

L'ONCOLOGIA ITALIANA È NATA QUI

Sistema Socio Sanitario



Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori

via Venezian, 1 20133 Milano



Regione
Lombardia

INDICAZIONI PER LA TOTALIZZAZIONE DI TIROIDECTOMIA

Dr. Roberto Bianchi

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori

S.C. Otorinolaringoiatria

Direttore: Prof. A. Deganello

**CARCINOMA
DELLA TIROIDE
2023**

QUINTA GIORNATA

10 FEBBRAIO 2023 MILANO
Istituto Nazionale dei Tumori

Responsabili Scientifici
Prof.ssa Laura Fugazzola
Università degli Studi di Milano e Istituto Auxologico Italiano
Dr. Ettore Seregni
Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione IRCCS Milano

PRIMUM MOVENS

Secondo le **Linee Guida ATA 2015**, la **lobectomia** è:

- **raccomandata** nei noduli singoli a citologia indeterminata (EC: TIR3B SIAPEC 2014; Cat. IV Bethesda 2009);
↳ RACCOMANDAZIONE 19; raccomandazione forte, evidenze di moderata qualità
- **accettata** per DTC con diametro inferiore a 4 cm, senza evidenza pre-operatoria di estensione extratiroidea o di interessamento linfonodale (pT1-T2 N0; pTNM, AJCC 8th ed.)
↳ RACCOMANDAZIONE 35; raccomandazione forte, evidenze di moderata qualità

Dal 2016 la **tiroidectomia di totalizzazione (CT)** si è **ridotta**, rispetto al periodo pre-2015:

- **34% complessivamente (65,1% vs 43%, $p < 0,01$)**
- **48,6% nei DTC con diametro tra 1 e 4 cm (48,6% vs 25%, $p = 0,02$)**

INDICAZIONI INTRAOPERATORIE ALLA TOTALIZZAZIONE: L'ESAME ISTOLOGICO È IL SOLO PUNTO DI PARTENZA?

Riscontro intraoperatorio, durante lobectomia (DTC < 4 cm), di:

- Fissità della neoplasia alle strutture circostanti
- Estensione extratiroidea macroscopica (infiltrazione muscoli pre-tiroidei)
- Infiltrazione delle strutture adiacenti
- Reazione desmoplastica dei tessuti circostanti (fibrosi peri-nodulare)

In caso di sospetta estrinsecazione, nei centri in cui si fa un uso routinario dell'esame istologico intraoperatorio, il rischio di tiroidectomia di totalizzazione è inferiore rispetto a chi ne fa un uso sporadico

8,0% vs 20,8%; RR 0,4; C.I. 0,2-0,7; p=0,001

Staubitz JJ, 2021

**Adeguatezza del consenso informato:
lobectomia, eventuale tiroidectomia totale**

INDICAZIONI POST-OPERATORIE ALLA TOTALIZZAZIONE

WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs

Follicular adenoma	8330/0	Ectopic thymoma	8580/3
Hyalinizing trabecular tumour	8336/1*	Spindle epithelial tumour with thymus-like differentiation	8588/3
Other encapsulated follicular-patterned thyroid tumours		Intrathyroid thymic carcinoma	8589/3
Follicular tumour of uncertain malignant potential	8335/1*	Paraganglioma and mesenchymal/stromal tumours	
Well-differentiated tumour of uncertain malignant potential	8348/1*	Paraganglioma	8693/3
Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features	8349/1*	Peripheral nerve sheath tumours (PNSTs)	
Papillary thyroid carcinoma (PTC)		Schwannoma	9560/0
Papillary carcinoma	8260/3	Malignant PNST	9540/3
Follicular variant of PTC	8340/3	Benign vascular tumours	
Encapsulated variant of PTC	8343/3	Haemangioma	9120/0
Papillary microcarcinoma	8341/3	Cavernous haemangioma	9121/0
Columnar cell variant of PTC	8344/3	Lymphangioma	9170/0
Oncocytic variant of PTC	8342/3	Angiosarcoma	9120/3
Follicular thyroid carcinoma (FTC), NOS	8330/3	Smooth muscle tumours	
FTC, minimally invasive	8335/3	Leiomyoma	8890/0
FTC, encapsulated angioinvasive	8339/3*	Leiomyosarcoma	8890/3
FTC, widely invasive	8330/3	Solitary fibrous tumour	8815/1
Hürthle (oncocytic) cell tumours		Haematolymphoid tumours	
Hürthle cell adenoma	8290/0	Langerhans cell histiocytosis	9751/3
Hürthle cell carcinoma	8290/3	Rosai-Dorfman disease	
Poorly differentiated thyroid carcinoma	8337/3	Follicular dendritic cell sarcoma	9758/3
Anaplastic thyroid carcinoma	8020/3	Primary thyroid lymphoma	
Squamous cell carcinoma	8070/3	Germ cell tumours	
Medullary thyroid carcinoma	8345/3	Benign teratoma (grade 0 or 1)	9080/0
Mixed medullary and follicular thyroid carcinoma	8346/3	Immature teratoma (grade 2)	9080/1
Mucoepidermoid carcinoma	8430/3	Malignant teratoma (grade 3)	9080/3
Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia	8430/3	Secondary tumours	
Mucinous carcinoma	8480/3		

