

Linee Guida dell'*American Thyroid Association* sulla Gestione dei Pazienti con Noduli Tiroidei e Carcinoma Differenziato della Tiroide

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

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

¹The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland.

²University of Michigan Medical Center, Ann Arbor, Michigan.

³University of Colorado Health Sciences Center, Denver, Colorado.

⁴The Ohio State University, Columbus, Ohio.

⁵Boston University Medical Center, Boston, Massachusetts.

⁶University of Pennsylvania School of Medicine, Philadelphia, Pennsylvania.

⁷University of Florida College of Medicine, Gainesville, Florida.

⁸The Mayo Clinic, Rochester, Minnesota.

⁹The University of Siena, Siena, Italy.

¹⁰Institute Gustave Roussy, Paris, France.

¹¹University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas.

¹²University of Cincinnati Medical Center, Cincinnati, Ohio.

¹³Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York.

Riassunto

Introduzione: I noduli tiroidei costituiscono un problema clinico comune e la prevalenza di cancro differenziato della tiroide è in progressivo aumento. Dalla pubblicazione delle linee guida della American Thyroid Association per la gestione di queste malattie avvenuta nel 2006, si è aggiunta una grande quantità di nuove informazioni, rendendo necessaria una revisione delle linee guida.

Metodi: Gli articoli di rilievo pubblicati fino al dicembre 2008 sono stati riveduti da una *task force* e classificati per argomento e per livello di evidenza secondo uno schema utilizzato dalla *United States Preventive Service Task Force*.

Risultati: L'edizione revisionata delle linee guida per la gestione dei noduli tiroidei contiene raccomandazioni relativi alla valutazione iniziale, ai criteri clinici ed ecografici per l'esecuzione di biopsia con ago sottile, l'interpretazione dei risultati dell'esame citologico e la gestione dei pazienti con noduli tiroidei. Le raccomandazioni relative alla gestione iniziale del cancro della tiroide comprendono quelle relative al trattamento chirurgico ottimale, all'ablazione con radioiodio del residuo tiroideo e alla terapia soppressiva con levotiroxina. Le raccomandazioni relative alla gestione a lungo termine del cancro differenziato della tiroide comprendono quelle per l'individuazione della ripresa di malattia mediante ecografia e determinazione della tireoglobulina sierica e quelle relative alla gestione della ripresa di malattia e del tumore metastatico.

Conclusioni: Sono state prodotte raccomandazioni basate sull'evidenza in risposta all'impegno assunto in qualità di componenti di una *task force* indipendente nominata dalla American Thyroid Association, allo scopo di assistere nella gestione clinica dei pazienti con noduli tiroidei e cancri differenziati della tiroide. Allo stato attuale, queste linee guida rappresentano, secondo l'opinione degli Autori, le modalità di cura ottimali per i pazienti affetti da questi disordini.

I noduli tiroidei rappresentano una problematica clinica comune. Studi epidemiologici hanno riportato che la prevalenza di noduli obiettivamente palpabili è di circa 5% nelle donne e 1% negli uomini, in aree iodosufficienti (1,2). Di contro, l'ecografia tiroidea ad alta risoluzione riesce ad identificare la presenza di noduli nel 19-67% di individui scelti casualmente, con una frequenza maggiore nelle donne e negli anziani (3). L'importanza clinica dei noduli tiroidei riguarda la necessità di escludere la presenza di carcinomi tiroidei che si presentano nel 5-15% dei casi in relazione a sesso, età, storia di esposizione a radiazioni ionizzanti, familiarità ed altri fattori (4,5).

I carcinomi differenziati tiroidei (CDT), che comprendono carcinomi tiroidei papilliferi e follicolari, rappresentano la maggioranza di tutti i tumori tiroidei (90%) (6). Negli Stati Uniti d'America nel 2009 sono stati diagnosticati circa 37 200 nuovi casi (7). L'incidenza annuale è aumentata dal 3,6/100 000 del 1973 al 8,7/100 000 del 2002, un aumento di 2.4 volte ($p < 0,001$ per il trend) e questo andamento non sembra arrestarsi (8). La quasi totalità del cambiamento sembra essere attribuito ad un incremento dell'incidenza dei carcinomi papilliferi tiroidei (CPT), i quali sono aumentati di 2,9 volte tra il 1988 e il 2002. Inoltre il 49% di questo incremento dell'incidenza è rappresentato da tumori del diametro massimo ≤ 1 cm e l'87% consiste in tumori con diametro ≤ 2 cm (8). Questo cambiamento nella distribuzione delle dimensioni dei tumori potrebbe essere dovuto all'aumento dell'utilizzo dell'ecografia del collo come tecnica diagnostica, alla precoce diagnosi ed al precoce trattamento (9). Questi andamenti inoltre stanno modificando il trattamento iniziale ed il follow-up di molti pazienti con tumore tiroideo.

Nel 1996, la American Thyroid Association (ATA) ha pubblicato le linee guida per il trattamento dei pazienti con noduli tiroidei e CDT (10). Nell'ultima decade, vi sono stati diversi avanzamenti diagnostici e terapeutici sia per i noduli tiroidei che per i CDT. Esistono diverse controversie su molti argomenti: il miglior approccio in termini di costo-beneficio per la valutazione diagnostica dei noduli tiroidei, l'estensione dell'intervento chirurgico nel trattamento di carcinomi tiroidei di piccole dimensioni, l'uso di iodio radioattivo nell'ablazione del residuo tiroideo dopo tiroidectomia, l'uso appropriato della terapia soppressiva con levotiroxina e il ruolo del TSH umano ricombinante (rhTSH). Prendendo coscienza dei cambiamenti che si sono instaurati nella gestione di questi rilevanti problemi clinici, l'ATA ha formato una *task-force* al fine di riesaminare le correnti strategie diagnostico-terapeutiche dei noduli tiroidei e dei CDT, con l'obiettivo di sviluppare linee guida cliniche usando i principi della *evidence-based medicine*. I membri della *task-force* includevano esperti in campo di noduli tiroidei e di CDT con diverse competenze dall'endocrinologia, alla chirurgia e alla medicina nucleare. Le opinioni mediche qui espresse sono degli autori e nessuna di esse è stata dettata dall'ATA. Il documento finale è stato approvato dall'ATA Bord of Directors e sottoscritto da (in ordine alfabetico): dalla American Association of Clinical Endocrinologist (AACE), dalla American College of Endocrinology, dalla British Association of Head and Neck Oncologist (BAHNO), dalla The Endocrine Society, dalla European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery (EACMFS), dalla European Association of Nuclear Medicine (EANM), dalla European Society of Endocrine Surgeons (ESES), dalla

European Society of Pediatric Endocrinology (ESPE), dalla International Association of Endocrine Surgeons (IAES) e dalla Latin American Thyroid Society.

Altri Gruppi avevano precedentemente sviluppato linee guida tra cui la American Association of Clinical Endocrinologist e la American Association of Endocrine Surgeons (AAES) (10), il British Thyroid Association e il Royal College of Physicians (12) e il National Comprehensive Cancer Network (13) che hanno fornito alcune raccomandazioni conflittuali dovute alla carenza di evidenze di alta qualità fornite da studi randomizzati controllati. La European Thyroid Association of Nuclear Medicine ha anche pubblicato recentemente delle linee guida per quanto riguarda il trattamento con radioiodio nella terapia dei CDT (15).

La task-force delle linee guida ATA ha usato strategie simili a quelle utilizzate dal National Institute of Health per le sue *Consensus Development Conferences* (<http://consensus.nih.gov/aboutcdp.htm>), e ha sviluppato una serie di domande clinicamente rilevanti circa la diagnosi ed il trattamento dei noduli tiroidei e dei tumori tiroidei. Le domande sono le seguenti:

- **Domande riguardanti i noduli tiroidei**

- Quale è l'appropriate valutazione di noduli tiroidei scoperti clinicamente o incidentalmente?
 - Quali test di laboratorio e quali esami di diagnostica per immagini sono indicati?
 - Quale è il ruolo dell'agoaspirato tiroideo?
- Quale è il miglior metodo per un follow-up a lungo termine dei pazienti con noduli tiroidei?
- Quale è il ruolo della terapia medica in pazienti con patologia nodulare benigna?
- Come devono essere gestiti i noduli tiroidei in età pediatrica ed durante la gravidanza?

- **Domande riguardanti la gestione iniziale dei CDT**

- Quale è il ruolo della stadiazione pre-operatoria mediante tecniche di diagnostica per immagini e di laboratorio?
- Quale è l'intervento appropriato per noduli tiroidei indeterminati e CDT?
- Quale è il ruolo del sistema di stadiazione post-chirurgica e quali metodi andrebbero utilizzati?
- Quale è il ruolo dell'ablazione post-chirurgica con iodio radioattivo del residuo tiroideo?
- Quale è il ruolo della terapia soppressiva della tireotropina (TSH)?
- Vi è un ruolo per la radioterapia esterna o per la chemioterapia?

- **Domande riguardanti la gestione a lungo termine del CDT**

- Quali sono i mezzi appropriati per la gestione a lungo termine dei CDT?
- Quale è il ruolo del dosaggio della tireoglobulina (Tg)?
- Quale è il ruolo dell'ultrasonografia e di altre tecniche di diagnostica per immagini nel follow-up a lungo termine?
- Quale è il ruolo della soppressione del TSH nel follow-up a lungo termine?
- Quale è la migliore gestione di pazienti con malattia metastatica?
- Come devono essere gestiti pazienti positivi per Tg e negativi alla scintigrafia?

- Che ruolo ha la radioterapia esterna?
 - Che ruolo ha la chemioterapia?
- **Quali sono le direttive per le future ricerche?**

Le prime linee guida ATA furono pubblicate nel 2006 (16). A causa della grande proliferazione della letteratura su questo argomento, già in fase di progettazione erano stati stilati piani per la revisione a 24-36 mesi dalla pubblicazione. Articoli rilevanti su i tumori tiroidei sono stati identificati usando gli stessi criteri di ricerca impiegati nella stesura delle linee guida iniziali (16). I singoli membri della *task-force* hanno introdotto sia suggerimenti per chiarificazioni di raccomandazioni precedenti sia nuove informazioni derivanti da studi pubblicati dopo il 2004. La letteratura rilevante è stata continuamente revisionata durante tutto il 2008. Per cominciare la revisione, un meeting di mezza giornata è stato tenuto il 2 Giugno 2007. La *task-force* è stata ampliata per includere esperti europei ed un chirurgo di testa e collo. Altri tre meeting seguenti di mezza giornata sono stati tenuti il 5 Ottobre 2007, il 13 Luglio 2008 e il 5 Ottobre 2008 per rivedere questi suggerimenti e per considerare commenti aggiuntivi. La riunione di Luglio 2008 ha anche incluso un incontro con sei ulteriori chirurghi per redigere linee guida sulla questione della dissezione del compartimento centrale il più possibile autorevoli. L'organizzazione della gestione delle raccomandazioni delle linee guida è mostrata nella Tabella 1. E' stato concordato di continuare a categorizzare i dati pubblicati e la forza delle raccomandazioni secondo lo schema modificato proposto dalla U.S. Preventive Service *task-force* (17) (Tabella 2).

