruzioni della terapia sono state molto frequenti a causa degli eventi avversi: 66% dei pazienti hanno interrotto il trattamento almeno una volta; 64% dei pazienti hanno ridotto la dose, mentre il 19% ha interrotto definitivamente la terapia. Per questi motivi, l'esposizione a sorafenib durante lo studio è stata mediamente inferiore (79%) rispetto alla dose programmata (651 mg vs 800 mg al dì). Gli eventi avversi seri si sono verificati nel 37.2% dei pazienti, delle 12 tossicità di grado 5 registrate nel braccio sorafenib, una sola è stata attribuita al farmaco (infarto miocardico) (Brose M, 2014).

Fra gli effetti collaterali da sorafenib, si segnala la hand-foot syndrome (HF syndrome) come il più frequente. Questo effetto collaterale influisce negativamente sulla qualità di vita dei pazienti (Anderson RT, 2015) e purtroppo non ci sono ancora delle linee guida per la gestione di questa tossicità. Esistono delle raccomandazioni generali di comportamento da fornire ai pazienti prima di avviare la terapia (<http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/side-effects/hand-foot-syndrome-or-palmar-plantar-erythrodysesthesia>).

Una recente revisione ha cercato di implementare le raccomandazioni che derivano prevalentemente dall'esperienza dei clinici coinvolti nella gestione di questa tossicità piuttosto che da studi randomizzati (McLellan B, 2015). Ad esempio, si suggerisce di eliminare le callosità o le zone ipercheratosiche da mani e piedi prima di avviare la terapia; evitare tutti quegli indumenti che possono creare punti di frizione o sfregamenti; utilizzare creme idratanti; utilizzare creme cheratolitiche a base di urea 10-40% in presenza di lesioni cutanee. Per la gestione della diarrea si rimanda alle linee guida della Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) (Lalla VR, 2014) di cui esiste anche la versione in italiano (<http://www.mascc.org/mucositis-guidelines>). Un altro effetto collaterale degno di menzione, anche se raro, (7%) è il carcinoma spinocellulare della cute, per cui è consigliato un attento monitoraggio della cute e delle lesioni cutanee di nuova insorgenza durante sorafenib. Le lesioni sospette devono essere escisse chirurgicamente. L'insorgenza di un carcinoma spinocellulare non rappresenta una controindicazione a proseguire sorafenib.

La durata mediana del trattamento con lenvatinib è stata di 13.8 mesi vs 3.9 mesi di placebo. Le interruzioni di dose sono state molto frequenti (82%); 68% dei pazienti ha ridotto il dosaggio e il 14% ha sospeso definitivamente il farmaco. Di fatto il dosaggio giornaliero mediano di lenvatinib è stato 16.8 mg rispetto ai 24 mg pianificati. Gli eventi avversi seri sono stati il 51% con il 2.3% di morti tossiche farmaco-relate (Schlumberger M, 2015). L'ipertensione arteriosa è l'effetto collaterale più frequente. Essere già iperteso non è una controindicazione all'avvio di lenvatinib, tuttavia i valori pressori devono essere controllati al momento dell'avvio del farmaco (PA sistolica ≤ 140 e diastolica ≤ 90 mmHg) e monitorati anche più volte al giorno nelle prime settimane di cura. Per i farmaci da utilizzare nella gestione dell'ipertensione, si fa riferimento alle LG della Società Europea di Cardiologia (Zamorano JL, Eur J Heart Fail 2017).

La fistola è un effetto collaterale molto raro ma descritto in questa classe di farmaci: sorafenib < 1% negli studi randomizzati sul carcinoma renale ed epatico; lenvatinib 1.5% di qualsiasi grado; 0.8% di grado ≥ 3 (Brose M, 2014; Schlumberger M, 2015). I soggetti affetti da diverticoli hanno un rischio maggiore di sviluppare fistole in sede gastro-enterica per cui in questi pazienti i farmaci anti-angiogenetici devono essere utilizzati con cautela. Non è indicata un'indagine endoscopica di screening prima di avviare il trattamento sistemico. In genere i diverticoli vengono diagnosticati collateramente nel corso degli esami radiologici eseguiti dai pazienti.

Un evento molto frequente registrato con entrambi i farmaci è stato l'incremento dei valori di TSH. E' raccomandato monitorare in modo costante (una volta al mese) la funzionalità tiroidea durante il trattamento in modo da incrementare il dosaggio di levotiroxina se necessario al fine di mantenere il TSH soppresso.

Se un membro di una coppia è in terapia con farmaci anti-angiogenetici, è suggerito non avere figli durante la terapia e almeno nei 6 mesi successivi per un potenziale rischio di teratogenesi. In considerazione delle potenziali prolungate esposizioni ai TKI, si raccomanda di attuare tutte le misure necessarie di counseling per la preservazione della fertilità nei pazienti più giovani (vedi Linee Guida AIOM per la Preservazione della fertilità nel paziente oncologico; www.aiom.it).

Nello studio DECISION la qualità di vita è stata misurata attraverso 3 differenti questionari: FACT-G, EQ-5D VAS e EQ-5D utility score. In tutti e tre i questionari, la qualità di vita è risultata significativamente peggiore, anche se di poco, nel gruppo di pazienti in terapia con sorafenib rispetto a placebo. Questo risultato è spiegabile con gli effetti collaterali legati alla somministrazione di sorafenib in una tipologia di pazienti che nella maggiore percentuale dei casi è paucisintomatica o asintomatica (Schlumberger M Asco 2014). Non vi sono stati raccolti dati di qualità di vita con l'impiego di lenvatinib.

Altri TKI

Sono numerose le molecole (motesanib; axitinib; sunitinib; vemurafenib; ecc) testate nel carcinoma differenziato della tiroide iodio-resistente nell'ambito di studi di fase II (Hesselink ENK, 2015). Il RR in generale è modesto si attesta attorno ad un range che va dal 49% (95% CI, 33-64%) con pazopanib al 17% (95% CI, 12-24%) con sunitinib. Nessuna di queste molecole è stata approvata per il carcinoma tiroideo iodio-resistente per cui non se ne raccomanda l'uso al di fuori di trial clinici.

Un approccio terapeutico differente è rappresentato dalla re-induzione della captazione del radioiodio nelle forme di tumore iodio-resistenti. Fallita l'esperienza con l'acido retinoico (Short SC 2004), selumetinib, inibitore di MEK1-2, è stato in grado di riattivare la captazione allo iodio 124 in 12 su 20 pazienti trattati con carcinoma tiroideo, metastatico, iodio-resistente, permettendo poi il trattamento con radio-iodio in 8 su 12 pazienti (Ho A, 2013). Cinque su 8 pazienti hanno avuto una risposta parziale, ponendo le basi per sviluppare un approccio terapeutico differente in questi pazienti.

Chemioterapia

L'adriamicina è l'unico chemioterapico approvato per il carcinoma tiroideo. Da sola o in combinazione non è mai stata testata in studi randomizzati (quelli fatti sono stati chiusi precocemente prima di raggiungere il target di pazienti previsti). L'attività è modesta in monoterapia (RR 5-37%), non abbiamo dati di efficacia. Le risposte sono state maggiori con l'impiego di un dosaggio di adriamicina a 60 mg/mq ogni 3 settimane, in pazienti con un buon performance status e con localizzazioni polmonari; una minore attività invece è stata osservata a carico dei linfonodi e delle metastasi ossee. La dose cumulativa raccomandata da non superare per il rischio di cardiotoxicità è 450 mg/mq. La combinazione di adriamicina con cisplatino non ha incrementato il RR. Una combinazione potenzialmente utile comprende gli analoghi degli antiblastici precedenti, epirubicina 75 mg/mq e carboplatino 400 mg/mq. I dati inerenti l'impiego di taxani (taxolo e taxotere) sono invece limitati (Sherman S, 2010). Oggi l'impiego della chemioterapia è limitato a pazienti con malattia in progressione, già trattati con TKI per cui non vi sia altra opzione di cura.

Bifosfonati

L'impiego dei bifosfonati può essere utile a ridurre gli eventi avversi correlati alle metastasi ossee (frattura patologica, radioterapia o chirurgia sull'osso, ipercalcemia maligna e compressione midollare) (Orita Y, 2015). Una particolare attenzione deve essere posta al rischio di osteonecrosi della mandibola che aumenta all'aumentare dell'esposizione ai bifosfonati, all'ipocalcemia, alla radioterapia a fasci esterni e ai farmaci anti-angiogenici. E' fondamentale adottare misure preventive come una valutazione odontoiatrica prima di avviare la terapia, smettere di fumare, correggere l'ipocalcemia ed evitare manovre estrattive dentarie durante l'esposizione ai bifosfonati.

7.2.2 Altre terapie (Chirurgia, radioterapia a fasci esterni, terapie percutanee mini-invasive)

Terapie percutanee mini-invasive

PICO: in casi selezionati in presenza di un limitato numero di metastasi di piccolo-medio volume in siti come le ossa o i polmoni o in altri siti di possibile approccio percutaneo non responsivi alla terapia con ¹³¹I, le terapie percutanee mini-invasive possono ridurre il rischio di complicanze?

Tre studi singoli con disegno di tipo sperimentale, non comparativo, hanno valutato l'efficacia di terapie percutanee mini-invasive nel controllo della sintomatologia e nella riduzione del rischio di complicanze in pazienti con metastasi ossee.

Nel 2004 Goetz MP et al. hanno pubblicato i dati di uno studio multicentrico condotto su un campione di 41 pazienti (differenti tipi tumorali, 2 carcinomi della tiroide) di età superiore a 18 anni, con metastasi ossee osteolitiche localizzate in ≤ 2 siti, non responsive al trattamento radiante o chemioterapico, con score del dolore $\geq 4/10$ al questionario BPI-SF (Brief Pain Inventory–Short Form) per un periodo di 24 h prima del trattamento. L'obiettivo era di valutare l'effetto del trattamento percutaneo con ipertermia a radiofrequenza in termini di riduzione dell'intensità del dolore in base al questionario BPI-SF (la riduzione dell'intensità del dolore di 2 unità è stato considerato significativo), riduzione media in un intervallo di 24 ore, riduzione dell'interferenza con la vita quotidiana, riduzione della dose giornaliera degli analgesici e degli oppioidi. Il 95% (41/43) dei pazienti ha ottenuto una riduzione significativa del dolore. Il valore medio del dolore nei 41 pazienti trattati (follow-up medio di 16 settimane) è sceso da 7,9 (range, 4/10-10/10) a 4,5 ($P < .001$), 3,0 ($P < .001$), e 1,4 ($P < .005$), rispettivamente dopo 4, 12 e 24 settimane. Il sollievo dal dolore è migliorato passando da un valore basale del 43% ad un valore pari al 73% a 4 settimane ($P < .001$), 79% a 12 settimane ($P < .001$), e 84% ($P < .003$) alla 24 settimana. L'uso degli oppiacei è sceso significativamente dopo 8 e 12 settimane. Sono stati osservati 3 eventi avversi (un caso di *skin burn*, una caso di incontinenza transitoria intestinale e vescicale dopo trattamento di una lesione del sacro, un caso di frattura dell'acetabolo dopo trattamento di una metastasi acetabolare).

Nel 2006 Callstrom MT et al. hanno pubblicato i dati osservati su una serie di 14 pazienti con differente istologia (un caso di carcinoma midollare della tiroide), con un con BPI score ≥ 4 , causato da una o due lesioni metastatiche ossee di tipo osteolitico variamente localizzate, non responsive alla chemioterapia o radioterapia, con dimensioni da 1 a 11 cm. L'obiettivo era di valutare l'effetto del trattamento di crioblazione sul grado del dolore, sull'interferenza del dolore con la vita quotidiana, sul dosaggio giornaliero degli antidolorifici al primo e al quarto giorno, e ogni settimana per 4 settimane dopo la manovra. L'analisi dati ha evidenziato una diminuzione del valore medio dello score del dolore valutato con VAS da 6,7 su 10 a 3,8 ($P = 0.003$) a 4 settimane dopo il trattamento; diminuzione media della interferenza del dolore sulla attività quotidiane dei pazienti da 5,5 su 10 a 3,2 ($P = 0.004$) a 4 settimane dopo il trattamento. In tutti i pazienti in cui venivano usati analgesici oppioidi si è ottenuta una riduzione del loro dosaggio. Non sono state documentate complicanze.

Il terzo studio, pubblicato da Quan GMY et al. nel 2012 aveva l'obiettivo di valutare la tecnica percutanea di vertebroplastica in metastasi osteolitiche focali senza frattura, in assenza di instabilità spinale e segni di compressione midollare. Lo studio includeva 8 pazienti (età media di 65 anni [range, 45-76 anni] con metastasi spinali sintomatiche da carcinoma tiroideo follicolare ben-differenziato ($n=3$), carcinoma papillare ben-differenziato ($n=3$), carcinoma poco differenziato ($n=1$) e carcinoma midollare ($n=1$). Gli outcome valutati includevano il rischio di frattura, il dolore, la qualità della vita. I risultati documentavano un miglioramento del dolore locale e un recupero delle attività vitali giornaliere. I limiti principali dei primi due studi riguardano la trasferibilità dei risultati nella popolazione oggetto del quesito, dal momento che includevano pazienti con istotipi tumorali differenti. Il terzo studio, condotto su pazienti con carcinoma della tiroide, presenta dei limiti di eterogeneità della casistica, eterogeneità di trattamento (5 casi su 8 hanno ricevuto terapie combinate), dati incompleti circa l'entità del miglioramento della sintomatologia e della qualità della vita.

Lo studio pubblicato da de Baere T. et al. nel 2015 include una revisione retrospettiva di due database prospettici. La popolazione di studio era rappresentata da un campione di 566 pazienti con una o più metastasi polmonari, con diametro medio di 15 mm (range, 40-70mm), originate da tumori primitivi di diversa origine, di cui 19 (3%) da carcinomi della tiroide. L'obiettivo era di valutare l'efficacia del trattamento percutaneo con radiofrequenza con elettrodi espandibili da 15-G sotto guida TC e in anestesia generale con una o più sessioni di trattamento. Gli outcomes includevano l'efficacia locoregionale del trattamento, la sopravvivenza libera da progressione e la sopravvivenza globale. Il follow-up mediano era pari a 35,5 mesi (20-53). Tra le 1037 metastasi trattate, 86 sono andate incontro a progressione, con percentuali di progressione per tumore pari a 5.9% (SE=0.8), 8.5% (SE=1.0), 10.2% (SE=1.1) e 11.0% (SE=1.2) a 1, 2, 3 e 4 anni, rispettivamente. La progressione libera da malattia era del 40.2% (SE = 2.1), 23.3% (SE = 1.9), 16.4% (SE = 1.7) e 13.1% (SE = 1.7) a 1, 2, 3 e 4 anni, rispettivamente. La sopravvivenza

mediana pari a 62 mesi, e le percentuali di sopravvivenza a 1, 2, 3 e 4 anni erano pari a 92.4% (SE = 1.2), 79.4% (SE = 1.9), 67.7% (SE = 2.4), 58.9% (SE = 2.8) e 51.5% (SE = 3.3) rispettivamente.

In caso di lesioni ossee di limitato volume non responsive alla terapia con ¹³¹I e suscettibili di trattamento percutaneo, l'uso multimodale di tecniche termiche mini-invasive come la radiofrequenza, il laser, la crioblazione, in combinazione con tecniche percutanee come la vertebroplastica e cementoplastica in caso di localizzazioni vertebrali o di altre localizzazioni ossee, può essere utile nel ridurre il rischio di complicanze. In tutti i casi, anche in caso di distruzione parziale della lesione, è possibile avere un rapido miglioramento del dolore mediante una ablazione mirata del tessuto tumorale periferico nel punto di passaggio tra tessuto osseo e massa tumorale. Analoghi risultati sono possibili con le sole tecniche termiche in lesioni metastatiche polmonari solitarie di piccolo volume (≤ 4 cm).

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Le terapie percutanee mini-invasive possono essere prese in considerazione come una delle opzioni terapeutiche in casi selezionati (numero e volume limitato di lesioni metastatiche, iodio-resistenti).	Positiva debole

Radioterapia

Uno degli obiettivi nella gestione di pazienti con localizzazioni ossee è la stabilizzazione chirurgica di lesioni ossee a rischio di frattura patologica prima che la frattura stessa si manifesti (Wolanczyk 2016). Questa considerazione è legata al fatto che: 1) il trattamento delle lesioni a rischio di frattura è meno complicato delle lesioni ossee con frattura già presente; 2) la stabilizzazione chirurgica eseguita in elezione previene il dolore intenso e la perdita di funzione associati alla comparsa di frattura ossea conclamata.

Candidati ad un approccio chirurgico sono soprattutto i pazienti con un'aspettativa di vita superiore a 3 mesi ed in buone condizioni cliniche generali (White 2008). Poiché i pazienti con carcinoma della tiroide hanno generalmente una aspettativa di vita mediamente lunga anche in presenza di secondarismi ossei (sopravvivenza a 10 anni, 21-27% in caso di sole lesioni ossee; 13-14% in caso di lesioni ossee e polmonari) (Osorio, M, 2017), la stabilizzazione chirurgica dovrebbe essere un'opzione presa in considerazione in caso di lesioni ossee a rischio di frattura soprattutto se localizzate in aree di carico (NCCN v1.2017).

Sono stati pubblicati solo pochi studi che hanno comparato l'efficacia della chirurgia verso radioterapia nei pazienti con localizzazioni metastatiche all'osso a rischio di frattura e/o già fratturate e, nella maggior parte dei casi, includono neoplasie con istologie differenti da quelle tiroidee. La maggior parte degli studi si riferisce a quadri clinici già complicati da presenza di compressione midollare. Un unico studio prospettico randomizzato multicentrico ha messo a confronto chirurgia + radioterapia vs sola radioterapia nel trattamento della compressione midollare da metastasi vertebrali. Lo studio includeva 101 pazienti con compressione midollare da metastasi vertebrali (differenti istologia), in un'unica sede, causata da una massa epidurale, con almeno un segno o sintomo neurologico (incluso il dolore) e che non avessero una paraplegia completa da più di 48 ore. L'end point primario era il mantenimento e/o ripristino della capacità di deambulare. Gli end point secondari erano: la continenza urinaria, la forza muscolare, lo stato funzionale, la necessità di corticosteroidi e oppioidi e la sopravvivenza. Lo studio ha dimostrato una superiorità del braccio chirurgia + radioterapia rispetto al braccio di sola radioterapia in termini di capacità di deambulare (OR 6.2 [95% CI 2.0-19.8], $p=0.001$), mantenimento (mediana 11 giorni vs 13 giorni, $p=0.003$) e ripristino (10/16 [62%] vs 3/16 [19%], $p=0.01$) nella capacità di deambulare, necessità di corticosteroidi ed oppioidi (Patchell 2005). Una recente revisione sistematica della letteratura (33 studi di tipo osservazionale, 2495 pazienti) ha analizzato i risultati dei diversi approcci terapeutici (chirurgia +/- radioterapia vs solo radioterapia) in pazienti con compressione midollare in termini di ripristino della capacità di deambulare e miglioramento sintomatologico. Lo studio ha mostrato un significativo beneficio nel gruppo di pazienti trattati con chirurgia +/- radioterapia versus sola radioterapia sia nel recupero della deambulazione (42% vs 10% dei pazienti, rispettivamente; $p<0.001$), sia in termini di miglioramento del quadro neurologico (64% vs 29%, $p<0.001$) e controllo del dolore (88% vs 74%, $p<0.001$) (Kim 2012). Le linee guida internazionali raccomandano la

decompressione e stabilizzazione chirurgica seguita da radioterapia in pazienti con adeguato performance status ed aspettativa di vita (Lutz 2011). Tra i criteri di selezione per l'indicazione ad una chirurgia vi è la presenza di instabilità del rachide (lesioni a rischio di frattura).

PICO. In presenza di lesioni ossee a rischio di frattura la chirurgia seguita da radioterapia, rispetto alla sola radioterapia, aumenta il controllo locale?

Un singolo studio pubblicato da Zhang C. et al. nel 2016, retrospettivo, con disegno di tipo osservazionale (serie di casi), ha comparato il trattamento chirurgico seguito da radioterapia rispetto alla sola radioterapia in 46 pazienti con metastasi vertebrali da neoplasia del polmone, aspettativa di vita >3 mesi, dolore al rachide o radicolare, senza o con iniziali segni di compressione midolare. Gli outcome esplorati sono stati il dolore (valutato con la visual analogue scale [VAS]), i deficit neurologici (Frankel Grade), le alterazioni funzionali (Karnofsky Score), qualità di vita (questionario EORTC QLQ-C30). Rispetto al gruppo di pazienti trattati con sola radioterapia, il gruppo di pazienti trattati con chirurgia e radioterapia ha ottenuto un miglioramento più significativo del dolore ($p<0.001$), dei deficit neurologici ($p<0.01$), del performance status ($p<0.01$) e della qualità di vita ($p<0.01$). Il limite principale delle evidenze analizzate riguarda la trasferibilità dei risultati ottenuti nella popolazione di studio (pazienti con metastasi ossee da neoplasia polmonare) ai pazienti oggetto del quesito (pazienti con metastasi ossee da carcinoma differenziato della tiroide). In conclusione, non esistono evidenze di letteratura che suggeriscano il miglior atteggiamento terapeutico nei pazienti con carcinoma tiroideo e lesioni ossee a rischio di frattura. La decisione terapeutica dovrebbe pertanto sempre essere condivisa in un contesto multidisciplinare. In considerazione però della generale buona prognosi e buon performance di questo setting di pazienti, dai dati di letteratura mutuati da altre neoplasie, è ragionevole valutare un approccio chirurgico di stabilizzazione ossea soprattutto in caso di lesioni a rischio di frattura su ossa da carico. Questo al fine di prevenire la comparsa di complicanze maggiori quali la compressione midollare.

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	La chirurgia seguita da radioterapia può essere presa in considerazione nelle lesioni a rischio di frattura e in presenza di fattori prognostici favorevoli	Positiva debole

8. Follow-up in relazione ai livelli di rischio di recidiva e mortalità

8.1 Imaging nel follow - up post-trattamento chirurgico e radiometabolico

ECOGRAFIA

Tale indagine è caratterizzata da un'elevata sensibilità nell'identificare adenopatie sospette a livello latero-cervicale e comparto centrale (Pacini F 2003) superiore anche alla scintigrafia totale corporea, sia in presenza di Tg dosabile ma anche quando la Tg, TSH stimolata, è indosabile (Pacini F 2012; Bachelot A, 2002; Kamaya A, 2011). L'ecografia dovrebbe essere valutata fra i 6 e i 12 mesi dopo il trattamento iniziale e ripetuta annualmente (Perros P, 2014): la tempistica è determinata dalla classe di rischio attribuita al paziente e dai livelli di Tg (Haugen BR, 2016) ma non viene attualmente indicato un termine per il follow – up.

Tac, RISONANZA MAGNETICA (RMN) e PET-FDG / PET/Tac-FDG :

Le indagini radiologiche di II livello trovano indicazione nel sospetto di una malattia metastatica (Tg positiva ed ecografia del collo negativa). La Tac ad elevata risoluzione è in grado di evidenziare le micrometastasi

polmonari e Tac, o RMN, le adenopatie retrofaringee che non sono visibili all'ecografia (Haugen BR, 2016). Benché Tac/PET-FDG e TAC/RMN abbiano analoga sensibilità, la Tac/PET-FDG trova maggiore indicazione nel valutare pazienti metastatici che non captano il radioiodio assumendo, così, anche un significato prognostico (Robbins RJ 2006; Leboulleux S 2009), soprattutto per valori di Tg > 10 mcg/L [Schluter B 2001]. I pazienti con scintigrafia totale corporea negativa e Tac/PET-FDG positiva hanno una PFS mediana di 1.29 anni [95% CI 0.88-1.69] significativamente ridotto rispetto ai pazienti Tac/PET-FDG negativi (4.67 anni, 95% CI 3.26-6.09, $p < 0.0001$) (Sabra MM, 2016).

Nei pazienti con malattia a basso rischio la Tac/PET-FDG non trova indicazione e aumenta il rischio di falsi positivi (linfonodi reattivi, granulomi infiammatori ed iperattività muscolare) inducendo accertamenti ulteriori altrimenti non necessari (Leboulleux S 2009). La sensibilità della Tac/PET-FDG può essere aumentata dallo stimolo con TSH (Leboulleux S 2009; van Tol 2002), tuttavia non è certo che tale modalità comporti un effettivo beneficio clinico (Leboulleux S 2009).