The morphology codes are from the International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) [898A]. Behaviour is coded /0 for benign tumours; /1 for unspecified, borderline, or uncertain behaviour; /2 for carcinoma in situ and grade III intraepithelial neoplasia, and /3 for malignant tumours. The classification is modified from the previous WHO classification, taking into account changes in our understanding of these lesions.

*These new codes were approved by the IARC/WHO Committee for ICD-O.

Table 1 WHO classification scheme of thyroid neoplasms, 5th edition

Developmental abnormalities

1. Thyroglossal duct cyst
2. Other congenital thyroid abnormalities

Follicular cell-derived neoplasms

1. Benign tumours
 - a. Thyroid follicular nodular disease
 - b. Follicular adenoma
 - c. Follicular adenoma with papillary architecture
 - d. Oncocytic adenoma of the thyroid
2. Low-risk neoplasms
 - a. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features
 - b. Thyroid tumors of uncertain malignant potential
 - c. Hyalinizing trabecular tumor
3. Malignant neoplasms
 - a. Follicular thyroid carcinoma
 - b. Invasive encapsulated follicular variant papillary carcinoma
 - c. Papillary thyroid carcinoma
 - d. Oncocytic carcinoma of the thyroid
 - e. Follicular-derived carcinomas, high-grade
 - i. Differentiated high-grade thyroid carcinoma
 - ii. Poorly differentiated thyroid carcinoma
 - f. Anaplastic follicular cell-derived thyroid carcinoma