[A1] LINEE GUIDA DEL NODULO TIROIDEO

Il nodulo tiroideo è una lesione tiroidea ben definita, radiologicamente distinta rispetto al parenchima tiroideo circostante. Alcune lesioni palpabili possono non trovare corrispondenza in distinte anomalie radiologiche (18) e, pertanto, non possono in senso stretto essere definiti noduli tiroidei. Noduli non palpabili ma rilevati alla ecografia o con altre metodiche di diagnostica per immagini vengono definiti incidentali o "incidentalomi". Questi ultimi, hanno lo stesso rischio di malignità dei noduli tiroidei palpabili di uguali dimensioni (19). In generale, solo i noduli tiroidei >1 cm hanno una maggiore probabilità di assumere rilevanza clinica e quindi dovrebbero essere sottoposti a valutazione diagnostica. Occasionalmente, possono richiedere approfondimento diagnostico noduli tiroidei che presentano caratteristiche ecografiche sospette, linfadenopatie associate, storia di irradiazione del capo o del collo o storia familiare di carcinoma tiroideo in 1 o più familiari di primo grado. Tuttavia, è possibile che noduli <1 cm possano causare morbilità e mortalità, anche in assenza di questi elementi di sospetto. Questa evenienza è comunque rara e, tenuto conto dello sfavorevole rapporto costo-beneficio, il tentativo di diagnosticare e trattare tutti i cancri di piccole dimensioni potrebbe comportare più svantaggi che benefici. Circa 1-2 % dei pazienti sottoposti per altri motivi a tomografia a emissione di positroni con 2-desossi-2 [¹⁸F] fluoro-D-glucosio (¹⁸FDG-PET)

presentano noduli tiroidei scoperti incidentalmente. Poiché il rischio di malignità di questi noduli ^{18}F FDG-PET positivi è del 33% e questi tumori sono solitamente più aggressivi (20), queste lesioni richiedono tempestivo approfondimento diagnostico (21-23). La presenza di diffusa captazione del ^{18}F FDG può essere attribuita a probabile tiroidite di Hashimoto.

[A2] Qual è l'appropriata valutazione diagnostica di noduli tiroidei rilevati all'esame clinico o in maniera incidentale? (vedere Figura 1 per l'algoritmo)

Il rilievo di un nodulo tiroideo dovrebbe essere seguito da una accurata anamnesi e da un esame obiettivo completo, particolarmente rivolto alla valutazione della tiroide e dei linfonodi cervicali adiacenti. Elementi anamnestici predittivi di possibile malignità sono costituiti da pregressa irradiazione del capo e del collo o dell'intero corpo per trapianto di midollo osseo (24), storia familiare di carcinoma tiroideo o di cancro tiroideo sindromico (p.e. sindrome di Cowden, poliposi familiare, complesso di Carney, neoplasie endocrine multiple [MEN] tipo 2, sindrome di Werner) in un familiare di primo grado, esposizione a radiazioni ionizzanti da *fallout* nel corso dell'infanzia o dell'adolescenza (25) e da rapida crescita con modificazione del tono della voce. Ulteriori dati obiettivi che suggeriscono possibile malignità sono rappresentati da paralisi delle corde vocali, linfadenopatie latero-cervicali e immobilità del nodulo rispetto ai tessuti circostanti.

[A3] Quali esami di laboratorio e procedure di diagnostica per immagini sono indicati?

[A4] TSH sierico con ecografia e/o scintigrafia tiroidea. In seguito all'identificazione di un nodulo tiroideo >1 cm in uno dei diametri o di captazione focale del ^{18}F FDG in regione tiroidea bisognerebbe eseguire una misurazione del TSH sierico. Se il livello di TSH è inferiore ai limiti normali, bisognerebbe eseguire una scintigrafia tiroidea per verificare se il nodulo è ipercaptante (captazione del nodulo maggiore rispetto al tessuto tiroideo circostante), isocaptante o "tiepido" (captazione nodulare uguale al tessuto tiroideo circostante) o ipocaptante (captazione nodulare minore rispetto al tessuto tiroideo circostante). Poiché i noduli iperfunzionanti sono raramente sede di malignità, non è necessario eseguire esame citologico in seguito al riscontro di uno di questi noduli. Qualora sia presente ipertiroidismo clinico o subclinico, è necessario ulteriore approfondimento diagnostico. Il riscontro di TSH elevato, anche nell'ambito di valori ai limiti superiori della norma, è associato ad aumentato rischio di malignità di un nodulo tiroideo (26).

▪ **RACCOMANDAZIONE 1**

Misurare il TSH sierico nella valutazione iniziale di un paziente con noduli tiroidei. Se il TSH sierico è inferiore ai limiti della norma, andrebbe eseguita una scintigrafia tiroidea con tecnezio ^{99}Tc pertechnetato o con ^{123}I . Grado di raccomandazione: A

Una ecografia diagnostica dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con il sospetto di nodulo tiroideo o gozzo nodulare o alterazioni radiografiche riscontrate incidentalmente mediante tomografia assiale computerizzata (TC), risonanza magnetica nucleare (RMN) o captazione alla ¹⁸FDG-PET. L'ecografia tiroidea può rispondere alle seguenti domande: C'è effettivamente un nodulo tiroideo in corrispondenza della tumefazione palpabile? Quali sono le dimensioni? Sono presenti elementi di sospetto? Sono presenti linfonodi cervicali sospetti? C'è una componente liquida >50% del volume nodulare? Il nodulo è localizzato posteriormente? Queste ultime due caratteristiche possono ridurre l'accuratezza diagnostica dell'esame citologico su agoaspirato sottile (FNAC) effettuato con sola palpazione (27,28). In aggiunta, ci potrebbero essere altri noduli che necessitano di biopsia in relazione alle dimensioni o all'aspetto ecografico (18, 29, 30). Come già osservato, la FNAC è particolarmente raccomandata nei pazienti con TSH elevato perché il tasso di malignità dei noduli in pazienti con tiroidite di Hashimoto è uguale o superiore rispetto a quelli con tiroide normale (31,32).

▪ **RACCOMANDAZIONE 2**

L'ecografia tiroidea dovrebbe essere eseguita in tutti i pazienti con noduli tiroidei noti o sospetti. Grado di raccomandazione: A

[A5] *Determinazione della Tg sierica.* La Tg sierica può essere elevata nella maggior parte delle malattie tiroidee e costituisce un test non sensibile e non specifico per la diagnosi di cancro tiroideo (33).

▪ **RACCOMANDAZIONE 3**

La determinazione routinaria della Tg sierica non è raccomandata per la valutazione iniziale dei noduli tiroidei. Grado di raccomandazione: F

[A6] *Determinazione della calcitonina sierica.* L'utilità della calcitonina sierica è stata valutata in una serie di studi prospettici non randomizzati (34-37). I dati suggeriscono che l'uso routinario della calcitonina sierica per lo screening può individuare l'iperplasia a cellule C e il carcinoma midollare della tiroide ad uno stadio più precoce e che la sopravvivenza globale può essere migliorata. Tuttavia, la maggior parte degli studi si affidano al test di stimolazione con pentagastrina per aumentare la specificità. Questo farmaco non è più disponibile negli Stati Uniti e rimangono non risolte questioni relative a sensibilità, specificità, affidabilità del dosaggio e rapporto costo/beneficio. Una recente analisi ha suggerito che lo screening della calcitonina sarebbe vantaggioso in termini di costo/beneficio negli Stati Uniti (38). Tuttavia, le stime di prevalenza di carcinoma midollare della tiroide in questa analisi includevano anche pazienti con iperplasia a cellule C e microcarcinomi midollari della tiroide, la cui rilevanza clinica rimane incerta. Se una determinazione della calcitonina basale è stata effettuata e il risultato è superiore a 100 pg/ml, un carcinoma midollare è probabilmente presente (39).

▪ **RACCOMANDAZIONE 4**

La commissione non è in grado di esprimere una raccomandazione in favore o contro la determinazione routinaria della calcitonina sierica. Grado di raccomandazione: I

[A7] Qual è il ruolo della FNAC?

La FNAC è il metodo più accurato e “cost effective” per la valutazione dei noduli tiroidei. Studi retrospettivi hanno riportato una minore frequenza di esami citologici non diagnostici e di falsi negativi con esami eseguiti sotto guida ecografica rispetto a quelli eseguiti con la sola palpazione (40,41). Pertanto, nel caso di noduli con una più elevata probabilità di prelievo non diagnostico (>25-50% componente liquida) (28) o errore nel prelievo (noduli difficilmente palpabili o localizzati posteriormente), la guida ecografica è da preferire (Tabella 3). Se l’ecografia diagnostica conferma che un nodulo palpabile è prevalentemente solido, la FNAC può essere eseguita sia mediante palpazione che ecoguidata. Tradizionalmente, i risultati della FNAC sono divisi in 4 categorie: non diagnostico, maligno (rischio di malignità alla chirurgia >95%), indeterminato o sospetto per neoplasia e benigno. Recentemente la National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of Science ha proposto una più ampia classificazione per la citologia tiroidea che aggiunge 2 nuove categorie: sospetto per malignità (rischio di malignità 50-75%) e lesioni follicolari di significato indeterminato (rischio di malignità 5-10%). La stessa Conference ha inoltre raccomandato che “neoplasia follicolare” o “neoplasia a cellule di Hürthle” dovrebbero appropriatamente sostituire le “lesioni indeterminate” (rischio di malignità 15-25%) (42).

[A8] Ecografia nel processo decisionale dell’esecuzione della FNAC (Tabella 3). Diverse caratteristiche ecografiche quali l’ipoecogenicità del nodulo rispetto al parenchima circostante, la vascolarizzazione intranodulare, i margini irregolari, la presenza di microcalcificazioni, l’assenza di alone periferico e la forma più alta che larga nella scansione trasversale sono stati associati ad una più elevata probabilità di malignità (43-48). Con l’eccezione della presenza di linfadenopatie cervicali sospette, che costituisce una caratteristica altamente specifica ma poco sensibile, le altre caratteristiche ecografiche di sospetto, isolatamente o in combinazione, non costituiscono parametri adeguatamente sensibili e specifici per identificare con certezza tutti i noduli maligni, anche se alcune caratteristiche o associazioni hanno un elevato potere predittivo di malignità. Inoltre, i più comuni aspetti ecografici del carcinoma papillifero tiroideo sono diversi da quelli del carcinoma follicolare tiroideo. Il CPT è generalmente solido o prevalentemente solido e ipoecogeno, spesso con margini irregolari e aumento della vascolarizzazione. La presenza di microcalcificazioni è altamente specifica per CPT ma possono essere difficili da distinguere rispetto a lacune di colloidie. Al contrario, il carcinoma follicolare è più spesso iso- o iperecogeno, ha un alone spesso e irregolare e non presenta microcalcificazioni (49). I carcinomi follicolari di diametro <2 cm non sono mai stati associati a metastasi (50).

Alcuni aspetti ecografici possono anche essere predittivi di benignità del nodulo. Un nodulo puramente cistico, sebbene raro (<2% di tutti i noduli), ha una scarsissima probabilità di malignità (47). Inoltre, un aspetto spongiforme, definito come una aggregazione di multiple microcisti occupante >50% del volume nodulare ha una specificità del 99,7% nella identificazione di una lesione benigna (48,51,52). In uno studio recente, solo 1/360 noduli maligni presentava questa caratteristica e in un altro studio l'aspetto spongiforme aveva un potere predittivo negativo per malignità del 98,5% (52). L'elastografia è una tecnica promettente che richiede ulteriore validazione con studi prospettici (53).

La FNAC non è raccomandata come procedura routinaria per i noduli subcentimetrici. Tuttavia, la presenza di un nodulo solido, ipoecogeno con microcalcificazioni è altamente suggestivo di CPT. Sebbene molti micro-CPT possono costituire un riscontro occasionale, un sottogruppo può avere rilevanza clinica, particolarmente quelli con diametro >5 mm (54) e quelli che all'esordio presentano linfonodi sospetti rilevati all'esame clinico o mediante procedure di diagnostica per immagini (55,56). Pertanto, l'esplorazione ecografica delle stazioni linfonodali laterocervicali e centrali deve sempre fare seguito al riscontro di un nodulo subcentimetrico con aspetto sospetto. Il riscontro di linfonodi sospetti dovrebbe comportare l'esecuzione di FNAC degli stessi. Altri gruppi di pazienti per i quali bisognerebbe prendere in considerazione la FNAC dei noduli subcentimetrici includono quei casi ad alto rischio di malignità quali: 1) storia familiare di CPT (57); 2) storia di irradiazione durante l'infanzia (59); 3) esposizione a radiazioni ionizzanti durante l'infanzia e l'adolescenza (59); 4) storia di pregressa emitiroidectomia con riscontro di carcinoma tiroideo; 5) noduli tiroidei positivi alla ¹⁸F-DG-PET.