8.2 Pazienti a basso rischio:

Primo controllo. Nei pazienti a basso rischio, indipendentemente dall'aver ricevuto il trattamento ablativo post-chirurgico, o che siano stati sottoposti alla sola lobectomia, il primo controllo post-chirurgico va programmato dopo 6/12 mesi e prevede la determinazione della Tg (basale e, se non dosabile, dopo stimolo con TSH), degli anticorpi anti-Tg e dell'ecografia del collo.

Una parte di questi pazienti poiché conserva o un intero lobo tiroideo o un residuo parenchimale significativo, presenta livelli dosabili (anche > 2 mcg/L) di Tg basali o stimolata dopo TSH, cosa che costituisce un fattore confondente. In uno studio di coorte (Torlontano M, 2006) circa la metà dei pazienti con queste caratteristiche presentava livelli di Tg dosabili e la scintigrafia total body con ^{131}I aveva evidenziato captazione solo nella loggia tiroidea (residuo) mentre l'ecografia aveva identificato metastasi LN a prescindere dalla positività o negatività della Tg. Questo gruppo di pazienti è più difficile da seguire perché non è noto il cut-off di Tg significativo di residuo parenchimale piuttosto che di persistenza/ripresa di malattia. In questi casi è necessario valutare l'andamento dei livelli di Tg nel tempo (Durante C, 2012; Momesso DP, 2016). E' importante fare riferimento sempre al medesimo laboratorio considerato che i metodi di dosaggio e la sensibilità analitica per la Tg variano tra i diversi laboratori introducendo una ulteriore variabile. La positività degli anticorpi anti-Tg (presente nel 25% dei pazienti) può indurre una sottostima dei livelli di Tg ed assumere il significato di indice surrogato della persistenza di residuo parenchimale tiroideo e/o di neoplasia: è indicato seguirne l'andamento nel tempo al pari della Tg (Pacini F, 2012; Haugen BR, 2016). Di recente è stato introdotto un kit di dosaggio della Tg caratterizzato da una sensibilità funzionale inferiore a 0.1 mcg/L che, fornendo le medesime informazioni del test con TSH ricombinante, può sostituirlo. Per valori di Tg compresi fra 0.1 e 1 mcg/L il test ultrasensibile non distingue i pazienti liberi da malattia da quelli con persistenza/recidiva ed in questi casi va effettuato il test con TSH ricombinante (Castagna, 2011).

Controlli successivi. I pazienti che risultano liberi da malattia al primo anno vanno seguiti annualmente con determinazione della Tg in corso di terapia sostitutiva, degli anticorpi anti-Tg e dell'ecografia cervicale collo (Pacini F, 2012; Haugen BR, 2016). Considerando che il 77% delle recidive di malattia, indipendentemente dalla stratificazione del rischio (ATA low, intermediate e high) è documentabile nei primi 5 anni di follow-up (Durante C, 2013) il monitoraggio clinico può essere annuale nei primi 5 anni, e con intervalli superiori negli anni successivi.

8.3 Pazienti a rischio intermedio e ad alto rischio

In queste categorie di pazienti non è schematizzabile un follow-up standardizzato perché le tempistiche e la necessità di ulteriori accertamenti variano in base alle caratteristiche del singolo paziente e ai trattamenti posti in essere di volta in volta. In questi casi il primo controllo è opportuno programmarlo a distanza di 6 mesi dal trattamento iniziale e prevede, di base, l'ecografia del collo e la determinazione della Tg e degli

anticorpi anti-Tg. A questi esami vanno associate altre tecniche di imaging secondo le caratteristiche del paziente.

In particolare:

- in presenza di livelli elevati di Tg (riscontrabile in circa il 20% dei pazienti dopo il primo trattamento) in corso di terapia TSH soppressiva con L-Tiroxina, la probabilità di una persistenza /ricidiva di malattia è elevata per cui si pone l'indicazione ad un approfondimento diagnostico mediante tecniche di imaging di II livello (TAC, RM o PET-FDG). (Pacini F, 2012)
- in presenza di livelli dosabili di Tg in un range basso (0.6 – 2 mcg/L), dopo stimolo con TSH ricombinante, la probabilità di una recidiva di malattia è bassa (una parte dei pazienti presenterà una spontanea negativizzazione della Tg nel tempo) per cui è sufficiente mantenere l'osservazione nel tempo e ricorrere alle tecniche di imaging nel caso in cui la Tg presentasse un progressivo incremento (Kloos RT, 2010)
- in presenza di livelli dosabili di Tg > 2 mcg/L, dopo stimolo con TSH ricombinante, la probabilità di una persistenza/recidiva di malattia è elevata per cui sono necessari esami diagnostici di II livello (Tac; PET/Tac) per verificare il dubbio diagnostico;
- la PET-FDG è indicata nei pazienti con Tg dosabile, meglio se 10 ng/ml che hanno perso la capacità di captare lo iodio (evoluzione che orienta per maggior aggressività della malattia)

9. Figure

Figura 1. Carcinomi differenziati

Legenda:

DTC = carcinomi differenziati

PTC = carcinoma papillare

FNA = agoaspirato

FTC = carcinoma follicolare

RAI = radioterapia metabolica con iodio 131

TKI = inibitore dei recettori ad attività tirosino-chinasica

Figura 2. Diagnosi

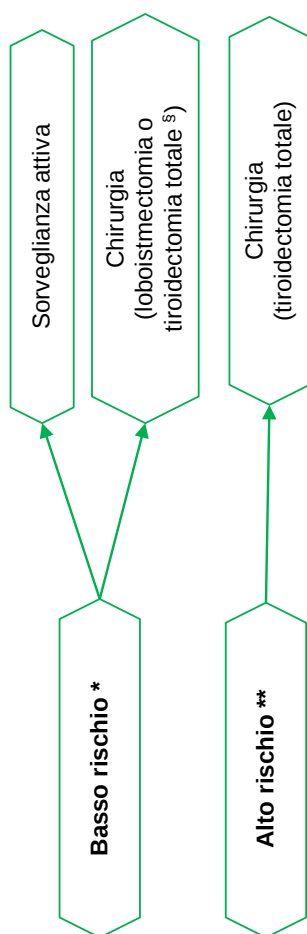
FNA (nodulo tiroideo ± linfadenopatia del collo) sotto guida ecografica

Esami di I livello:
Ecografia del collo

Esami di II livello (*solo nel sospetto di malattia avanzata*):

- Tac total body cmc*
- 18 FDG PET/Tac

**potenziale interferenza con la successiva somministrazione di radio-iodio*

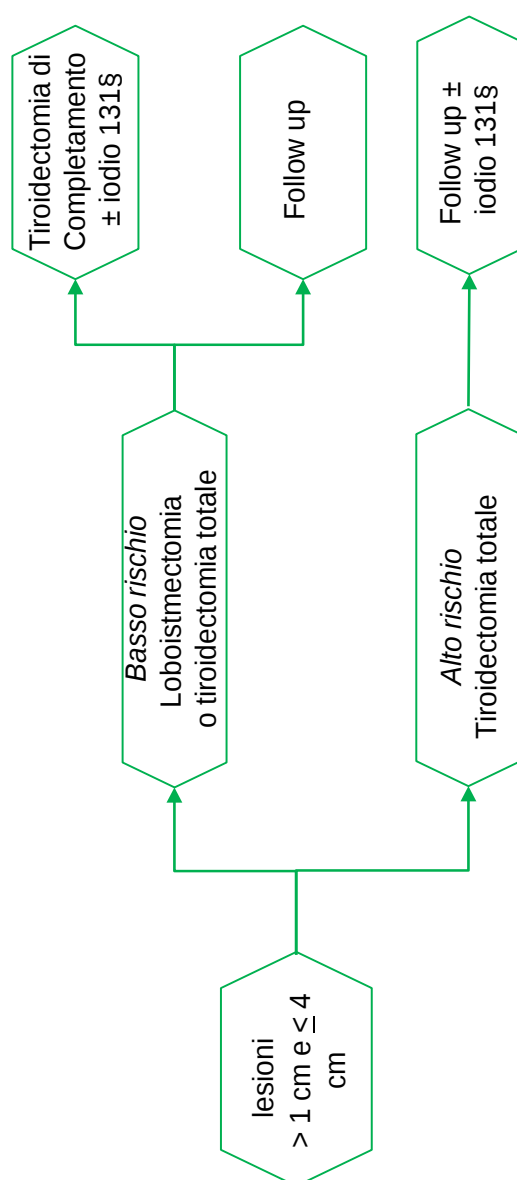
Figura 3. Nodulo a citologia sospetta ≤ 1 cm

*Basso rischio: assenza di segni clinici e/o ecografici di infiltrazione della capsula d'organo;
assenza di metastasi linfonodali; assenza di metastasi a distanza

**Alto rischio: segni clinici e/o ecografici di infiltrazione della capsula d'organo;
metastasi linfonodali; metastasi a distanza

§ Vedere testo (paragrafo 3.1) per indicazioni chirurgiche

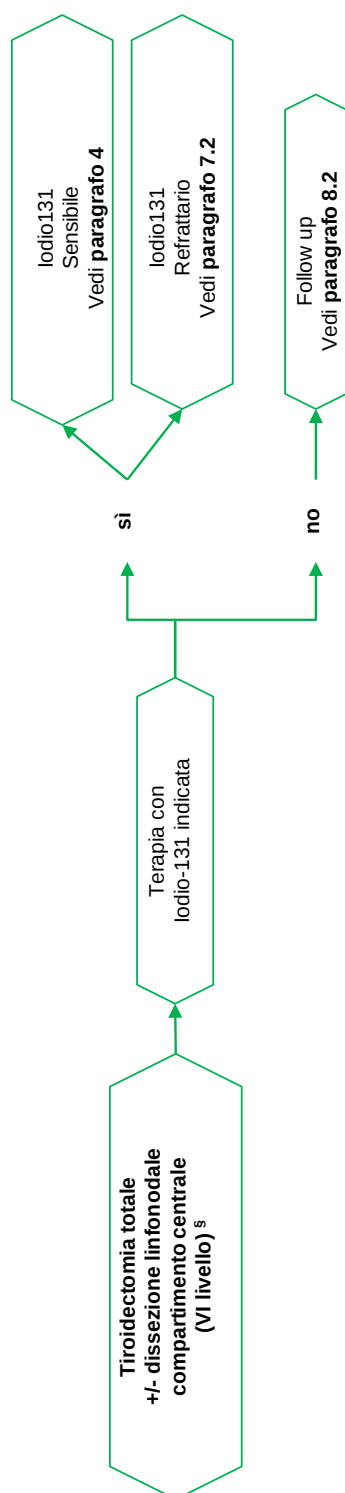
**Figura 4. Nodulo singolo > 1 cm e ≤ 4 cm
senza linfonodi**



§ se :

- varianti istologiche aggressive (es. cellule alte; variante solida, a cellule di Hurthle; ecc)
- lesioni multifocali;
- pN+;
- angioinvasione; estensione extracapsulare

**Figura 5. Nodulo a citologia sospetta > 4 cm/
Nodulo a citologia sospetta, tiroide multinodulare**



§ in caso di linfonodi patologici del VI livello identificati pre-operatoriamente o intra-operatoriamente; carcinoma papillare con segni clinici di estensione extratiroidica (cT3-cT4)

**Figura 6. Nodulo a citologia sospetta > 4 cm/
Nodulo a citologia sospetta, tiroide multinodulare
con linfonodi sospetti**

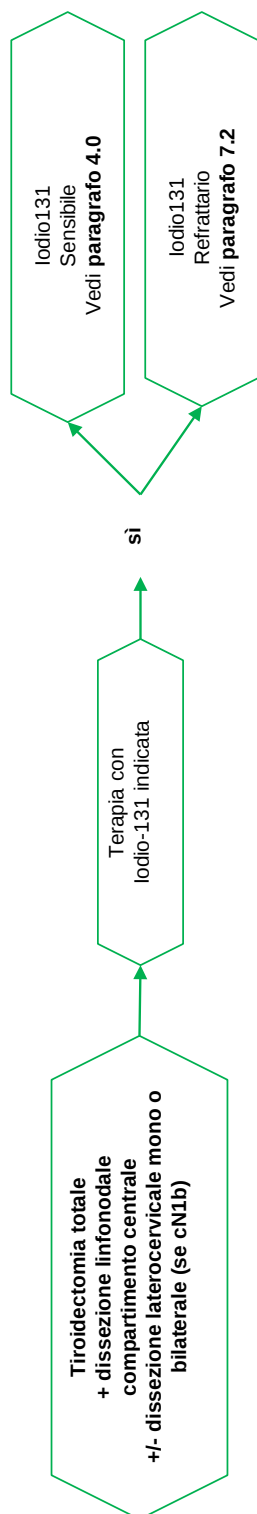


Figura 7. Malattia localmente avanzata e/o con metastasi a distanza alla diagnosi

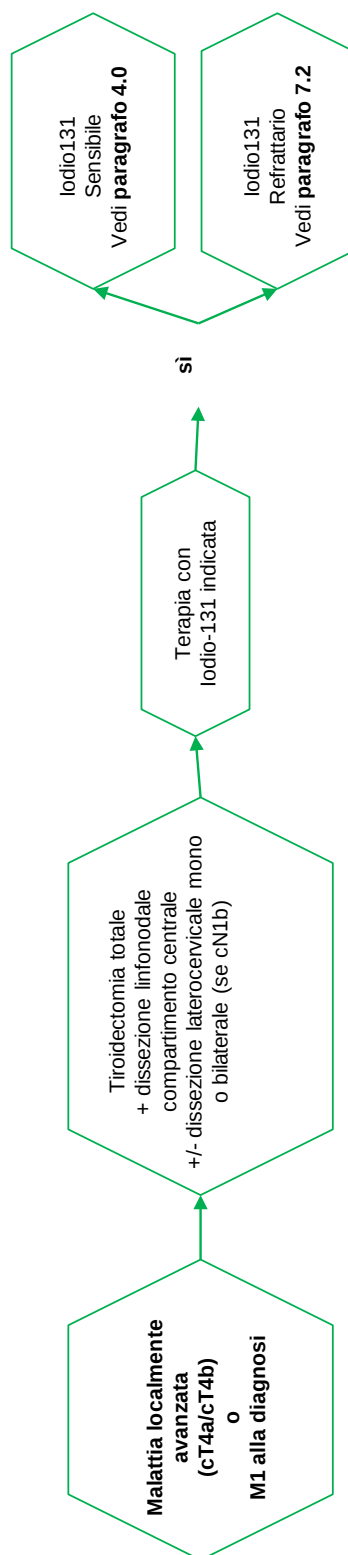


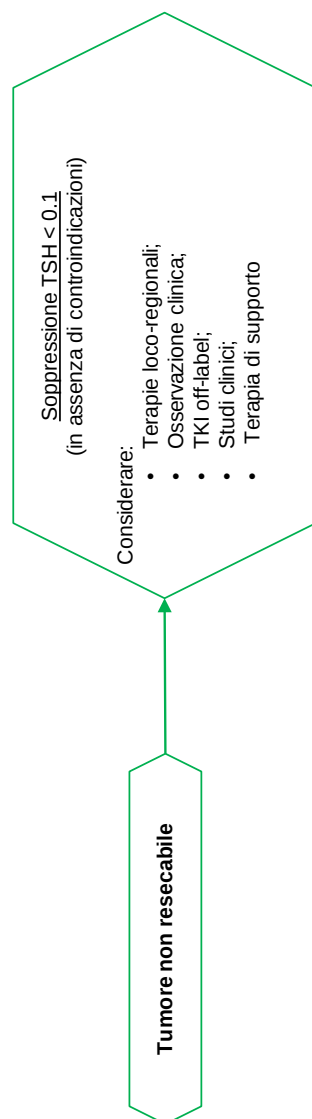
Figura 8. Tumore non resecabile

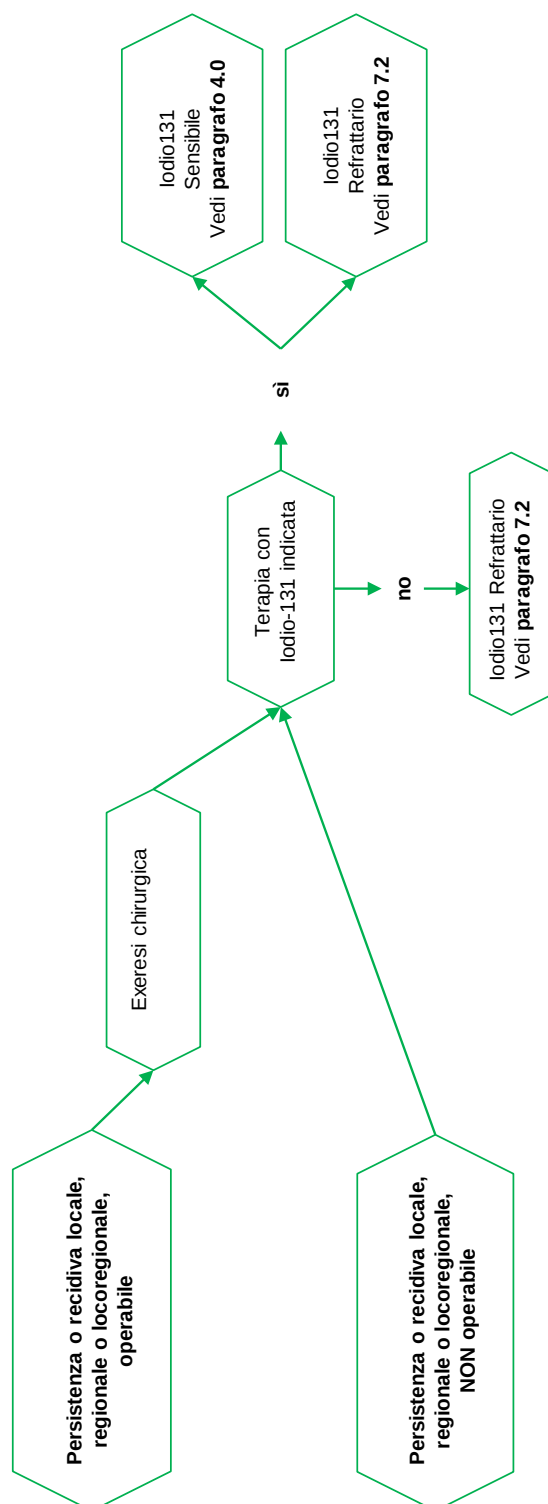
Figura 9. Persistenza o recidiva locale, regionale o loco-regionale

Figura 10. Terapia per carcinoma iodio131-refrattario

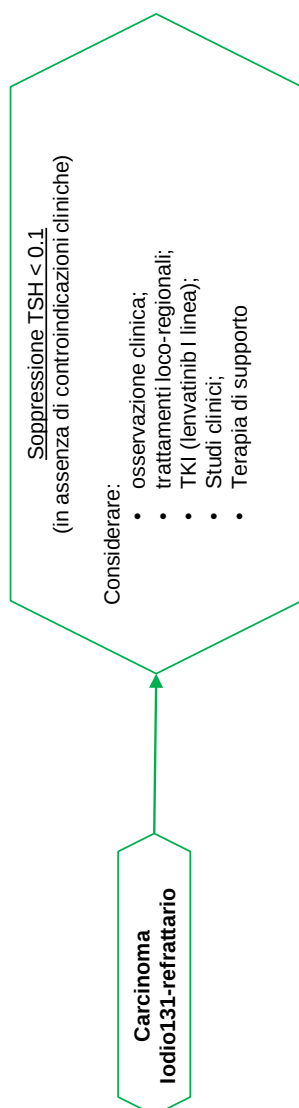
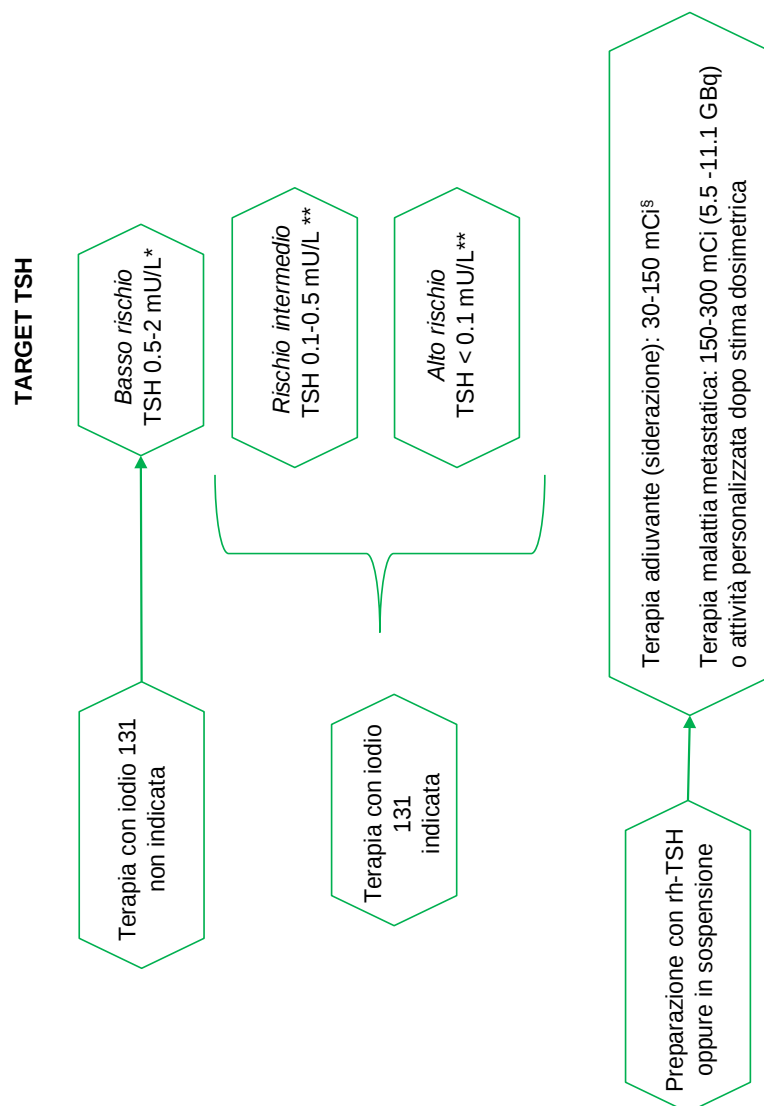
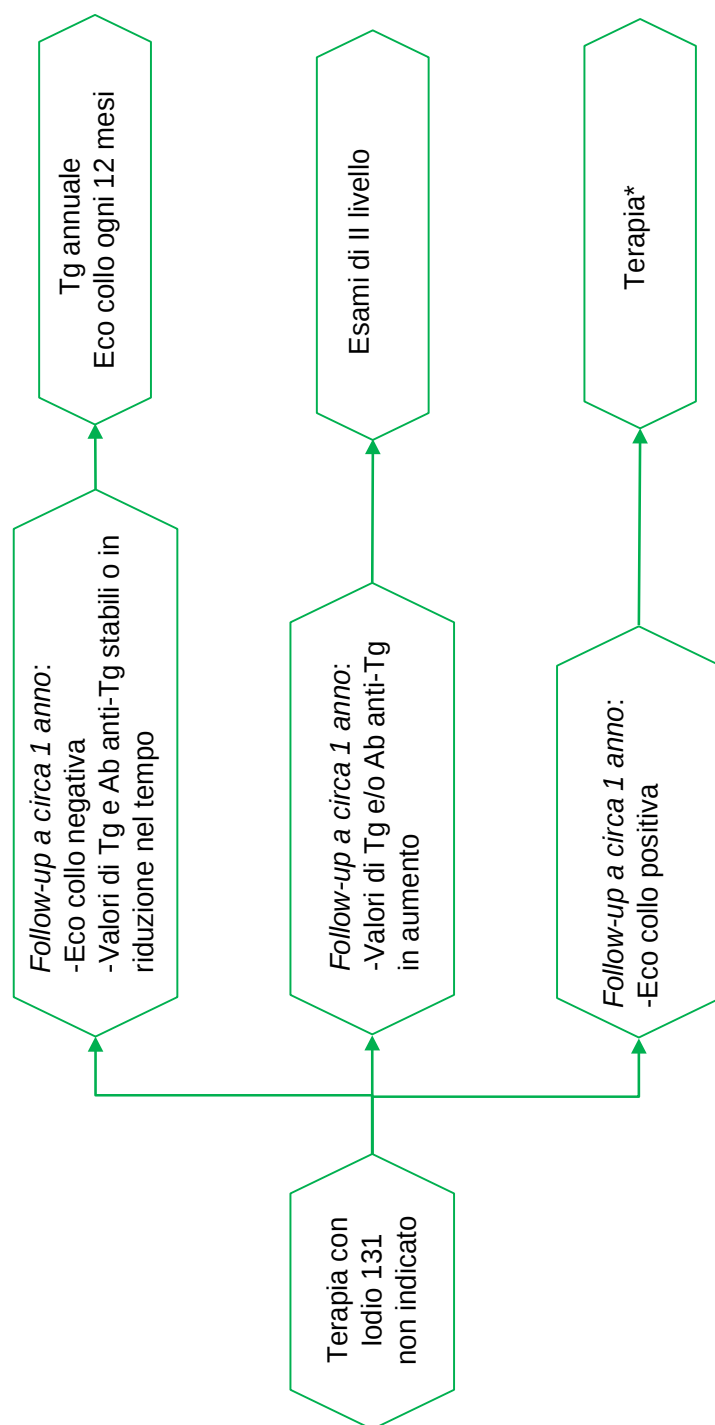