Thyroid C-cell-derived carcinoma

1. Medullary thyroid carcinoma

Mixed medullary and follicular cell-derived carcinomas

Salivary gland-type carcinomas of the thyroid

1. Mucoepidermoid carcinoma of the thyroid
2. Secretory carcinoma of salivary gland type

Thyroid tumors of uncertain histogenesis

1. Sclerosing mucoepidermoid carcinoma with eosinophilia
2. Cribriform morular thyroid carcinoma

Thymic tumors within the thyroid

1. Thymoma family
2. Spindle epithelial tumor with thymus-like elements
3. Thymic carcinoma family

Embryonal thyroid neoplasms

1. Thyroblastoma

WHO, 4th ed., 2017

WHO, 5th ed., 2022

TEAM MULTIDISCIPLINARE



L'ESPERIENZA DELL'ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI

TEAM MULTIDISCIPLINARE (DISCUSSIONI MULTIDISCIPLINARI DEI CASI CLINICI)/TUMOR BOARD Tiroide	
DESCRIZIONE	
Anno di costituzione: 2012	
Obiettivo: Arrivare a decisioni condivise da comunicare al paziente. Il paziente è a conoscenza del TMD/tumor board.	
Criterio invio discussione: pazienti ammessi alla chirurgia otorinolaringoiatrica o alla chirurgia maxillo-facciale. Il caso viene discusso sulla base del rapporto istologico. Si discutono anche alcuni casi ambulatoriali. Possono essere proposti da qualsiasi professionista.	
Fase clinica: tutte.	
Frequenza degli incontri: due volte al mese.	
Durata: 2h.	
Discussioni multidisciplinari accreditate nel sistema regionale ECM-CPD 2022: le discussioni del TMD sono accreditate ECM.	
Responsabile clinico-scientifico: Direttore s.c. Medicina Nucleare.	
Coordinatore organizzativo: Dirigente Medico, s.c. Otorinolaringoiatria.	
Componenti del CORE TEAM: Chirurgo otorinolaringoiatra, Chirurgo maxillo-facciale, Radiologo, Medico di medicina nucleare, Endocrinologo, Anatomo-patologo.	
Numero di professionisti del core team: 5.	
Indicare i Componenti dell'Extended Team: Oncologo medico, Radioterapista, Genetista.	
Presenza di un case manager e/o di un supporto da una segreteria scientifica o data manager: è previsto un medico ORL che coordina gli appuntamenti.	
FUNZIONAMENTO	
REQUISITI DI RIFERIMENTO (PRO- TRSV-17 e manuale OECI)	REQUISITI IN ESSERE
La procedura definita per informare i membri del TMD dei casi da discutere	Ogni due settimane il segretario invia un'email a tutti i membri per informarli dei casi che saranno discussi.
Le discussioni del TMD si svolgono in una stanza con attrezzature adeguate (per imaging, patologia eccetera)	Le discussioni del TMD si svolgono in un'aula con adeguate attrezzature audio-visive per la condivisione degli esami radiologici del paziente. Gli incontri si svolgono generalmente in presenza.
La cartella clinica del paziente è disponibile durante la discussione	Ogni cartella medica è disponibile nella cartella elettronica del paziente.
Le Linee Guida adottate	Linee guida adottate e fruibili online: Internazionali - American Thyroid Association 2015; https://www.thyroid.org/professionals/ata-professional-guidelines/
Il POTA INT è disponibile	E' disponibile il protocollo di patologia tiroidea (PT) e paratiroidea pubblicato nei documenti qualità della intranet aziendale, sez. Dip. Diagnostica Immagini e Radioterapia, s.c. Medicina Nucleare.
La compliance alle linee guida è monitorata	La compliance alle linee guida è per lo più monitorata. Gli scostamenti dalle LG vengono riportati in CCE.
Le deviazioni dalle linee guida sono sempre discusse dal TMD	Le deviazioni dalle linee guida sono sempre discusse dal TMD.
Ogni decisione che differisce dalla linea guida è registrata nella cartella clinica del paziente	Ogni decisione clinica è riportata e motivata nella cartella clinica elettronica del paziente.
L'inclusione dei pazienti negli studi clinici è un aspetto strutturato della riunione TMD	Si valuta, per ciascun paziente, la possibilità di inserimento in uno studio clinico controllato.
Il documento/referto prodotto al termine della discussione multidisciplinare	Al termine della discussione multidisciplinare viene prodotto un Report delle decisioni su Dossier (E.P.R.), da circa 3 anni.
Le conclusioni e le raccomandazioni risultanti dalla discussione TMD sono documentate nella cartella clinica del paziente	Dopo ogni discussione, viene generato un referto condiviso, firmato elettronicamente e caricato sul fascicolo personale di ogni paziente.
Le conclusioni e le raccomandazioni risultanti dalla discussione TMD, disponibili nella cartella clinica del paziente, sono accessibili a tutti i medici e alle altre discipline coinvolte nella cura	Il fascicolo personale di ogni paziente è accessibile a ogni medico dell'Istituto.
Le conclusioni e le raccomandazioni risultanti dal TMD sono comunicate al paziente	Le conclusioni e le raccomandazioni risultanti dal TMD sono comunicate al paziente tramite visita di controllo o contatto telefonico.

La figura professionale che comunica le conclusioni al paziente	Dipende dall'esito della discussione: se viene discusso un paziente eligibile a chirurgia, dal chirurgo proponente o un suo delegato; se il paziente viene posto in follow-up da un membro dello staff chirurgico; se indicati trattamenti adiuvanti da un medico dello staff di Medicina Nucleare.
Il TMD si riunisce almeno due volte l'anno in un evento di apprendimento per rivedere i risultati, la qualità delle procedure, i percorsi dei pazienti e gli indicatori, per migliorare la qualità	E' previsto un evento di apprendimento. Al termine della Formazione annuale ECM, come gruppo di miglioramento è prodotto un report sull'attività svolta nell'anno.
Il POTA viene aggiornato regolarmente, sulla base delle evidenze delle discussioni multidisciplinari	Il PT viene aggiornato regolarmente, sulla base delle evidenze delle discussioni multidisciplinari è prevista a breve una revisione.

Il Responsabile clinico-scientifico

Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori
Dott. Seregni Ettore Cesare
C.F. SRG TRC 58P18 F205K

QUANDO TOTALIZZARE?