I noduli misti e quelli prevalentemente cistici con una componente cistica >50% sono solitamente sottoposti a FNAC mirata alla componente solida (specialmente quella vascolare). L'evacuazione della componente cistica può essere effettuata, specie nei pazienti sintomatici.

▪ **RACCOMANDAZIONE 5 (Tabella 3)**

- a) La FNAC è la procedura elettiva per la valutazione dei noduli tiroidei. Grado di raccomandazione: A
- b) La guida ecografica è raccomandata per l'esecuzione di FNAC dei noduli non palpabili, prevalentemente cistici o localizzati nella parte posteriore dei lobi tiroidei. Grado di raccomandazione: B

[A9] Quali sono i principi per l'interpretazione citopatologica dei campioni di FNAC?

[A10] *Citologia non diagnostica.* Vanno considerate non diagnostiche le biopsie che non soddisfano i criteri di adeguatezza diagnostica (presenza di almeno 6 gruppi di cellule follicolari, contenenti ciascuno 10-15 cellule ottenute da almeno 2 aspirati del nodulo) (5). Dopo un iniziale risultato citologico non diagnostico, la ripetizione della FNAC con guida ecografica consente di ottenere un campione diagnostico nel 75% dei noduli solidi e nel 50% di quelli cistici (28). Pertanto, in questi casi la FNAC va ripetuta sotto guida ecografica (60) e se è possibile controllo citologico sul posto che può aumentare in maniera sostanziale

l'adeguatezza del campione (61, 62). Tuttavia, fino a 7 % dei noduli con risultati non diagnostici in ripetute occasioni possono rivelarsi maligni dopo l'intervento chirurgico (63, 64).

▪ **RACCOMANDAZIONE 6**

- a) La ripetizione della FNAC per un nodulo risultato non diagnostico alla prima valutazione citologica deve essere effettuata mediante guida ecografia. Grado di raccomandazione: A
- b) Noduli parzialmente cistici che risultano ripetutamente non diagnostici all'esame citologico richiedono stretta osservazione o resezione chirurgica. La chirurgia dovrebbe essere presa in maggiore considerazione nel caso di noduli solidi non diagnostici. Grado di raccomandazione: B

[A11] *Citologia compatibile con CPT*

▪ **RACCOMANDAZIONE 7**

Nel caso di risultato dell'esame citologico diagnostico o sospetto per CPT bisogna porre l'indicazione all'intervento chirurgico (65). Grado di raccomandazione A

[A12] *Citologia indeterminata (neoplasia follicolare o neoplasia follicolare a cellule di Hürthle di significato indeterminato, atipia)*. Il risultato di un esame citologico indeterminato riportato come "neoplasia follicolare" o "neoplasia a cellule di Hürthle" può essere riscontrato nel 15-30% dei campioni di FNAC (4) e comporta un rischio di malignità del 20-30 % (42), mentre lesioni refertate come atipie o lesioni follicolari di significato indeterminato si riscontrano con frequenza variabile nelle varie casistiche e comportano un rischio di malignità del 5-10% (42). Sebbene l'accuratezza diagnostica possa essere migliorata dalla valutazione di alcuni fattori di rischio quali il sesso maschile e le dimensioni del tumore (>4 cm) (66), l'età anziana (67), o aspetti citologici quale presenza di atipie (68), il potere predittivo rimane nel complesso abbastanza basso. Diversi markers molecolari (p.e. galectina-3 (69), citocheratina, BRAF) sono stati utilizzati nel tentativo di migliorare l'accuratezza diagnostica dei noduli indeterminati (70,72). Recentemente, studi prospettici condotti su ampie casistiche hanno confermato che la ricerca di alcuni markers genetici (BRAF, Ras, RET/PTC) e proteici (galectina 3) consente di accrescere l'accuratezza diagnostica in pazienti con noduli tiroidei indeterminati (69, 73, 74). Molti di questi markers sono disponibili in commercio e presso laboratori di riferimento ma non sono ancora stati impiegati su larga scala nella pratica clinica. E' probabile che qualche combinazione di markers molecolari sarà utilizzata in futuro per ottimizzare la gestione di pazienti con citologia indeterminata alla FNAC.

Recentemente, diversi studi hanno impiegato la ¹⁸F-DG-PET nei noduli indeterminati, nel tentativo di distinguere quelli benigni da quelli maligni (75-78). Sembrerebbe che la ¹⁸F-DG-PET abbia alta sensibilità e bassa specificità per i noduli maligni, anche se con risultati variabili tra i diversi studi (79).

▪ **RACCOMANDAZIONE 8**

- a) L'uso di markers molecolari (BRAF, Ras, RET/PTC, Pax8-PPRgamma o galectina-3) può essere preso nel tentativo di migliorare la gestione clinica considerazione in pazienti con citologia indeterminata alla FNAC. Grado di raccomandazione: C
- b) Il comitato non raccomanda né a favore né contro l'uso della ¹⁸FDG-PET per migliorare l'accuratezza diagnostica dei noduli tiroidei indeterminati. Grado di raccomandazione: I

▪ **RACCOMANDAZIONE 9**

Se il risultato dell'esame citologico è indicativo di neoplasia follicolare, si può prendere in considerazione l'esecuzione di una scintigrafia tiroidea con ¹²³I, se non già eseguita in precedenza, particolarmente se il TSH sierico risulta ai limiti inferiori della norma. Nel caso in cui i risultati non siano indicativi di nodulo autonomo, bisognerebbe prendere in considerazione l'esecuzione di una lobectomia o di una tiroidectomia totale. Grado di raccomandazione: C

▪ **RACCOMANDAZIONE 10**

Se il risultato dell'esame citologico è "sospetto per carcinoma papillifero" o "neoplasia a cellule di Hürthle" la scintigrafia non è necessaria e va raccomandata una lobectomia o una tiroidectomia totale, sulla base del tumore della tiroide e di altri fattori di rischio. Grado di raccomandazione: A

[A13] Citologia benigna

▪ **RACCOMANDAZIONE 11**

Se il nodulo risulta benigno alla citologia, non sono necessarie routinariamente ulteriori procedure diagnostiche o terapia. Grado di raccomandazione: A

[A14] Come andrebbero valutati i gozzi multinodulari per il rischio di malignità?

I pazienti con diversi noduli tiroidei hanno lo stesso rischio di malignità di quelli con noduli singoli (18, 44). Tuttavia, un ampio studio ha dimostrato che un nodulo singolo aveva una più elevata probabilità di essere maligno rispetto ad un nodulo compreso in un gozzo multinodulare ($p < 0,01$), anche se il rischio di malignità per paziente rimaneva lo stesso ed era indipendente dal numero di noduli (47). In questi casi, una ecografia andrebbe sempre eseguita per la definizione dei noduli e nel caso in cui la FNAC venga eseguita solo sul nodulo dominante il carcinoma tiroideo potrebbe sfuggire (44). La scintigrafia andrebbe presa in considerazione nei pazienti con TSH basso o ai limiti inferiori della norma, limitando la FNAC ai soli noduli ipocaptanti.

▪ **RACCOMANDAZIONE 12**

- a) Se sono presenti 2 o più noduli del diametro >1 cm quelli con aspetto ecografico sospetto (Tabella 3) dovrebbero essere sottoposti a FNAC. Grado di raccomandazione: B
- b) Se nessun nodulo ha caratteristiche ecografiche sospette e sono presenti multipli noduli coalescenti e di aspetto ecografico simile e non separati da parenchima normale, la probabilità di malignità è bassa ed è ragionevole aspirare solo i noduli più voluminosi e tenere gli altri sotto controllo ecografico. Grado di raccomandazione: C

▪ **RACCOMANDAZIONE 13**

Un TSH basso o ai limiti inferiori della norma può suggerire la presenza di noduli autonomi. In questi casi, andrebbe eseguita una scintigrafia con ^{99m}Tc perchnetato o con ^{123}I , da confrontare con l'ecografia al fine di valutare la funzionalità di ciascun nodulo >1-1,5 cm. La FNAC andrebbe presa in considerazione per i noduli iso e ipocaptanti, con particolare riguardo per quelli con caratteristiche sospette alla ecografia. Grado di raccomandazione: B

[A15] Quali sono i migliori metodi di follow-up a lungo termine dei pazienti con noduli tiroidei?

I noduli tiroidei con diagnosi di benignità hanno bisogno di follow-up a causa di una frequenza di falsi negativi non trascurabile (fino al 5%) anche se bassa (41, 80), che può anche essere più elevata nei noduli di dimensioni >4 cm (81). Anche se possono ridursi di dimensioni, i noduli benigni tendono ad aumentare lentamente di volume (82). Uno studio condotto su noduli tiroidei di diametro <2 cm citologicamente benigni e seguiti mediante ecografia per circa 38 mesi ha riportato che non era possibile distinguere i noduli effettivamente benigni da quelli maligni sulla base del ritmo di crescita del nodulo (83). La crescita nodulare non costituisce di per sé caratteristica patognomonica di malignità, ma l'aumento di volume rappresenta una indicazione per ripetere la biopsia. Nel caso di noduli misti, l'indicazione a ripetere la biopsia deve essere valutata sulla base dell'aumento di volume della componente solida. Nel caso di noduli con risultato citologico di benignità, studi recenti hanno riportato una maggiore frequenza di falsi negativi della FNAC eseguita con la sola palpazione (1-3%) (40, 84, 85) rispetto a quella eseguita mediante ecoguida (0,6%) (40). Poiché l'accuratezza della palpazione è probabilmente inferiore a quella della ecografia, si raccomanda di eseguire multiple ecografie per il follow-up dei noduli tiroidei al fine di valutare variazioni di volume significative. Non esiste, tuttavia, consenso sulla definizione di crescita di un nodulo o sulla soglia da utilizzare per una FNAC di controllo. Alcuni gruppi suggeriscono un aumento di volume del 15%, mentre altri raccomandano di valutare il cambiamento del diametro nodulare medio (82,86). Una misura ragionevole per la definizione di aumento di volume del nodulo potrebbe essere una crescita del 20% del diametro nodulare con un incremento di almeno 2 mm in 2 o più dimensioni. Questo valore approssimativamente corrisponde all'aumento del 50% del volume riportato da Brauer *et al* (87) come quello minimo per essere significativamente riproducibile. Questi autori avevano suggerito che solo variazioni di volume di almeno il

49% possono essere considerate riduzione o aumento di volume di un nodulo e suggeriscono che investigazioni future non dovrebbero considerare variazioni di volume <50%. Un cut off del 50% di aumento o riduzione di volume appare appropriato e sicuro anche a causa della bassa frequenza di falsi negativi per malignità (88,89).

▪ **RACCOMANDAZIONE 14**

- a) Per tutti i noduli risultati benigni alla prima FNAC, si raccomandano esami ecografici seriali ad intervalli di 6-18 mesi. Se le dimensioni del nodulo sono stabili (variazione di volume $\leq 50\%$ o aumento <20% in almeno 2 dimensioni nei noduli solidi o della componente solida di noduli misti) l'intervallo rispetto al controllo ecografico successivo può essere più lungo, p.e. ogni 3-5 anni. Grado di raccomandazione: C
- b) Se ci dovesse essere evidenza di crescita del nodulo alla palpazione o all'ecografia (variazione di volume >50% o aumento >20% di almeno 2 dimensioni nei noduli solidi o della componente solida di noduli misti), la FNAC dovrebbe essere ripetuta, preferibilmente sotto guida ecografica. Grado di raccomandazione: B

Noduli cistici citologicamente benigni possono essere monitorati per recidiva (riaccumulo di liquido), che si osserva in 60-90% dei casi (90-93). Per i pazienti nei quali si verifica ripetuto accumulo di liquido, la terapia chirurgica (solitamente emitiroidectomia) o l'alcolizzazione percutanea (PEI) costituiscono ragionevoli strategie di approccio. Quattro studi controllati hanno riportato una frequenza di successo della PEI del 75-85% rispetto al 7-38% dei controlli trattati con semplice evacuazione o iniezione di soluzione fisiologica. Il successo veniva raggiunto dopo una media di due sedute di PEI e le complicanze riportate erano: dolore locale lieve-moderato, vampate vertigini e disfonia (90-93).