Figura 11. FOLLOW UP della TERAPIA ORMONALE TIROIDEA SOSTITUTIVA



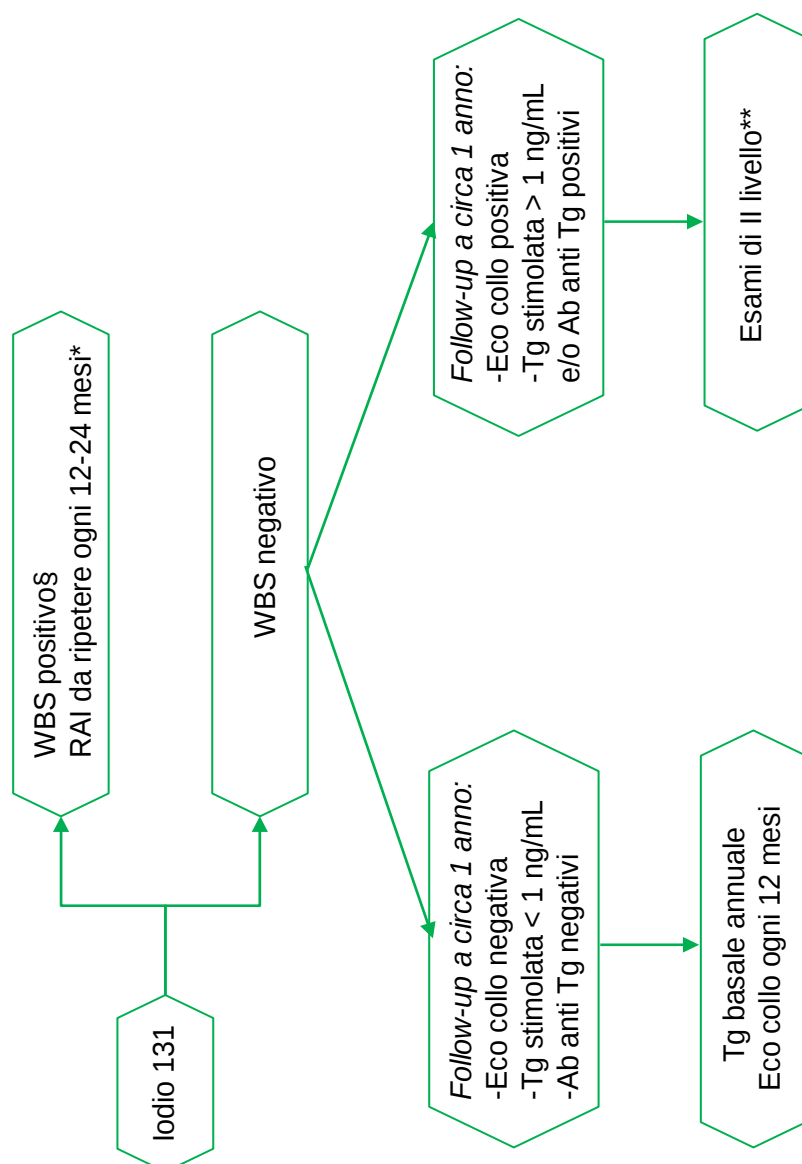
- TSH 0.5-2 mU/L dopo documentazione assenza di malattia;
- ** mantenere questi bassi valori fino alla evidenza di assenza di malattia poi passare a terapia sostitutiva.
- § sulla base dell'istotipo, età, interessamento di N, ecc

**Figura 12 . FOLLOW UP, VALUTAZIONE STATO MALATTIA
(1)**



* Nel caso di lesioni di piccole dimensioni e in assenza di rischi sulle strutture circostanti è giustificata l'osservazione clinica

**Figura 13. FOLLOW UP, VALUTAZIONE STATO MALATTIA
(2)**



[§] Captazione patologica di iodio 131

*Fino a risposta completa o a evidenza di refrattarietà al RAI (vedi testo LG)

** Nei pazienti con sola evidenza biochimica di malattia (Tg e/o Ab anti-Tg), a basso rischio di recidiva di malattia, è giustificata l'osservazione clinica

10. Bibliografia

1. Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival: an analysis of 61,775 patients. *Ann Surg.* 2014; 260:601-5
2. Almquist M. et al; Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can), *Cancer Causes Control*, 2011; 22(5): 743
3. Anderson RT, Keating KN, Doll HA et al. The Hand-Foot Skin Reaction and Quality of Life Questionnaire: An Assessment Tool for Oncology. *Oncologist* 2015; 20 (7): 831-8
4. Aschebrook-Kilfoy B, R. Grogan, M. Ward, et al. "Follicular thyroid cancer incidence patterns in the United States, 1980 – 2009" – *Thyroid* 2013; 23(8):1015-21.
5. Aschebrook-Kilfoy B. et al., "Thyroid cancer incidence patterns in the United States by histologic type, 1992 – 2006": *Thyroid* 2011; 21 (2): 125 – 134
6. Avenia N, Ragusa M, Monacelli M et al. Locally advanced thyroid cancer: therapeutic options. *Chir Ital.* 2004;56(4):501-8.
7. Aya Kamaya et al; Recurrence in the Thyroidectomy Bed: Sonographic Findings; 2011 *AJR*:196, 66
8. Bachelot A et al; Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2002, 12:707
9. Baloch Z, LiVolsi VA, Tondon R. Aggressive variants of follicular cell derived thyroid carcinoma; the so called 'real thyroid carcinomas'. *J Clin Pathol.* 2013 Sep;66(9):733-43. Review.
10. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, Shrieve DC, Tward JD. Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total, or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head Neck.* 2011; 33:645-9
11. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, Boscherini M, De Crea C, Alesina PF et al Video-assisted vs conventional thyroid lobectomy – A randomized trial. *Arch Surg* 2002, 137:301-304
12. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, et al Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroidcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86:1568–1573.
13. Bierman M, Plxberg M, Riemann B et al Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer – results after 874 patient-years of follow up in the MSDS-trial. *Nuklearmedizin* 2009;48:89-98
14. Bierman M, Plxberg MK, Schuck A et al Multicenter study differentiated thyroid carcinoma (MSDS). Diminished acceptance of adjuvant external beam radiotherapy *Nuklearmedizin* 2003; 42:244-250
15. Brierley J, Sherman E The role of External Beam Radiation and targeted therapy in thyroid cancer *Semin Radiat Oncol* 2012; 22:254-262
16. Brito J. P. et al; Prevalence of thyroid cancer in multinodular goiter versus single nodule: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid*, 2013; 23(4):449-55. Review.
17. Brito J.P. et al; Low risk papillary thyroid cancer; *BMJ* 2014; Jun 16;348:g3045. Review.
18. Brose M, Frenette CT, M.Keefe S et al. Management of Sorafenib-Related Adverse Events: A Clinician's Perspective. *Seminars in Oncology*, 2014; 41 (S2): S1-S16.
19. Brose MS, Nutting CS, Jarbaz B et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384: 319-28.
20. Brose M, Worden FP, Newbold KL et al. Effect of age on the efficacy and safety of lenvatinib in radio-iodine refractory differentiated thyroid cancer in the phase III SELECT trial. *J Clin Oncol*, 2017; 35 (23): 2692- 2702.
21. Burman KD. Treatment of recurrent or persistent cervical node metastases in differentiated thyroid cancer: deceptively simple options. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2623-2625
22. Callstrom MR, Atwell TD, Charboneau JW, et al. Painful metastases involving bone: percutaneous image-guided cryoablation--prospective trial interim analysis. *Radiology* 2006; 241:572-580
23. Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, et al. Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97:724-32.
24. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-Term Outcomes Following Therapy in Differentiated Thyroid Carcinoma: NTCTCS Registry Analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100:3270-9
25. Castagna et al, The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*, 2011; 34; 219
26. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A et al. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *European Journal of Endocrinology* 2013; 169: 23–29

27. Castagna MG, Belardini V, Memmo S, Maino F, Di Santo A, Toti P, Carli AF, Caruso G, Pacini F. Nodules in autoimmune thyroiditis are associated with increased risk of thyroid cancer in surgical series but not in cytological series: evidence for selection bias. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 ;99:3193-8
28. Chen AY et al, "Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States", 1988 – 2005; *Cancer* 2009; 115: 3801-3807
29. Chow SM et al; Papillary microcarcinoma of the thyroid-Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer*, 2003, 98:31-40
30. Cosgrove D, Piscaglia F, Bamber J, et al. EFSUMB guidelines and recommendations on the clinical use of ultrasound elastography. Part 2: Clinical applications. *Ultraschall Med.* 2013;34:238-53
31. Dal Maso L et al, "Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991–2005: time trends and age–period–cohort effects". *Ann Oncol* 2011; 22: 957-63
32. Dal Maso L et al; Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors; *Cancer Causes and Control*, 2009, (20), 1, p. 75
33. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: a population-based study in 29 European countries from EUROCARE-5. *Eur J Cancer*, 2017; 77: 140-152
34. Davies L et al; Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002 *JAMA*, 2006; 295 (18): 2164-2167
35. de Baere T, Auperin A, Deschamps F, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 2015; 26:987-991
36. Dijkstra B. et al. Changing patterns of thyroid carcinoma; *Irish Journal of Medical Science*, 2007; 176 (2): 87
37. Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2892-9
38. Durante C, Attard M, Torlontano M, et al. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:4882-8
39. Durante C, Montesano T, Attard M, et al. Long-term surveillance of papillary thyroid cancer patients who do not undergo postoperative radioiodine remnant ablation: is there a role for serum thyroglobulin measurement? *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:2748-53
40. Durante C, Costante G, Filetti S. Differentiated thyroid carcinoma: defining new paradigms for postoperative management. *Endocr Relat Cancer.* 2013 Jun 24;20(4):R141-54
41. Farahati J, Reinert C, Stuschke M et al Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 1996; 77:172-180
42. Fiore E et al; Iodine, thyroid autoimmunity and cancer; *Eur J Thyroid.* 2015; 4(1):26-35
43. Fiore E, T. Rago, M. A. Provenzale et al., "L-thyroxine-treated patients with nodular goiter have lower serum TSH and lower frequency of papillary thyroid cancer: results of a cross-sectional study on 27 914 patients; *Endocr Relat Cancer.* 2010; 17(1):231-9
44. Fiore E. et al., Lower levels of TSH are associated with a lower risk of papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role" *Endocr Relat Cancer.* 2009;16(4):1251-60
45. Francis GL. et al; Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Pediatric Thyroid Cancer; *Thyroid.* 2015; 25(7):716-59
46. Gharib H, Papini E, Garber JR, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules-2016 update. *Endocr Pract.* 2016;22:622-39.
47. Giordano D, Valcavi R, Thompson GB et al. Complications of central neck dissection in patients with papillary thyroid carcinoma: results of a study on 1087 patients and review of the literature. *Thyroid.* 2012;22(9):911-7
48. Giugliano G, DE Fiori E, Proh M et al. Ultrasound dye-assisted surgery (USDAS): a promising diagnostic and therapeutic tool for the treatment of cancer recurrences in the neck. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2011;31(4):222-7
49. Giugliano G, Proh M, Gibelli B et al. Central neck dissection in differentiated thyroid cancer: technical notes. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2014; 34(1):9-14
50. Giuliani M, Brierley J Indication for the use of external beam radiation in thyroid cancer *Curr Opin Oncol* 2014; 26:45-50
51. Grani G, Calvanese A, Carbotta G, D'Alessandri M, Nesca A, Bianchini M, Del Sordo M, Vitale M, Fumarola A. Thyroid autoimmunity and risk of malignancy in thyroid nodules submitted to fine-needle aspiration cytology. *Head Neck.* 2015;37:260-4.
52. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22:300-306
53. Guan H. et al. Association of high iodine intake with the T1799A BRAF mutation in papillary thyroid cancer; *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(5):1612-7

54. Guenette JP, Monchik JM, Dupuy DE. Image-guided ablation of postsurgical locoregional recurrence of biopsy-proven well-differentiated thyroid carcinoma. *J Vasc Interv Radiol* 2013; 24:672-679
55. Haugen BR Md, Alexander EK, Bible KC et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26:1-133.
56. Haymart M. R. et al. "Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage; *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(3):809-14
57. Heilo A, Sigstad E, Fagerlid KH, Haskjold OI, Groholt KK, Berner A, Bjoro T, Jorgensen LH. Efficacy of ultrasound-guided percutaneous ethanol injection treatment in patients with a limited number of metastatic cervical lymph nodes from papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2750-2755
58. Hesselink ENK, Steenvoorden D, Kapiteijn E et al. Response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, 2015; 172, R215–R225
59. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2013;368(7):623-32
60. Hoffmann RT, Jakobs TF, Trumm C, et al.. Radiofrequency ablation in combination with osteoplasty in the treatment of painful metastatic bone disease. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:419-425
61. Ito Y et al. Ultrasonographically and anatomopathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2005;29:917–920
62. Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, Fukushima M, Kihara M, Higashiyama T, Tomoda C, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A. An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg*. 2010;34(1):28-35
63. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid*. 2014;24(1):27-34
64. James PA, Oparil S, Carter BL et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5): 507-20
65. Jiang L, Ouyang H, Liu X. Surgical treatment of 21 patients with spinal metastases of differentiated thyroid cancer *Chin Med J (Engl)*. 2014;127(23):4092-6
66. Kalkanis SN, Kondziolka D, Gaspar LE et al The role of surgical resection in the management of newly diagnosed brain metastasis: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline *J Neuro oncol* 2010; 96:33-43
67. Kim TH, Chung KW, Lee YJ et al: the effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in patients with locoregionally advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer *Radiother Oncol* 2010;5:69
68. Kitahara C.M.et al., Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women: a pooled analysis of five prospective studies,"*Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2011; 20(3): 464
69. 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: 5241–524
70. Kouvaraki M et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery*. 2003;134:946 –954; discussion 954 –945
71. Kwak JY, Han KH, Yoon JH, Moon HJ, Son EJ, Park SH, Jung HK, Choi JS, Kim BM, Kim EK. Thyroid imaging reporting and data system for US features of nodules: a step in establishing better stratification of cancer risk. *Radiology*. 2011;260(3):892-9.
72. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer*. 2014;120(10):1453-61
73. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100:1748-61
74. Lamartina L, Grani G, Biffoni M, et al. Risk Stratification of Neck Lesions Detected Sonographically During the Follow-Up of Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:3036-44
75. Lang BH, Lee GC, Ng CP, et al. Evaluating the morbidity and efficacy of reoperative surgery in the central compartment for persistent/recurrent papillary thyroid carcinoma. *World J Surg*. 2013;37:2853-9.
76. Leboulleux S et al; Assessment of the incremental value of recombinant TSH stimulation before FDG PET=CT imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1310–1316.
77. Lee J, Soh EY. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis clinical outcomes and prognostic factors. *Ann Surg*. 2010;251(1):114-9
78. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013;2:147-59.

79. Lim HK, Baek JH, Lee JH, Kim WB, Kim TY, Shong YK, Hong SJ. Efficacy and safety of radiofrequency ablation for treating locoregional recurrence from papillary thyroid cancer. *Eur Radiol* 2015; 25:163-170
80. Linskey ME, Andrews DW, Ascher AL et al The role of stereotactic radiosurgery in the management of patients with newly diagnosed brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. *J Neuro oncol* 2010; 96:45-68
81. Lombardi CP, Raffaelli M, De Crea C et al . Video-assisted versus conventional total thyroidectomy and central compartment neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2012, 36:1225-123
82. Lombardi CP, Raffaelli M, de Crea C, Princi P, Castaldi P, Spaventa A, Salvatori M, Bellantone R. Report on 8 years of experience with video-assisted thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2007;142:944-951
83. Luster M, Clarke SE, Dietlein M et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;35(10):1941-59
84. Lutz S, Berk L, Chang E et al Palliative radiotherapy for bone metastases; an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:965-976
85. Mazeh H, Sippel RS. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. *Thyroid*, 2013;23(9):1049-56
86. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with Low-Dose Radioiodine and Thyrotropin Alfa in Thyroid Cancer *NEJM*, 2012; 366:1674-85.
87. Malone MK, Zagzag J, Ogilvie JB, Patel KN, Heller KS. Thyroid cancers detected by imaging are not necessarily small or early stage. *Thyroid* 2014;24:314-8
88. Mangoni M, Gobitti C, Autorino R, et al. External beam radiotherapy in thyroid carcinoma: clinical review and recommendations of the AIRO “Radioterapia Metabolica” group. *Tumori*, 2017; 103 (2): 114-123.
89. Martins-Filho R, Ward LS, Barbara J. Amorim BJ et al. Cumulative doses of radioiodine in the treatment of differentiated thyroid carcinoma: knowing when to stop. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010;54: 807-81
90. Mathur A., Moses W., Rahbari R.et al., “Higher rate of BRAF mutation in papillary thyroid cancer over time: a single institution study; *Cancer* 2011;117(19):4390-5
91. Mauri G, Cova L, Tondolo T, Ierace T, Baroli A, Di Mauro E, Pacella CM, Goldberg SN, Solbiati L. Percutaneous laser ablation of metastatic lymph nodes in the neck from papillary thyroid carcinoma: preliminary results. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E1203-1207
92. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L et al. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med*. 2002; 34(7-8):554-64.
93. McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management. *Ann Oncol*. 2015 [Epub ahead of print]
94. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, St John MA. Surgery for papillary thyroid carcinoma: is lobectomy enough? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010; 136:1055-61
95. Mettler Jr F.A.et al; Nuclear Medicine Exposure in the United States, 2545–2547: preliminary results, *Seminars in Nuclear Medicine*, vol.38, no.5, pp. 384–3954, 2008
96. Miccoli P, Bakkar S . Surgical management of papillary thyroid carcinoma: an overview. *Updates in Surgery*, 2017; 69 (2): 145–150
97. Miccoli P, Elisei R, Materazzi G, Capezzone M, Galleri D, Pacini F et al. Minimally invasive video-assisted thyroidectomy for papillary carcinoma: a prospective study of its completeness. *Surgery* 2002, 132:1070-1074
98. Miyauchi A. Clinical trials of active surveillance of papillary of microcarcinoma of the thyroid. *Word J Surg* 2016; 40(3): 516-522.
99. Molinaro E, Giani C, Agate L, et al. Patients with differentiated thyroid cancer who underwent radioiodine thyroid remnant ablation with low-activity ¹³¹I after either recombinant human TSH or thyroid hormone therapy withdrawal showed the same outcome after a 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2693-700.
100. 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;101:2692-700.
101. Moreno M, Agarwal G, de Luna R, et al. Preoperative lateral neck ultrasonography as a long-term outcome predictor in papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2011;137:157– 162.
102. Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid* 2013;23:885-91
103. Nakayama R, Horiuchi K, Susa M et al. Clinical outcome after bone metastasis (BM) surgery in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): a retrospective study of 40 cases. *Jpn J Clin Oncol*. 2014; 44(10):918-25
104. Nam-Goong IS et al; Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60:21–28
105. Orita Y, Sugitani I, Matsuura M et al Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis form differentiated thyroid carcinoma *Surgery* 2010; 147:424-431
106. Orita Y, Sugitani I, Takao S et al. Prospective evaluation of zoledronic acid in the treatment of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2015

107. Osorio M, Moubayed SP, Su H, et al. Systematic review of site distribution of bone metastases in differentiated thyroid cancer. *Head Neck*. 2017;39(4):812-818
108. Pacella CM, Papini E. Image-guided percutaneous ablation therapies for local recurrences of thyroid tumors. *J Endocrinol Invest* 2013; 36:61-70
109. Pacini F et al; Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:3668–3673.
110. Pacini F; Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology*, 2012, 23 (Supplement 7): vii110–vii119
111. Papini E, Bizzarri G, Bianchini A, Valle D, Misischi I, Guglielmi R, Salvatori M, Solbiati L, Crescenzi A, Pacella CM, Gharib H. Percutaneous ultrasound-guided laser ablation is effective for treating selected nodal metastases in papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:E92-97
112. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*. 2005 Aug 20-26;366(9486):643-8.
113. Pellegriti G. et al. “Papillary thyroid cancer incidence in the volcanic area of Sicily” *J Natl Cancer Inst*. 2009 Nov 18;101(22):1575-83
114. Pellegriti G et al. Review Article: Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors; *J Canc Epid*, 2013; Epub 2013 May 7
115. Perros P et al; British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer; *Clinical Endocrinology*, 2014; 81 Suppl 1:1-122
116. Richardson D. B., “Exposure to ionizing radiation in adulthood and thyroid cancer incidence” *Epidemiology*, 2009, vol.20, n 2, pp 181-187.
117. Robbins RJ et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 498–505
118. Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, et al. Characterization of tumor size changes over time from the phase III study of lenvatinib in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*, 2016; 101 (11): 4103-4109.
119. Robenshtok E, Fish S, Bach A, Dominguez JM, Shaha A, Tuttle RM. Suspicious cervical lymph nodes detected after thyroidectomy for papillary thyroid cancer usually remain stable over years in properly selected patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2706-2713
120. Romesser PB, Sherman EJ, Shaha AR et al. External Beam Radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in advanced or recurrent non-anaplastic non-medullary thyroid cancer. *J Surg Oncol* 2014; 110:375-382
121. Ron E et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141: 259-77
122. Rondeau G, Fish S, Hann LE, Fagin JA, Tuttle RM. Ultrasonographically detected small thyroid bed nodules identified after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer seldom show clinically significant structural progression. *Thyroid*. 2011;21(8):845-53
123. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* 2017;6:225–237
124. Sabra MM, Ghossein R, Tuttle RM. Time Course and Predictors of Structural Disease Progression in Pulmonary Metastases Arising from Follicular Cell-Derived Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 ;26(4):518-24
125. Sacks W, Fung CH, Chang JT, et al. The effectiveness of radioactive iodine for treatment of low-risk thyroid cancer: a systematic analysis of the peer-reviewed literature from 1966 to April 2008. *Thyroid*. 2010; 20:1235-45.
126. Schlumberger M, Catargi B, Ph.D., Borget I, et al. Strategies of Radioiodine Ablation in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *NEJM*, 2012; 366:1663-73
127. Schlumberger M, Brose M, Elisei R et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(5):356-8
128. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:621-30.
129. Schluter B et al; Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131I scan. *J Nucl Med*, 2001, 42:71–76
130. Schwartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:1526-35
131. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK et al Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer; outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:1083-1091
132. Sellin JN, Suki D, Harsh V et al. Factors affecting survival in 43 consecutive patients after surgery for spinal metastases from thyroid carcinoma. *J Neurosurg Spine*. 2015;23(4):419-28

133. Shaha AR. Transforming head and neck surgery into thyroid expert: the 2016 Hayes Martin Lecture. *JAMA Otolaryngol Head and Neck surgery*, 2016; 142 (12): 1233-1236.
134. Sherman SI. Cytotoxic Chemotherapy for Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clinical Oncology*, 2010; 22: 464–468
135. Short SC, Suovuori A, Cook G, et al. A phase II study using retinoids as redifferentiation agents to increase iodine uptake in metastatic thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 2004;16:569-74.
136. Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med*. 2012 May;42(3):164-70. Review.
137. Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS. Papillary and follicular thyroid cancer; impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:1063-1075
138. Sippel RS, Elaraj DM, Poder L et al. Localization of recurrent thyroid cancer using intraoperative ultrasound-guided dye injection. *World J Surg*. 2009;33(3):434-9.
139. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(11):1104-39
140. Spriano G, Ruscito P, Pellini R et al. Pattern of regional metastasis and prognostic factors in differentiated thyroid carcinoma. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2009; 29: 312-316.
141. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(10):4576-83
142. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg*. 2010;34(6):1222-31
143. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent non anaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:795-801
144. Tahara M, Schlumberger M, Elisei R et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid. *Eur J Cancer*, 2017; Epub 2017 Feb 24
145. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al. Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017
146. Urken M, Milas M, Randolph G et al Management of recurrent and persistent metastatic lymph nodes in well-differentiated thyroid cancer: a multifactorial decision-making guide for the Thyroid Cancer Care Collaborative. *Head Neck*. 2015 ;37:605-14. .
147. Vaisman F. et al. Thyroid Carcinoma in Children and Adolescents—Systematic Review of the Literature; *Journal of Thyroid Research*, 2011;2011:845362..
148. van Tol et al. Better yield of (18)fluorodeoxyglucose- positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. *Thyroid*,2002, 12, 381–387.
149. Verburg FA, Mäder U, Reiners C et al. Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical 131I therapy in both high- and low-risk patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(12):4487-96
150. Verburg FA, Mäder U, Tanase K et al. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):172-80
151. Viola D, Materazzi G, Valerio L, et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:1316-24.
152. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):9-42
153. Wang LY, Palmer FL, Nixon IJ et al. Central lymph node characteristics predictive of outcome in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;24(12):1790-5
154. Wexler JA Approach to the thyroid cancer patients with bone metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2296-2307
155. White ML, Gauger PG, Doherty GM. Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg*. 2007;31(5):895-904. Review.
156. Williams D. Radiation carcinogenesis: lessons from Chernobyl; *Oncogene* (2009) 27, S9–S18
157. www.demo.istat.it
158. Xu Li et al; Obesity and the Risk of Papillary Thyroid Cancer: A Pooled Analysis of Three Case-Control Studies; *Thyroid* 2014; 24(6): 966

Carcinomi midollari

1. Epidemiologia

Il carcinoma midollare della tiroide (MTC) è un tumore raro che rappresenta circa il 3.8% di tutte le neoplasie [seer.cancer.gov]. L'MTC è un tumore neuroendocrino che origina dalle cellule parafollicolari o cellule C. Le cellule parafollicolari sono responsabili della produzione di calcitonina (CT), un ormone polipeptidico, importante nel meccanismo di regolazione omeostatica del calcio all'interno dell'organismo. L'MTC si può presentare in forma sporadica generalmente negli adulti (circa il 75% dei casi), o in forma eredo-familiare (25% dei casi), più frequente nei bambini e negli adolescenti. Nelle forme familiari, a trasmissione autosomica dominante, la patologia si può presentare come forma isolata, sotto la denominazione di carcinoma midollare della tiroide familiare (FMTC, 10-15%), o nel contesto di sindromi complesse riunite sotto il nome di Neoplasie Endocrine Multiple (MEN), che comprendono la MEN 2A (65%) e la MEN 2B (25%), le cui manifestazioni cliniche sono riportate nella Tabella 1.