- Secondo la Raccomandazione 38 delle Linee Guida ATA 2015, la tiroidectomia di totalizzazione dovrebbe essere offerta ai pazienti per i quali sarebbe stata raccomandata una tiroidectomia totale, se la diagnosi fosse stata disponibile prima dell'intervento iniziale.
- Se i linfonodi sono clinicamente coinvolti, dovrebbe essere inclusa la dissezione terapeutica dei linfonodi del comparto centrale
- La sola lobectomia tiroidea può essere un trattamento sufficiente per i carcinomi papillari e follicolari a basso rischio.
- (Raccomandazione forte, evidenze di moderata qualità)

Haugen BR, 2016

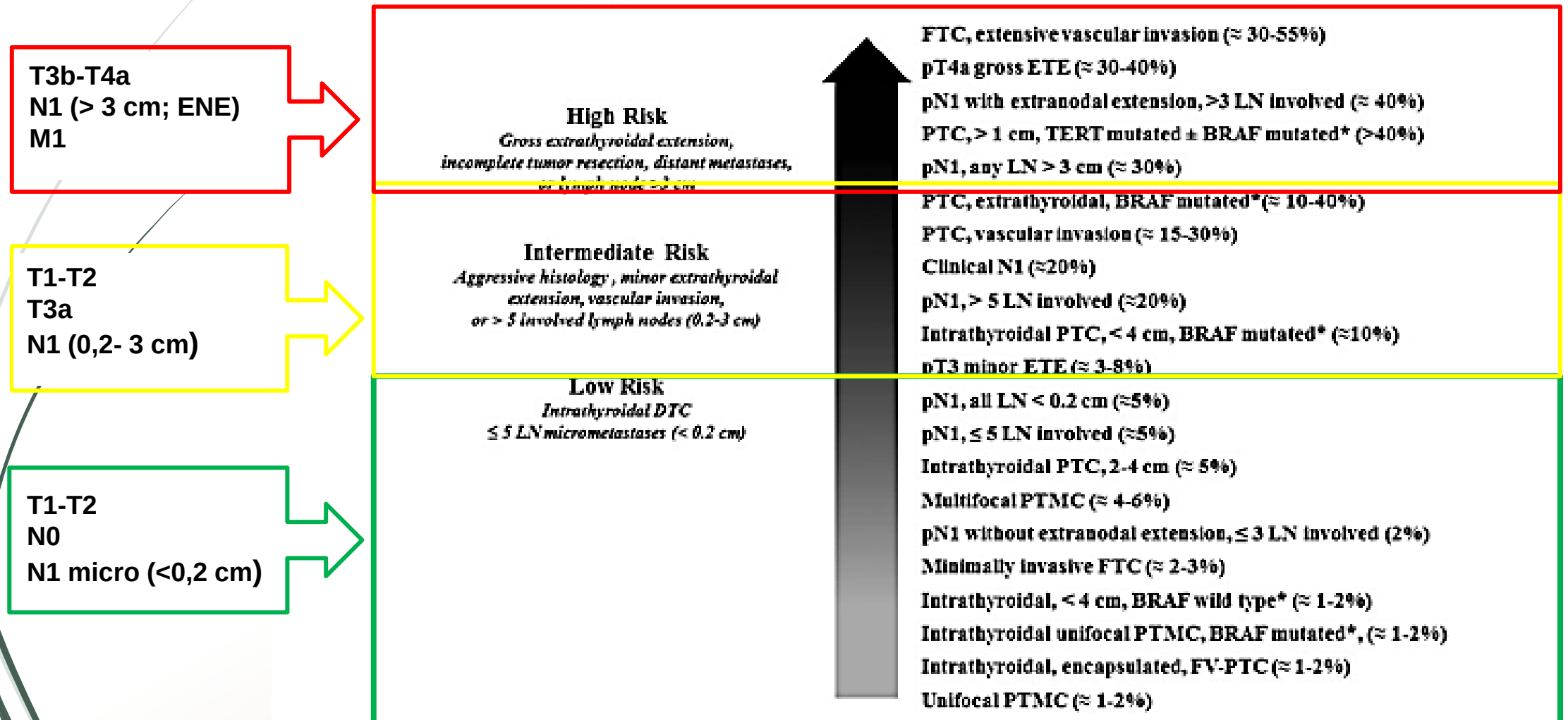
La tiroidectomia di totalizzazione viene effettuata nel 34-42,5% dei casi, inizialmente sottoposti a lobectomia, per riscontro di DTC con rischio intermedio o alto