▪ **RACCOMANDAZIONE 15**

Nel caso di noduli tiroidei cistici con citologia benigna ma recidivanti, bisognerebbe prendere in considerazione l'intervento chirurgico o la PEI, tenendo conto di eventuali sintomi compressivi o motivazioni cosmetiche. Grado di raccomandazione: B

[A16] Qual è il ruolo della terapia medica per i noduli tiroidei benigni?

Evidenze derivanti da numerosi studi randomizzati e da 3 meta-analisi suggeriscono che gli ormoni tiroidei somministrati a dosi capaci di sopprimere il TSH circolante a livelli inferiori alla norma possono determinare riduzione delle dimensioni nodulari e possono prevenire la comparsa di nuovi noduli in regioni con apporto iodico basso-normale. I dati provenienti da regioni iodo-sufficienti sono meno convincenti (94-96), con ampi studi che suggeriscono che solo il 17-25% dei casi va incontro ad una riduzione di volume dei noduli >50% con terapia soppressiva con levotiroxina (LT4) (94-96).

▪ **RACCOMANDAZIONE 16**

La terapia soppressiva dei noduli tiroidei benigni non è raccomandata in regioni iodo-sufficienti. Grado di raccomandazione: F

▪ **RACCOMANDAZIONE 17**

Nel caso di pazienti con noduli tiroidei citologicamente benigni in diversi controlli bioptici e nei quali si riscontra aumento del volume nodulare andrebbe valutato il monitoraggio longitudinale o la terapia chirurgica, in rapporto alla sintomatologia e al quadro clinico generale. Non esistono dati sull'uso della LT4 in questo sottogruppo di pazienti. Grado di raccomandazione: I

[A17] Quale dovrebbe essere la gestione clinica dei noduli tiroidei nei bambini?

I noduli tiroidei sono meno frequenti nei bambini rispetto agli adulti. In uno studio condotto nel sud-ovest degli Stati Uniti su circa 5.000 bambini di età compresa tra 11 e 18 anni e controllati con frequenza annuale, la frequenza di noduli tiroidei palpabili era di circa 20 per 1.000 bambini, con una incidenza annuale di 7 nuovi casi per 1.000 (97). Alcuni studi hanno riportato una frequenza di tumori maligni più alta nei bambini che negli adulti, dell'ordine di 15-20% (98-100), anche se altri studi hanno suggerito che la frequenza di cancro tiroideo nell'infanzia è approssimativamente corrispondente a quella dell'età adulta (101,102). La FNAC è una tecnica sensibile e specifica nell'approccio diagnostico dei noduli tiroidei in età pediatrica (99-101).

▪ **RACCOMANDAZIONE 18**

L'approccio diagnostico e terapeutico dei noduli tiroidei singoli o multipli nell'infanzia dovrebbe essere uguale a quello dell'adulto (valutazione clinica, TSH sierico, ecografia e FNAC). Grado di raccomandazione: A

[A18] Quale dovrebbe essere la gestione clinica dei noduli tiroidei durante la gravidanza?

Poiché non esistono studi di popolazione sull'argomento, non è chiaro se i noduli tiroidei diagnosticati nel corso della gravidanza abbiano una maggiore probabilità di essere maligni rispetto a quelli che vengono diagnosticate al di fuori della gravidanza (103). La valutazione è identica a quella delle donne non gravide, con l'eccezione che la scintigrafia è controindicata. Inoltre, nei casi nei quali la diagnosi di carcinoma tiroideo differenziato viene effettuata nel corso della gravidanza, la decisione di posticipare l'intervento chirurgico al post-parto non modifica il risultato (104).

▪ **RACCOMANDAZIONE 19**

In donne gravide eutiroidee o ipotiroidee con noduli tiroidei, dovrebbe essere eseguita una FNAC. Nel caso di donne con valori di TSH soppresso che si mantengono tali dopo il primo trimestre, la FNAC può essere posposta fino alla fine della gravidanza e alla sospensione dell'allattamento, epoca in cui è possibile effettuare una scintigrafia tiroidea per valutare la funzionalità del nodulo. Grado di raccomandazione: A

Nei casi in cui l'esame citologico fosse coerente con la diagnosi di CPT, è raccomandato l'intervento chirurgico. Non esiste consenso, tuttavia, relativamente al fatto se l'intervento vada effettuato durante la gravidanza o dopo il parto. Allo scopo di minimizzare il rischio di aborto, la terapia chirurgica in gravidanza andrebbe effettuata nel corso del secondo trimestre, prima della 24^a settimana di gestazione (105). Tuttavia, i CPT insorti nel corso della gravidanza non sembrano comportarsi in maniera più aggressiva rispetto a donne di pari età non gravide (104, 106). Uno studio retrospettivo di donne gravide con CDT ha dimostrato che non ci sono differenze in termini di recidiva e di sopravvivenza tra donne operate durante la gravidanza o dopo il parto (104). Inoltre, dati retrospettivi suggeriscono che posticipare il trattamento per meno di 1 anno dalla diagnosi non ha una influenza negativa in termini di risultato (107). Infine, un recente studio ha riportato un più elevato tasso di complicanze in donne gravide sottoposte a intervento chirurgico, rispetto a donne non gravide (108). Alcuni esperti raccomandano la terapia soppressiva con ormoni tiroidei in donne gravide con esame citologico sospetto o diagnostico per CPT, nei casi nei quali il trattamento chirurgico è posticipato a periodo successivo al parto (109).

▪ **RACCOMANDAZIONE 20**

- a) Un nodulo con esame citologico indicativo di CPT diagnosticato nella fase precoce della gravidanza dovrebbe essere monitorizzato ecograficamente e sottoposto a terapia chirurgica entro la 24^a settimana di gestazione, nel caso di sostanziale crescita (come definita precedentemente). Tuttavia, nel caso in cui rimanga stabile nella prima metà della gravidanza, o venga diagnosticato nella seconda metà, l'intervento chirurgico può essere effettuato dopo il parto. Nelle pazienti con malattia più avanzata, la terapia chirurgica nel secondo trimestre sembra ragionevole. Grado di raccomandazione: C
- b) In donne gravide con FNAB sospetta o diagnostica per CPT, dovrebbe essere presa in considerazione la somministrazione di LT4, allo scopo di mantenere il TSH nel range 0,1-1 mU/L. Grado di raccomandazione: C

[B1] CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE: LINEE GUIDA DELLA GESTIONE INIZIALE

Poiché trae origine dalle cellule follicolari tiroidee, il cancro differenziato della tiroide rappresenta la maggioranza dei tumori maligni della tiroide. Tra i cancri differenziati, il papillifero comprende circa l'85% dei casi, il follicolare circa il 10% e quello a cellule di Hürthle o a cellule ossifile il 3% (110). In generale, a pari stadio clinico, le prognosi del CPT e del carcinoma follicolare sono simili (107, 110). Alcune varianti istologiche di CPT (a cellule alte, colonnare, sclerosante diffusa) e le più aggressive varianti di carcinoma follicolare hanno una prognosi peggiore. Queste varianti sono caratterizzate da una estesa infiltrazione vascolare e dei tessuti extratiroidei o da una estesa necrosi tumorale e/o mitosi. Altre forme poco differenziate e aggressive sono quella trabecolare, insulare e varianti solide (111). Al contrario, il cancro follicolare minimamente invasivo è caratterizzato istologicamente dalla microscopica infiltrazione della capsula tumorale senza invasione vascolare e non comporta un aumento della mortalità (112-115).

[B2] Obiettivi della terapia iniziale del CDT

Gli obiettivi della terapia iniziale del CDT comprendono:

1. Rimuovere il tumore primitivo, il tessuto tumorale esteso oltre la capsula tiroidea ed i linfonodi cervicali coinvolti. La completezza della resezione chirurgica costituisce un importante fattore capace di influenzare il risultato finale, mentre eventuali linfonodi metastatici residui rappresentano il più comune sito di persistenza/ripresa di malattia (116-118).
2. Ridurre al minimo la morbilità dovuta al trattamento. L'estensione della chirurgia e l'esperienza del chirurgo svolgono un ruolo importante nel determinare il rischio di complicanze chirurgiche (119,120).
3. Permettere una accurata stadiazione della malattia. Poiché la stadiazione del tumore può essere di aiuto nella formulazione della prognosi iniziale, nella gestione della malattia, nella scelta della strategia di follow-up, una stadiazione accurata è un elemento cruciale nella gestione dei pazienti con CDT (121,122).
4. Facilitare il trattamento post-operatorio con iodio radioattivo, quando appropriato. Per i pazienti da sottoporre a terapia con radioiodio per l'ablazione del residuo o per il trattamento di malattia residua o metastatica, la rimozione di tutto il tessuto tiroideo normale costituisce un elemento fondamentale della chirurgia iniziale (123). La tiroidectomia subtotale o totale può anche ridurre il rischio di recidiva nel lobo controlaterale (124).
5. Permettere una accurata sorveglianza per eventuale ripresa di malattia. La scintigrafia corporea totale (SCT) e la determinazione della Tg sierica sono influenzate dalla presenza di tessuto tiroideo normale residuo. Nelle situazioni in cui queste procedure vengono utilizzate per il monitoraggio a lungo termine, la tiroidectomia totale o sub-totale sono necessarie (125).
6. Minimizzare il rischio di ripresa di malattia e di diffusione metastatica. Una chirurgia adeguata costituisce la più importante variabile capace di influenzare la prognosi, mentre la terapia con iodio

radioattivo, la soppressione del TSH e la terapia radiante esterna svolgono ruoli aggiuntivi, almeno in alcuni pazienti (125-128).

[B3] Qual è il ruolo della stadiazione preoperatoria mediante tecniche di diagnostica per immagini ed esami di laboratorio?

[B4] *Diagnostica per immagini del collo.* Il coinvolgimento dei linfonodi cervicali può essere riscontrato con tecniche anatomo-patologiche standard nel 20-50% dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide (specialmente il carcinoma papillifero) (45,129-132) e può essere presente anche quando il tumore primitivo è piccolo ed intra-tiroideo (133). La frequenza di micrometastasi può essere vicina al 90%, a seconda della sensibilità della metodica utilizzata (134,135). Tuttavia, le implicazioni cliniche delle micrometastasi sono probabilmente meno rilevanti rispetto a quelle delle macrometastasi. L'ecografia preoperatoria identifica linfonodi sospetti nel 20-31% dei casi, influenzando potenzialmente l'approccio chirurgico (136,137) nel 20% dei pazienti (138,139). Comunque, a causa dell'effetto di copertura della tiroide, l'ecografia preoperatoria identifica solo la metà dei linfonodi trovati all'intervento chirurgico (140).

