

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)

Carcinoma Tiroideo

Figure professionali deputate all' assistenza nell'ambito del **GOM dei tumori della tiroide**

Assistenza

Endocrinologi	UOC Endocrinologia
Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
Medici Nucleari	UOC Medicina Nucleare e/o terapia radiometabolica
	UOC Chirurgia
Chirurghi Endocrini	UOC Anatomia Patologica
Anatomopatologi	UOC Otorinolaringoiatria
Otorinolaringoiatri (ORL)	UOC Radioterapia
Radioterapisti	
Medici Nutrizionisti	SSD Psicologia
Psiconcologi	

Presa in carico

Endocrinologi	UOC Endocrinologia
Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
Medici Nucleari	UOC Medicina Nucleare e/o terapia radiometabolica
	UOC Chirurgia
Chirurghi Endocrini	

Di seguito la composizione ed il funzionamento del **GOM dei tumori della tiroide**:

Oncologia Medica	
	Dott.ssa Elide Matano
	Dott. Vincenzo Damiano

Endocrinologia	
	Prof. Domenico Salvatore
	Dott.ssa Cristina Luongo

Medicina Nucleare	
	Prof. Michele Klain

Radiologia	
	Prof. Simone Maurea

Chirurgia Endocrinologica	
	Prof.ssa Stefania Masone

Biologia Molecolare/Citologia	
	Prof. Giancarlo Troncone
	Dott. Claudio Bellevicine

Radioterapia	
	Prof. Roberto Pacelli

Otorinolaringoiatria	
	Prof. Maurizio Iengo

Psico-oncologia	
	Prof. Nelson Maldonato

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico-gestionale per persone con patologia tiroidea nodulare di recente scoperta
- Percorso terapeutico per persone con patologia tiroidea nodulare sospetta di malignità
- Percorso terapeutico per persone con cancro tiroideo avanzato e iodio-refrattario
- Follow-up

PERCORSO DIAGNOSTICO-GESTIONALE PER PERSONE CON SOSPETTA PATOLOGIA NODULARE TIROIDEA

I pazienti con sospetta patologia nodulare tiroidea, dopo una prima valutazione territoriale (Medico di Medicina Generale, Specialista Ambulatoriale), afferisce allo specialista endocrinologo/oncologo ospedaliero. Il paziente effettuerà la prima visita per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione.

La prima visita specialistica endocrinologica/oncologica ha lo scopo di valutare in modo integrato le informazioni anamnestiche e cliniche del singolo paziente per orientare le successive scelte diagnostiche. Se al termine dell'iter diagnostico si conferma il sospetto di neoplasia tiroidea, il paziente è segnalato dallo specialista Endocrinologo/Oncologo al GOM dei Tumori Tiroidei per essere avviato al percorso terapeutico specifico. Lo specialista Endocrinologo/Oncologo prenota la Visita Multidisciplinare, durante la quale verranno comunicati al paziente la diagnosi ed il successivo programma terapeutico.

Diagnosi

L'iter diagnostico della patologia nodulare tiroidea ha come scopo quello di definire la natura benigna o maligna del nodulo. L'anamnesi è importante per identificare fattori di rischio per cancro della tiroide, invece l'esame obiettivo ha come scopo quello di identificare possibili segni o sintomi sospetti per cancro della tiroide. Il più alto rischio di carcinoma tiroideo si associa a:

- età <20 o >70 anni
- sesso maschile
- pregressa radioterapia in regione cervicale
- familiarità per MEN2 o FMTC
- nodulo in progressivo accrescimento di aumentata consistenza alla palpazione e fisso;
- disfonia, disfagia o dispnea persistenti;
- linfadenopatia laterocervicale;

Nel caso in cui si diagnostica un nodulo a rapido accrescimento associato alle caratteristiche sopra elencate, il paziente deve essere inviato ad una visita endocrinologica/oncologica con procedura d'urgenza (classe di priorità U) per sospetto di carcinoma anaplastico.

Le informazioni raccolte durante la prima visita endocrinologica/oncologica dovranno essere integrate con i seguenti esami laboratoristici e strumentali:

A. TSH. Il dosaggio del TSH è sempre necessario in pazienti portatori di noduli tiroidei.

B. CALCITONINA. Il dosaggio della calcitonina permette di indirizzare la diagnosi verso un carcinoma midollare della tiroide e quindi consente una diagnosi precoce, con interventi terapeutici più rapidi e radicali. Esclusi possibili fattori interferenti, come l'insufficienza renale cronica, terapia con inibitori della pompa protonica, tireopatie autoimmuni, consumo di alcool, se la calcitonina basale è elevata è opportuno eseguire un test di stimolo con calcio gluconato. Livelli di calcitonina stimolata ≤ 100 pg/ml sono suggestivi di iperplasia delle cellule C, ma non escludono la diagnosi di carcinoma midollare della tiroide, che è più probabile per valori >100 pg/ml. Nel caso di livelli di calcitonina stimolata >500 pg/ml la diagnosi di carcinoma midollare della tiroide è quasi certa.