Vargas-Pinto S, 2019; DiMarco AN, 2019

IL CONCETTO DI RISCHIO SECONDO ATA 2015:

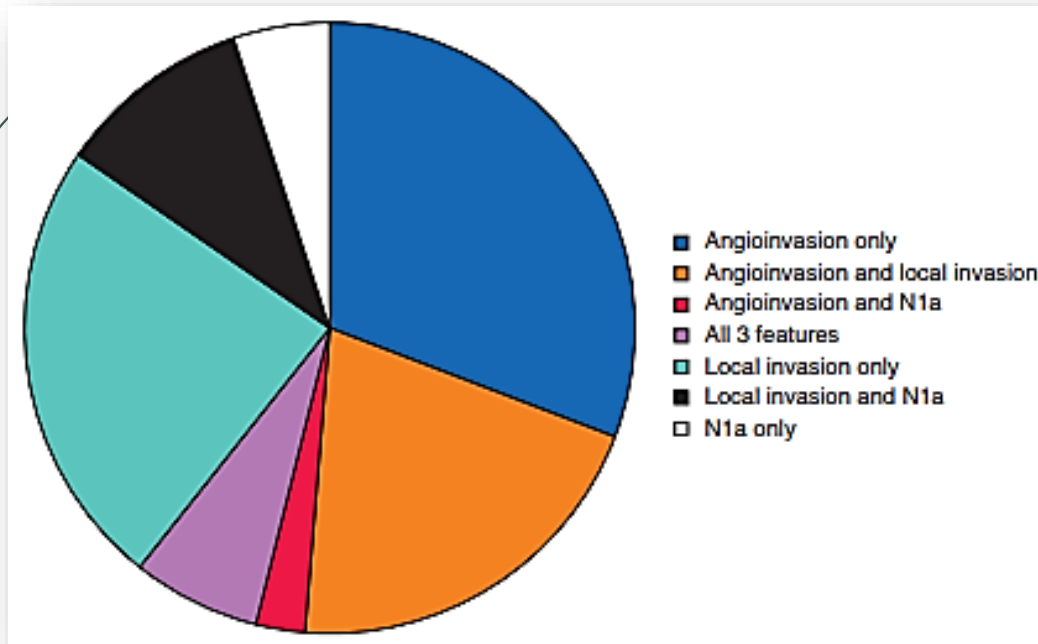
Raccomandazione 48

Risk of Structural Disease Recurrence (In patients without structurally identifiable disease after initial therapy)



I «COLPEVOLI» DELLA CT...

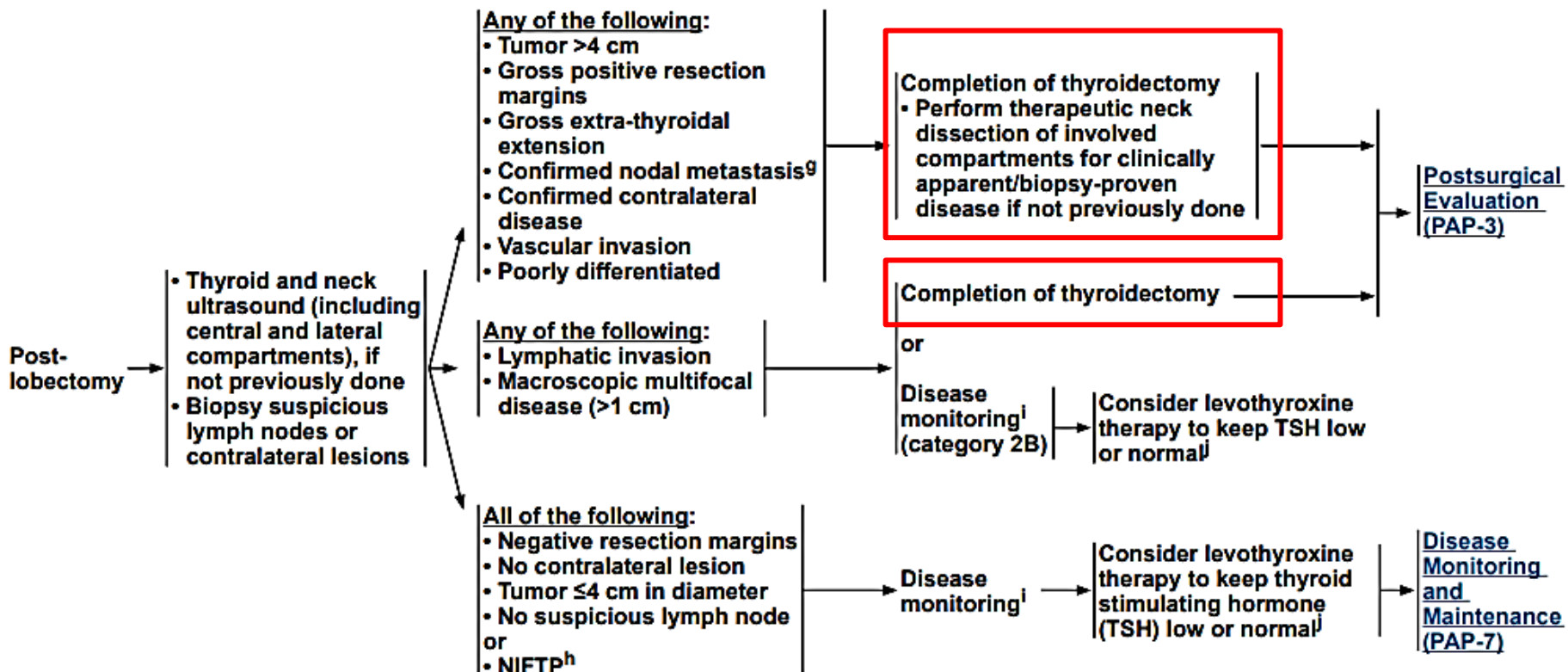
- 275 PTC, classificati come *low-risk* prima della chirurgia, sottoposti a lobectomia e svuotamento profilattico del comparto centrale
- 42,5% (117/275) dei casi sono stati sottoposti a CT, dopo valutazione dell'esame istologico