Caratteristiche ecografiche suggestive di linfonodi metastatici sono rappresentate da perdita dell'ilo, forma rotondeggiante piuttosto che ovalare, ipoecogenicità, aspetto cistico, calcificazioni e vascolarizzazione periferica. Singolarmente, nessuna di queste caratteristiche ecografiche è adeguatamente sensibile per l'individuazione di linfonodi con metastasi da cancro tiroideo. Uno studio recente ha correlato le caratteristiche ecografiche ottenute 4 giorni prima dell'intervento con le caratteristiche istologiche di 56 linfonodi cervicali. I parametri più specifici erano: asse minore >5 mm (96%), presenza di aree cistiche (100%), presenza di immagini puntiformi riferibili a colloide o micro-calcificazioni (100%) e vascolarizzazione periferica (82%). Di questi, l'unica con sensibilità sufficiente (86%) era la vascolarizzazione periferica. Tutte le altre avevano una sensibilità < 60% e non erano quindi adeguate per essere utilizzate come unico criterio per l'identificazione di metastasi (140). Come dimostrato da studi precedenti (141,142), l'aspetto ecografico con la maggiore sensibilità è rappresentato dall'assenza di ilo (100%) che però presentava una specificità del 29%. Anche la localizzazione dei linfonodi può essere utile dal punto di vista decisionale. Infatti è più probabile osservare linfonodi metastatici ai livelli III, IV e VI che al livello II (140,142). La figura 2 illustra la distribuzione dei linfonodi dai livelli I al VI.

La conferma di malignità nel caso di linfonodi con caratteristiche sospette per malignità può essere ottenuta con l'esame citologico mediante FNAC e/o con la determinazione della Tg nel liquido di lavaggio. Quest'ultima è affidabile anche in pazienti con anticorpi anti-Tg circolanti (143,144).

Uno staging accurato è importante per determinare la prognosi e per individualizzare il trattamento dei pazienti con CDT. Tuttavia, a differenza di altri tipi di tumori, la presenza di malattia metastatica non solleva dalla necessità di procedere alla rimozione chirurgica del tumore primitivo nei casi di CDT (145). Poiché il tessuto metastatico può rispondere alla terapia con radioiodio, la rimozione del tumore primitivo e del tessuto

tumorale loco-regionale rimane una componente importante del trattamento iniziale anche nel caso di malattia metastatica.

Poiché la valutazione mediante ecografia è operatore-dipendente, in determinati contesti clinici potrebbe essere preferibile ricorrere a procedure alternative di diagnostica per immagini, anche se la TC, la RMN e la PET hanno sensibilità relativamente bassa (30-40%) per la individuazione di linfonodi cervicali metastatici (146). Queste tecniche, insieme alla laringoscopia e all'endoscopia possono essere utili anche per la valutazione di eventuale estensione extratiroidea nel caso di tumori voluminosi, a crescita rapida o retrosternali (147,148).

▪ **RACCOMANDAZIONE 21**

L'ecografia preoperatoria del collo per la valutazione del lobo controlaterale e dei linfonodi cervicali (compartimento centrale e soprattutto laterale) è raccomandata nei pazienti che devono essere sottoposti a tiroidectomia in seguito a risultato di malignità all'esame citologico dopo FNAC. La biopsia con guida ecografica dei linfonodi sospetti dovrebbe essere eseguita allo scopo di confermare la malignità, nei casi in cui il risultato possa cambiare la gestione del paziente. Grado di raccomandazione: B

▪ **RACCOMANDAZIONE 22**

L'uso routinario di altre tecniche di diagnostica per immagini (TC, RMN, PET) non è raccomandato. Grado di raccomandazione: E

[B5]Determinazione della Tg sierica. Ci sono evidenze limitate che alte concentrazioni di Tg sierica preoperatoria possano predire una più alta sensibilità per il monitoraggio postoperatorio della Tg sierica (149). La prova che questo possa avere impatto sulla gestione dei pazienti o sul risultato non è ancora disponibile.

▪ **RACCOMANDAZIONE 23**

La determinazione routinaria della Tg preoperatoria non è raccomandata. Grado di raccomandazione: E

[B6] Quale è l'intervento appropriato per noduli tiroidei indeterminati e CDT?

Gli obiettivi della chirurgia tiroidea possono includere il raggiungimento di una diagnosi dopo una biopsia non-diagnostica oppure la rimozione di un carcinoma tiroideo, la stadiazione e la preparazione per l'ablazione del residuo tiroideo con radioiodio ed il monitoraggio successivo con Tg. Le opzioni chirurgiche per l'intervento sul tumore primitivo dovrebbero essere limitate all'emitiroidectomia con o senza istmectomia, tiroidectomia quasi-totale (rimozione di tutto il tessuto tiroideo grossolanamente visibile lasciando solo piccole porzioni di tessuto, inferiori ad 1 g, adiacenti al nervo laringeo ricorrente vicino al legamento di Barry), e la tiroidectomia totale (rimozione di tutto il tessuto tiroideo grossolanamente

visibile). La tiroidectomia sub-totale, che lascia più di 1 gr di tessuto tiroideo, senza la rimozione della capsula posteriore del lato non coinvolto, non è una tecnica appropriata per l'intervento di rimozione di un tumore tiroideo.

[B7] *Chirurgia per biopsie non diagnostiche, biopsia sospetta per carcinoma papillifero della tiroide o suggestiva di "neoplasia follicolare" (incluse considerazioni particolari per pazienti con altri fattori di rischio).* Tra i noduli tiroidei singoli con biopsia indeterminata ("neoplasia follicolare" oppure neoplasia a cellule di Hürthle), il rischio di malignità è approssimativamente del 20% (151-153). Il rischio è maggiore per tumori di grandi dimensioni (>4 cm), con atipie cellulari documentate alla biopsia, in pazienti con familiarità per carcinoma tiroideo e in pazienti con anamnesi positiva per esposizione a radiazioni ionizzanti (66, 154, 155). Per noduli singoli che sono ripetutamente non diagnostici all'esame bioptico, il rischio di malignità è sconosciuto, ma probabilmente è di circa il 5-10% (63).

▪ **RACCOMANDAZIONE 24**

Per pazienti con nodulo tiroideo isolato indeterminato, che preferiscono una procedura chirurgica limitata, la lobectomia è raccomandata come approccio chirurgico iniziale. Grado di raccomandazione: C

▪ **RACCOMANDAZIONE 25**

a) A causa dell'aumentato rischio di malignità, la tiroidectomia totale è indicata in pazienti con noduli indeterminati, che hanno tumori di grandi dimensioni (>4 cm), che mostrano alla biopsia delle atipie cellulari o con diagnosi bioptica di "sospetto di carcinoma papillifero della tiroide" o con familiarità per tumore tiroideo o con precedente esposizione a radiazioni ionizzanti. Grado di raccomandazione: A

b) Pazienti con noduli indeterminati che hanno patologia nodulare bilaterale, o che preferiscono la tiroidectomia totale per evitare la possibilità di dover ricorrere in un secondo momento ad un nuovo intervento chirurgico sul lobo controlaterale dovrebbero essere sottoposti a tiroidectomia totale o quasi-totale come tipo di intervento. Grado di raccomandazione: C

[B8] *Chirurgia in caso di biopsia diagnostica per nodulo maligno.* E' raccomandata la tiroidectomia totale o quasi-totale in caso di carcinoma primitivo di dimensioni >1 cm, o in caso di presenza di noduli nel lobo controlaterale o se sono presenti foci metastatici, o se il paziente ha subito terapia radiante di testa e collo o se un familiare di primo grado ha anamnesi positiva per CDT. L'età avanzata (<45 anni) può essere un'indicazione al trattamento chirurgico totale o quasi-totale anche per tumori <1-1.5 cm a causa degli alti tassi di recidiva di malattia in questa fascia di età (112, 116, 122, 123, 157). Un primo approccio chirurgico di tipo esteso può migliorare la sopravvivenza in pazienti ad alto (158-160) e basso (156) rischio. Uno studio con oltre 50.000 pazienti con CPT ha mostrato all'analisi multivariata che la tiroidectomia totale migliora

significativamente i tassi di sopravvivenza e recidiva in pazienti con tumore <1 cm (156). Analizzati separatamente, persino pazienti con tumori tra 1 e 2 cm che avevano subito un intervento di lobectomia mostravano un rischio di recidiva maggiore del 24% ed un rischio di morte aumentato del 49% ($p=0.04$ e $p<0.04$ rispettivamente). Altri studi hanno anche dimostrato la riduzione del rischio di recidiva di malattia con interventi di tiroidectomia totale o quasi-totale in pazienti a basso rischio (122, 161, 162).

▪ **RACCOMANDAZIONE 26**

In pazienti con tumore tiroideo >1 cm l'intervento di scelta dovrebbe essere una tiroidectomia totale o quasi-totale a meno di controindicazioni a questo tipo di procedure. La lobectomia tiroidea potrebbe essere un trattamento sufficiente per tumori di piccole dimensioni (<1 cm), a basso rischio, unifocali, papilliferi, intratiroidici, in assenza di precedente irradiazione di testa e collo, o senza evidenza clinica o radiologica di coinvolgimento linfonodale cervicale. Grado di raccomandazione: A

[B9] *Dissezione linfonodale*. Le metastasi linfonodali sono presenti, alla diagnosi, nel 20-90% dei pazienti con CPT e proporzionalmente in misura minore negli altri istotipi (129, 139). Anche se le metastasi linfonodali da CPT hanno dimostrato di avere, secondo alcuni, un importante effetto sull'esito di pazienti a basso rischio, uno studio del database della Surveillance, Epidemiology, and End Research (SEER) ha mostrato che su 9.904 pazienti con CPT, la presenza di metastasi linfonodali, l'età >45 anni, metastasi a distanza e aumentate dimensioni tumorali erano predittori significativi di prognosi poco favorevole all'analisi multivariata (163). La sopravvivenza assoluta a 14 anni era del 82% per CPT senza metastasi linfonodali e del 79% con metastasi linfonodali ($p<0,05$). Un altro studio recente dei registri SEER ha concluso che le metastasi linfonodali laterocervicali, conferivano un rischio indipendente di riduzione della sopravvivenza, ma solo in pazienti con carcinoma follicolare o con CPT sopra i 45 anni di età (164). Inoltre, il rischio di recidiva locoregionale è aumentato in pazienti con metastasi linfonodali, specialmente nei casi che presentano multiple metastasi e/o estensione tumorale extra-capsulare (165).

In molti pazienti, le metastasi del compartimento centrale (166) non appaiono pre-operatoriamente con le tecniche di diagnostica per immagini (138) o all'ispezione al momento della chirurgia. La dissezione del compartimento centrale (terapeutica o profilattica) può essere eseguita con un basso tasso di morbilità in mani esperte (167-171), e può convertire alcuni pazienti da N0 a N1a, aumentando lo stadio American Joint Committee on Cancer (AJCC) di pazienti sopra i 45 anni da I a III (172). Una recente dichiarazione di una consensus conference ha discusso la rilevanza dell'anatomia del compartimento linfonodale centrale, ha delineato i sottogruppi di linfonodi comunemente coinvolti nella metastatizzazione dei tumori tiroidei e definito i termini rilevanti per la dissezione del compartimento centrale (173).

La dissezione bilaterale del compartimento centrale può migliorare la sopravvivenza rispetto a controlli storici e ridurre il rischio di recidiva a livello linfonodale (174). Inoltre, la dissezione del compartimento centrale selettiva unilaterale paratracheale aumenta la percentuale di pazienti che risultano liberi da malattia

con livelli di Tg indosabili dopo 6 mesi dall'intervento chirurgico (175). Altri studi sulla dissezione del compartimento centrale hanno mostrato un aumento della morbilità, un aumento di lesioni del nervo laringeo ricorrente e di ipoparatiroidismo transitorio senza una riduzione del tasso di recidiva di malattia (176, 177). In altri studi è stato dimostrato un aumento dei tassi di ipoparatiroidismo transitorio negli interventi di linfadenectomia bilaterale del compartimento centrale rispetto a quelli di linfadenectomia selettiva (unilaterale) del compartimento centrale, senza una riduzione dei tassi di Tg bassa o indosabile (178). Benché alcune metastasi linfonodali possano essere trattate con radioiodio, può essere necessario più di un trattamento a seconda dell'istologia, delle dimensioni e del numero di metastasi (179).