C. ECOGRAFIA TIROIDEA. L'ecografia è utile per identificare le formazioni nodulari della tiroide, determinarne le dimensioni e definirne il rischio di malignità. Il referto ecografico dovrà contenere le seguenti informazioni:

- descrizione generale della ghiandola: sede, morfologia, dimensioni (diametro massimo anteroposteriore dei singoli lobi e dell'istmo), ecogenicità, ecostruttura parenchimale, vascolarizzazione, rapporti con la trachea, impegno retro sternale;

- descrizione dei noduli (in caso di noduli multipli la descrizione non deve essere limitata al nodulo di maggiori dimensioni, o "dominante", ma deve porre particolare attenzione al/ai noduli con caratteri associati a rischio di malignità):

- struttura: cistica (semplice o complessa), solida (ipo-, iso-, iperecogena rispetto al tessuto circostante), mista;
- margini: regolari, irregolari, sfumati;
- "orletto" (presente, assente, ecogenicità);
- presenza di micro- o macrocalcificazioni;
- vascolarizzazione (ipo-, iso-, ipervascolare rispetto al tessuto circostante; prevalentemente periferica, prevalentemente intralesionale);
- infiltrazioni dei tessuti vicini;

- descrizione dei linfonodi regionali;

- Classificazione EU-TIRADS (Tabella 1)

Un modello di referto ecografico è riportato in Appendice A

Tabella 1. Classi di rischio EU-TIRADS

Categoria	Caratteristiche Ecografiche	Rischio di malignità %
EU-TIRADS 1: normale	No noduli	Nessuno
EU-TIRADS 2: benigno	Puramente cistico Interamente spongiforme	≈0
EU-TIRADS 3: basso rischio	Ovoidale, margini regolari, iso/ipercogeno Caratteristiche a elevato sospetto di malignità assenti	2-4
EU-TIRADS 4: rischio intermedio	Ovoidale, margini regolari, lievemente ipoecogeno Caratteristiche a elevato sospetto di malignità assenti	6-17
EU-TIRADS 5: rischio elevato	Almeno uno delle seguenti caratteristiche a elevato sospetto di malignità: -forma irregolare -margini irregolari -microcalcificazioni -marcatamente ipoecogeno (e solido)	26-87

D. SCINTIGRAFIA TIROIDEA. La scintigrafia tiroidea fornisce indicazioni sulle caratteristiche funzionali della tiroide e dei noduli tiroidei. Deve essere eseguita in caso di gozzo multinodulare tossico per individuare gli eventuali noduli iperfunzionanti e limitare la successiva FNAB (se c'è indicazione ecografica) solo sui noduli freddi.

E. FNAB. L'esame citologico mediante FNAB (*Fine Needle Aspiration Biopsy*) rappresenta la tecnica più accurata ed efficace per la diagnosi di natura (benigna o maligna) dei noduli tiroidei in fase pre-chirurgica. Sulla base della classe di rischio EU-TIRADS verrà determinata la necessità di eseguire la FNAB (Tabella 2). I noduli funzionalmente autonomi eccezionalmente sono maligni e non è necessario sottoporli ad agoaspirato, salvo in pazienti in età pediatrica o in presenza di segni sospetti di malignità. Nel gozzo multinodulare la FNAB deve essere effettuata sul/sui nodo/i con caratteristiche cliniche o ecografiche sospette (che non coincide necessariamente con il nodulo di maggiori dimensioni).

Tabella 2. Indicazioni all'esecuzione di FNA

<i>Classe di rischio</i>		<i>Dimensioni</i>
TIRADS 1 e 2	FNA non indicato	
TIRADS 3	Low risk	> 20 mm
TIRADS 4	Intermediate risk	> 15 mm
TIRADS 5	High risk	> 10 mm: sempre FNA 5-9 mm: possibile sorveglianza attiva ^a in assenza di linfonodi sospetti e/o ulteriori elementi di rischio ^b
Presenza di linfadenopatia positiva		Eseguire FNA indipendentemente dal TIRADS

^aLa sorveglianza attiva prevede un'ecografia del collo ogni 3-6 mesi nei i primi 2 anni, poi ogni anno.

^bNoduli subcapsulari, posteriori o paratracheali; invasione extratiroidea, rischi clinici per cancro di tiroide (e.g. esposizione a radiazioni ionizzanti). : *European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS, Eur Thyroid J 2017;6:225-237*