ANGIOINVASIVITA'	30,8%
ESTENSIONE EXTRATIROIDEA	23,9%
N ° ADENOPATIE VI LIVELLO > 5	5,1%
FATTORI MULTIPLI	40,2%

CLINICAL PRESENTATION

PRIMARY TREATMENT



^g Completion of thyroidectomy is not required for incidental small volume pathologic N1A metastases (<5 involved nodes with no metastasis >2 mm in largest dimension) [PAP-4](#).

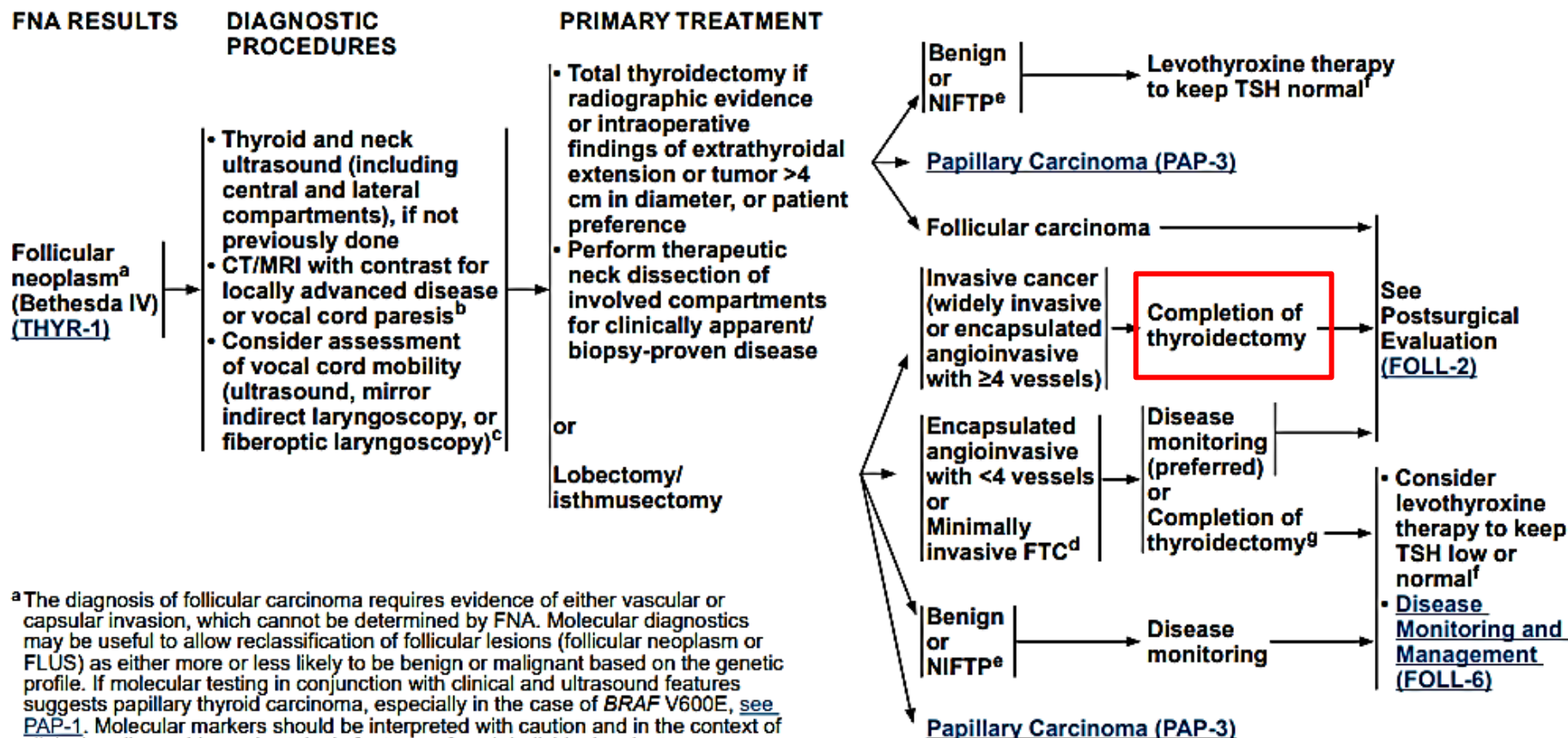
^h Formerly called encapsulated follicular variant of PTC, NIFTP has been reclassified and only lobectomy is needed. Ongoing surveillance is recommended.