▪ **RACCOMANDAZIONE 27¹**

- a) La dissezione del compartimento centrale del collo (livello VI) in pazienti con coinvolgimento clinico dei linfonodi del compartimento centrale o laterocervicali, deve essere effettuata in concomitanza con la tiroidectomia totale per assicurare una completa liberazione da malattia della sezione centrale del collo. Grado di raccomandazione: B
- b) La dissezione profilattica del compartimento centrale (ipsi- o bilaterale) può essere praticata in pazienti con CPT senza coinvolgimento linfonodale clinicamente evidente, in particolare in casi di tumore primitivo in fase avanzata (T3 o T4). Grado di raccomandazione: C
- c) La tiroidectomia totale o quasi-totale può essere praticata senza dissezione profilattica del compartimento centrale per tumori di piccole dimensioni (T1 o T2), non invasivi, carcinomi papilliferi con linfonodi negativi e per la maggior parte dei carcinomi follicolari. Grado di raccomandazione: C

Queste raccomandazioni (R27a-c) dovrebbero essere interpretate alla luce della disponibilità di chirurghi esperti. Per pazienti con tumori piccoli, non invasivi ed apparentemente senza coinvolgimento linfonodale, il bilancio tra rischi e benefici potrebbe far propendere per una semplice tiroidectomia quasi-totale con attenta ispezione intraoperatoria del compartimento centrale ed eventuale dissezione dello stesso solo in caso di reperimento di linfonodi patologici. Questo approccio potrebbe incrementare il rischio di future recidive locoregionali, ma complessivamente può essere più sicuro nelle mani di chirurghi con minore esperienza.

Anche i linfonodi laterocervicali (livelli II-V), del livello VII (mediastino anteriore) e raramente del livello I possono essere coinvolti dal carcinoma tiroideo (129, 180). Per quei pazienti in cui il coinvolgimento linfonodale sia clinicamente evidente, all'ecografia preoperatoria e alla FNAC o misurazione della Tg sul linfonodo, o al momento della chirurgia, la resezione chirurgica potrebbe portare ad una riduzione dei tassi di recidiva di malattia e possibilmente di mortalità (56, 139, 181). Una linfadenectomia funzionale

¹ R27a, 27b, 27c e 28 sono state sviluppate in collaborazione con un comitato *ad hoc* di endocrinologi (David S. Cooper, M.D., Richard T. Kloos, M.D., Susan J. Mandel, M.D., M.P.H., e R. Michael Tuttle, M.D.), chirurghi di otorinolaringoiatria-testa e collo (Gregory Randolph, M.D., David Steward, M.D., David Terris, M.D. e Ralph Tufano, M.D.), e chirurghi endocrini (Sally Carty, M.D., Gerard M. Doherty, M.D., Quan-Yang Duh, M.D., e Robert Udelsman, M.D., M.B.A.)

compartimentale in blocco è da preferirsi ad una escissione linfonodale isolata (“*berry picking*”) con dati limitati riguardanti un miglioramento della mortalità (118, 182-184).

▪ **Raccomandazione 28²**

La dissezione terapeutica del compartimento linfonodale laterocervicale deve essere eseguita in pazienti in cui la biopsia linfonodale abbia dimostrato la presenza di malattia metastatica a tale livello. Grado di raccomandazione: B

[B10] *Totalizzazione della tiroidectomia.* La totalizzazione dell'intervento di tiroidectomia può essere necessaria quando la diagnosi di malignità viene fatta successivamente ad una lobectomia per una citologia indeterminata o non diagnostica. Alcuni pazienti con patologia maligna possono necessitare di un completamento della tiroidectomia per ottenere la completa rimozione di una malattia multifocale (185), e per permettere una ablazione del residuo tiroideo con radioiodio. La maggior parte (186, 187) ma non tutti (185) gli studi condotti su carcinomi papilliferi tiroidei hanno osservato una maggiore frequenza di carcinoma nel lobo controlaterale in caso di malattia multifocale (due o più foci), piuttosto che unifocale, del lobo ipsilaterale. Il rischio chirurgico della tiroidectomia in due tempi (lobectomia con conseguente totalizzazione) è simile a quello della tiroidectomia totale o quasi-totale (188).

▪ **Raccomandazione 29**

La totalizzazione della tiroidectomia dovrebbe essere consigliata a quei pazienti per i quali sarebbe stata posta l'indicazione ad una tiroidectomia totale o quasi-totale se la diagnosi fosse stata effettuata pre-operatoriamente. Sono inclusi tutti i pazienti con carcinomi tiroidei, eccetto quelli con tumori di piccole dimensioni (<1 cm), unifocali, intratiroidei, con negatività linfonodale e a basso rischio. La dissezione terapeutica del compartimento centrale dovrebbe essere eseguita in presenza di coinvolgimento clinico dei linfonodi. Grado di raccomandazione: B

▪ **Raccomandazione 30**

L'ablazione del lobo residuo con iodio radioattivo è stata usata come tecnica alternativa alla totalizzazione tiroidea (189). Non è noto se questa tecnica determina risultati a lungo termine equivalenti. Di conseguenza l'utilizzo routinario dell'ablazione con iodio radioattivo in alternativa alla totalizzazione tiroidea non è raccomandata. Grado di raccomandazione: D

[B11] *Qual è il ruolo del sistema di stadiazione post-chirurgica e quale dovrebbe essere usato?*

² Vedere nota a piè di pagina, pagina 20

[B12] *Il ruolo dalla stadiazione post-chirurgica.* La stadiazione postchirurgica dei carcinomi tiroidei, come per altri tipi di carcinomi, è utilizzata: 1) per permettere la valutazione prognostica di un singolo paziente affetto da CDT; 2) per personalizzare le decisioni riguardo azioni terapeutiche aggiuntive postoperatorie, che includono la terapia con radioiodio e la soppressione del TSH, per valutare il grado di rischio di recidiva di malattia e di mortalità; 3) per prendere decisioni in merito alla frequenza ed all'intensità del follow-up, indirizzando a strategie di follow-up più intensive i pazienti con rischio più elevato; 4) per permettere una comunicazione accurata riguardante il paziente tra le varie figure professionali mediche. Il sistema di stadiazione permette altresì la valutazione di differenti strategie terapeutiche applicate a gruppi di pazienti comparabili negli studi clinici.

[B13] *Stadiazione AJCC/UICC TNM.* L'applicazione del sistema di classificazione AJCC/International Union against Cancer (UICC) basata su parametri pTNM ed età è raccomandata per tumori di tutti i tipi, inclusi quelli tiroidei (121,190), in quanto costituisce un metodo utile e immediato per descrivere l'estensione del tumore (191) (Tabella 4). Questa classificazione è anche usata per i registri ospedalieri dei carcinomi e per gli studi epidemiologici. Nei tumori tiroidei la classificazione AJCC/UICC non tiene conto di molti fattori prognostici indipendenti addizionali e può rischiare di portare ad una errata classificazione di alcuni pazienti. Numerosi altri schemi sono stati sviluppati per raggiungere una più accurata stratificazione del rischio, inclusi i sistemi CAEORTC, AGES, AMES, U of C, MACIS, OSU, MSKCC e NTCTCS (107, 116, 122, 159, 192-195). Questi schemi tengono conto di una serie di fattori identificati come prognostici per l'esito clinico in analisi multivariate di studi retrospettivi, tra cui quelli considerati generalmente più predittivi sono la presenza di metastasi a distanza, l'età del paziente e l'estensione del tumore. A questi ed altri fattori di rischio sono attribuiti pesi differenti nei vari sistemi classificativi in base alla loro importanza nel predire l'esito clinico, ma nessuno schema ha dimostrato una chiara superiorità (195). Ciascuno di questi schemi consente una accurata identificazione della maggior parte (70-85%) dei pazienti a basso rischio di mortalità (pazienti T1-3, M0), permettendo in questi casi un follow-up ed una gestione meno invasive rispetto ai pazienti ad alto rischio (pazienti T4 e M1), che potrebbero invece beneficiare di una strategia gestionale più aggressiva (195). Tuttavia, nessuna delle classificazioni stadiative esaminate è in grado di stimare la mortalità malattia-specifica a breve termine e la probabilità di sopravvivenza libera da malattia (121, 195, 196). La stadiazione AJCC/UICC è stata sviluppata per predire il rischio di morte, e non di recidiva di malattia. Per determinare il rischio di recidiva di malattia può essere utilizzata una stratificazione a tre livelli:

- I pazienti a basso rischio hanno le seguenti caratteristiche: 1) assenza di metastasi locoregionali o a distanza; 2) tutto il tumore macroscopico è stato asportato; 3) assenza di invasione tumorale dei tessuti o delle strutture locoregionali; 4) il tumore non presenta un'istologia aggressiva (per esempio, variante a cellule alte, insulare, variante a cellule colonnari) o invasione vascolare; 5) e se è stato

somministrato del radioiodio, non c'è captazione al di fuori del letto tiroideo alla prima scintigrafia corporea totale post-terapeutica (197-199).

- I pazienti con rischio intermedio hanno una delle seguenti caratteristiche: 1) invasione microscopica del tessuto molle peri-tiroideo al momento della chirurgia iniziale; 2) metastasi linfonodali cervicali o captazione di radioiodio al di fuori del letto tiroideo alla scintigrafia corporea totale post-terapeutica effettuata dopo l'ablazione del residuo tiroideo (200, 201); 3) tumore con istologia aggressiva o invasione vascolare (202-204).
- I pazienti ad alto rischio presentano: 1) invasione tumorale macroscopica; 2) resezione incompleta della neoplasia; 3) metastasi a distanza ;4) tireoglobulina sierica sproorzionata rispetto a quanto visibile alla scintigrafia corporea post-terapeutica (205).

Dal momento che la stadiazione iniziale è basata su fattori clinico-patologici disponibili a breve termine dalla diagnosi e terapia iniziale, lo stadio AJCC del paziente non cambia nel tempo.

Tuttavia, in base all'andamento clinico della malattia e alla risposta alla terapia, il rischio di recidiva ed il rischio di morte possono cambiare nel tempo. Una gestione appropriata richiede una rivalutazione in itinere del rischio di recidiva e mortalità patologia-specifico nel momento in cui nuovi elementi vengono acquisiti durante il follow-up (206).

▪ **Raccomandazione 31**

In considerazione della sua utilità nel predire la mortalità correlata alla malattia e necessità per la compilazione di registri oncologici, la stadiazione AJCC/UICC è raccomandata in tutti i pazienti con CDT. L'uso di sistemi di stadiazione clinico-patologici post-chirurgici è altresì raccomandato per migliorare l'accuratezza della stratificazione prognostica e pianificare il follow-up dei pazienti con CDT. Grado di raccomandazione: B

[B14] Qual è il ruolo dell'ablazione post-chirurgica del residuo tiroideo con iodio radioattivo?