La presenza del citopatologo in sede e l'esecuzione della FNAB sotto guida ecografica aumentano l'accuratezza dell'esame, e sono quindi richiesti. Il referto citologico deve essere descrittivo, ma anche concludersi con l'attribuzione del paziente a una categoria diagnostica ben definita. La Consensus italiana SIAPEC 2014 (www.siapec.it) presenta una classificazione citologica caratterizzata da 6 categorie, per ciascuna delle quali è indicato un determinato tipo di approccio gestionale (Tabella 4). Lo studio citologico può

essere integrato dall'impiego di marcatori immunocitochimici e/o genetico-molecolari. Per quanto riguarda i primi, Calcitonina, Cromogranina A e CEA sono impiegati nel sospetto di carcinoma midollare, mentre il PTH può identificare una lesione di pertinenza paratiroidea. Inoltre, il dosaggio della tireoglobulina e della calcitonina effettuato sul liquido di lavaggio dell'ago nel corso di agoaspirato su noduli tiroidei e/o su linfonodi del collo rappresenta una valida integrazione alla citologia convenzionale per la diagnosi dei tumori tiroidei primitivi o metastatici, soprattutto nei casi dubbi o non diagnostici. Per quanto riguarda i marcatori genetici, le Strutture afferenti al GOM sono coinvolte nel progetto regionale TIRNET per i test molecolari delle neoplasie della tiroide. Ciò implica che verrà eseguita la ricerca delle mutazioni del cosiddetto pannello a 7 geni su materiale genetico estratto da campione citologico allo scopo di rifinire la gestione dei noduli tiroidei con esame citologico indeterminato, con particolare riferimento alle categorie TIR3 A e B e TIR 4. Nello specifico, in caso di TIR3A, il riscontro di mutazioni induce un cambio della strategia, da non-chirurgica a chirurgica. In caso di TIR3B, invece, la positività del test permette di rifinire l'approccio chirurgico passando dalla tiroidectomia parziale alla totale. (Mappa 2)

La FNAB sarà praticata presso l'ambulatorio di citopatologia. I tempi di ammissione sono di circa 2-7 giorni per i casi altamente sospetti di malignità, e di circa 7-15 per i casi a basso rischio. Le modalità per accedere sono attraverso prenotazione diretta presso il suddetto ambulatorio, DH oncologico, DH endocrinologico, PACC tiroide.

L'iter diagnostico-gestionale della patologia nodulare tiroidea è riportato in Mappa 1.

PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON PATOLOGIA TIROIDEA NODULARE SOSPETTA DI MALIGNITÀ

Pazienti con patologia tiroidea nodulare sospetta per malignità (categorie citologiche TIR3B, TIR4, TIR5, TIR3A portatori di mutazioni genetiche al pannello a 7 geni) sono segnalati al GOM dei tumori della tiroide dallo specialista endocrinologo/oncologo, chirurgo o citologo per definire il percorso terapeutico. Lo specialista che ha preso in carico il paziente organizzerà una visita multidisciplinare per comunicare al paziente il percorso terapeutico.

CHIRURGIA

Il chirurgo afferente al GOM dei tumori della tiroide prende in carico il paziente e si occupa di informare il paziente sul tipo di intervento che sarà eseguito e sulle possibili complicanze, inoltre inserisce il paziente nella lista di attesa chirurgica.

Le modalità ed i tempi di ammissione alla terapia chirurgica sono indicati nella tabella 3.

Tabella 3. Tempi di ammissione alla chirurgia

Classe A ricovero entro 30 gg dalla diagnosi/prenotazione
Pazienti con carcinoma anaplastico (immediato, entro qualche gg dalla diagnosi);
Pazienti della categoria TIR 5 con citologia positiva per carcinoma midollare (TIR 5 MID) (qualsiasi T)
Pazienti con carcinoma papillare o follicolare che presentino alla diagnosi metastasi locoregionali o a distanza
Classe di priorità B ricovero entro 60 gg dalla diagnosi/prenotazione
Pazienti con citologia delle categorie TIR 5 - T2-T3-T4
Pazienti con citologia delle categorie TIR 4 - T2-T3-T4
Classe di priorità C ricovero entro 180 gg dalla diagnosi/prenotazione
Pazienti con citologia delle categorie TIR 5 T1 microcarcinomi (≤ 1 cm)
Pazienti con citologia delle categorie TIR 4 T1
Pazienti con citologia delle categorie TIR 3 B qualsiasi T
Pazienti con citologia TIR3 A (con mutazione) T2-T3-T4
Classe di priorità D ricovero entro 1 anno dalla diagnosi/prenotazione
Pazienti con citologia TIR3 A (senza mutazione) T2-T3-T4

Il tipo d'intervento chirurgico (tiroidectomia totale/lobo-istmectomia; linfadenectomia dei compartimenti centrali e laterali) dipenderà principalmente dall'esito della FNAB (Tabella 4). La tiroidectomia totale è l'intervento di scelta in caso di sospetto pre- o intra- operatorio di estensione extratiroidea, incluso il coinvolgimento dei linfonodi cervicali. In soggetti con patologia confinata alla tiroide, la lobo-istmectomia è indicata in caso di carcinomi localizzati ad un singolo lobo e può essere effettuata per tumori del diametro compreso fra 1 e 4 cm. La dissezione del compartimento centrale del collo (livello VI) deve essere eseguita in pazienti con coinvolgimento clinico dei linfonodi del compartimento centrale (FNAB morfologicamente positivo e/o dosaggio tireoglobulina). Nei soggetti con carcinoma differenziato della tiroide senza coinvolgimento linfonodale clinicamente evidente in casi di tumore primitivo in fase avanzata (T3 o T4; classificazione TNM appendice B) può essere praticata la dissezione profilattica del compartimento centrale (ipsi- o bilaterale). Nel caso di tumori di piccole dimensioni (T1 o T2) non invasivi, carcinomi papilliferi con linfonodi negativi e per la maggiore parte dei carcinomi follicolari, può essere praticata la tiroidectomia totale o quasi-totale senza dissezione profilattica del compartimento centrale