ⁱ Measurement of thyroglobulin and antithyroglobulin antibodies may be useful for obtaining a postoperative baseline; however, data to interpret Tg and TgAb in the setting of an intact thyroid lobe are lacking.

^j [Principles of TSH Suppression \(THYR-A\)](#).

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.



^aThe diagnosis of follicular carcinoma requires evidence of either vascular or capsular invasion, which cannot be determined by FNA. Molecular diagnostics may be useful to allow reclassification of follicular lesions (follicular neoplasm or FLUS) as either more or less likely to be benign or malignant based on the genetic profile. If molecular testing in conjunction with clinical and ultrasound features suggests papillary thyroid carcinoma, especially in the case of *BRAF* V600E, see PAP-1. Molecular markers should be interpreted with caution and in the context of clinical, radiographic, and cytologic features of each individual patient.

^bUse of iodinated contrast is required for optimal cervical imaging using CT; potential delay in RAI treatment will not cause harm.

^cVocal cord mobility should be examined in patients if clinical concern for involvement, including those with abnormal voice, surgical history involving the recurrent laryngeal or vagus nerves, invasive disease, or bulky disease of the central neck. Evaluation is imperative in those with voice changes.

^dMinimally invasive follicular thyroid carcinoma (FTC) is characterized as an encapsulated tumor with microscopic capsular invasion and without vascular invasion.

^eFormerly called encapsulated follicular variant of PTC, NIFTP has been reclassified and only lobectomy is needed. Ongoing surveillance is recommended.

^fPrinciples of TSH Suppression (THYR-A).

^gDisease monitoring is preferred in most circumstances. However, there are certain clinical scenarios in which completion of thyroidectomy may be appropriate.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any patient with cancer is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

ADEGUATEZZA ONCOLOGICA

Tireoglobulina post-operatoria raggiunge il nadir 3-4 settimane dopo chirurgia

Tiroidectomia è adeguata se:

- **Tg con stimolo < 1 ng/ml**
- **Tg basale (uTg) < 0,2 ng/ml**

Haugen BR, 2016

Studio monocentrico condotto su 1096 pz in circa 18 anni (TT=954; CT=142), dosaggio della uTg dopo 6 settimane e dopo 6 mesi dalla chirurgia:

- Dopo 6 settimane la uTg mediana è lievemente inferiore dopo CT vs TT
0,2 (0,1-0,6) vs 0,5 (0,1-2,3) ng/ml; $p=0,02$
- **Dopo 6 mesi la uTg mediana è sovrapponibile tra CT e TT**
0,2 (0,1-0,8) vs 0,2 (0,1-0,5) ng/ml; $p=0,37$