In Europa l'incidenza stimata di MTC negli anni 1995-2002 è stata di 0.22/100.000 casi anno (www.rarecarenet.eu). In Italia si calcola che siano stati diagnosticati ad oggi 600 casi di MTC associato a sindromi MEN con un'incidenza di 1 caso ogni 10 mila abitanti. La frequenza è simile in ambedue i sessi e non si riconosce un'influenza geografica, razziale o etnica, ma solo una predisposizione genetica (Kebebew E, 2000).

La clinica dell'MTC ha presentazioni diverse a seconda che si tratti della forma sporadica oppure delle forme MEN o del FMTC.

Tabella 1 – Sindromi genetiche associate alla mutazione del gene RET

Neoplasie Endocrine Multiple Tipo2 (MEN 2)	MEN 2A (Sindrome di Sipple) 95%	MTC	100%
		Feocromocitoma (PHEO)	10-60%
		Iperparatiroidismo Primitivo (PHPT)	10-30%
	Carcinoma midollare familiare della tiroide (FMTC)	Variante della MEN 2A in cui, il carcinoma midollare è l'unico elemento di espressione	
	MEN 2B (5%)	MTC	100%
		Feocromocitoma (PHEO)	50%
		Habitus Marfanoide	100%
		Ganglioneuromatosi intestinale	60-90%
		Neurinomi mucosi	70-100%

2. Diagnosi

I pazienti con MTC si presentano generalmente con un nodulo tiroideo palpabile. Le metastasi linfonodali sono presenti nel 50% dei casi e possono essere il primo elemento rivelatore della malattia. Metastasi al di fuori della regione del collo, localizzate più frequentemente al fegato, ai polmoni o alle ossa sono presenti fin dalla diagnosi nel 20% dei casi.

In presenza di un nodulo tiroideo, varie caratteristiche cliniche possono indurre il medico a sospettare la presenza di un MTC: i) la sua localizzazione nel terzo superiore del lobo tiroideo; ii) il dolore spontaneo del collo che aumenta alla palpazione del nodulo tiroideo o del linfonodo; iii) una sindrome diarroica o flash cutanei al volto. Questi ultimi sono presenti in circa un terzo dei casi e ancora più frequentemente nei

pazienti con un'ampia massa tumorale. Nei soggetti con storia familiare di MTC, feocromocitoma, alvo diarroico o morte improvvisa dovrebbe essere sempre indagata la presenza di MTC.

Pazienti con diagnosi citologica e/o istologica di MTC dovrebbero essere sottoposti a esame fisico, dosaggio dei livelli sierici di CT e di CEA e a valutazione genetica che consiste nella ricerca di mutazioni germinali del proto-oncogene RET per escludere una forma di MTC di tipo eredo-famigliare (vedi paragrafo 3.2).

2.1 Analisi di laboratorio

2.1.1 Calcitonina sierica (CT)

La calcitonina (CT), ormone peptidico di 32 aminoacidi generato attraverso il clivaggio enzimatico dalla proCT, è in genere presente nel sangue a bassi livelli. L'MTC è caratterizzato dalla produzione di quantità significative di CT (Costante G, 2009).

Nel sangue sono presenti varie forme di CT. L'eterogeneità immunologica della CT circolante e la variabile specificità e sensibilità dei metodi usati per misurare la CT rende ragione delle differenze osservate tra studi diversi nel determinare i valori normali di riferimento. Un metodo IRMA, che usa anticorpi monoclonali anti-peptide specifici per la CT matura, è disponibile fin dal 1988. In questo metodo, la concentrazione normale di CT circolante è inferiore a 10 pg/ml. Livelli basali elevati di CT possono essere riscontrati anche in condizioni differenti dall'MTC: i) durante la gravidanza; ii) dopo esercizio fisico; iii) in alcuni pazienti con insufficienza renale, tiroidite o tumore follicolare; iv) in presenza di altri tumori: nel 15% circa dei pazienti con tumori neuroendocrini che originano nel pancreas o nelle vie respiratorie, nel carcinoma epatico e nel carcinoma renale. Un aumento di CT nel siero può anche essere causato da un artefatto nel metodo di dosaggio. La presenza di anticorpi eterofili (anticorpi umani con ampia cross reattività con anticorpi di altre specie animali) può causare livelli di CT falsamente elevati (o, più raramente, falsamente ridotti) (Preissner CM, 2005).

Nonostante i limiti di specificità, la titolazione della CT rappresenta il mezzo diagnostico più sensibile per identificare i pazienti affetti da MTC e da iperplasia delle cellule C. Nel caso di sospetto clinico di MTC in soggetti con valori basali di CT nella norma, è possibile effettuare un test di stimolo della CT per migliorare la sensibilità diagnostica della stessa. A tal fine è stato proposto l'utilizzo del test di stimolo con calcio endovena (2-3 mg/kg di calcio per 1-10 minuti e prelievi dopo 3-10 minuti).

Non c'è consenso sul valore soglia della CT che consenta di porre diagnosi di MTC. Questo è dovuto all'esiguità degli studi disponibili condotti su piccole coorti di pazienti e all'alta variabilità di risposta interindividuale che non consente di stabilire uno standard di normalità. A questo riguardo è inoltre importante considerare la diversa risposta nei due sessi (Colombo C, 2012). E' indicato pertanto che ogni laboratorio stabilisca un cut-off istituzionale per l'accuratezza diagnostica del test basale e dopo stimolo (se effettuato).

In considerazione dei limiti di specificità del metodo, della rarità della patologia e dell'assenza di dati sul significato clinico e la storia naturale dell'MTC diagnosticato in seguito ad un esame di screening della CT, le linee guida dell'American Thyroid Association non si pronunciano né a favore né contro la misurazione dei livelli sierici di CT nei soggetti portatori di noduli tiroidei (Wells SA, 2015).

Tuttavia, in considerazione della possibilità di anticipare la diagnosi grazie ad uno screening universale dei valori di CT nei pazienti con patologia nodulare tiroidea, e delle basse percentuali di cura in caso di diffusione dell'MTC oltre i limiti della ghiandola tiroidea, le linee guida della European Thyroid Association (Pacini F, 2006) riconoscono l'importanza della CT come esame di screening.

2.1.2 Antigene carcino embrionale (CEA)

L'antigene carcino embrionale (CEA) è prodotto dalle cellule C neoplastiche e deve essere dosato insieme alla CT, poichè non esiste una chiara correlazione tra le concentrazioni sieriche di CEA e di CT. Le concentrazioni sieriche di CEA sono normali nei pazienti in stadio preclinico di malattia e non aumentano dopo stimolo con calcio. La misurazione del CEA è importante soprattutto nel follow up dato che un

aumento rapido del CEA o l'evidenza di elevate concentrazioni sono fortemente indicativi di progressione della malattia.

Un marcato aumento dei valori del CEA in assenza di un concomitante incremento dei valori di CT o bassi livelli di entrambi, sono indicativi di una forma di MTC scarsamente differenziata (Bockhorn M, 2004; Dora GM, 2008).

Recentemente è stato dimostrato che valori sierici aumentati dell'antigene carboidratico (Ca 19.9), marcatore presente nella maggior parte dei tumori del pancreas e del tratto gastroenterico, possono essere riscontrati nelle forme di MTC più avanzate, rappresentando potenzialmente un fattore di prognosi sfavorevole, tuttavia non è raccomandato il monitoraggio di routine di questo marcatore (Elisei R, 2015).

2.2 Imaging radiologico

L'ecografia del collo è la tecnica radiologica di elezione per la stratificazione del rischio dei noduli tiroidei (Gharib H, 2010). Caratteristiche ultrasonografiche come l'ipoecogenicità della lesione, l'aspetto solido e l'assenza di alone periferico sono le caratteristiche ecografiche dell'MTC. Inoltre la presenza di margini irregolari, di microcalcificazioni, e la vascolarizzazione della lesione sono tutte caratteristiche indicative di un nodulo maligno. Apparentemente non vi sono differenze da un punto di vista ecografico fra MTC sporadico ed eredo-familiare (Kosma Woliński, 2014). Un accurato esame ecografico dei linfonodi del collo è sempre indicato nel caso di pazienti con sospetto MTC. La stadiazione ecografica è fondamentale per la scelta del tipo di terapia chirurgica e consente di stabilire la prognosi preoperatoria del paziente. Alla prima osservazione circa il 50% dei pazienti presenta coinvolgimento dei linfonodi del collo o una diffusione oltre la capsula tiroidea all'esame istologico (Pacini F, 2010). L'elastografia non aggiunge informazioni all'ecografia utili per la diagnosi di MTC (Andrioli M, 2014).

La Tomografia computerizzata (TC) o la Risonanza Magnetica (RMN) possono essere utilizzate nella stadiazione preoperatoria nei casi con malattia più avanzata alla diagnosi (valori di CT pre-operatori > 500 pg/ml) o dove all'ecografia del collo ci sia i) il sospetto di un'estensione di malattia oltre la capsula della tiroide; ii) massivo coinvolgimento dei linfonodi. La TC è la tecnica più sensibile per evidenziare metastasi polmonari o a carico dei linfonodi mediastinici, mentre la RMN è più indicata per lo studio dei tessuti molli e il coinvolgimento delle strutture del collo nei casi avanzati. Le metastasi epatiche possono essere descritte come angiomi ad una TC convenzionale. La TC trifasica (Three-phase contrast-enhanced multidetector liver) del fegato e la RMN sono le metodiche più sensibili per l'identificazione delle metastasi epatiche.

La RMN dell'osso e la scintigrafia ossea sono esami complementari e rappresentano le metodiche più sensibili nell'identificazione delle metastasi ossee. Nelle forme più avanzate è necessario utilizzare più tecniche complementari, non essendo nessuna da sola in grado di fornire un quadro corporeo multi distrettuale (Wells SA 2015).

La 18 FDG-PET/CT può essere indicata nel follow-up di quei pazienti con recidiva biochimica di MTC, negativi con altre tecniche di imaging convenzionali anche se la sua sensibilità è piuttosto bassa. Nuovi traccianti come la 18FDOPA e il 68 Gallio trovano impiego nei carcinomi neuroendocrini in generale e negli MTC. Per la F-DOPA la sintesi è difficoltosa e il costo ne limitano l'impiego nella pratica clinica, mentre per il 68 Gallio la sintesi è più agevole ed economica e permette una maggiore applicazione clinica (Ambrosini V, 2015). Tuttavia, queste tecniche sono meno sensibili di TC e MRI e non sono raccomandabili a fini diagnostici per la ricerca di metastasi a distanza.

2.3 Esame citologico

La citologia con ago sottile (FNA) è una metodica utile e sicura che ha reso possibile la diagnosi della natura del nodulo tiroideo, prima dell'intervento chirurgico. Tuttavia, nell'MTC le caratteristiche citologiche possono essere estremamente variabili pertanto la citologia da sola ha una bassa sensibilità e limita la capacità di orientare la gestione preoperatoria della malattia (Essig GF Jr, 2013). Pertanto, la diagnosi citologica di MTC dovrebbe essere completata con il dosaggio della CT su liquido di lavaggio e

dall'immunocitochimica per CT, CEA e cromogranina (altro marker neuroendocrino diagnostico per MTC) e tireoglobulina (normalmente assente in un campione citologico di MTC).

Tuttavia, il dosaggio della CT sierica è molto più sensibile e specifico dell'FNA per la diagnosi di MTC e deve essere associato all'esame citologico nel caso di sospetto o ricerca di neoplasia tiroidea ad origine dalle cellule C (Trimboli P, 2014).

3. Ricerca di mutazioni del gene RET: utilità clinica

In tutti i pazienti con conferma istologica di MTC deve essere eseguita la ricerca di mutazioni germinali del gene RET. Tale ricerca viene effettuata usualmente attraverso un prelievo ematico: la presenza di mutazioni germinali del gene RET, trasmessa in modo autosomico dominante, è presente in quasi il 100% delle forme eredo-familiari, FMTC e MEN2 (16). In caso di positività per mutazione germinale di RET anche i consanguinei di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli) devono effettuare l'esame per identificare i portatori della mutazione di RET nella famiglia. In questi pazienti devono essere eseguiti anche altri esami per escludere la presenza di patologie associate nel contesto di una MEN2. Esiste una correlazione fra il tipo di mutazione di RET e l'età di insorgenza dell'MTC. L'alta correlazione fra genotipo mutazionale e fenotipo clinico permette di stabilire la giusta tempistica dell'intervento chirurgico di tiroidectomia totale nei portatori della mutazione.

Una mutazione viene considerata tanto più aggressiva, quanto più aggressiva è la malattia che ne deriva, in termini di minore età di insorgenza di MTC e maggiore frequenza di malattia metastatica.

Mutazioni somatiche, che si verificano quindi solo a livello tumorale (prevalentemente a carico del codone M918T del proto-oncogene RET) sono state identificate approssimativamente nel 25-45 % dei casi di MTC sporadico e sembrano essere associate ad una prognosi peggiore. La prevalenza della mutazione somatica M918T sembra correlare con le dimensioni del tumore, essendo più comune nei tumori > 3 cm; è rarissima nei micro carcinomi e assente nei carcinomi *in situ* (Romei C, 2012; Heilmann AM, 2016).

Questi dati pongono la questione se la mutazione di RET sia un driver per l'MTC oppure se vi sia un'attivazione tardiva nel processo di crescita (Wells SA, 2015). La mutazione osservata in questi pazienti è identica a quella tipica delle MEN IIB e viene ricercata nel tessuto tumorale. L'analisi viene eseguita attraverso tecnica PCR sul tessuto tumorale incluso in paraffina. La ricerca della mutazione somatica non è raccomandata come esame di routine nella pratica clinica.

3.1 Neoplasia Endocrina Multipla di tipo IIA

La MEN IIA è una sindrome in cui si associano l'MTC, il feocromocitoma e l'iperparatiroidismo. E' trasmessa con carattere autosomico dominante e quindi il rischio di trasmissione alla progenie è del 50%.

Attualmente il test genetico è eseguito prima dei 6 anni in tutti i familiari di primo grado. Esso consente di identificare i portatori della mutazione che sono candidati ad un intervento chirurgico profilattico o precoce e ad un programma di screening per le patologie associate. I familiari non portatori della mutazione germinale non necessitano di monitoraggio clinico. Nei pazienti con MEN IIA, l'MTC raramente si manifesta clinicamente prima dei 10 anni; la sua prevalenza aumenta con l'aumentare dell'età e sale al 25% a 13 anni e a circa il 70% a 70 anni. Nella pratica clinica si consiglia di iniziare lo screening dei membri della famiglia portatori della mutazione già nell'infanzia e continuare il programma di sorveglianza annualmente. Il test di screening include il dosaggio sierico della CT e, in caso di negatività della stessa, test di stimolo (Elisei R 2013, Brandi ML 2001, Elisei R 2008).

Il feocromocitoma si presenta nel 10-60% dei portatori della mutazione della MEN IIA, ed è correlato al tipo di mutazione. Quando lo si scopre anche in un solo membro di una famiglia, la malattia viene classificata come sindrome MEN IIA (Brandi LM, 2001). Nelle famiglie sottoposte a screening prospetticamente, la diagnosi di feocromocitoma segue invariabilmente quella dell'MTC, anche se occasionalmente il rilievo clinico del feocromocitoma può precedere quello dell'MTC. Quasi tutti i feocromocitomi sono monolaterali. Se bilaterale, l'insorgenza del secondo si verifica con un intervallo di molti anni. Lo screening per il feocromocitoma deve cominciare ad età differenti sulla base della mutazione: a 11 anni nel caso di mutazioni ad alto rischio e a 16 anni per le mutazioni a rischio più basso. Esso consiste nel dosaggio delle metanefrine e

normetanefrine plasmatiche oppure delle metanefrine e normetanefrine urinarie delle 24 ore. In caso di risultati positivi dal punto di vista biochimico, è indicato imaging con TC o RMN. Il feocromocitoma deve inoltre essere escluso prima della chirurgia per carcinoma midollare della tiroide. C'è un'evidente progressione istologica dalla iperplasia della midollare surrenalica al feocromocitoma che è quasi sempre a carattere benigno.

L'iperparatiroidismo si manifesta nel 10-25% dei portatori di una mutazione al codone 634, generalmente dopo la terza decade di vita. Spesso si tratta di iperplasia delle paratiroidi con uno o più adenomi nei pazienti più anziani. L'iperparatiroidismo si sviluppa lentamente ed è generalmente indolente. Le caratteristiche cliniche e biochimiche non differiscono da quelle degli iperparatiroidismi sporadici. La misurazione del calcio ionizzato e del PTH 1-84 una volta all'anno è parte importante del follow-up dei soggetti con mutazione al codone 634.

In alcune famiglie affette da MEN IIA è stata descritta una lesione della cute di tipo papulare, pigmentata e pruriginosa, localizzata nella regione interscapolare. Si tratta di una forma di lichen cutaneo amiloidosico che può verificarsi molto precocemente e spesso precede la manifestazione clinica dell'MTC (Pacini F, 1993). La malattia di Hirschsprung è stata osservata solo raramente in famiglie con MEN IIA ed è in tal caso legata a mutazioni specifiche di RET che vengono chiamate "janus" per la loro simultanea attività inattivante e attivante del gene. Queste mutazioni sono sia alla base della malattia di Hirschsprung che della trasformazione e proliferazione cellulare nelle sindromi MEN 2, rispettivamente.

3.2 Neoplasia Endocrina Multipla di tipo IIB

La neoplasia endocrina multipla di tipo IIB è una sindrome caratterizzata dall'associazione di feocromocitoma, ganglioneuromatosi, habitus marfanoide e anomalie scheletriche. L'iperparatiroidismo non è quasi mai presente in questa sindrome.

L'MTC associato alla MEN IIB è molto più aggressivo di quello della MEN IIA. Si manifesta precocemente nella vita, generalmente prima dei 10 anni di età ed è frequentemente associato a estensione extracapsulare, metastasi linfonodali e a distanza.

Il feocromocitoma è descritto in più del 50% dei pazienti affetti da questa sindrome. Ha le stesse caratteristiche di quello della IIA ma tende a manifestarsi più precocemente ed è più frequentemente bilaterale.

La ganglioneuromatosi include i neurinomi mucosi che si manifestano nella parte distale della lingua, l'ispessimento delle labbra, e dell'intero tratto gastro-intestinale ed eventualmente del tratto urinario. I disordini gastro-intestinali, inclusi i crampi intestinali, i sintomi ostruttivi e la diarrea, sono molto frequenti. L'ipertrofia dei nervi corneali è frequente ed è valutabile con un esame oftalmico con lampada a fessura (Smith VV, 1999). Caratteristica di questa malattia è il pianto del neonato senza lacrime che deve indurre, se riconosciuto, a suggerire la diagnosi da confermare biochimicamente e con il test genetico.

L'habitus marfanoide comprende estremità lunghe e sottili, un rapporto errato tra la parte superiore ed inferiore del corpo e l'iperplasia dei ligamenti. Le anomalie ossee sono frequenti e includono alterazioni delle epifisi femorali, petto scavato ed una facies caratteristica. I disordini gastro-intestinali e le anomalie del fenotipo spesso inducono ad una diagnosi di MEN IIB già in età pediatrica.

Stadiazione (AJCC VIII edizione)*

T-Tumore Primitivo

Tx Tumore non valutabile

T0 Nessuna evidenza di tumore

T1 Tumore di ≤ 2 cm limitato alla tiroide

T1a Tumore di ≤ 1 cm

T1b Tumore > 1 cm ma ≤ 2 cm

T2 Tumore ≥ 2 cm e ≤ 4 cm, limitato alla tiroide

T3 Tumore ≥ 4 cm o con estensione extratiroidica

T3a Tumore ≥ 4 cm come dimensione maggiore limitato alla tiroide

T3b Tumore di qualsiasi dimensione con estensione extratiroidea macroscopica a carico dei muscoli sottoioidei (sternoioideo, sternotiroideo, tiroioideo o omoioideo)

T4 Malattia avanzata

T4a Malattia moderatamente avanzata: tumore di ogni dimensione con estensione extratiroidea macroscopica nei tessuti circostanti del collo, includendo i tessuti molli sottocutanei, laringe, trachea o nervo laringeo ricorrente.

T4b Malattia molto avanzata: tumore di ogni dimensione esteso verso il rachide o dentro/vicino ai grossi vasi, tumore che invade la fascia prevertebrale, vasi mediastinici o ingloba la carotide

N- Linfonodi (LN) regionali

NX LN regionali non valutabili

N0 Assenza di metastasi ai LN regionali

N0a Uno o più LN benigni confermati citologicamente o istologicamente

N0b Non evidenza clinica e radiologica di metastasi ai LN locoregionali

N1 Metastasi ai LN regionali

N1a metastasi ai LN del VI o VII livello (pretracheali, paratracheali, e pre-laringei/LN Delfici o mediastino superiore). Può essere omolaterale o bilaterale.

N1b metastasi ai LN del collo omolaterale, bilaterale o controlaterale (Livelli I, II, III, IV o V) o LN retrofaringei

M-metastasi a distanza

M0 Assenza di metastasi a distanza

M1 Presenza di metastasi a distanza

Raggruppamento in stadi

Stadio I	T1a,b	N0	M0
Stadio II	T2,T3	N0	M0
Stadio III	T1-3	N1a	M0
Stadio IVa	T1,T2,T3	N1b	M0
	T4a	qualsiasi N,	M0
Stadio IVb	T4b	qualsiasi N	M0
Stadio IVc	qualsiasi T	qualsiasi N	M1

*Questo TNM sarà in vigore dal gennaio 2018

4. Terapia iniziale

4.1 Paziente con tumore limitato alla tiroide senza linfonodi

In considerazione della scarsa responsività a terapie mediche, radioterapiche o radio-metaboliche, l'unica terapia considerata efficace, anche per piccoli tumori, è ancora oggi la chirurgia estesa a tutte le possibili localizzazioni di malattia. Eseguita la stadiazione preoperatoria con ecografia del collo, in caso di neoplasia localizzata alla tiroide, in assenza di metastasi linfonodali del collo (cN0) e a distanza, si esegue di elezione la tiroidectomia totale + svuotamento ricorrentiale bilaterale (VI livello).