La dissezione del compartimento laterocervicale va eseguita nei pazienti in cui la biopsia linfonodale abbia dimostrato la presenza di malattia metastatica a tale livello.

Tabella 4. Indicazioni diagnostico-terapeutiche dopo FNA

TIR 3A	<p>Ripetere FNA a 3-6 mesi. Se conferma TIR 3A, scegliere tra:</p> <p>1) Follow-up in base a criteri clinici favorevoli, dimensioni del nodulo e caratteristiche US di basso rischio; 2) Chirurgia in base a dimensioni del nodulo e caratteristiche US di intermedio-alto rischio (vedi TIR 3B).</p>
TIR 3B TIR 4 TIR 5	<p>Exeresi chirurgica.</p> <p>1) Lobectomia in caso di: nodulo singolo ≤ 10 mm <u>senza</u> evidenza di estensione extra-tiroidea o linfonodale (cN0b) e <u>senza</u> storia di radioterapia del collo; 2) Tiroidectomia totale in caso di: nodulo ≥ 40 mm; coesistenza di noduli nel lobo controlaterale; estensione extra-tiroidea o linfonodale o metastatica; 3) Totalizzazione dopo lobectomia in caso di: evidenza di invasione extra-tiroidea o linfonodale; varianti istologiche aggressive.</p> <p><i>SCELTA CHIRURGICA NEI NODULI INTRATIROIIDEI >10 E < 40 mm</i> Considerare: A) Lobectomia è di scelta nel TIR 3B; B) Preferenza del paziente; C) Fattori di rischio clinico-anamnestici che richiedano un follow-up più accurato.</p>

Da: Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies, Journal of Endocrinological Investigation, Accepted: 31 March 2018

Il referto istologico dovrà essere reso disponibile entro 15/30 giorni dall'intervento. Il referto istologico dovrebbe contenere le seguenti informazioni:

Tipo di Intervento
Tiroidectomia totale Lobectomia destra/sinistra Istectomia
<u>Linfoadenectomia</u> Lato destro/sinistro Comparto Centrale/laterale Livelli
Esame Macroscopico
Peso del campione
<u>Dimensioni del campione</u> Lobo destro Istmo Lobo sinistro
Capsula tiroidea Intatta/Non intatta

<u>Descrizione macroscopica delle lesioni</u> Lesione singola/multiple Se multiple indicarne il numero ed inserire le seguenti informazioni per ogni lesione - Localizzazione - Aspetto - Bordi (lesione incapsulata/infiltrante) - Dimensione del diametro maggiore - Distanza minima dai margini di escissione
Paratiroidi presenti/assenti
Linfonodi Presenti/assenti
Esame microscopico
Tipo e variante del tumore Se carcinoma scarsamente differenziato o anaplastico indicare nell'ambito della lesione la percentuale di tumore scarsamente differenziato/anaplastico rispetto all'intera lesione.
Invasione capsulare e vascolare
Numero delle foci di invasione capsulare e vascolare
Lesioni multifocali presente/assente
Diametro del tumore
Estensione nei tessuti ed organi adiacenti
Margini R0 R1 R2
Se tumore scarsamente differenziato o carcinoma anaplastico indicare il numero di mitosi per campo (ingrandimento 10X) ed eseguire immunoistochimica per TTF1 e Tg
<u>Stato linfonodale</u> Per ogni comparto linfonodale - Numero dei linfonodi resecati - Numero dei linfonodi positivi - Invasione capsulare
CLASSIFICAZIONE TNM*

* Appendice B

Quando sarà disponibile il referto istologico, il paziente sarà nuovamente presentato al GOM dei tumori della tiroide per definire il rischio prognostico del paziente in base al risultato dell'esame istologico. Il paziente è convocato dal chirurgo per essere informato sull'esito dell'intervento e sull'eventuale necessità di sottoporsi a terapia ablativa con I131.