Dedhia PH, 2020

ADEGUATEZZA ONCOLOGICA

Studio multicentrico, 1114 pazienti sottoposti a *one-step TT* e 867 a *two-step TT*

TABLE 3 In the multivariate analysis, age, T-stage and metastasis are statistically significant responsible for the oncological outcome. By contrast if a one-step procedure or two-step procedure was performed has no significant influence on the oncological outcome

Prognostic factors	Univariate cox regression	Multivariate cox regression
Age	<0.001	<0.001
sex	0.045	0.17
T-stage	<0.001	<0.001
N-stage	0.004	0.13
Metastasis	<0.001	<0.001
Histology (papillary or follicular)	<0.001	0.07
One-step vs Two-step	<0.001	0.14

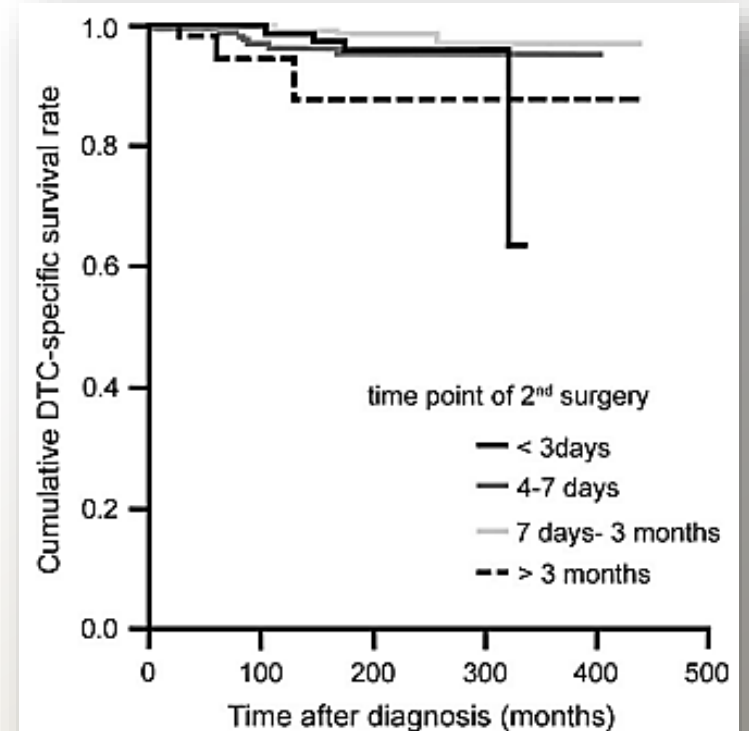


FIGURE 3 Kaplan-Meier curve of thyroid cancer-specific survival in patients who underwent a total thyroidectomy as two-step procedure, divided by time elapsed between initial and completion surgery

Lenschow C, 2018

DSS non dipende dal tipo di intervento né dal timing di totalizzazione

COMPLICANZE POST OPERATORIE

Meta-analisi: 7 studi, 1208 pazienti, 1990-2014

	CT	TT	OR	95% CI	P
PARALISI RICORRENZIALE TRANSITORIA	10,1%	8,1%	1,19	0,81 – 1,75	0,63
PARALISI RICORRENZIALE DEFINITIVA	1,8%	1,1%	1,54	0,62 – 3,79	0,35
IPOCALCEMIA TRANSITORIA	14,9%	15,4%	0,75	0,38 – 1,51	0,42
IPOCALCEMIA DEFINITIVA	2,8%	3,3%	0,86	0,47 – 1,57	0,63
EMATOMI	1,4%	1,7%	1,00	0,31 – 3,26	1,00
INFEZIONE FERITA	1,7%	1,2%	1,58	0,46 – 5,43	0,47

Yu-Jie L, 2015

**CT E' PARAGONABILE A TT PER ADEGUATEZZA ONCOLOGICA E
RISCHIO DI COMPLICANZE POST-OPERATORIE**

LETTER – ENDOCRINE TUMORS

Completion Thyroidectomy: Revisited a Quarter of a Century Later

Benzon M. Dy, MD¹, Veljko Strajina, MD², Michael Tuttle, MD³, and Ashok R. Shaha, MD³

¹Mayo Clinic, Breast, Endocrine, Metabolic and GI Surgery, Rochester; ²Mayo Clinic, Surgery, Rochester; ³Department of Head and Neck Surgery, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York

...Although the decision regarding completion thyroidectomy may be guided by risk stratification models, the choice should be made in cooperation with the multidisciplinary team and the patient...