PICO: Nei pazienti senza evidenza radiologica pre-operatoria di metastasi linfonodali del collo (cN0), è indicata la rimozione profilattica dei linfonodi laterocervicali?

In risposta al quesito si segnala lo studio pubblicato da Machens A. e Dralle H nel 2010, con disegno di tipo osservazionale, di coorte, retrospettivo, condotto su una serie consecutiva di 300 pazienti (169 donne, 131 uomini; 175 casi sporadici, 125 ereditari) mai trattati precedentemente e sottoposti a tiroidectomia totale e dissezione linfonodale dei compartimenti centrale (300, 100%), laterocervicale ipsilaterale (227, 76%), laterocervicale controlaterale (217, 72%), del mediastino antero-superiore (44, 15%). Uno degli obiettivi primari dello studio era di valutare l'associazione tra i livelli sierici pre-operatori di CT ed il coinvolgimento metastatico dei linfonodi dei compartimenti centrale e laterocervicali del collo e del mediastino antero-superiore. In presenza di un valore di CT < 20 pg/mL la probabilità di metastasi linfonodali era virtualmente nulla (nessun caso documentato nello studio in oggetto). Livelli di CT > 20 pg/mL, 50 pg/mL, 200 pg/mL, 500 pg/mL erano associati rispettivamente a metastasi linfonodali del VI livello omolaterale (9%) e laterocervicali omolaterali (9%), del VI livello controlaterale (4%), laterocervicali controlaterali (14%) e del mediastino superiore (12% per valori tra 500 e 10.000 pg/ml, 52% per valori superiori). Tra i limiti dello studio si segnala che non tutti i pazienti erano stati sottoposti ad una dissezione dei compartimenti del collo laterocervicali e del mediastino antero-superiore. C'è un rischio di bias di selezione, dal momento che lo studio è stato condotto in un singolo centro, considerato un centro di riferimento terziario per la gestione delle patologie tumorali maligne della tiroide, oltre ad un potenziale limite di trasferibilità dei risultati su altre popolazioni, dal momento che esiste un'ampia variabilità di specificità e sensibilità tra i metodi di dosaggio della CT disponibili in commercio. In un altro studio retrospettivo condotto su 195 pazienti di cui 185 trattati con tiroidectomia, dissezione del VI livello e dei livelli laterocervicali bilaterali e 10 con tiroidectomia, dissezione del VI livello e del livello laterocervicale omolaterale (Machens A, 2008), è risultato che il numero di LN del compartimento centrale con metastasi o micro metastasi è un fattore predittivo per il rischio di metastasi occulte a livello laterocervicale. Senza LN interessati al VI livello, la probabilità di avere una diffusione di malattia ai LN del collo omolaterale è del 10% e ai LN del collo controlaterale è del 5% (skip metastasi). Con un numero di LN coinvolti al VI livello da 1 a 3, la possibilità di avere malattia a livello dei LN del collo omolaterale è del 77%; questa probabilità arriva al 98% quando i LN coinvolti dalla malattia al VI livello sono ≥ 4 . Anche qui deve essere sottolineato il rischio di bias legato alla selezione dei pazienti e al disegno retrospettivo dello studio. Inoltre, in entrambi gli studi non è riportato se i pazienti avessero oppure no evidenza radiologica di metastasi LN al collo prima della chirurgia.

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	In assenza di evidenza radiologica preoperatoria di metastasi linfonodali del collo, la dissezione profilattica dei compartimenti linfonodali latero-cervicali non dovrebbe essere presa in considerazione.	Negativa debole

In caso di riscontro occasionale di carcinoma midollare durante un'emitiroidectomia, va sempre eseguita l'emitiroidectomia di completamento con svuotamento ricorrente bilaterale nei pazienti con MTC ereditario. Nei pazienti con MTC sporadico, non vi sono sufficienti evidenze che supportino una tiroidectomia totale di completamento (Essig GF Jr, 2016), a meno che non vi siano valori di CT elevati al basale (al di sopra del limite superiore di normalità) o dopo stimolo o che vi sia un'imaging suggestivo per persistenza di malattia (Elisei R, 2004; Hahn JR, 2001; Niccoli P, 1997; Costante G 2007).

4.2 Paziente con MTC con coinvolgimento dei linfonodi loco-regionali

Nei pazienti con metastasi laterocervicali conclamate (cN1), va sempre eseguito lo svuotamento laterocervicale (livelli II-V). Se l'imaging pre-operatorio è positivo solo nel collo omolaterale, si può considerare di operare anche il collo controlaterale se i livelli di CT sono > 200 pg/mL (Wells 2015).

La prognosi dei pazienti con malattia locale macroscopicamente evidente è comunque determinata dalle metastasi a distanza, anche se si è ottenuto un buon controllo loco-regionale della malattia. In presenza di un

coinvolgimento dei linfonodi del collo e in presenza di segni o sintomi suggestivi di metastasi a distanza è raccomandato un accurato staging pre-operatorio con esami strumentali di II livello (vedi paragrafo 2.2).

Un paziente con un livello di CT < 10 pg/mL nel post-operatorio è definito guarito da un punto di vista biochimico ed ha una sopravvivenza attesa del 97.7% a 10 anni (Wells 2015; Weber T, 2001; Modigliani E, 1998). Nei pazienti con malattia loco-regionale avanzata con o senza metastasi a distanza, la terapia chirurgica va personalizzata sul singolo paziente, estendendo la resezione agli organi interessati (esofago, laringe) solo dopo aver valutato le aspettative di vita, anche in relazione all'interessamento di altri organi vitali e alle comorbidità, cercando di preservare il più possibile la fonazione e la deglutizione. In questi casi potrebbe essere indicato un debulking chirurgico (non una chirurgia estesa). In questi pazienti per il controllo loco-regionale di malattia, si possono prendere in considerazione anche altre terapie, come la radioterapia a fasci esterni o una terapia sistemica (Wells 2015).

La terapia adiuvante con radio-iodio non è indicata nei pazienti affetti da carcinoma midollare (Mangoni M, 2017).

La radioterapia a fasci esterni (RT) post-operatoria può essere proposta ai pazienti con potenziale alto rischio di recidiva, nei casi con un residuo micro/macroscopico di malattia, estensione extratiroidea, metastasi LN massive o con rottura capsulare oppure in caso di estensione mediastinica. Non vi sono studi clinici prospettici randomizzati che abbiano accertato l'efficacia della RT post-operatoria. La RT sembra avere un impatto positivo solo sul controllo loco-regionale di malattia ma non sulla sopravvivenza. Il controllo loco-regionale rappresenta però un importante end-point in quanto una progressione/recidiva locale potrebbe determinare un significativo peggioramento della qualità di vita. I potenziali benefici della RT dovrebbero essere sempre valutati alla luce della possibile tossicità acuta e cronica. E' noto per i tumori del distretto cervico-facciale, che la RT dopo una chirurgia sul collo può avere un impatto in termini di tossicità tardiva seria (40%) e di morbidità permanente (come ad esempio la disfagia) superiore rispetto alla sola RT (Machtay M 2008). Non sono disponibili dati per i pazienti affetti da MTC trattati con entrambe le modalità perché i numeri sono ridotti; occorre tuttavia tenerne conto nella scelta del programma di cura, in quanto spesso i pazienti sono giovani e potenzialmente possono avere anche un'aspettativa di vita prolungata.

Il range di dose nel trattamento postoperatorio varia dai 45 ai 70 Gy (dal trattamento profilattico al residuo macroscopico di malattia) erogati a frazionamento convenzionale (1.8-2 Gy/die, 5 frazioni a settimana, 1 frazione/die). L'estensione dei volumi di trattamento è controversa. La pratica clinica del Princess Margaret Hospital è quella di irradiare il letto chirurgico di T ed i linfonodi immediatamente limitrofi. (linfonodi giugulari e cervicali posteriori dall'osso iode all'arco aortico, quindi i linfonodi di III, IV e VI livello e parte del V livello) (Brierley J, 1996). Volumi più estesi sono utilizzati da numerosi centri tra cui il Memorial Sloan-Kettering Center ed l'MD Anderson Cancer Center (Schwartz DL, 2009; Terezakis SA, 2009; Azrif M, 2008, Kim TH, 2010, Wells S, 2015).

Sia una tecnica 3D conformazionale che IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) possono essere utilizzate. Seppur in assenza di studi comparativi diretti, la miglior distribuzione di dose e la minore tossicità suggeriscono un miglior rapporto costo/beneficio della IMRT rispetto ad un trattamento convenzionale (Terezakis SA, 2009, Swartz DL, 2009).

4.3 Ormono terapia

Il dosaggio del TSH deve essere effettuato a distanza di 4-6 settimane dall'intervento di tiroidectomia al fine di correggere l'ipotiroidismo post-chirurgico. La terapia ormonale deve essere effettuata con L-tiroxina (da assumere alla mattina a digiuno) a dosaggio sostitutivo e non soppressivo, mantenendo i valori di TSH nei range normali. È utile monitorare anche i valori di calcio (Wells SA 2015).

5. Paziente con persistenza o recidiva loco-regionale di malattia

Il trattamento chirurgico delle recidive loco-regionali è finalizzato, ove possibile, alla rimozione completa della malattia.

Se la malattia è resecabile è consigliabile rimuoverla avvalendosi di ausili diagnostici preoperatori utili all'individuazione del tessuto patologico stesso, in considerazione del fatto che questo generalmente si trova

in tessuto pre-trattato cicatriziale e quindi può essere difficilmente individuabile. Da alcuni anni viene proposta una tecnica chirurgica eco guidata con l'ausilio di un colorante vitale (blu di metilene). Questa tecnica mini-invasiva consente di individuare ecograficamente le recidive e di metterle in evidenza nel campo operatorio attraverso la loro colorazione e la loro asportazione in maniera super-selettiva (USDAS: ultrasound-dye assisted surgery) (Giugliano G, 2011; Sippel RS 2009).

La probabilità di ottenere una cura biochimica della malattia è in relazione ai livelli di CT sierica (vedi paragrafo 4.1) e al numero di linfonodi metastatici prelevati in occasione della prima chirurgia: 44% in assenza di LN prelevati; 18% con 1-5 LN rimossi; 5% nel caso di > 5 LN operati (Wells 2015).

I pazienti con persistenza di malattia LN dopo la chirurgia iniziale dovrebbero essere rioperati, se i valori basali di CT fossero < 1000 pg/mL e il numero di LN rimossi nella prima chirurgia fosse < 5 (Scollo C, 2003).

Un re-intervento non è scevro da complicanze, in particolare un re-intervento sul collo può mettere a maggior rischio strutture anatomiche quali il nervo laringeo inferiore, le paratiroidi, il nervo spinale.

In una revisione retrospettiva di 148 pazienti affetti da MTC e operati presso un singolo Centro dal 1992 al 2006, 93 pazienti sono stati ri-operati per persistenza o recidiva di malattia. Le complicanze sono state rare: lesioni a carico del dotto toracico nel 5.38% dei casi, lesioni del nervo ricorrente nel 2.15% dei casi e ipoparatiroidismo nel 3.22% dei casi. Con i limiti legati ad una casistica retrospettiva, raccolta in unico centro nel corso di anni, gli autori concludevano che più di un terzo di questi pazienti otteneva un controllo prolungato di malattia e che la bassa incidenza di complicanze era legata all'esperienza dei chirurghi (Fialkowski E 2008). In un'altra revisione retrospettiva di 784 pazienti con MTC operati in un singolo centro fra il 1994 e il 2011, di cui 334 ri-operati per persistenza o recidiva, la dissezione linfonodale completa dopo un primo intervento incompleto permette una cura biochimica in un sottogruppo limitato di pazienti. Nel caso di livelli di CT pre-operatori uguali o inferiori a 1000 pg/mL e con un numero di LN escissi nella prima chirurgia ≤ 5, vi è una possibilità di cura biochimica nel 44% e nel 18% dei pazienti (con 0 e con 1-5 LN escissi nella prima chirurgia, rispettivamente). Le complicanze registrate sono state ipoparatiroidismo nel 10.3-12.4% dei casi e paralisi del nervo ricorrente nel 2.4-10.3% dei casi. La probabilità di complicanze a livello del ricorrente aumenta in modo significativo con il numero dei LN precedentemente escissi (zero, 1-5, > 5) (Machens A 2013).

La RT può essere indicata in caso di recidiva locale quando la malattia non è più resecabile oppure, più raramente, dopo l'asportazione chirurgica della recidiva (Mangoni M, 2017).

6. Paziente con malattia metastatica

Nei pazienti con malattia localmente avanzata (infiltrazione di laringe, trachea, esofago) o metastatici all'esordio la chirurgia ha un ruolo palliativo. Lo scopo è cercare di mantenere la qualità di vita del paziente, preservando la capacità di parlare e deglutire. In questi pazienti si può ipotizzare una chirurgia meno aggressiva a livello linfonodale (VI livello e livelli latero-cervicali). In questi pazienti possono essere valutati altri approcci terapeutici sia loco-regionali (RT, radiofrequenza, embolizzazioni) che sistemici. (Konstantinidis A, 2017).

6.1 Terapie loco-regionali

6.1.1 Metastasi ossee

La prevalenza di metastasi ossee nei pazienti con malattia avanzata ha un ampio range 19-40%. In genere sono lesioni multifocali, addensanti, dove rachide (92%) e pelvi (69%) sono le sedi anatomiche più interessate. Gli eventi avversi correlati alla malattia ossea sono più frequenti nei soggetti con > 10 lesioni (OR 2.4, p=0.007). Non si conosce l'impatto dell'uso dei bifosfonati rispetto alla riduzione di eventi avversi correlati alla malattia ossea. Quando non sono possibili la chirurgia o la RT, i pazienti con metastasi ossee in atto o a rischio di compressione midollare o di frattura possono essere gestiti con terapie termiche (radiofrequenza, laser o crioterapia), con vertebroplastica e con embolizzazione selettiva. In casi selezionati

con lesioni grandi (>3 cm) sono possibili combinazioni tra due di esse (radiofrequenza seguita da cementoplastica, radiofrequenza o laser seguite da embolizzazione selettiva o viceversa) (Papini E, 2011; Quan GM, 2012; Wexler JA, 2011; Hoffmann RT, 2008; Goetz MP, 2004; Callstrom MR, 2006).

6.1.2 Metastasi polmonari e mediastiniche

Le metastasi polmonari sono frequentemente multiple e di varia grandezza e spesso associate a metastasi linfonodali mediastiniche. Mutuando l'esperienza derivante da altri tipi di tumori (ad esempio, colon-retto; rene; sarcomi; ecc.), una terapia termica può essere una possibile opzione in caso di lesioni polmonari in numero limitato (≤ 3) e di dimensioni non $>$ a 3 cm. Eccezionalmente in quelle mediastiniche, anche se di piccolo volume, è possibile un approccio percutaneo. In caso di invasione delle vie aeree si può usare la terapia laser o la terapia fotodinamica in alternativa al posizionamento di uno stent (Vogl TJ, 2011; de Baere T, 2015; Rosenberg C, 2009).

6.1.3 Metastasi epatiche

Le metastasi epatiche sono presenti in circa il 45% dei soggetti con malattia avanzata. In caso di metastasi epatiche con evidenza radiologica di progressione di malattia o sintomatiche (diarrea, dolore) vi è un'indicazione ad avviare un trattamento. Se il fegato fosse l'unica sede di malattia oppure in presenza di un basso carico di malattia a livello degli altri organi, si può valutare un trattamento loco-regionale in alternativa all'impiego di un trattamento sistemico (vedi paragrafo 6.2).

Quando le lesioni secondarie epatiche sono multiple e variamente disseminate nel parenchima epatico sono suscettibili di trattamento con tecniche percutanee di chemio-embolizzazione con più sessioni di trattamento e secondo cicli ripetuti nel tempo (Fromiguet J, 2006). I migliori risultati si ottengono quando la disseminazione metastatica coinvolge meno del 30% del parenchima epatico e le singole lesioni non sono più grandi di 3 cm (Fromiguet J, 2006). E' possibile ottenere una buona risposta radiologica parziale e una stabilizzazione in circa la metà dei casi con discreto miglioramento della sintomatologia. La manovra potrà essere ripetuta in caso di progressione di malattia. Talora, con ripetute sessioni di chemio-embolizzazione non è stata osservata una risposta radiologica significativa ma solo una discreta risposta sintomatica (Lorenz K, 2005). In caso di metastasi epatiche con dimensioni superiori a 3 cm può essere utile l'uso ripetuto della iniezione percutanea di etanolo (PEI) dopo chemio-embolizzazione selettiva con buona risposta radiologica e sintomatica (Isozaki T, 1999). Quando le lesioni metastatiche sono in numero limitato (non più di 3) e con dimensioni contenute possono essere sottoposte a trattamento percutaneo mini-invasivo con agenti fisici come l'energia da radiofrequenza (≤ 3 cm) (Wertenbroek MW, 2008) o da laser (≤ 5 cm) (Papini E, 2011). In caso di lesioni solitarie grandi (≤ 7 cm) sono possibili trattamenti multimodali combinati (energia laser seguita da chemio-embolizzazione selettiva) (Papini E 2011); in caso di lesioni non più grandi di 5 cm e in numero limitato (non più di 3) il trattamento combinato con chemio-embolizzazione seguita da trattamento con energia laser può dare buoni risultati (Vogl TJ, 2008).

PICO: In presenza di un basso carico di malattia, stabile secondo criteri RECIST, un trattamento loco-regionale è sempre da preferire rispetto ad un trattamento sistemico?

Non tutti i pazienti con recidiva loco-regionale (non suscettibile di recupero chirurgico) e/o malattia metastatica meritano un trattamento sistemico. Tuttavia, non esistono studi randomizzati che confrontino un approccio loco-regionale (quando fattibile) rispetto ad un trattamento sistemico con TKI; inoltre, i lavori pubblicati sui trattamenti loco-regionali (vedi paragrafo 6.1.1) si basano su esperienze fatte in pazienti già pretrattati e con malattia avanzata, con diversi tipi di patologie neoplastiche fra cui anche i tumori della tiroide. Facendo riferimento a quanto riportato nel paragrafo 6.1.1, l'impiego dei trattamenti loco-regionali è indicato in pazienti selezionati e può essere effettuato solo in Centri con adeguata expertise e tecnologia. Gli obiettivi dei trattamenti loco-regionali sono il debulking e il miglioramento dei sintomi. I trattamenti loco-regionali hanno il vantaggio di essere i) di rapida esecuzione (completamento della procedura in una singola

seduta o più sedute), ii) rapida efficacia (riduzione del dolore; riduzione della diarrea, etc) iii) con tossicità contenute (Papini E 2011). I risultati migliori si ottengono dalla combinazione di due o più tecniche, come riportato nel caso di un paziente con MTC affetto da malattia epatica in cui la combinazione di radiofrequenza e chemioembolizzazione (TACE) ha permesso di ottenere la completa necrosi della lesione (Papini E, 2011). Purtroppo, sono molto scarsi i risultati di outcome disponibili. In una serie di 12 pazienti affetti da MTC con metastasi epatiche è stata riportata una regressione parziale in 5 pazienti (con interessamento epatico di malattia < 30%) con una durata mediana di circa 17 mesi, accompagnata dalla regressione della diarrea in 2 casi; una stabilizzazione in altri 5 casi per una durata mediana di 24 mesi e una progressione in 2 pazienti (Fromigue J, 2006). E' difficile dire quanto questi risultati possano impattare sulla storia naturale della malattia, in assenza di studi controllati.

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	I trattamenti loco-regionali possono essere presi in considerazione prima dell'avvio di un trattamento sistemico con TKI nel caso di un basso carico di malattia metastatica, non in progressione.	Positiva debole

6.2 Terapia sistemica

6.2.1 Farmaci antiangiogenici

Sappiamo dai 2 studi randomizzati (Wells SA, 2012; Elisei R, 2013) che l'impiego di un trattamento sistemico con inibitori delle tirosine chinasi (TKI) conferisce un vantaggio significativo rispetto al placebo in termini di *progression-free survival* nei pazienti con malattia metastatica.

Due nuovi farmaci, vandetanib e cabozantinib, sono stati recentemente approvati da FDA, EMA e AIFA per il carcinoma midollare avanzato e in progressione. Entrambi i farmaci appartengono alla classe dei TKIs, ed inibiscono multipli targets, fra cui VEGFR e RET (Wells SA, 2012; Elisei R, 2013). Entrambi i farmaci sono disponibili in Italia in fascia H.

Vandetanib è un inibitore di RET, EGFR e VEGFR. È stato testato nell'ambito di uno studio randomizzato di fase III in 331 pazienti affetti da carcinoma midollare sporadico e ereditario localmente avanzato e/o metastatico. La progressione radiologica di malattia non era richiesta come criterio di inclusione e pazienti già pre-trattati potevano essere inclusi nello studio. Vandetanib alla dose di 300 mg al dì ha dimostrato un incremento significativo di *progression-free survival* rispetto ai pazienti trattati con placebo: *progression-free survival* mediano calcolato 30.5 mesi nel gruppo dei pazienti trattati con vandetanib verso 19.3 mesi (mediana osservata) nel gruppo di pazienti trattati con placebo, HR 0.46 (95% CI 0.31 to 0.69 p<.001). La percentuale di risposta osservata con vandetanib è stata 45% rispetto a 13% nel gruppo placebo (OR 5.48; 95% CI 2.99 – 10.79, p<.001). L'attività del farmaco è stata confermata anche in pazienti pre-trattati.

Al momento della pubblicazione non era stato ancora dimostrato un vantaggio in termini di *overall survival* (OS) a favore di vandetanib. Questo fatto può essere giustificato da più motivazioni: i) lo studio prevedeva un cross-over, per cui i pazienti in placebo con malattia in progressione hanno assunto vandetanib successivamente; ii) i pazienti, una volta terminata la terapia con vandetanib, potrebbero aver fatto altri trattamenti; iii) non è stato ancora raggiunto il numero di eventi sufficiente per dimostrare un reale vantaggio di OS.

Oltre a RET, cabozantinib inibisce VEGFR2 e MET, distinguendosi in questo da vandetanib. Cabozantinib è stato testato nell'ambito di uno studio di fase III in 330 pazienti (randomizzazione 2:1 con placebo) affetti da MTC sporadico e ereditario, localmente avanzato e/o metastatico, in progressione entro 14 mesi dalla diagnosi. Fra i criteri di inclusione era ammessa l'esposizione a precedenti TKIs. Lo studio ha dimostrato un incremento significativo di *progression-free survival* nei pazienti trattati con cabozantinib 140 mg al dì rispetto ai pazienti trattati con placebo con un *progression-free survival* mediano (stimato) di 11.2 mesi vs 4

mesi (reale), rispettivamente (HR 0.28 95% CI, 0.19-0.40 $p < .001$). Anche nell'analisi per sottogruppi, inclusi pazienti pre-trattati con TKI o altra terapia sistemica, è stato confermato il vantaggio significativo in termini di *progression-free survival* per cabozantinib. Nel braccio dei pazienti trattati con cabozantinib si è osservato un tasso di risposta oggettiva del 28% rispetto allo 0% nel braccio placebo ($p < .001$). Tuttavia, nonostante il vantaggio in *progression-free survival* e nonostante non fosse ammesso il cross-over alla progressione, all'analisi ad interim (96 su 217 eventi attesi) non si è osservata una sopravvivenza significativamente diversa nei due gruppi (HR 0.98 95% CI 0.63-1.52).

Le tossicità descritte in entrambi gli studi sono state frequenti e verranno descritte nei paragrafi successivi.

Solo i pazienti sintomatici e con malattia in progressione secondo criteri RECIST dovrebbero essere considerati per un trattamento sistemico. I trattamenti loco-regionali possono essere utilizzati in prima istanza in caso di malattie avanzate senza evidenza di rapida progressione; inoltre, possono essere impiegati anche in integrazione ai TKIs. La complessità di questi pazienti rende necessaria una discussione multidisciplinare fra i vari professionisti che prendono in carico il paziente (oncologo medico, endocrinologo, chirurgo, radiologo interventista, radioterapista, terapeuta del dolore, ecc) per ottimizzare il percorso di cura.