Terapia ablativa con I131

Il medico Nucleare afferente al GOM valuterà l'indicazione alla terapia radiometabolica sulla base della stadiazione AJCC/UICC e del *Initial Risk Stratification System* proposta dalle linee guida dell'*American Thyroid Association (ATA) 2015* (Appendice C). La terapia ablativa con I131 è sempre indicata nei casi ad alto rischio quali tumori con estensione extratiroidea ai tessuti circostanti, in caso di resezione incompleta, presenza di metastasi a distanza o linfonodi con metastasi > di 3 cm. In questi casi è consigliabile somministrare non meno di 100 mCi dopo sospensione dell'assunzione della LT4 (Tabella 5). Nei casi a rischio basso o intermedio, quando si ritiene utile la terapia ablativa con I131, si consiglia

di non sospendere la LT4 ma di eseguire il trattamento dopo somministrazione di TSH umano ricombinante (rhTSH) con attività di I131 comprese tra 30 e 50 mCi (Tabella 5).

Tabella 5. Indicazioni alla terapia radiometabolica

ATA risk	TNM	Indicazione	Attività	Stimolo TSH
Low	T1a-b, N0-X, M0-X	Non indicata all'infuori di casi selezionati ^a	30 – 50 mCi	rhTSH
Low-intermediate	T1-2, N1a-b, M0-X	Indicata in presenza di condizioni di rischio ^a	30 – 50 mCi	rhTSH
High	T3-4, any N ^b , any M, R1	Sempre indicata	100 mCi	Sospensione LT4 ^c
Malattia ricorrente/ persistente	Qualsiasi	Sempre indicata	100 mCi	Sospensione LT4 ^c
Malattia metastatica	Qualsiasi	Sempre indicata	100 – 200 mCi	Sospensione LT4 ^c

^aLe condizioni di rischio nei pazienti a rischio basso-intermedio sono:

- età avanzata;
- tumori di dimensioni maggiori;
- varianti istologiche aggressive;
- invasione vascolare o invasione microscopica extra-tiroidea;
- micro-metastasi linfonodali in numero >5;
- metastasi linfonodali clinicamente evidenti (cN1) o pN1a-b >1 cm.

^bQualsiasi metastasi linfonodale >3 cm è da considerarsi ATA high risk indipendentemente dal T

^crhTSH è indicato in caso condizioni cliniche incompatibili con la sospensione di LT4:

- malattia ipofisaria o metastasi da DTC funzionanti;
- comorbidità incompatibili con ipotiroidismo (e.g. pregresso ictus o TIA, insufficienza cardiaca, insufficienza renale stadio III o superiore);
- disordini psichiatrici gravi.

Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies, Journal of Endocrinological Investigation 2018; American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, THYROID, 2016.

L'iter gestionale della patologia nodulare tiroidea che necessita di intervento chirurgico è riportato in Mappa 2.

PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON CANCRO TIROIDEO AVANZATO IODIOREFRATTARIO ED INOPERABILE

Il 10-15% dei pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato (papillifero e follicolare) sviluppa una malattia avanzata, loco-regionale e/o metastatica a distanza. In circa la metà di questi pazienti, la neoplasia perde la sensibilità al radio-iodio, rendendo inefficace la terapia radio-metabolica. La prognosi del carcinoma differenziato tiroideo iodo-refrattario è sfavorevole, la percentuale di sopravvivenza a 10 anni è solo del 10% ed il tempo di sopravvivenza medio è di 2.5-3.5 anni. Tutti i casi dei pazienti con tumori della tiroide iodio-refrattari ed inoperabili sono presentati dal medico referente al GOM dei tumori della tiroide per definire il migliore approccio terapeutico con trattamenti locali (i.e. radioterapia, chemiembolizzazione, vertebroplastica) o sistemici (inibitori delle tirosino chinasi,TKI, o chemioterapia). L'utilizzo dei TKI si consiglia ai pazienti che hanno un tumore inoperabile, RAI refrattario in rapida progressione.

La stadiazione ed il follow-up di questi pazienti prevede l'esecuzione di indagini strumentali quali RMN, TAC e PET/TAC. La scelta dell'esame da eseguire dipende dalla localizzazione delle lesioni. Nel caso in cui è presente una malattia con estensione locoregionale alla laringe o alla trachea indispensabile è il coinvolgimento nella gestione del paziente dell'ORL sia per la valutazione dell'estensione della malattia mediante fibroscopia, sia per la possibilità, in caso di ulteriore progressione della malattia, di intervento di tracheostomia.