La terapia ablativa post-chirurgica con I131 è sempre più frequentemente usata per eliminare il residuo postoperatorio di tessuto tiroideo (122). L'ablazione di piccole quantità di tessuto residuo tiroideo normale facilita l'individuazione precoce di ripresa di malattia tramite le misurazioni della Tg e/o la scintigrafia corporea totale con iodio radioattivo. La scintigrafia post-terapeutica eseguita durante l'ablazione del residuo tiroideo può aiutare nella stadiazione di malattia mettendo in evidenza foci tumorali precedentemente non identificati, specialmente nelle regioni laterocervicali. Inoltre, da un punto di vista teorico, la prima dose di iodio radioattivo può essere considerata come una terapia adiuvante in pazienti con alto rischio di recidiva o di mortalità malattia specifica per il potenziale effetto tumoricida su eventuali cellule tumorali residue anche dopo un'appropriata resezione chirurgica. A seconda della stratificazione del rischio di ogni singolo paziente, gli obiettivi primari della terapia con radioiodio possono essere: 1) *ablazione del residuo tiroideo*

(per facilitare la rilevazione di recidive di malattia e la stadiazione iniziale), 2) *terapia adiuvante* (per ridurre il rischio di recidiva di malattia ed il rischio di mortalità malattia-correlato distruggendo una sospetta ma non provata malattia metastatica), o 3) *radioiodio-terapia* (per trattare malattia residua nota). Per quanto questi tre obiettivi siano strettamente correlati, una migliore comprensione delle indicazioni specifiche aiuterà a migliorare la nostra capacità di selezionare i pazienti che con maggiore probabilità beneficeranno della radioiodio terapia dopo tiroidectomia totale e influenzerà anche le nostre raccomandazioni circa la scelta di della dose da somministrare ai singoli pazienti. A supporto dell'utilizzo dello iodio radioattivo come terapia adiuvante vi è un grande numero di ampi studi retrospettivi che mostrano una significativa riduzione dei tassi di recidiva di malattia (107, 159, 160, 207) e mortalità causa specifica (159, 160, 207-209). In ogni caso, altri studi simili non mostrano questo beneficio, almeno tra quei pazienti con CPT con il più basso rischio di mortalità (110, 122, 162, 209-212). Negli studi che mostrano un beneficio, il vantaggio sembra essere ristretto a pazienti con dimensioni tumorali >1,5 cm, oppure con un residuo di malattia dopo l'intervento chirurgico, mentre pazienti con minor rischio non mostrano evidenza di beneficio (122, 159, 213). Un rapporto del National Cancer Treatment Cooperative Study Group (NCTCSG) (214) di 2.936 pazienti ha trovato, dopo un follow-up medio di 3 anni, che un intervento di tiroidectomia quasi-totale seguito da radioiodio terapia ed una aggressiva terapia ormonale soppressiva migliorava la sopravvivenza assoluta nei pazienti con stadio di malattia NCTCSG III-IV ed dava benefici anche ai pazienti con stadio NCTCSG II. Non si osservava effetto della terapia in pazienti con malattia allo stadio I. E' da notare che i criteri di stadiazione NCTCSG sono simili, ma non uguali ai criteri AJCC. Pazienti anziani con invasione extratiroidea microscopica sono considerati stadio II secondo il sistema NCTCSG, mentre sono stadio III secondo il sistema di stadiazione AJCC. Dati recenti suggeriscono un beneficio della terapia con iodio radioattivo in pazienti con varianti istologiche più aggressive (215). Non vi sono al momento studi clinici prospettici randomizzati indirizzati a dirimere questa questione (209). Sfortunatamente, molte circostanze cliniche non sono state esaminate in relazione all'ablazione con radioiodio. La Tabella 5 presenta uno schema decisionale per valutare l'utilità della radioiodio terapia, basato solo sulla classificazione AJCC, e fornisce un razionale per tale terapia e il grado delle evidenze disponibili a favore o contro tale trattamento. In aggiunta ai fattori più importanti elencati nella Tabella 5, altri parametri istologici possono aumentare il rischio di recidiva di malattia o di metastasi del paziente oltre a quelli previsti dal sistema di classificazione AJCC. Questi includono alcuni sottotipi istologici aggressivi (ad esempio le varianti a cellule alte, a cellule colonnari, insulari e solide, come anche carcinomi scarsamente differenziati), la presenza di invasione vascolare intra-tiroidea, o il reperto di malattia grossolanamente o microscopicamente multifocale. Mentre molte di queste caratteristiche sono state associate ad un rischio maggiore, non vi sono dati sufficienti per determinare se l'ablazione con radioiodio determini un beneficio in base allo specifico quadro istologico, indipendentemente dalle dimensioni tumorali, dallo stato dei linfonodi e dall'età del paziente. Pertanto, mentre la terapia ablativa con I131 non è raccomandata in tutti i pazienti con queste caratteristiche istologiche associate ad un più alto rischio, la presenza delle stesse in associazione a dimensione del tumore,

stato dei linfonodi ed età del paziente può aumentare il rischio di recidiva o diffusione metastatica ad un livello tale da giustificare l'uso dello iodio radioattivo in casi selezionati. Tuttavia, in mancanza di dati per la maggior parte di questi fattori, il giudizio clinico deve prevalere nell'algoritmo decisionale. Per tumori papilliferi microscopici multifocali, quando tutti i foci sono <1 cm, recenti dati pubblicati suggeriscono che la radioiodio terapia non apporta beneficio nel prevenire una recidiva di malattia (216, 217).

Quadri istologici diversi dal carcinoma papillifero (come quello follicolare e quello a cellule di Hürthle) sono normalmente considerati come tumori a più alto rischio. Opinioni di esperti raccomandano l'uso di radioiodio nella quasi totalità di questi casi. Comunque, vista la prognosi eccellente associata al solo intervento chirurgico in piccoli tumori tiroidei follicolari che manifestano solo invasione della capsula senza invasione vascolare (i cosiddetti "tumori follicolari minimamente invasivi"), l'ablazione con iodio radioattivo può non essere necessaria per tutti i pazienti con tale diagnosi istologica (112).

▪ **Raccomandazione 32**

- a) L'ablazione con radioiodio è raccomandata in tutti i pazienti con metastasi a distanza note, macroscopica estensione extratiroidea del tumore indipendentemente dalla dimensione tumorale, o diametro massimo del tumore primitivo >4 cm anche in assenza di altre caratteristiche di rischio più elevato (vedere Tabella 5 per il grado di evidenza).
- b) L'ablazione con radioiodio è raccomandata in pazienti selezionati con carcinomi tiroidei di 1-4 cm confinati entro i limiti tiroidei, che hanno metastasi linfonodali documentate o altre caratteristiche di rischio più elevato (vedere paragrafo precedente), quando la combinazione di età, dimensione del tumore, stato dei linfonodi e istologia predice un rischio intermedio-alto di recidiva di malattia o di morte per carcinoma tiroideo (vedere Tabella 5 per il grado di evidenza di ogni singolo aspetto).
Grado di Raccomandazione: C (per uso selettivo in pazienti a più alto rischio)
- c) L'ablazione con radioiodio non è raccomandata in pazienti con carcinoma unifocale <1 cm senza altre caratteristiche di rischio più elevato (vedere paragrafo precedente). Grado di raccomandazione: E
- d) L'ablazione con radioiodio non è raccomandata in pazienti con carcinoma multifocale quando la somma di tutti i foci è <1 cm in assenza di altre caratteristiche di rischio più elevato (vedere paragrafo precedente). Grado di Raccomandazione: E

[B15] In che modo dovrebbero essere preparati i pazienti che devono essere sottoposti ad ablazione del residuo tiroideo con radioiodio? (Figura 3)

L'ablazione del residuo richiede la stimolazione del TSH. Non sono stati eseguiti studi per determinare quali sono i livelli adeguati di TSH endogeno per un'ablazione ottimale o per i controlli del follow-up. Studi non controllati suggeriscono che un TSH >30 mU/L è associato ad un aumentato assorbimento di radioiodio nei tumori (218), mentre studi che hanno usato una dose singola di TSH esogeno suggeriscono una

massimale stimolazione dei tireociti per valori di TSH compresi tra 51 e 82 mU/L (219, 220). Tuttavia, non soltanto il picco sierico delle concentrazioni di TSH, ma anche l'area totale sotto la curva del TSH è potenzialmente importante per una captazione ottimale del radioiodio da parte delle cellule follicolari tiroidee. L'aumento del TSH endogeno può essere raggiunto mediante due approcci base della sospensione della somministrazione di ormoni tiroidei, sospendendo la somministrazione di LT4 e sostituendolo per 2-4 settimane con LT3, facendo seguire poi una sospensione di quest'ultimo per 2 settimane, oppure interrompendo la somministrazione di LT4 senza l'introduzione dell'LT3. Entrambi i metodi di preparazione possono far raggiungere livelli sierici di TSH >30 mU/L nel 90% dei pazienti (220-229). Questi due approcci non sono stati confrontati direttamente in termini di efficacia (efficacia dell'ablazione, assorbimento dello iodio, livelli di Tg, identificazione di malattia), sebbene un recente studio prospettico non ha dimostrato differenze nella sintomatologia da ipotiroidismo tra questi due metodi (230). Sono stati proposti altri metodi preparativi, ma non sono stati validati da altri studi (231-232). In bambini con carcinomi tiroidei, livelli adeguati di TSH sono raggiunti in 14 giorni dalla sospensione della levotiroxina (233). Bassi livelli di Tg al momento dell'ablazione hanno un ottimo valore predittivo negativo per residuo di malattia ed il rischio di persistenza di malattia aumenta quanto più sono elevati i livelli di Tg stimolata (198, 205, 234).

▪ **RACCOMANDAZIONE 33**

Pazienti che devono essere sottoposti a terapia ablativa con radioiodio o a test diagnostici possono essere preparati con una sospensione della terapia con LT4 di almeno 2-3 settimane o la somministrazione di LT3 per 2-4 settimane e sospensione di LT3 di 2 settimane, con determinazione del TSH sierico per stabilire i tempi per il test o la terapia (TSH >30 mU/L). La terapia con levotiroxina (con o senza LT3 per 7-10 giorni) può essere riassunta il secondo o terzo giorno dopo la somministrazione di radioiodio. Grado di raccomandazione: B

[B16] L'rhTSH (TyhrogenTM) può essere utilizzato in sostituzione della sospensione della terapia con levotiroxina per l'ablazione del residuo? Per molti pazienti, inclusi coloro i quali non sono in grado di tollerare l'ipotiroidismo o incapaci di raggiungere elevati livelli di TSH, l'ablazione del residuo può essere effettuata con rhTSH (235,236). Uno studio prospettico randomizzato ha evidenziato che la sospensione della terapia con ormoni tiroidei e la stimolazione con rhTSH sono ugualmente efficaci nella preparazione dei pazienti alla terapia ablativa del residuo con I131 alla dose di 100 mCi, con un aumento significativo della qualità della vita per coloro che utilizzavano l'rhTSH (237). Un altro studio randomizzato in cui è stato utilizzato l'rhTSH ha mostrato che le percentuali di ablazione con 50 mCi era comparabile a quelle con 100 mCi, con un significativo decremento dell'irradiazione corporea totale (33%) (238). Infine, un recente studio ha documentato percentuali di ablazione del residuo simili sia con la sospensione della terapia soppressiva che con la preparazione con rhTSH utilizzando 50 mCi di I131 (239). Inoltre, sono stati trovati tassi di recidiva di malattia a breve termine comparabili tra pazienti preparati con sospensione della terapia

soppressiva o con rhTSH (240). L'uso del TSH umano ricombinante per la preparazione all'ablazione del residuo tiroideo è approvato negli Stati Uniti, in Europa ed in molti altri paesi nel mondo.

▪ **RACCOMANDAZIONE 34**

L'ablazione del residuo può essere effettuata in seguito a sospensione della terapia con levotiroxina o stimolazione con rhTSH. Grado di raccomandazione: A

[B17] *Va eseguita una Scintigrafia con I131 prima dell'ablazione?* La scintigrafia corporea totale con radioiodio fornisce informazioni sulla presenza di tessuto tiroideo captante iodio, che può rappresentare il normale tessuto tiroideo residuo o la presenza di malattia residua nel postoperatorio. In presenza di una grande quantità di residuo tiroideo, la scintigrafia è dominata dalla captazione del tessuto residuo, che potenzialmente può mascherare la presenza di malattia extratiroidea a livello dei linfonodi locoregionali, del mediastino superiore o anche di siti a distanza, riducendo la sensibilità dello strumento per l'identificazione di malattia (241). Inoltre vi è una tendenza crescente ad evitare del tutto la scintigrafia con I131 pre-trattamento a causa del suo basso impatto sulla decisione di ablare, e per le preoccupazioni riguardanti lo *stunning* indotto dal radioiodio sul normale tessuto tiroideo residuo (242) e sulle metastasi a distanza da carcinoma tiroideo (234). Lo *stunning* è definito come riduzione dell'assorbimento della dose di I131 indotto da una dose diagnostica di radioattività somministrata prima del trattamento. Lo *stunning* si verifica maggiormente con alte dosi di radioattività (5-10 mCi) di I131 (244), con intervalli di tempo crescenti tra la dose diagnostica e terapeutica (245), e non si verifica se la dose terapeutica è somministrata entro le 72 ore dalla dose diagnostica (246). Tuttavia, l'accuratezza delle scansioni con basse attività di I131 è stata messa in discussione, ed alcuni studi hanno riportato quantitativamente la presenza di *stunning* sotto la soglia della visualizzazione alla scintigrafia (247). Sebbene studi comparativi abbiano documentato un'eccellente concordanza tra I123 e I131 per l'identificazione di tumore, l'attività ottimale di I123 e la tempistica ottimale per la realizzazione della scintigrafia dopo la somministrazione di I123 non sono note (248). Inoltre, lo I123 è molto costoso, non è disponibile dappertutto, la sua breve emivita ($t_{1/2} = 13$ ore) rende più difficoltosa la gestione logistica di questo isotopo (249), e si possono verificare fenomeni di *stunning* anche se di grado minore rispetto allo I131 (245). Uno studio recente non ha documentato differenze nei tassi di ablazione tra pazienti che avevano eseguito scintigrafia pre-terapia con I123 (81%) rispetto a coloro che avevano eseguito la scintigrafia con una dose di 2 mCi di I131 (74%, $p > 0,05$) (250). In alternativa, la determinazione della captazione del letto tiroideo può essere ottenuta, senza scintigrafia, somministrando 10-100 μ Ci di I131.