E' discutibile l'impiego di un trattamento sistemico in pazienti in progressione ma con un basso carico di malattia: in questi casi potrebbe essere valutata in prima istanza la fattibilità di un trattamento loco-regionale. Qualora ciò non fosse possibile per sede (ad esempio, in caso di micronoduli polmonari bilaterali), è necessaria una valutazione attenta dei rischi/benefici prima dall'avvio di un trattamento con TKI.

Il tempo di raddoppiamento della CT è un marcatore di aggressività della patologia, ma non deve essere considerato singolarmente come strumento decisionale in merito all'avvio di un trattamento sistemico.

Sia per vandetanib che per cabozantinib è evidente una correlazione fra attività del farmaco e risposta biochimica, tuttavia CT e CEA non possono essere utilizzati da soli come marcatori di risposta (Wells SA, 2012; Elisei R, 2013).

Anche se in scheda tecnica è riportato che nei pazienti con mutazione somatica di *RET* sconosciuta o negativa, il beneficio derivante da vandetanib potrebbe essere minore, bisogna sottolineare che nel 43% dei pazienti dello studio registrativo con MTC sporadico non è stato possibile analizzare *RET* per scarsità di materiale o per materiale di cattiva qualità. Inoltre, il forest plot dell'analisi di correlazione fra *progression free survival* e stato di *RET*, riportato nello studio registrativo, dimostra un vantaggio di *progression free survival* nell'impiego di vandetanib a prescindere dallo stato di *RET* (Wells SA, 2012). Un'analisi condotta su 330 pazienti trattati con cabozantinib ha evidenziato che il farmaco aumenta significativamente la *progression free survival* rispetto al placebo nel gruppo di pazienti con mutazione di *RET* (HR, 0.23; 95% CI, 0.14-0.38; $P < .0001$), con mutazione di *RET* sconosciuta (HR, 0.30; 95% CI, 0.16-0.57; $P = .0001$) o con mutazione di *RAS* (HR, 0.15; 95% CI, 0.02-1.10; $P = .0317$). Il gruppo di pazienti con la mutazione *RET918* ha dimostrato il vantaggio maggiore (HR, 0.15; 95% CI, 0.08-0.28; $P < .0001$) (Sherman SI, 2016).

In Italia, la ricerca delle mutazioni somatiche di *RET* e altri geni come *RAS* non fa parte della pratica clinica standard.

E' in corso uno studio randomizzato per valutare l'efficacia di una seconda linea di TKI con nintedanib (NCT01788982).

Sono numerose le molecole ad attività anti-angiogenica testate in studi di fase II (sorafenib, sunitinib, lenvatinib, axitinib, motesanib, thalidomide, ecc) nel carcinoma midollare localmente avanzato e/o metastatico per cui è stata riportata una modesta attività terapeutica (Maxwell JE, 2014). Nessuno di questi farmaci ha un'indicazione registrata per il carcinoma midollare pertanto il loro impiego non è raccomandato al di fuori di trials clinici oppure in presenza di altre opzioni terapeutiche.

La chemioterapia è un trattamento di seconda scelta rispetto ai TKIs nei pazienti con carcinoma midollare localmente avanzato e/o metastatico. La chemioterapia potrebbe essere riservata a pazienti con malattia in rapida progressione, resistenti ai TKIs, per cui non esistono valide alternative di trattamento. I farmaci chemioterapici, a differenza dei TKIs, non sono mai stati testati nell'ambito di studi randomizzati, pertanto i dati di attività che abbiamo derivano da piccoli numeri di pazienti trattati in trials non controllati o da revisioni retrospettive.

I dati di efficacia (PFS e OS) non sono conosciuti. Adriamicina (farmaco approvato per i carcinomi tiroidei), da sola o in combinazione con cisplatino; dacarbazina (farmaco approvato per i carcinomi midollari tiroidei) da sola o in combinazione con 5FU sono i farmaci più usati (Maxwell JE, 2014).

L'impiego di analoghi della somatostatina trova il suo razionale nell'inibire funzioni secrete o proliferative attraverso il legame con il recettore della somatostatina, espresso nelle cellule di derivazione neuroectodermica. Octreotide è l'analogo più usato nella pratica clinica. Il suo uso è raccomandato come coadiuvante nel controllo dei sintomi (ad esempio, la diarrea) ma non ha nessuna valenza terapeutica (Maxwell JE, 2014).

6.2.2 Effetti collaterali dei farmaci antiangiogenici

Gli effetti collaterali sono un punto critico a sfavore dell'impiego dei TKIs e, peraltro, non vi sono dati di qualità di vita nei pazienti trattati con vandetanib e con cabozantinib.

Gli eventi avversi sono molto frequenti e in genere si manifestano nelle fasi iniziali di cura (primi 3-6 mesi di trattamento) con un alto rischio di comparsa di sintomi legati agli effetti collaterali in pazienti asintomatici o paucisintomatici. Pertanto l'inizio della cura con questi farmaci dovrebbe essere attentamente ponderato. Per migliorare la compliance alla terapia, evitando frequenti interruzioni di trattamento e riduzioni di dose, è importante che i pazienti vengano informati dei potenziali effetti collaterali e delle misure preventive (se esistono) o terapeutiche da avviare alla comparsa dei primi sintomi, onde evitare il peggioramento degli stessi. È in corso uno studio randomizzato di non inferiorità che confronta 60 mg verso 140 mg di cabozantinib. Gli obiettivi principali sono mantenere il tasso di risposta e il progression free survival riportati nello studio registrativo ma con minori effetti collaterali (NCT01896479).

Vandetanib e cabozantinib hanno in generale uno spettro di tossicità differente. In **Tabella 1** sono riportate le tossicità più frequenti. Molti degli effetti collaterali riportati sono comuni fra i due, anche se con intensità differenti. Per la gestione delle tossicità più comuni (ad esempio, ipertensione, diarrea, sindrome mano-piede, mucosite, skin rash, ecc) si fa riferimento alle linee guida già esistenti (Ipertensione, Zamorano 2017; mucosite e diarrea, Lalla VR, 2014 di cui esiste anche la versione in italiano http://www.mascc.org/assets/Guidelines-Tools/guidelines%20summary%207nov2014_italian.pdf; rash cutaneo, Lacouture ME, 2011).

Per la sindrome mano-piede non ci sono ancora delle linee guida ma delle raccomandazioni generali di comportamento da fornire ai pazienti (<http://www.cancer.net/navigating-cancer-care/side-effects/hand-foot-syndrome-or-palmar-plantar-erythrodysesthesia>). Recentemente le raccomandazioni sono state implementate. Ad esempio viene suggerito di eliminare le callosità o zone ipercheratosiche da mani e piedi prima di avviare la terapia; evitare tutti quegli indumenti che possono creare punti di frizione o sfregamenti; utilizzare creme idratanti; utilizzare creme cheratolitiche a base di urea 5-10% in presenza di lesioni (McLellan B, 2015).

Tuttavia, bisogna sottolineare che non esistono delle evidence-based guidelines che coprano tutte le tossicità riportate con questi nuovi farmaci e che l'impiego di questi farmaci al di fuori dei protocolli clinici, pone il clinico di fronte a rilevanti strategie di gestione delle tossicità che potrebbero anche ricadere sulla compliance di assunzione del farmaco e quindi sull'efficacia dello stesso.

Tabella 1.

vandetanib		cabozantinib	
Tutti i gradi %	grado ≥ 3 %	Tutti i gradi %	grado ≥ 3 %
Diarrea 56%	Diarrea 11%	Diarrea 63.1%	Diarrea 15.9%
Rash cutaneo 45%	Iperensione 9%	Sindrome mano-piede 50%	Sindrome mano-piede 12.6%
Nausea 33%	Allungamento QTc 8%	Calo ponderale 47.7%	Astenia 9.3%
Iperensione 32%	Astenia 6%	Anoressia 45.8%	Iperensione 8.4%
Astenia 24%	Anoressia 4%	Nausea 43%	Calo ponderale 4.7%
Cefalea 26%	Rash cutaneo 4%	Astenia 40.7%	Anoressia 4.7%
Anoressia 21%	Dispnea 1%	Disgeusia 34.1%	Disfagia 4.2%

Nello studio registrativo di vandetanib, 12% dei pazienti hanno interrotto il farmaco per tossicità e in 5 pazienti, il decesso è stato correlato all'uso di vandetanib (Wells SA 2012). L'allungamento del QTc è stato un evento serio e inatteso, registrato nel 35% della popolazione in trattamento con vandetanib (Wells SA 2012). Per la gestione del QTc, è fortemente raccomandato un controllo ECG prima di avviare vandetanib e un monitoraggio almeno ogni 15 gg nei primi due mesi di trattamento, nonché un monitoraggio periodico degli elettroliti plasmatici (Grande E 2013). Vandetanib non è raccomandato in pazienti con QTc basale ≥ 450 ms (US) e ≥ 480 ms (Europa), in quanto tale valore aumenta il rischio di aritmie ventricolari. Se durante la terapia con vandetanib, il QTc raggiunge un intervallo di 500 ms, il farmaco deve essere sospeso fino a 450 ms e poi ripreso a dosaggio ridotto. Esistono altri farmaci che possono fare aumentare l'intervallo QTc e in combinazione con vandetanib potrebbero determinare un allungamento patologico dell'intervallo, per cui si raccomanda di valutare attentamente le potenziali interazioni con vandetanib prima di iniziare nuovi farmaci (<https://www.crediblemeds.org/index.php>). L'alterazione della funzionalità tiroidea è un effetto collaterale molto frequente durante vandetanib e i TKIs in generale e può contribuire anche all'allungamento dell'intervallo QTc. Quarantanove per cento dei pazienti in trattamento hanno dovuto adeguare la dose di L-tiroxina per l'incremento dei valori di TSH (Grande E, 2013). La tossicità oculare è stata un'altra tossicità inattesa, anche se molto rara. È stato riportato un caso di cornea verticillata in un paziente in terapia con vandetanib per un 'astrocitoma anaplastico (Yeh S, 2009). Tale effetto collaterale è legato all'attività anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) del vandetanib sulle cellule epiteliali della cornea. È utile un monitoraggio periodico oculistico (3-6 mesi) e la sospensione del farmaco in caso di offuscamento della vista. Per la prescrizione di vandetanib e tutti i potenziali rischi associati si può fare riferimento al documento FDA http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/022405s000lbl.pdf

Nello studio con cabozantinib, 79% dei pazienti ha ridotto la dose di farmaco; 65% dei pazienti ha interrotto il farmaco e il 16% ha sospeso il trattamento per effetti collaterali. Nel 7.9% dei pazienti trattati con cabozantinib l'evento avverso ha portato al decesso del paziente (Elisei R, 2013). Se con cabozantinib non è stato evidenziato un incremento del QTc, sono stati invece riportati eventi come emorragia, formazione di fistole e perforazioni gastro-intestinali, non descritti con vandetanib. La cavitazione di una lesione in risposta al trattamento e la conseguente formazione di fistole può essere favorita durante la terapia con farmaci anti-angiogenici in caso di lesioni già trattate con chirurgia e radioterapia a fasci esterni (Lamartina L, 2016; Blevins DP, 2014); altre condizioni come la presenza di diverticoli in organi cavi, potrebbero aumentare il rischio di sviluppare fistole o perforazioni. L'emorragia è considerato un evento specifico di questa classe di farmaci, paradossalmente si può verificare in caso di regressione di lesioni neoplastiche inglobanti vasi. Questi aspetti clinici (malattia in sede di pregresso campo chirurgico e/o di RT; rapporto della lesione con le strutture vascolari; presenza di diverticoli) devono essere valutati attentamente prima di avviare un trattamento con TKIs. Per la prescrizione di cabozantinib e tutti i potenziali rischi associati si può fare riferimento al documento FDA http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203756lbl.pdf

Se un membro di una coppia è in terapia con farmaci anti-angiogenici, è raccomandato non avere figli durante la terapia e almeno nei 6 mesi successivi per un potenziale rischio di teratogenesi. In considerazione delle potenziali prolungate esposizioni ai TKI, nei pazienti più giovani si raccomanda di attuare tutte le misure necessarie di counseling per la preservazione della fertilità (vedi Linee Guida AIOM per la Preservazione della fertilità nel paziente oncologico; www.aiom.it).

7. Follow up

Punto cardine del follow up dei pazienti con MTC è il dosaggio della CT. Nei pazienti in cui la massa tumorale sia stata completamente asportata, i valori di CT basali dovrebbero risultare <10 pg/ml (vedi paragrafo 4.1). Valori post-chirurgici ≥ 10 pg/ml in condizioni basali sono suggestivi di presenza di malattia residua.

La negativizzazione post operatoria dei valori di CT è correlata con un outcome favorevole. Dopo l'intervento chirurgico, nel caso in cui l'intervento stesso sia stato considerato radicale e senza evidenza di malattia residua e/o metastatica, il primo controllo di follow up andrebbe eseguito dopo 3-6 mesi (Wells SA, 2015).

In presenza di valori normali (<10 pg/ml) di CT ed ecografia del collo negativa per metastasi linfonodali o persistenza di malattia locale, dopo il primo controllo post chirurgico, il paziente è considerato in remissione clinica e biochimica di malattia. I pazienti dovranno essere valutati ogni 6 mesi per il primo anno e poi, circa 1 volta l'anno con monitoraggio basale della CT sierica, CEA ed ecografia del collo.

L'andamento dei biomarcatori sierologici (CT e CEA) nel tempo è di fondamentale importanza per la valutazione della progressione e dell'outcome dei pazienti con MTC. Il tempo di raddoppiamento della CT (doubling time) e del CEA, è un fattore predittivo indipendente di sopravvivenza (Barbet J, 2005) (<http://www.thyroid.org/thyroidphysicians-professionals/calculators/thyroid-cancer-carcinoma>).

Le indagini strumentali da eseguire nel follow up devono essere guidate anche dai livelli di CT. In caso di valori di CT inferiori a 150 pg/ml la malattia è limitata ai linfonodi del collo nella maggior parte dei casi (Pellegriti G, 2003). In caso di dubbia recidiva di malattia al collo, l'ecografia resta l'indagine principale; il sospetto di metastasi linfonodali del collo deve sempre essere confermato tramite l'esame citologico con dosaggio della CT su liquido di lavaggio. In relazione al sospetto clinico e alla programmazione terapeutica, l'ecografia del collo deve essere eventualmente integrata con esami diagnostici di II livello (vedi paragrafo 2.2). (Giraudet AL, 2007).

8. Figure

Figura 1. Diagnosi

- Dosaggio calcitonina sierica
- FNA sottoguidera ecografica +/- dosaggio calcitonina su liquido di wash-out

Figura 2. Stadiazione

- Test genetico per la ricerca di mutazioni germinali del gene RET
- Dosaggio ematico Calcitonina e CEA
- Ecografia del collo
- Nel sospetto di malattia avanzata, completare stadiazione con esami diagnostici di II livello:
 - Tac total body cmc;
oppure
 - Tac torace e mediastino cmc;
 - RMN fegato cmc;
 - Scan osseo e/o RMN whole body
(18 FDG PET e F-DOPA PET non raccomandati)

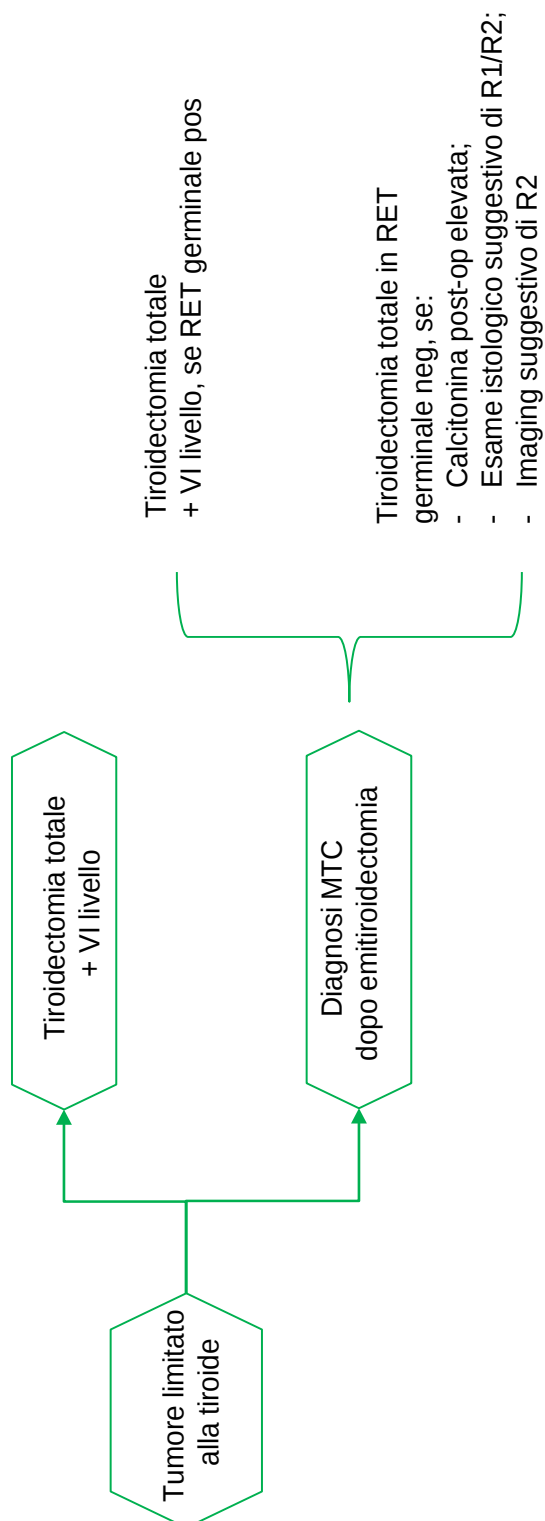
Figura 3. Tumore localizzato alla tiroide senza linfonodi

Figura 4. Tumore tiroideo con linfonodi patologici

Tiroidectomia totale + VI livello
+ dissezione selettiva collo (livelli II-V)§

§ RT post-op: da valutare in caso di chirurgia R1/R2; estensione extratiroidea di T; esteso coinvolgimento LN di malattia

Figura 5. Tumore localmente avanzato e/o M1 alla diagnosi

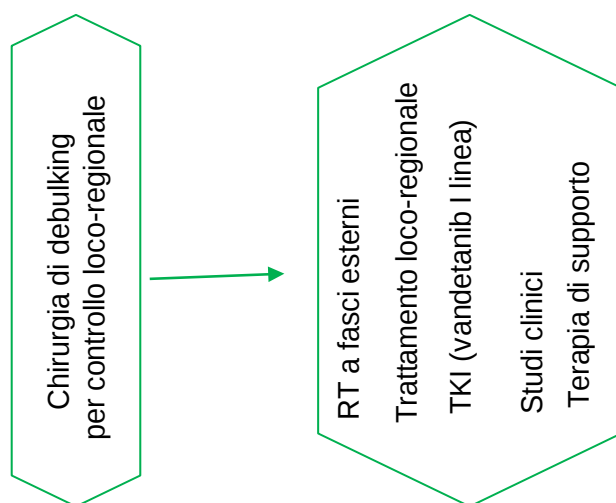


Figura 6. Follow up

- Dosaggio calcitonina e CEA 3 mesi dopo la chirurgia:
 - Non dosabile o nei limiti di range, controllo ogni 6 mesi con ecografia del collo dopo il primo anno e poi su base annuale;
 - Se calcitonina < 150: esame clinico + eco collo , se negativi, controllo ogni 6 mesi;
 - Se calcitonina > 150: esame clinico + esami diagnostici di II livello
 - Se calcitonina doubling time < 6 mesi, valutare esami diagnostici di II livello
- Monitoraggio TSH e livelli di calcio (4-6 settimane post-chirurgia), da mantenere nei range

9. Bibliografia

1. Ambrosini V, Morigi JJ, Nanni C et al. Current status of PET imaging of neuroendocrine tumours ([¹⁸F]FDOPA, [⁶⁸Ga]tracers, [¹¹C]/[¹⁸F]-HTP). *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;59(1):58-69
2. Andrioli M, Trimboli P, Amendola S et al. Elastographic presentation of medullary thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2014 Feb;45(1):153-5
3. Azrif M, Slvein Nj, Sykes AJ et al Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer; implication for target volume delineation. *Radiother Oncol* 2008;89: 105-113
4. Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF, Group GTES Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90:6077-6084
5. Bockhorn M, Frilling A, Rewerk S, Liedke M, Dirsch O, Schmid KW, Broelsch CE 2004. Lack of elevated serum carcinoembryonic antigen and calcitonin in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 14:468-470.
6. Blevins DP, Dadu R, Hu M, et al. Aerodigestive fistula formation as a rare side effect of antiangiogenic tyrosine kinase inhibitor therapy for thyroid cancer. *Thyroid*. 2014;24:918-22.
7. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(12):5658-71. Review.
8. Callstrom MR, Atwell TD, Charboneau JW, et al. Painful metastases involving bone: percutaneous image-guided cryoablation--prospective trial interim analysis. *Radiology* 2006; 241:572-580
9. Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, et al. Image-guided ablation of painful metastatic bone tumors: a new and effective approach to a difficult problem. *Skeletal Radiol* 2006; 35:1-15
10. Colombo C, Verga U, Mian C et al. Comparison of calcium and pentagastrin tests for the diagnosis and follow-up of medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:905-13
11. Costante G, Durante C, Francis Z, Schlumberger M, Filetti S. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Thyroid Endocrinol Metab*, 2009 5:35-44.
12. Costante G, Meringolo D, Durante C et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(2):450-5
13. de Baere T, Auperin A, Deschamps F, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol* 2015; 26:987-991
14. Dora JM, Canalli MH, Capp C, et al. Normal perioperative serum calcitonin levels in patients with advanced medullary thyroid. *Thyroid* 2008; 18 (8): 895-9
15. Elisei R, Alevizaki M, Conte-Devolx B, et al. *Eur Thyroid J*. 2013 Jan;1(4):216-31.
16. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(1):163-8.
17. Elisei R, Cosci B, Romei C, et al. Prognostic significance of somatic RET oncogene mutations in sporadic medullary thyroid cancer: a 10-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 ;93(3):682-7.
18. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31(29):3639-46
19. Elisei R, Lorusso L, Piaggi P, et al. An elevated serum levels of Carbohydrate Antigen 19.9 (Ca 19.9) is a prognostic factor of death in patients with advanced medullary thyroid cancer .*Eur J Endocrinol*. 2015 Jun
20. Essig GF Jr, Porter K, Schneider D, et al. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. *Endocr Pract*. 2013 ;19(6):920-7
21. Essig GF Jr, Porter K, Schneider D, et al. Multifocality in sporadic medullary thyroid carcinoma: an international multicenter study. *Thyroid*. 2016; 26(11):1563-1572

22. Fialkowski E, DeBenedetti M, Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2008; 32(5):754-65
23. Fromigue J, De Baere T, Baudin E, Dromain C, Leboulleux S, Schlumberger M. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2496-2499
24. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick S, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for The Diagnosis and Management of Thyroid Nodules--2016 Update. *Endocr Pract.* 2016;22:622-39.
25. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:4185-90.
26. Giugliano G, DE Fiori E, Proh M et al. Ultrasound dye-assisted surgery (USDAS): a promising diagnostic and therapeutic tool for the treatment of cancer recurrences in the neck. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2011;31(4):222-7
27. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22:300-30
28. Grande E, Kreissl MC, Filetti S et al. Vandetanib in advanced medullary thyroid cancer: review of adverse event management strategies. *Adv Ther.* 2013;30(11):945-66
29. Hahm JR, Lee MS, Min YK, et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid*, 2001; 11:73–80
30. Heilmann AM, Subbiah V, Wang K, et al.. Comprehensive Genomic Profiling of Clinically Advanced Medullary Thyroid Carcinoma. *Oncology* 2016;90(6):339-46
31. Hoffmann RT, Jakobs TF, Trumm C, et al. Radiofrequency ablation in combination with osteoplasty in the treatment of painful metastatic bone disease. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:419-425
32. Isozaki T, Kiba T, Numata K, Saito S, Shimamura T, Kitamura T, Morita K, Tanaka K, Sekihara H. Medullary thyroid carcinoma with multiple hepatic metastases: treatment with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. *Intern Med* 1999; 38:17-21
33. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer.* 2000 Mar 1;88(5):1139-48.
34. Kim TH, Chung KW, Lee YJ et al: the effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in patients with locoregionally advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer *Radiother Oncol* 2010;5:69
35. Konstantinidis A, Stang M, Roman SA, Sosa JA. Surgical management of medullary thyroid carcinoma. *Updates Surg.* 2017; 69(2):151-160
36. Kosma Woliński, Magdalena Rewaj-Łosyk, Marek Ruchała. *Endokrynologia Polska*; Volume 65; Numer/Number 4/2014: 314-318
37. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. *Support Care Cancer.* 2011;19(8):1079-95.
38. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer.* 2014;120(10):1453-61
39. Lamartina L, Ippolito S, Danis M, et al. Antiangiogenic Tyrosine Kinase Inhibitors: Occurrence and Risk Factors of Hemoptysis in Refractory Thyroid Cancer . *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101:2733-41.
40. Lorenz K, Brauckhoff M, Behrmann C, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff K, Gimm O, Dralle H. Selective arterial chemoembolization for hepatic metastases from medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 2005; 138:986-993; discussion 999
41. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95:2655-63.
42. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg.* 2008 ;95(5):586-91
43. Machens A, Dralle H. Benefit-risk balance of reoperation for persistent medullary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2013;257(4):751-7