FOLLOW-UP

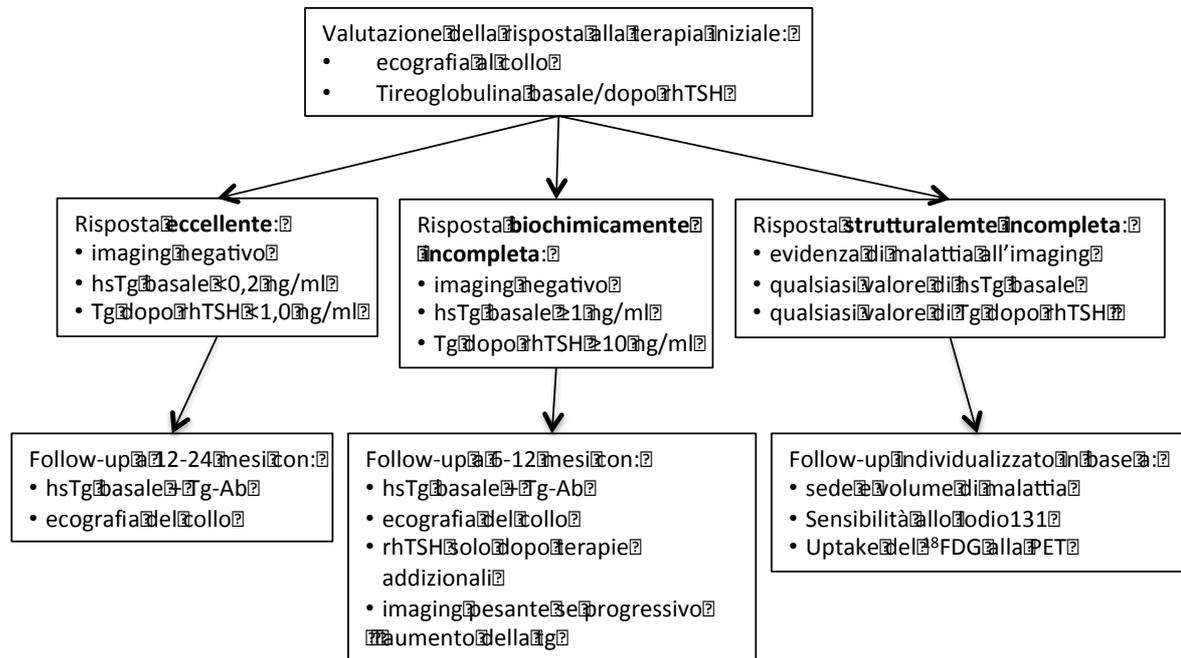
A distanza di 3-6 mesi dalla terapia iniziale (chirurgia con o senza terapia radio-metabolica) è necessario effettuare un re-staging prognostico basato sulla risposta biochimica e strutturale al trattamento. Al paziente è assegnata una tra le quattro categorie di risposta alla terapia (*Ongoing Risk Stratification ATA 2015*, Tabella 6 e Figura 1) a cui corrisponde una precisa modalità di follow-up. Per malattie strutturalmente incomplete, il follow-up sarà individualizzato in base alla possibilità di intervento chirurgico e alla sensibilità al radioiodio.

Tabella 6. *Ongoing Risk Stratification*

	<i>hsTg</i>	<i>rhTSH</i>	<i>Tg-Ab</i>	<i>Imaging</i>
Eccellente	<0.2 ng/ml	<1.0 ng/ml	Negativi	Negativo
Biochimicamente incompleta	≥1 ng/ml	≥10 ng/ml	Negativi o in aumento	Negativo
Strutturalmente incompleta	Any	Any	Any	Positivo
Indeterminata	>0.2 <1 ng/ml	>1 <10 ng/ml	Stabili o in discesa	Non specifico

Da: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, *THYROID*, Volume 26, Number 1, 2016

Figura 1. Algoritmo diagnostico nel follow-up



I casi dei pazienti con risposta biochimica e/o strutturale incompleta sono presentati dal medico referente al GOM dei tumori della tiroide per determinare il percorso terapeutico, che sarà comunicato al paziente in una visita multidisciplinare.

Tempi di presa in carico

PROCEDURA	TEMPISTICA
Riunione del GOM	1 volta ogni 15 giorni
Prima visita	7 giorni
Completamento della stadiazione strumentale e citologica	Entro 15 giorni dalla prima visita
Visita chirurgica successiva alla refertazione dell'esame citologico	Entro 15 giorni dalla prima visita
Intervento chirurgico	Entro 21 giorni successivi alla Presa in Carico
Esame istologico	Entro 14 giorni dall'intervento
Visita successiva alla refertazione dell'esame istologico	Entro 7 giorni dalla disponibilità del referto
Terapia Radiometabolica con I131	Entro 45 giorni dall'intervento chirurgico
Inizio dei trattamenti locoregionali	Entro 15 giorni dall'evidenza di progressione di malattia secondo RECIST
Inizio di trattamento sistemico con TKI	Entro 10 giorni dall'evidenza di progressione di malattia secondo RECIST
Inizio del trattamento chemioterapico	Entro 10 giorni dall'evidenza di progressione di malattia secondo RECIST

Frequenza del Follow-up

Risposta alla terapia iniziale*	Frequenza
Eccellente	12-24 mesi
Biochimicamente incompleta	6-12 mesi
Strutturalmente incompleta	Personalizzato*

*vedi Figura 1

Stadiazione

Esami di Primo Livello
Esame Clinico
Profilo Tiroideo
Ecografia collo
Scintigrafia Tiroidea
Esami di Secondo Livello
FNAB
TAC con e senza mdc
RMN con e senza mdc
PET/TAC con e senza mdc

APPENDICE A

STANDARD DI REFERTAZIONE ECOGRAFICA

Il referto dell' esame ecografico deve rispettare gli standard delle linee guida EU-TIRADS 2017, ovvero specificare i seguenti parametri:

Tecnica	Tipo di ecografo e di sonda
	Eventuale presenza di fattori limitanti
Anamnesi del paziente	Familiarità per cancro di tiroide
	Esposizione a radiazioni sul collo
	Storia di chirurgia del collo
	Precedenti FNA
Caratteristiche della ghiandola	Volume
	Ecogenicità
	Vascolarizzazione
	Estensione retrosternale
Caratteristiche dei noduli (refertare quelli <5 mm solo se con aspetto <i>high risk</i>)	Localizzazione
	Dimensioni (3 diametri +/- volume)
	Forma, margini, ecogenicità e composizione
	Presenza di micro- macrocalcificazioni
	Alone/ orletto
	Eventuale estensione extracapsulare
	Vascolarizzazione
	Eventuale crescita rispetto a US precedenti
	Definire EU-TIRADS score
Trachea	Presenza o meno di deviazione
Linfonodi	Studio dei livelli da II a VI
Conclusioni	Indicazioni e raccomandazioni sul successivo iter diagnostico-terapeutico

Da: European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS, Eur Thyroid J 2017;6:225-237

APPENDICE B

CLASSIFICAZIONE TNM DEL TUMORE DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE (VIII EDIZ. AJCC/TNM):

T (DIMENSIONI DEL TUMORE)

T1

T1a tumore < 1 cm

T1b 1 cm < tumore < 2 cm, limitato alla tiroide

T2 2 cm < tumore < 4 cm, limitato alla tiroide

T3

T3a tumore > 4 cm, limitato alla tiroide

T3b tumore di qualsiasi dimensione, con grossolana invasione dei soli muscoli

T4

T4a tumore di qualsiasi dimensione, con invasione tessuti molli, laringe, trachea, esofago, ricorrente

T4b tumore di qualsiasi dimensioni, con invasione fascia prevertebrale, carotide, vasi mediastinici

N (LINFONODI)

Nx Linfonodi locoregionali non valutati

N0 Non evidenza di metastasi linfonodali

N0a Uno o più linfonodi confermati negativi alla citologia/istologia

N0b Non evidenza radiologica o clinica di linfonodi metastatici

N1 Presenza di metastasi linfonodali

N1a Metastasi al livello VI o VII

N1b Metastasi ai linfonodi laterali del collo o ai linfonodi retrofaringei

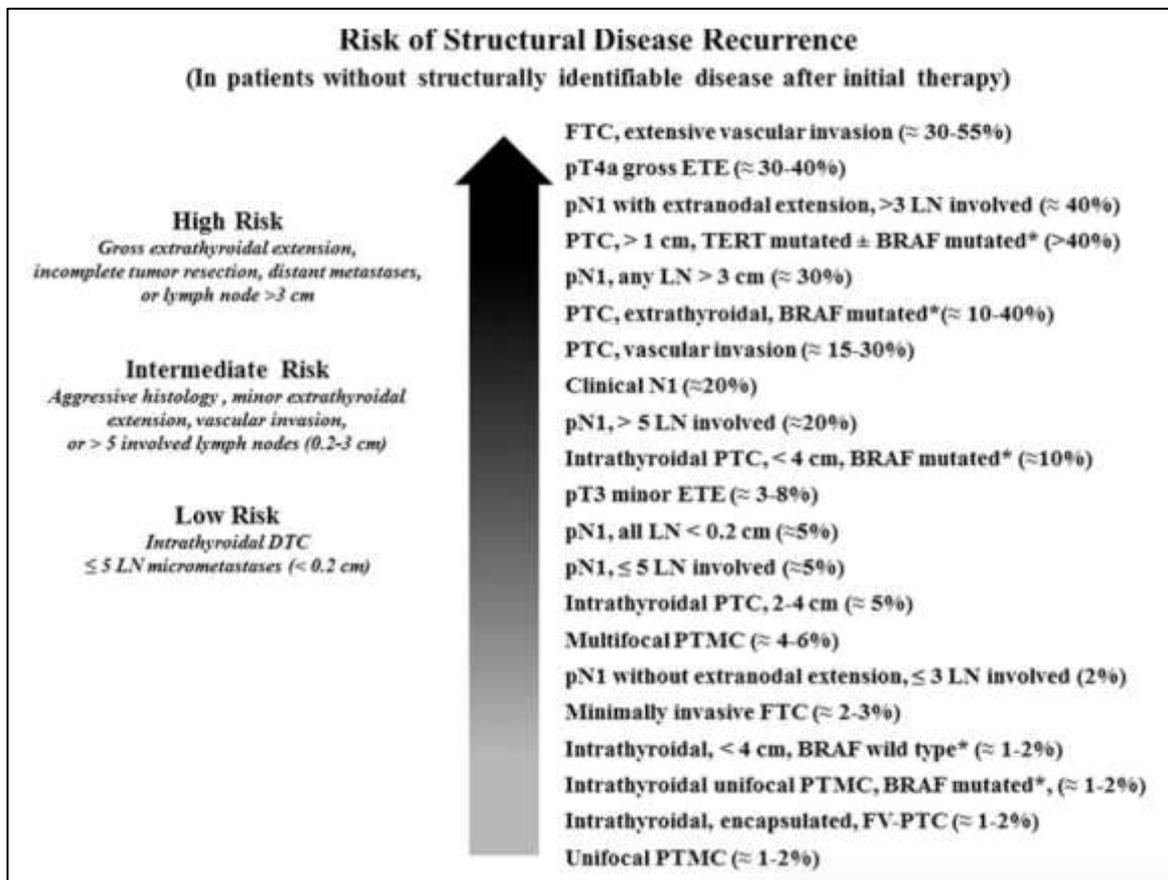
M (METASTASI)