44. Machtay M, Moughan J, Trotti A et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(21):3582-9.
45. Mangoni M, Gobitti C, Autorino R et al. External beam radiotherapy in thyroid carcinoma: clinical review and recommendations of the AIRO "Radioterapia Metabolica" Group. *Tumori*. 2017;103(2):114-123
46. Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, Howe JR. Medical management of metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer*. 2014;120(21):3287-301
47. McLellan B, Ciardiello F, Lacouture ME et al. Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management.
48. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroidcarcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des
49. tumeurs à calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998 ;48(3):265-73
50. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:338–341.
51. Pellegriti G, Leboulleux S, Baudin E, et al. Long-term outcome of medullary thyroid carcinoma in patients with normal postoperative medical imaging. *Br J Cancer*. 2003;88:1537-42.
52. Pacini F, Fugazzola L, Bevilacqua G, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2A and cutaneous lichen amyloidosis: description of a new family. *J Endocrinol Invest*. 1993 ;16(4):295-6.
53. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154(6):787-803
54. Pacini F1, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Aug;22(6):475-85.
55. Papini E, Bianchini A, Guglielmi R, et al.. Image-guided mini-invasive ablation of thyroid tumors and distant metastases. In: Carpi A, Mechanick JJ, eds. *Thyroid Cancer: From emergent biotechnologies to clinical practice guidelines*. New York: CRC Press; 2011:213-230
56. Preissner CM, Dodge LA, O'Kane DJ, et al. 2005 Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. *Clin Chem* 2005; 51:208-210
57. Quan GM, Pointillart V, Palussiere J, Bonichon F. Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid* 2012; 22:125-130
58. Romei C, Ugolini C, Cosci B, et al. Low prevalence of the somatic M918T RET mutation in micro-medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2012 ;22(5):476-81.
59. Rosenberg C, Puls R, Hegenscheid K, Kuehn J, Bollman T, Westerholt A, Weigel C, Hosten N. Laser ablation of metastatic lesions of the lung: long-term outcome. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192:785-79
60. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK et al Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer; outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 74:1083-1091
61. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, Schlumberger M. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:2070-5.
62. Seiwert TY, Haraf DJ, Cohen EE et al. Phase I study of bevacizumab added to fluorouracil- and hydroxyurea-based concomitant chemoradiotherapy for poor-prognosis head and neck cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1732-41
63. Sherman SI, Clary DO, Elisei R et al. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 2016; 122(24):3856-3864
64. Sippel R.S., Elaraj D.M., Ponder L., et al. Localization of recurrent thyroid cancer using intraoperative ultrasound-guided dye injection. *World J. Surgery*. 2009; 33: 434-9
65. Smith VV, Eng C, Milla PJ Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. *Gut*. 1999 ;45(1):143-6.
66. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:795-801

67. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014 ;80(1):135-40.
68. Vogl TJ, Naguib NN, Gruber-Rouh T, et al.. Microwave ablation therapy: clinical utility in treatment of pulmonary metastases. *Radiology* 2011; 261:643-651
69. Vogl TJ, Naguib NN, Zangos S, Eichler K, Hedayati A, AN-E N-E. Liver Metastases of Neuroendocrine Carcinomas: Interventional Treatment Via Transarterial Embolization, Chemoembolization and Thermal Ablation. *Eur J Radiol* 2008;
70. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2017;19(1):9-42
71. Weber T, Schilling T, Frank-Raue K, et al. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. *Surgery*, 2001; 130:1044-1049
72. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134-41
73. Wells SA, Asa SL, Dralle H et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610
74. Wertenbroek MW, Links TP, Prins TR, Plukker JT, van der Jagt EJ, de Jong KP. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid* 2008; 18:1105-1110
75. Wexler JA. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:2296-2307
76. Yeh S, Fine HA, Smith JA. Corneal verticillata after dual anti-epidermal growth factor receptor and anti-vascular endothelial growth factor receptor 2 therapy (vandetanib) for anaplastic astrocytoma. *Cornea*. 2009;28(6):699–702

Carcinoma Anaplastico

1. Epidemiologia

Il carcinoma anaplastico o carcinoma indifferenziato della tiroide è una malattia molto rara e rappresenta una delle patologie neoplastiche più aggressive. In generale, il carcinoma anaplastico rappresenta l'1-2 % delle neoplasie maligne della tiroide; in Europa l'incidenza stimata negli anni 1995-2002 è stata di 0.17/100.000 soggetti/anno (www.rarecarenet.eu). È più frequente in età avanzata, infatti solo il 25% dei pazienti ha meno di 60 anni ed ha una maggiore prevalenza nel sesso femminile. Un'incidenza maggiore è stata descritta nelle aree di gozzo endemico. Il carcinoma anaplastico può insorgere *de novo* oppure rappresentare l'evoluzione di un carcinoma differenziato misconosciuto (20-25% dei casi). Alla diagnosi circa l'80% dei pazienti ha una malattia localmente avanzata e quasi la metà ha già metastasi a distanza (polmone, osso, encefalo). La sopravvivenza mediana dalla diagnosi è di 5 mesi e meno del 20% dei pazienti sopravvive un 1 anno (Smallridge RC, 2010).

2. Diagnosi

La diagnosi è clinica e cito-istologica. La presenza di masse a livello tiroideo a rapido accrescimento con la tendenza a coinvolgere le strutture circostanti (nervo ricorrente; laringe; trachea; ecc) è già clinicamente suggestiva di un carcinoma anaplastico. Tuttavia, l'accertamento diagnostico è fondamentale per la diagnosi, in particolare, per escludere forme neoplastiche meno aggressive e più curabili e per poter avere materiale utile per le analisi molecolari nelle forme più avanzate in cui la chirurgia non è fattibile.

Come per la gestione degli altri noduli tiroidei, l'ago aspirato (FNA) sotto guida ecografica è l'esame più frequentemente utilizzato per fini diagnostici; tuttavia, la quantità di materiale può essere scarsa o inadeguata per la diagnosi (tessuto prevalentemente necrotico o infiammatorio). In questi casi con elevato sospetto di malignità, più che la ripetizione dell'FNA, è raccomandata una core biopsy (NA Dg, 2012). Nei casi di malattia avanzata, in cui è verosimile l'esclusione dell'opzione chirurgica, è raccomandata come primo approccio diagnostico l'esecuzione di una core-biopsy o, in casi selezionati, una open biopsy.

Il carcinoma anaplastico è costituito da tre componenti cellulari: i) fusate, ii) giganti e iii) squamose. Dalla commistione di queste tre componenti abbiamo due categorie istologiche principali: il carcinoma anaplastico variante sarcomatoide e il carcinoma anaplastico variante epiteliale-squamoide. Da un punto di vista istologico, la variante sarcomatoide entra in diagnosi differenziale con altre patologie maligne come il sarcoma primitivo (pubblicati solo case reports su fibrosarcoma, condrosarcoma, leiomiomasarcoma, ecc) o il sarcoma metastatico dei tessuti molli, il tumore epiteliale a cellule fusate con elementi thymus-like (SETTLE), la variante a cellule fusate del carcinoma papillare della tiroide e la variante a cellule fusate del carcinoma midollare. È importante anche la diagnosi differenziale con patologie benigne come il tumore fibroso solitario, la tiroidite di Riedel e i noduli a cellule fusate della tiroide in esiti di pregresso FNA.

La variante epiteliale-squamoide del carcinoma anaplastico deve essere distinta da un carcinoma spinocellulare primitivo della tiroide; da una localizzazione secondaria da carcinoma spinocellulare della testa e collo (tipicamente, carcinomi della laringe con sviluppo extralaringeo) o da un carcinoma spinocellulare del polmone; dal carcinoma papillare della tiroide variante a sclerosi diffusa; dal carcinoma mucoepidermoide primitivo e dalla sua variante sclerosante con eosinofilia e dal carcinoma con elementi thymus-like (CASTLE). Altre varianti istologiche descritte sono, ad esempio, la variante osteoclastica caratterizzata dalla presenza di cellule giganti osteoclasti-like, che per la marcata espressione del CD68 sono ritenute istiociti; la variante carcino-sarcomatosa, caratterizzata da tessuto neoplastico di derivazione ossea o cartilaginea. Più recente è la descrizione della forma paucicellulata, di difficile diagnosi con l'FNA per il rischio di essere confusa con la tiroidite di Riedel e con il carcinoma linfopitelioma-like. Quest'ultimo da un punto di vista istologico ricorda il carcinoma indifferenziato del rinofaringe ma non è correlato all'infezione da Epstein Barr Virus (WHO 2004).

Oltre all'aspetto morfologico, la diagnosi si basa su un ampio pannello di colorazioni immunoistochimiche. Il carcinoma anaplastico deriva da cellule epiteliali e come tale può mantenere le loro caratteristiche immunofenotipiche come l'espressione delle citocheratine (AE1/AE3; citocheratine ad alto peso molecolare) presenti nel 40-100% dei casi; PAX8 presente fino al 79% dei casi (in particolare nelle varianti con aspetti squamosi); p53 generalmente positivo; antigene carcino-embrionale (CEA) espresso fino al 13% dei casi (variante epiteliale-squamoide); TTF1 raramente espresso; calcitonina negativa; la tireoglobulina è in genere assente, ci può essere una falsa positività legata alla presenza di cellule follicolari tiroidee normali nella massa neoplastica (Ragazzi M, 2014). La diagnostica molecolare non trova al momento indicazioni per la diagnosi di carcinoma anaplastico.

Non vi è correlazione fra prognosi e variante istologica, eccetto che per la variante paucicellulata in quanto più frequente nei giovani e caratterizzata da un andamento meno aggressivo (Smallridge RC, 2012). La prognosi è influenzata dalla quantità della componente tumorale anaplastica rispetto alla malattia neoplastica differenziata, che può coesistere nel 20-90% dei casi. Questa valutazione tuttavia può essere fatta solo sul pezzo operatorio e non sulla singola biopsia.

3. Stadiazione

TNM (AJCC VIII edizione*)

T-Tumore Primitivo

Tx Tumore non valutabile

T0 Nessuna evidenza di tumore

T1 Tumore di ≤ 2 cm limitato alla tiroide

T1a Tumore di ≤ 1 cm, limitato alla tiroide

T1b Tumore > 1 cm ma ≤ 2 cm, limitato alla tiroide

T2 Tumore ≥ 2 cm ma ≤ 4 cm, limitato alla tiroide

T3 Tumore > 4 cm limitato alla tiroide o con macroscopica estensione extratiroidea con invasione solo dei muscoli anteriori del collo

T3a Tumore > 4 cm limitato alla tiroide

T3b Estensione extratiroidea macroscopica con invasione solo dei muscoli anteriori del collo (sterno ioideo, sterno tiroideo, tiro ioideo o muscoli omoioidei) da parte di un tumore di qualsiasi dimensione

T4 include invasione macroscopica extratiroidea

T4a estensione extratiroidea macroscopica con diffusione alla fascia prevertebrale o con coinvolgimento dell'arteria carotide o dei vasi mediastinici da parte di un tumore di qualsiasi dimensione

Tutte le categorie possono essere suddivise in: **(s)** tumore solitario e **(m)** tumore multifocale (il tumore di maggiori dimensioni condiziona la classificazione)

N- Linfonodi (LN) regionali

NX LN regionali non valutabili

N0 No metastasi ai LN regionali

N0a Uno o più LN benigni confermati citologicamente o istologicamente

N0b Nessuna evidenza radiologica o clinica di metastasi LN locoregionali

N1 Metastasi ai LN regionali

N1a metastasi ai LN del VI o VII livello (pretracheali, paratracheali, o pre-laringei/LN Delfici o mediastino superiore). Possono essere unilaterali o bilaterali

N1b metastasi ai LN del collo omolaterale, bilaterale o controlaterale (Livelli I, II, III, IV o V) o LN retrofaringei

M-metastasi a distanza

M0 Assenza di metastasi a distanza

M1 Presenza di metastasi a distanza

Raggruppamento in stadi

Stadio IVa	T1-T3a	N0,NX	M0
Stadio IVb	T1-T3a	N1	M0
	T3b-T4	qualsiasi N	M0

Stadio IVc	qualsiasi T	qualsiasi N	M1
------------	-------------	-------------	----

3.1 Work-up clinico e radiologico

A differenza degli altri tumori della tiroide, che nella fase iniziale vengono gestiti dall'endocrinologo e dal chirurgo, per il carcinoma anaplastico è necessaria fin dall'inizio una gestione multidisciplinare in cui sono coinvolte più figure professionali oltre a quelle sopracitate come l'oncologo medico, il radioterapista, il terapeuta del dolore, lo psicologo.

È importante una stadiazione adeguata della malattia in tempi brevi in modo da pianificare al più presto il programma di cura. Nel work-up radiologico, l'ecografia del collo può essere utile perché fornisce notizie immediate sul coinvolgimento della tiroide e dei linfonodi del collo anche se nella maggior parte dei casi ci troviamo di fronte a malattie avanzate per cui una Tac multistrato del collo e del torace è l'esame mandatorio per valutare l'estensione loco-regionale di malattia e dunque, l'operabilità. L'impiego del mezzo di contrasto (mdc) iodato aumenta l'accuratezza diagnostica e non influisce sulle terapie successive. La RMN collo e mediastino con mdc può essere usata come esame di I livello in caso di allergia al mdc iodato oppure come esame di II livello per una migliore definizione del coinvolgimento dei tessuti molli e di altre strutture come esofago e trachea. La RMN rispetto alla Tac richiede tempi più lunghi di esecuzione e nei pazienti con masse comprimete le vie aereo-digestive potrebbe essere difficoltoso mantenere l'immobilità, generando quindi immagini di bassa qualità. La Tac total body o in alternativa, la PET con 18-FDG sono utili per escludere metastasi a distanza; la fusione con le immagini Tac aumenta l'accuratezza diagnostica della 18-FDG PET (Bogsrud TV, 2008; Nguyen BD, 2007).

Da un punto di vista clinico, oltre all'esame obiettivo, è necessario effettuare una visita ORL con laringoscopia a fibre ottiche per valutare lo spazio respiratorio e eventuali sue riduzioni legate alla paralisi delle corde vocali per il coinvolgimento nella massa neoplastica del/i nervo/i ricorrente/i o per accrescimento endocavitario della lesione stessa.

Nel dubbio diagnostico di infiltrazione delle vie aereo/digestive (trachea e esofago), si raccomanda, se fattibile, l'esecuzione di una panendoscopia che potrebbe avere sia una valenza diagnostica (accertamento biotipico) che terapeutica. In quest'ultimo caso, la disostruzione attraverso laser di neoformazioni vegetanti o il posizionamento di endoprotesi, ha anche uno scopo sintomatico/palliativo (Ribechini A, 2006; Varadharajan K, 2015).

3.2 Biologia molecolare

Sono numerose le alterazioni molecolari che caratterizzano il carcinoma anaplastico concentrate in particolare in 2 pathways: ERK1/2-MEK1/2 e PI3K-AKT. Alcune mutazioni sono comuni ai carcinomi differenziati, papillari e follicolari (come ad esempio, *BRAF* e *RAS*), soprattutto in quei casi in cui il carcinoma anaplastico rappresenta un'evoluzione delle forme differenziate; altre invece sono tipiche del carcinoma anaplastico come le mutazioni del gene *TP53*, *CTNNB1* e sono associate ad una rapida evoluzione indifferenziata di questa malattia. Recentemente un lavoro di whole-genome sequencing focalizzato sui carcinomi anaplastici della tiroide, ha evidenziato le mutazioni più frequenti, confermando in parte dati di letteratura già noti: *TP53* nel 29% dei casi; *BRAF* (V600E) 19.61%; *PIK3CA* (H1047R/L) 11.85%; *NRAS* (Q61R/K) 5.73%. Altre rare mutazioni sono state rilevate a carico del pathway ErbB, come *ERBB2* (D387N), *NF2* (E103X) and *mTOR* (R164Q). Questo lavoro ha permesso di classificare le mutazioni in 3 gruppi grossolani, mutuamente esclusivi: i) carcinomi anaplastici con mutazioni a carico di *BRAFV600E*; ii) carcinomi anaplastici con mutazioni a carico del pathway di *Ras*; iii) carcinomi anaplastici

no-BRAF/no-Ras. I primi due gruppi rappresentano l'evoluzione in senso indifferenziato di una forma di carcinoma differenziato, mentre il terzo gruppo per quanto possa ancora originare da una forma di carcinoma differenziato, ha verosimilmente un meccanismo di evoluzione attraverso alterazioni genetiche non ancora chiarite, come ad esempio il riarrangiamento genico o l'instabilità dei microsatelliti (Kunstman JW, 2015; Jeon M 2016). Inoltre, sono state descritte mutazioni puntiformi a carico del gene *ALK* (11%), in particolare *ALK^{L1198F}* e *ALK^{G1201E}*, che determinano l'attivazione di ERK1/2-MEK1/2 e PI3K-AKT. Più recentemente sono state descritte mutazioni a carico del promoter della *human telomerase reverse transcriptase (hTERT)*. Il 33-50% dei carcinomi anaplastici ha la mutazione C228T a livello del promoter di *hTERT*, che determina un incremento dell'attività della telomerasi e dunque una maggiore aggressività della malattia. La stessa mutazione è stata descritta in un sottogruppo di carcinomi papillari con mutazione di *BRAFV600E*, caratterizzati da una prognosi peggiore (Smith N, 2015).

4. Paziente con malattia loco-regionale

Il trattamento della malattia loco-regionale nei pazienti affetti da carcinoma anaplastico della tiroide influenza la sopravvivenza tumore-specifica e la sopravvivenza globale. L'aumento della sopravvivenza è infatti associato alla giovane età (< 60 anni), alle dimensioni limitate del tumore, all'assenza di metastasi a distanza, alla co-esistenza di un tumore ben differenziato tiroideo, ad una maggior estensione della chirurgia del collo, ad elevate dosi di radioterapia esterna e all'utilizzo di una terapia multimodale (Smallridge RC, 2009; Smallridge RC, 2010). In particolare, un lavoro recente ha riportato un vantaggio significativo di sopravvivenza per i pazienti trattati con chirurgia (R0/R1) in combinazione con chemio-radioterapia rispetto ai pazienti trattati solo con chemio-radioterapia (22 mesi vs 6.5 mesi, HR 0.2 (0.1,0.6) $p=0.0008$), anche se bisogna sottolineare che i pazienti operati erano quelli con malattia limitata (stadio IVa e qualche paziente selezionato con stadio IVb) (Rao 2017).

La resecabilità chirurgica del carcinoma anaplastico dipende dall'estensione alle strutture coinvolte, dalla potenziale morbidità e mortalità associata con l'intervento. L'intervento chirurgico nei casi operabili prevede la tiroidectomia totale associate alla linfadenectomia completa ricorrentiale e laterocervicale. L'estensione della chirurgia all'asse laringo-tracheale e all'esofago è raccomandata da alcuni autori nei casi in cui l'obiettivo è ottenere R0/R1, sebbene non vi sia un accordo unanime per i rischi e la morbidità legati all'intervento in rapporto alla qualità di vita dei pazienti e alla sopravvivenza (Sugitani I, 2014). L'infiltrazione delle strutture vascolari (carotidi e vasi mediastinici) della fascia prevertebrale e delle strutture ossee adiacenti è una controindicazione all'approccio chirurgico.

Se l'estensione della malattia preclude un trattamento chirurgico sicuro ed efficace, si può prendere in considerazione il trattamento radioterapico o chemio-radioterapico neoadiuvante.

Non vi è indicazione a chirurgia di debulking per l'elevato rischio di complicanza emorragica correlata alla resezione parziale della malattia. Generalmente sono resecabili gli incidentalomi anaplastici, piccole isole di malattia contenute all'interno di tumori differenziati (Tan NK, 1995; Besic N, 2001).

In caso di malattia non resecabile la chirurgia ha il solo ruolo di assicurare la pervietà della via respiratoria.

Il posizionamento per via endoscopica di stent tracheale può essere utile per impedire il collabimento della via respiratoria stessa (Chiacchio S, 2008; Paunovic IR, 2015; Varadharajan K, 2015).

PICO: I pazienti con malattia estesa, il cui esito atteso dell'intervento chirurgico è R0-R1, devono essere sottoposti ad un intervento di tiroidectomia totale (o quasi totale) e svuotamento centrale e latero-cervicale per migliorare il controllo loco-regionale e la sopravvivenza?

Due studi retrospettivi, osservazionali, di coorte, utilizzando i dati raccolti nell'ambito di registri nazionali, hanno valutato l'efficacia in termini di sopravvivenza specifica di malattia dell'estensione del trattamento loco-regionale in pazienti affetti da carcinoma anaplastico della tiroide (ATC). Il primo studio, pubblicato da Kebebew E. et al. nel 2005, è stato condotto su un campione di 516 pazienti diagnosticati tra il 1973 ed il 2000, selezionati dal National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) data base. Il 7.5% (39) dei pazienti avevano un ATC intratiroideo, il 37.6% (194) un'estensione tumorale extratiroidea ed ai linfonodi loco-regionali, il 43% (222) metastasi a distanza. All'analisi multivariata, il solo

trattamento che si associava ad una più bassa mortalità tumore-specifica era la chirurgia associata alla radioterapia esterna del collo (HR 0.772 [95% CI 0.587-0.889]). Il secondo studio, i cui dati sono stati estratti da un registro nazionale giapponese sul carcinoma anaplastico della tiroide (ATC Research Consortium of Japan), è stato pubblicato nel 2014 da Sugitani I et al. La popolazione di studio comprendeva 233 pazienti con estensione extratiroidea del tumore (T4b – stadio IVB sec. TNM AJCC/UICC del 2009, 7° edizione), di cui 23 (10%) furono sottoposti a trattamento chirurgico radicale, demolitivo (resezione della laringe e/o della trachea, resezione della faringe e/o dell'esofago, estensione mediastinica della chirurgia, resezione delle maggiori arterie), 49 (21%) chirurgia radicale non demolitiva (tiroidectomia totale e linfettomia del collo), 72 (31%) chirurgia palliativa (resezione parziale della massa tumorale) e 80 (34%) non operati. Da segnalare che un sottogruppo di pazienti appartenenti a ciascuna categoria di trattamento chirurgico fu sottoposto nel post-operatorio a radioterapia esterna e chemioterapia. I risultati dell'analisi hanno documentato ad un anno dalla diagnosi tassi di sopravvivenza tumore-specifici più elevati nei pazienti sottoposti a chirurgia radicale demolitiva (33%, $p=0.0065$) e non demolitiva (41%, $p<0.0001$) rispetto ai pazienti trattati con chirurgia palliativa (15%) o non operati (10%). La differenza nelle percentuali di sopravvivenza osservate nei primi due gruppi non erano statisticamente significativa ($p=0.94$). D'altra parte, la necessità di una tracheostomia permanente è stata più frequente nei casi sottoposti a chirurgia demolitiva. Il limite principale nell'interpretazione dei risultati di entrambi gli studi è rappresentato dal bias di selezione introdotto dall'analisi retrospettiva dell'efficacia dei trattamenti.

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei pazienti con malattia loco-regionale, il cui esito previsto dell'intervento è R0/R1, può essere preso in considerazione l'intervento di tiroidectomia totale, più svuotamento del compartimento centrale e dei compartimenti laterali del collo.	Positiva debole

Dopo la chirurgia del tumore primitivo dovrebbe seguire un trattamento radioterapico loco-regionale (associato o meno a trattamento sistemico chemioterapico) (Mangoni M, 2017).

I migliori risultati oncologici (sia in termini di controllo locale che sopravvivenza) sono stati ottenuti in pazienti trattati con chirurgia seguita da radioterapia, generalmente associata a chemioterapia (Kebebew E, 2005; Brierley I, 2012; Are C, 2006; Dumke AK, 2014; Burnison CM, 2012). Una recente metanalisi ha mostrato che la radioterapia postoperatoria ha un impatto sulla sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma anaplastico della tiroide (Kwon 2016). Questi risultati però potrebbero essere inficiati da un bias di selezione in quanto la chirurgia viene spesso effettuata in pazienti con miglior performance status, con malattia limitata e più giovani, che quindi hanno una malattia già di per sé a migliore prognosi (Chen J, 2008; Smallridge RC, 2012).

In uno studio recente eseguito in pazienti con malattia localmente avanzata (stadio IVb) l'aggiunta di radioterapia o di radio-chemioterapia ha dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza mediana da 2 mesi (sola chirurgia) a 6 mesi (chirurgia e radioterapia) a 10 mesi (chirurgia e radio-chemioterapia). Le differenze tra chirurgia seguita da sola radioterapia vs chirurgia seguita da chemio-radioterapia sono risultate statisticamente significative (Haymart MR, 2013).

Più controversi, invece, sono i dati relativi al vantaggio di un trattamento adiuvante nei carcinomi anaplastici a riscontro incidentale. Dati di letteratura suggeriscono comunque di valutare il trattamento radioterapico adiuvante anche nei casi incidentali e nei carcinomi anaplastici con componente differenziata (Sun XS, 2013).

Nei pazienti operabili, non ci sono dati sufficienti per valutare una differenza di vantaggio tra trattamento radioterapico neoadiuvante ed adiuvante. In generale, in questi pazienti l'approccio chirurgico seguito da un trattamento radioterapico post-operatorio (Smallridge RC, 2012) sembrerebbe maggiormente vantaggioso. Un re-intervento chirurgico potrebbe essere proposto ai pazienti che, dopo il trattamento radioterapico, presentano una malattia nuovamente suscettibile di chirurgia (Besic N, 2001; Mohebbati A, 2014; Derbel O, 2011; Tennvall J, 2002).

Nei casi di malattia non resecabile, oppure con residuo macroscopico dopo chirurgia, una radioterapia con/senza chemioterapia concomitante dovrebbe essere proposta ai pazienti in buone condizioni generali ed in assenza di secondarismi a distanza. In pazienti con secondarismi a distanza limitati in sede e dimensioni e non “life-threatening”, la radioterapia sulla neoplasia tiroidea potrebbe essere ancora proposta a scopo sintomatico e di controllo locale di malattia.

Relativamente alle dosi da erogare, tutti gli studi sembrano mostrare un miglioramento dei risultati oncologici con l'aumentare della dose totale. Dati del Princess Margaret Hospital suggeriscono che i pazienti trattati con dosi curative (>40 Gy erogati con frazionamenti non convenzionali – in genere iperfrazionati 1.5 Gy x 2/die) ottengono un miglior tasso di *local progression free* rispetto a quelli trattati con radioterapia palliativa (< 40 Gy) (sopravvivenza mediana di 11.1 mesi per vs 3.2 mesi, rispettivamente) (Wang Y, 2006). In considerazione del fatto che il carcinoma anaplastico della tiroide è un tumore a rapida crescita si possono utilizzare schedule di radioterapia di tipo accelerato iperfrazionato (per esempio, 60 Gy erogati in 40 frazioni, 1.5Gy x 2/die x 4 settimane) (Wang Y, 2006). Questi frazionamenti alterati dovrebbero compensare il rapido turn-over cellulare. Nei trattamenti monofrazionati il range di dose totale può variare da 50 Gy in 20 frazioni (2.5 Gy/die) a 70 Gy in 35 frazioni.

I farmaci utilizzati per la chemioterapia concomitante (sommministrata a scopo radio sensibilizzante e per migliorare il controllo a distanza di malattia) sono riportati al paragrafo 3.3. I trattamenti radio-chemioterapici concomitanti sono gravati da una più elevata tossicità pertanto la scelta di trattamenti aggressivi in pazienti a cattiva prognosi deve essere fortemente condivisa con il paziente. Il piano di trattamento radioterapico da utilizzare nel trattamento concomitante può essere sia di tipo iperfrazionato che a frazionamento convenzionale (de Crevoisier R, 2004).

L'estensione dei volumi di trattamento è controversa. In considerazione della cattiva prognosi alcuni centri suggeriscono l'irradiazione di volumi limitati (malattia macroscopica con margine) mentre altri centri utilizzano campi più estesi. La tecnica radioterapica può essere di tipo 3D conformazionale oppure ad Intensità Modulata (IMRT). Dati dosimetrici di confronto tra una tecnica convenzionale ed una IMRT sono stati pubblicati solo per i carcinomi differenziati della tiroide. Nonostante ciò, in considerazione della miglior conformazione di dose ed la minor irradiazione dei tessuti sani limitrofi si suggerisce l'utilizzo di IMRT anche per l'irradiazione dei tumori anaplastici purché l'utilizzo di questa tecnica più complessa non comporti un ritardo nell'inizio del trattamento (Smallridge RC, 2012; Bhatia A, 2010; Sun XS, 2013).

PICO: I Pazienti candidati a radioterapia post-operatoria (R0-R1) devono avviare il trattamento entro 1-3 settimane dalla data della chirurgia?

Non vi sono studi prospettici né retrospettivi che abbiano valutato se il timing della radioterapia post-operatoria modifica la risposta al trattamento radioterapico in termini di risposta oggettiva, sopravvivenza tumore-specifica e sopravvivenza globale. In considerazione della storia naturale della malattia, gli esperti concordano nel raccomandare l'inizio del trattamento radiante non oltre 2-3 settimane dalla chirurgia. (Smallridge RC, 2012).

Qualità delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	L'avvio del trattamento radiante post-operatorio nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico con esito R0/R1, può essere fatto entro 3 settimane dalla chirurgia	Positiva debole

L'impiego della chemioterapia in combinazione con chirurgia e RT sembrerebbe migliorare l'outcome dei pazienti con malattia loco-regionale. Non vi sono chiare evidenze se è meglio l'impiego di una chemioterapia adiuvante piuttosto che radiosensibilizzante (concomitante alla RT), anche se le esperienze sono maggiori in quest'ultimo ambito. I farmaci più utilizzati a scopo radiosensibilizzante sono adriamicina, platinanti (cisplatino/carboplatino), taxani (taxolo/taxotere). Questi ultimi sembrerebbero avere una maggiore efficacia rispetto ai primi due (Smallridge RC, 2012). Dosaggi di impiego settimanali: adriamicina 20

mg/mq; cisplatino 25 mg/mq; carboplatino AUC 2 (si applica la formula di Calvert per il calcolo del dosaggio); taxolo 30-60 mg/mq; taxotere 20 mg/mq. Non vi è nessuna evidenza di una maggiore efficacia di una polichemioterapia rispetto ad una monoterapia concomitante. La chemioterapia può essere somministrata già la settimana successiva all'intervento chirurgico (Smallridge RC, 2012).

L'impiego di un trattamento concomitante raddoppia la probabilità di sviluppare tossicità acute (in particolare, le tossicità direttamente connesse al chemioterapico come le tossicità midollari e la disfagia), per cui è fondamentale attuare precocemente un programma di terapia di supporto (che includa la terapia nutrizionale e la terapia del dolore).

Il posizionamento di un sondino naso-gastrico potrebbe essere utile a garantire l'adeguato apporto nutrizionale enterale. Minori sono le evidenze a supporto dell'impiego profilattico della gastrostomia percutanea (PEG) finalizzato alla terapia di supporto durante il trattamento combinato.

5. Terapia della malattia metastatica

In paziente con malattia sistemica, la chirurgia loco-regionale può essere considerata a scopo palliativo per evitare l'ostruzione respiratoria (Chiacchio S, 2008; Varadharajan K, 2015). La RT può avere un ruolo sintomatico. In pazienti con secondarismi a distanza il trattamento radioterapico del collo potrebbe comunque essere indicato al fine di preservare le vie areo-digestive.

Premesso che la terapia sistemica (chemioterapia e terapia molecolare) ad oggi non ha dimostrato nessun vantaggio né in termini di sopravvivenza né di qualità di vita in questa tipologia di pazienti, qualora vi fossero le condizioni, è raccomandabile l'impiego precoce del trattamento sistemico. Un recente lavoro ha dimostrato che la progressione o la comparsa di metastasi a distanza è precoce (median time to treatment failure 3.8 mesi) ed è la causa di fallimento dei trattamenti nella maggior parte dei pazienti, a prescindere dallo stadio iniziale, suggerendo che il carcinoma anaplastico è una malattia sistemica fin dalle fasi iniziali (Rao SN Thyroid 2017). Inoltre, il deterioramento delle condizioni cliniche legato alla rapidità della progressione di malattia è veloce e potrebbe non consentire l'impiego di un trattamento sistemico.

I farmaci chemioterapici più frequentemente utilizzati sono i taxani (taxolo/taxotere), i platinanti (cisplatino/carboplatino) e l'adriamicina, da soli o in combinazione. È stato condotto un solo studio randomizzato di confronto fra adriamicina verso adriamicina + cisplatino, con dati di attività a favore della combinazione (CR+PR: 5% vs 33% p=.03). Questo studio ha evidenziato anche un possibile vantaggio di sopravvivenza in due pazienti rispondenti alla chemioterapia (sopravvivenza mediana 2.7 mesi vs 41.3 e 34.7 mesi), suggerendo la validità dell'impiego di un trattamento chemioterapico nei pazienti rispondenti (Smallridge RC, 2012). Tuttavia, non vi sono sufficienti evidenze che supportino l'impiego di questa combinazione come trattamento sistemico di prima linea.

Più recentemente è stato condotto uno studio randomizzato che ha confrontato l'impiego di carboplatino AUC 6 + taxolo 200 mg/mq con e senza fosbretabulina settimanale. Lo studio è stato interrotto precocemente in 80 pazienti su 180 pianificati per scarso accrual. Tuttavia l'analisi dei dati ha evidenziato un trend di sopravvivenza a vantaggio della combinazione della chemioterapia con fosbretabulina rispetto alla sola chemioterapia, in particolare ad 1 anno (26% vs 9%), supportando il razionale per l'impiego di nuovi farmaci con meccanismo d'azione differente rispetto alla chemioterapia (Sosa JA, 2014).

In una malattia così grave dove non esiste un trattamento standard chemioterapico di 1° linea, riteniamo sia etico proporre ai pazienti anche studi clinici con nuovi farmaci (studi di fase I), il cui meccanismo d'azione abbia un razionale d'impiego in questa patologia. Adriamicina rimane al momento l'unico chemioterapico approvato da AIFA per il carcinoma della tiroide in generale.

Sono stati condotti numerosi studi clinici di fase II in cui sono stati inclusi anche pazienti con carcinoma anaplastico. I nuovi farmaci testati includono gli inibitori dell'attività tirosino-chinasica (TKI) (come ad esempio, gefitinib e imatinib) e più specificatamente con TKI anti VEGFR (sorafenib, axitinib, pazopanib, lenvatinib). Gefitinib non ha dimostrato alcuna attività (Pennell NA, 2008) mentre imatinib sembra avere una modestissima attività: 2 risposte parziali su 8 pazienti, ma lo studio è stato chiuso precocemente per scarso accrual (Ha HT, 2010). Gli inibitori del VEGFR più promettenti da un punto di vista preclinico, hanno avuto risultati deludenti nella pratica clinica (percentuali di risposta pari al 10% con sorafenib) (Savvides P, 2010; Cohen EE, 2008; Bible KC, 2012). Sembra più promettente l'attività clinica di lenvatinib, un nuovo e

potente inibitore dell'angiogenesi, che ha dimostrato su 11 pazienti, 3 risposte parziali e 7 stabilizzazioni di malattia, in 5 casi su 10 l'attività clinica è durata > 6 mesi (Takashi S, 2014).

Sono state presentate in precedenza quale siano le alterazioni molecolari più frequenti in questa malattia (vedi paragrafo 2.3). L'impiego delle nuove tecnologie diagnostiche (DNA e RNA Next Generation Sequencing) ha permesso di utilizzare con successo farmaci a bersaglio molecolare in due casi di carcinoma anaplastico con una mutazione di *BRAFV600E* e a carico del pathway di *mTOR* (Rosove MH, 2013; Wagle N, NEJM 2014). In assenza di studi clinici attivi, l'impiego delle nuove tecnologie diagnostiche è raccomandabile.

Non vi sono evidenze a favore di un miglioramento della qualità di vita dopo il posizionamento di tracheotomia e PEG in presenza di una malattia localmente estesa non resecabile o in presenza di una recidiva. La velocità di crescita della malattia è tale che in assenza di trattamenti efficaci, la gestione della tracheotomia stessa può generare potenzialmente più complicanze locali che benefici, come ad esempio frequenti ostruzioni, dislocazione della cannula, ecc. In merito al posizionamento della PEG in presenza di disfagia per coinvolgimento delle strutture esofagee, potrebbe essere più facile il posizionamento di una PEG percutanea che endoscopica. Il medico che si occupa di cure palliative deve essere coinvolto fin dall'inizio nella gestione di questi pazienti e nel caso di un paziente con malattia avanzata, dispnoico e disfagico, in assenza di valide opzioni terapeutiche, dovrebbe essere valutata come opzione terapeutica di prima istanza anche l'avvio delle cure palliative.

La disostruzione laser e il posizionamento di un'endoprotesi potrebbero avere una finalità sintomatica/palliativa (Ribechini A, 2006; Varadharajan K, 2015). Prima di procedere bisogna valutare attentamente le condizioni del paziente e la sua aspettativa di vita nonché rischi/benefici attesi dalla manovra stessa (ad esempio rischio di insufficienza respiratoria acuta durante la procedura; dislocazione dell'endoprotesi; ecc). Il trattamento radiante inoltre può essere utilizzato anche a scopo palliativo per localizzazioni ossee o parenchimali (Lutz S, 2011).

6. Follow up

Non vi sono in letteratura evidenze a supporto che il follow up migliori la sopravvivenza dei pazienti, né vi sono evidenze circa gli esami raccomandati e le loro tempistiche di esecuzione. E' difficile inoltre sostenere l'utilità di un follow up intensivo in una malattia con un elevato tasso di mortalità come il carcinoma anaplastico. Per i pazienti in remissione dopo un trattamento loco-regionale si suggerisce un controllo con Tac total body ogni 3 mesi per i primi 6-12 mesi, poi ogni 4-6 mesi per l'anno successivo; potrebbe essere presa in considerazione anche un'opzione di follow up meno intensiva senza esami radiologici periodici. (Smallridge RC, 2012).

Data la completa indifferenziazione della cellula tiroidea, non è indicato l'impiego del dosaggio della tireoglobulina nel follow up. Per lo stesso motivo, non vi sono evidenze a supporto dell'impiego di una terapia ormonale sostitutiva soppressiva né dell'uso dello iodio-radioattivo (anche in presenza di forme miste) in quanto da un punto di vista prognostico prevale sempre la componente indifferenziata della malattia.

7. Figure

Figura 1. Esami di stadiazione

- Esame cito-istologico
- Visita ORL
- Tac collo-torace cmc
- 18 FDG PET/Tac
- Fibrobroncoscopia/Esofagogastrosopia*

* Al bisogno, nel sospetto di coinvolgimento delle vie aereo digestive

Figura 2. Malattia resecabile

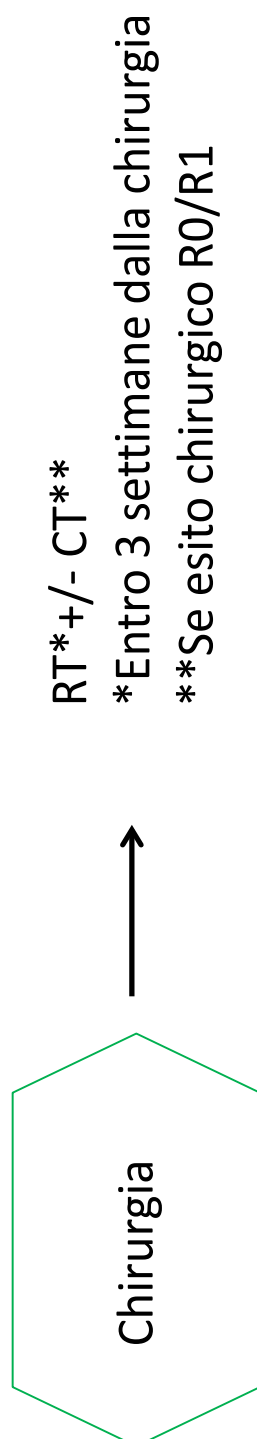


Figura 3. Malattia sistemica

- Studi clinici sperimentali (fase I/II)
- NGS per ricerca target terapeutici
- Chemioterapia
- Cure palliative*

*RT; terapia del dolore; tracheotomia; PEG

Figura 4. Follow up* (valido per stadi IVA e B in remissione)

- Total body TC ogni 3 mesi il primo anno
- Total body TC ogni 4 mesi il secondo anno
- *Non esistono evidenze a supporto di un follow up clinico/radiologico intensivo; la scelta di quali esami e con quale tempistica devono essere effettuati dipendono dalle caratteristiche iniziali della malattia e dalla motivazione del paziente*

8. Bibliografia

1. "Anaplastic thyroid cancer" in WHO book, IARC 2004
2. Are C, Shaha AR. Anaplastic thyroid carcinoma: biology, pathogenesis, prognostic factors and treatment approaches. *Ann Surg Oncol* 2006; 13:453-464
3. Besic N, Auersperg M, Us-Krasovec M et al. Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma 2001 *Eur J Surg Oncol* 27: 260-264
4. Besic N, Auersperg M, Us-Krasovec M, Golouh R, Frkovic-Grazio S, Vodnik A 2001 Effect of primary treatment on survival in anaplastic thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 27:260-264.
5. Bhatia A, Rao A, Ang KK et al Anaplastic thyroid cancer; clinical outcomes with conformal radiotherapy *Head and Neck* 2010; 32:829-836
6. Bible KC, Suman VJ, Menefee ME et al. A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Sep;97(9):3179-84
7. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA et al. 18F-FDG PET in the management of patients with anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2008; 18(7):713-9
8. Brierley J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer . *Semin Radiat Oncol* 2012; 22:254-262
9. Burnison CM, Lim S. Multimodal approach to anaplastic thyroid cancer. *Oncology* 2012; 26:378-384
10. Chen J, Tward JD, Shrieve DC et al Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of the surveillance, epidemiology and end results. *Am J Clin Oncol* 2008; 31: 460-464.
11. Chiacchio S., Lorenzoni A., Boni G., Rubiello G., Elisei R., Mariani G. Anaplastic thyroid cancer: prevalence, diagnosis and treatment. *Minerva Endocrinol.* 2008 Dec; 33(4): 341-57)
12. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE et al. Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol.* 2008 Oct 10;26(29):4708-13
13. De Crevoisier R, Baudin E, Bachelot A et al Combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma with surgery, chemotherapy and hyperfractionated accelerated external radiotherapy *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 60:1137-1143
14. Derbel O, Limen S, Segura-Ferlay C et al Results of combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma (ATC) *BMC Cancer* 2011; 11:469
15. Dumke AK, Pelz T, Vordermark D. Long-term results of radiotherapy in anaplastic thyroid cancer *Radiat Oncol* 2014; 9:90
16. Ha HT, Lee JS, Urba S et al. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. *Thyroid.* 2010 Sep;20(9):975-80
17. Haymart MR, Banerjee M, Yin H et al Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. *Cancer* 2013
18. *Int J Endocrinol.* 2014; Epub 2014 Aug 21. Review.
19. Kebebew E, Greenspan FS, Clark CH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005; 103: 1330-1335.
20. Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet.* 2015; 24(8):2318-29
21. Kwon J, Kim BH, Jung HW, et al. The prognostic impacts of postoperative radiotherapy in the patients with resected anaplastic thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2016;59:34-45.
22. Jeon MJ, Chun SM, Kim D et al. Genomic Alterations of Anaplastic Thyroid Carcinoma Detected by Targeted Massive Parallel Sequencing in a BRAF(V600E) Mutation-Prevalent Area. *Thyroid.* 2016;26(5):683-90
23. Lutz S, Berk L, Chang E et al Palliative radiotherapy for bone metastases; an ASTRO evidence-based guideline. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 79:965-976
24. Mangoni M, Gobitti C, Autorino R, et al. External beam radiotherapy in thyroid carcinoma: clinical review and recommendations of the AIRO "Radioterapia Metabolica" group. *Tumori*, 2017; 103 (2): 114-123
25. Mohebbati A, Dilozenzo M, Palmer F et al Anaplastic thyroid carcinoma: a 25-year single-institution experience. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:1665-1670
26. Na DG, Kim JH, Sung JY et al. Core-needle biopsy is more useful than repeat fine-needle aspiration in thyroid nodules read as nondiagnostic or atypia of undetermined significance by the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Thyroid.* 2012 May;22(5):468-75
27. Nguyen BD, Ram PC. PET/CT staging and posttherapeutic monitoring of anaplastic thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med.* 2007; 32(2): 145-9.
28. Paunovic I.R., Sipetic S.B., Zoric G.V., Diklic A.D., Savic D.V., Marinkovic J., Zivaljevic V.R. Survival and prognostic factors of anaplastic thyroid carcinoma. *Acta Chir. Belg* 2015; 115(1): 62-7

29. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI et al. A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid*. 2008 Mar;18(3):317-23.
30. Ragazzi M, Ciarrocchi A, Sancisi V et al. Update on anaplastic thyroid carcinoma: morphological, molecular, and genetic features of the most aggressive thyroid cancer.
31. Rao SN, Zafereo M, Dadu R et al. Patterns of Treatment Failure in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2017;27(5):672-681
32. Ribechini A, Bottici V, Chella A et al. Interventional bronchoscopy in the treatment of tracheal obstruction secondary to advanced thyroid cancer. *J Endocrinol Invest*. 2006 Feb;29(2):131-5.
33. Rosove MH, Peddi PF, Glaspy JA. BRAF V600E inhibition in anaplastic thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2013 Feb 14;368(7):684-5
34. Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P et al. Phase II trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. *Thyroid*. 2013 May;23(5):600-4
35. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer ; American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Taskforce. *Thyroid*. 2012 Nov;22(11):1104-39
36. Smallridge RC, Approach to patient with anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:2566-2572
37. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 Aug;22(6):486-97
38. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA. Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer*, 2009; 16: 17–44.
39. Smith N, Nucera C. Personalized therapy in patients with anaplastic thyroid cancer: targeting genetic and epigenetic alterations. *J Clin Endocrinol Metabol*, 2015; 100 (1): 35-42.
40. Sosa JA, Elisei R, Jarzab B et al. Randomized safety and efficacy study of fosbretabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2014 Feb;24(2):232-40.
41. Sugitani I, Hasegawa Y, Sugawara M et al. Super-radical surgery for anaplastic thyroid carcinoma: a large cohort study using the Anaplastic Thyroid Carcinoma Research Consortium of Japan database. *Head Neck*. 2014;36(3):328-33
42. Sun XS, Sun SR, Guevara N et al Chemoradiation in anaplastic thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 86:290-301
43. Takahashi S; Tahara M; Kiyota N et al. Phase II study LENVATINIB, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with all histological subtypes of advanced thyroid cancer (differentiated, medullary and anaplastic). *European Society for Medical Oncology* 2014, 995PD, 26-30 Settembre 2014, Madrid
44. Tan RK, Finley RK 3rd, Driscoll D, Bakamjian V, Hicks WL Jr, Shedd DP 1995 Anaplastic carcinoma of the thyroid: a 24-year experience. *Head Neck*, 1995; 17: 41–47; discussion 47–48.
45. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P et al Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *BJC* 2002;86:1848-53
46. Varadharajan K., Mathew R., Odutayo B., Williamson P., Madden B. Use of tracheal stenting in the palliation of anaplastic thyroid carcinoma :tertiary centre experience. *J Laryngol Otol* 2015; 129(6): 568-71.
47. Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM et al. Response and acquired resistance to everolimus in anaplastic thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2014 Oct 9;371(15):1426-33
48. Wang Y Tsang R ASA S Clinical outcome of anaplastic thyroid carcinoma treated with radiotherapy of once-and twice-daily fractionation regimens. *Cancer* 2006;107:1786-1792
49. www.rarecarenet.eu (last access on 27/07/2015)