M0 Assenza di metastasi a distanza

M1 Presenza di metastasi a distanza

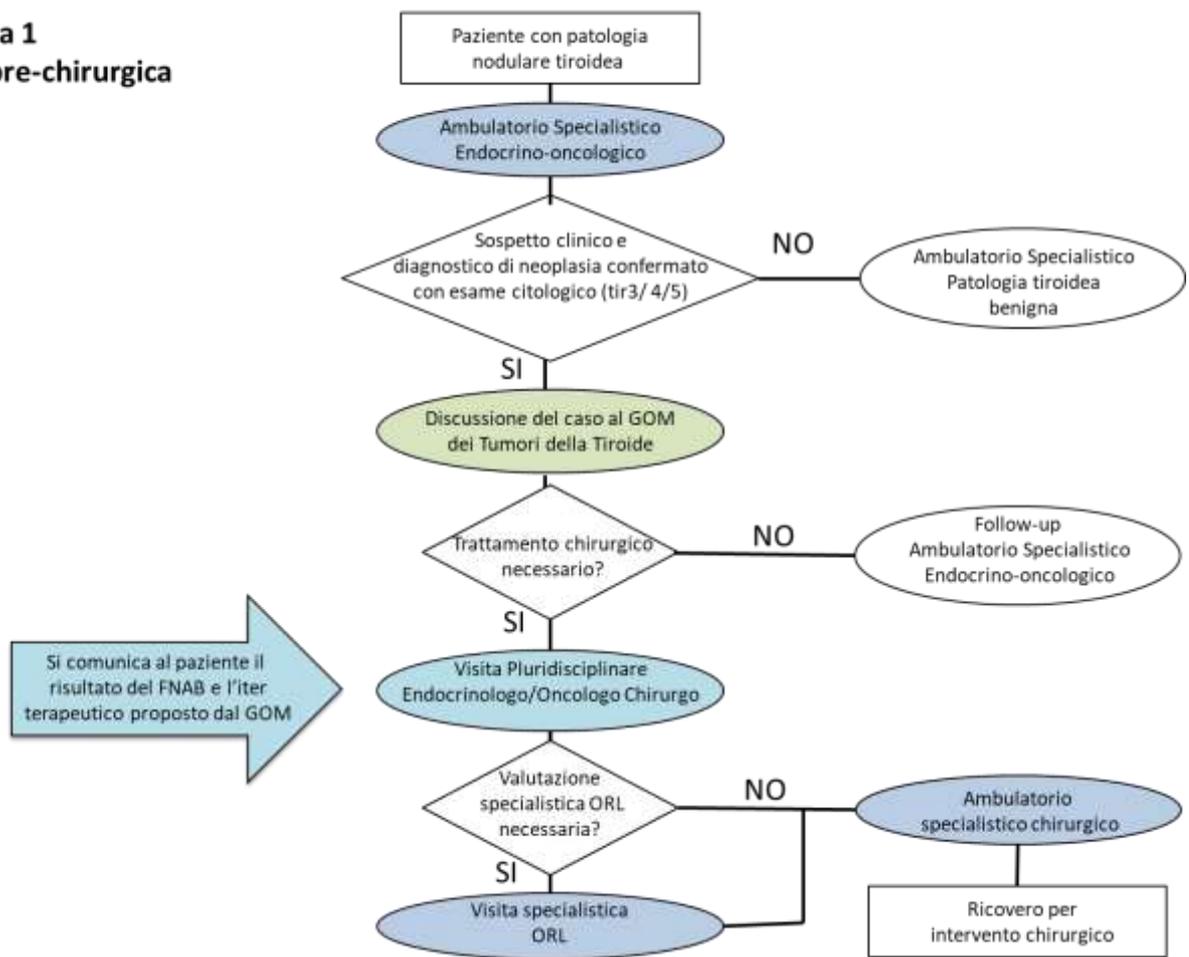
APPENDICE C

CLASSI DI RISCHIO INIZIALE SECONDO AMERICAN THYROID ASSOCIATION 2015



Da: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, *THYROID*, Volume 26, Number 1, 2016

Mappa 1
Fase pre-chirurgica



Mappa 2
Fase post-chirurgica