▪ **RACCOMANDAZIONE 35**

Scansioni pre-terapia e/o misurazioni della captazione della loggia tiroidea possono essere utili quando le dimensioni del residuo tiroideo non possono essere stabilite sulla base della relazione chirurgica o della ecografia del collo, o quando i risultati potrebbero avere rilevanza o sulla decisione di trattare o

sulla dose di radioiodio da somministrare. Se eseguita, la scintigrafia pre-trattamento dovrebbe utilizzare I123 (1,5-3 mCi) o una bassa dose di I131 (1-3 mCi), con la somministrazione della attività terapeutica ottimale entro 72 ore dalla somministrazione della dose diagnostica. Grado di raccomandazione: C

[B18] Che dose di I131 deve essere utilizzata per l'ablazione del residuo? Un'ablazione efficace del residuo tiroideo è definita come l'assenza di captazione di iodio radioattivo visibile ad una successiva scintigrafia diagnostica con I131 o il riscontro di livelli non dosabili di Tg stimolata. Dosi comprese tra 30 e 100 mCi di I131 presentano di solito frequenze comparabili di ablazione efficace del residuo (251-254) e di recidiva di malattia (213). Anche se vi è una tendenza a tassi maggiori di ablazione con dosi maggiori di radioiodio (255, 256), un recente studio prospettico randomizzato non ha trovato differenze statisticamente significative nell'ablazione con 30 o 100 mCi di I131 (257). Inoltre vi sono dati che suggeriscono che dosi di 30 mCi sono efficaci nell'ablazione del residuo con preparazione con rhTSH (258). In pazienti pediatriche è preferibile aggiustare la dose terapeutica per peso corporeo (259) o superficie corporea (260).

▪ **RACCOMANDAZIONE 36**

Si raccomanda, soprattutto nei pazienti a basso rischio, di utilizzare la dose minima di radioattività (30-100 mCi) necessaria per ottenere un'ablazione efficace del residuo. Grado di raccomandazione: B

▪ **RACCOMANDAZIONE 37**

Se è documentato o sospettato un residuo microscopico di malattia, o se è presente all'istologia un tumore più aggressivo (per esempio carcinoma a cellule alte, insulare o colonnare) può essere opportuno l'utilizzo di dosi più alte (100-200 mCi) di radioiodio. Grado di raccomandazione: C

[B19] La dieta povera di iodio è necessaria prima di una terapia ablativa? L'efficacia della radioiodio terapia dipende dalla dose di radiazioni liberata nel tessuto tiroideo (261). Prima di essere sottoposti a terapia con radioiodio, per aumentare l'efficacia della dose è opportuno che i pazienti seguano una dieta povera di iodio (<50 µg/dl di contenuto iodico) e semplici raccomandazioni per evitare contaminazioni (261-263). Bisognerebbe indagare possibili esposizioni a iodio (per esempio: mezzi di contrasto endovenosi, uso di amiodarone). La determinazione della escrezione di iodio su spot urinario potrebbe essere utile per identificare quei pazienti in cui l'apporto di iodio potrebbe interferire con l'ablazione del residuo con radioiodio (263). Informazioni su diete a basso contenuto di iodio possono essere ottenute sul sito web della Thyroid Cancer Survivors Association (www.thyca.org).

▪ **RACCOMANDAZIONE 38**

Nei pazienti che si sottopongono a terapia ablativa del residuo con I131 è raccomandata una dieta povera di iodio per 1-2 settimane, soprattutto in coloro che hanno un apporto elevato di iodio. Grado di raccomandazione: B

[B20] E' indicata la scintigrafia post-terapeutica dopo ablazione del residuo? La scintigrafia post-terapeutica è di solito effettuata circa una settimana dopo la somministrazione del radioiodio al fine di visualizzare l'eventuale presenza di metastasi. Nel 10-26% dei pazienti sottoposti a scintigrafia dopo terapia ad alte dosi con I131 sono stati documentati foci metastatici aggiuntivi rispetto alla scintigrafia diagnostica (264, 265). Foci ectopici aggiuntivi sono più spesso riscontrabili a livello del collo, dei polmoni e del mediastino, e determinano una variazione dello stadio di malattia in approssimativamente il 10% dei pazienti, alterando la gestione clinica nel 9-15% (264-266). La tecnica di fusione di immagini tra tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone (SPECT) di Iodio 131 e TC può permettere una migliore sensibilità nella localizzazione di lesioni dopo ablazione del residuo, ma si tratta di una tecnica di visualizzazione ancora relativamente recente (267).

▪ **RACCOMANDAZIONE 39**

La scintigrafia dopo terapia ablativa con radioiodio è raccomandata. Questa è tipicamente effettuata 2-10 giorni dopo la somministrazione della dose terapeutica, anche se mancano dati pubblicati che supportino queste tempistiche. Grado di raccomandazione: B

[B21] Gestione iniziale dei CDT: terapia post chirurgica e trattamento con radioiodio

[B22] Qual è il ruolo della terapia soppressiva del TSH?

I CDT esprimono il recettore del TSH sulla membrana cellulare e rispondono alla stimolazione del TSH con un incremento dell'espressione di diverse proteine specifiche del tessuto tiroideo (Tg, proteina di simporto sodio-iodio) e con un incremento del tasso di crescita cellulare (268). La soppressione del TSH, usando dosi sopra fisiologiche di LT4 è di uso comune per trattare i pazienti con carcinoma della tiroide con lo scopo di ridurre il rischio di recidiva (127, 214, 269). Una meta-analisi supporta l'efficacia della terapia soppressiva nel prevenire eventi avversi maggiori (RR=0,73; CI= 0,6 – 0,88; $p < 0,05$) (269).

[B23] Qual è il livello di soppressione del TSH appropriato nella gestione iniziale?

Studi retrospettivi e prospettici hanno dimostrato che la soppressione del TSH al di sotto di 0.1 mU/l potrebbe migliorare l'outcome (esito clinico) nei pazienti con carcinoma della tiroide ad alto rischio (127, 270), tuttavia non è stato documentato un simile beneficio nei pazienti a basso rischio. Uno studio prospettico (214) su una coorte di 2.936 pazienti ha dimostrato che la sopravvivenza complessiva migliora significativamente quando il TSH è soppresso a livelli indosabili nei pazienti con stadio NTCTCSG III o IV

e quando è soppresso in un range normale-basso o indosabile nei pazienti con malattia allo stadio NTCTCSG II; tuttavia, nell'ultimo gruppo non è stato dimostrato un beneficio aggiuntivo nel sopprimere il TSH a livelli indosabili. Non sono stati dimostrati benefici nella soppressione del TSH nei pazienti con malattia allo stadio I. In un altro studio, è stata trovata una correlazione positiva tra il livello di TSH sierico e il rischio di recidiva di malattia e di mortalità correlata al carcinoma (271). Gli effetti collaterali della soppressione del TSH comprendono le note conseguenze dell'ipertiroidismo subclinico, che includono un'esacerbazione dell'angina in pazienti affetti da cardiopatia ischemica, un aumentato rischio di fibrillazione atriale nei pazienti più anziani (272), e un aumentato rischio di osteoporosi nelle donne in post-menopausa (273).

▪ **Raccomandazione 40**

La soppressione del TSH al di sotto di 0,1 mU/l è raccomandata nel follow-up iniziale dei pazienti con carcinoma della tiroide ad alto rischio e rischio intermedio, mentre nei pazienti a basso rischio è appropriato mantenere il TSH a livelli normali-bassi (0,1-0,5 mU/l). Raccomandazioni simili sono applicabili a pazienti a basso rischio che non siano stati sottoposti ad ablazione del residuo, vale a dire TSH sierico di 0,1- 0,5 mU/l. Grado di raccomandazione: B

[B24] Quale ruolo hanno trattamenti aggiuntivi con radioterapia esterna o chemioterapia?

[B25] *Radioterapia esterna.* La radioterapia esterna è di uso infrequente nella gestione del carcinoma della tiroide salvo come trattamento palliativo nei casi di malattia localmente avanzata e non resecabile chirurgicamente (274). Sono stati riportati casi di risposta tra i pazienti con malattia localmente avanzata (275, 276) in termini di assenza di recidive e di sopravvivenza causa-specifica in pazienti con età superiore ai 60 anni con estensione extratiroidea ma senza un residuo macroscopico (277). Non è noto se la radioterapia esterna possa ridurre il rischio di recidiva a livello del collo in pazienti con varianti istologiche aggressive dopo un intervento chirurgico adeguato, con o senza terapia con radioiodio (278).

▪ **Raccomandazione 41**

L'uso della radioterapia esterna per il trattamento del tumore primitivo dovrebbe essere considerato nei pazienti con età superiore a 45 anni con estensione extratiroidea evidente al momento dell'intervento chirurgico ed un'alta probabilità di avere residui microscopici di malattia, e in pazienti con un residuo tumorale macroscopico nei quali il trattamento chirurgico o con radioiodio sarebbe probabilmente inefficace. La decisione se intraprendere prima la radioterapia esterna o il trattamento con radioiodio dipende dal volume del residuo e dalla probabilità che il tumore sia responsivo al radioiodio. Grado di raccomandazione: B

[B26] *Chemioterapia.* Non ci sono dati che supportino l'uso di trattamenti chemioterapici aggiuntivi nella gestione del CDT. La Doxorubicina potrebbe agire da agente radiosensibilizzante in alcuni tumori di origine

tiroidea (279), e il suo uso potrebbe essere preso in considerazione per i pazienti con malattia localmente avanzata sottoposti a radioterapia esterna.

▪ **Raccomandazione 42**

L'uso aggiuntivo routinario della chemioterapia non ha alcun ruolo nella gestione dei pazienti con CDT.

Grado di raccomandazione: F

[C1] LINEE GUIDA DELLA GESTIONE A LUNGO TERMINE DEI CDT

[C2] Quali sono le caratteristiche appropriate di una gestione a lungo termine?

Uno dei principali obiettivi del monitoraggio a lungo termine è un'accurata sorveglianza per identificare una possibile recidiva in pazienti considerati liberi da malattia. Test con elevato valore predittivo negativo permettono di identificare quei pazienti che verosimilmente non andranno incontro a recidiva, così da poter adottare strategie di gestione meno aggressive che siano sicure e abbiano un migliore rapporto costo-beneficio. Analogamente, pazienti con un rischio più alto di recidiva sono monitorati in modo più aggressivo poiché si ritiene che l'identificazione precoce della recidiva di malattia offra le migliori opportunità di un trattamento efficace. Uno studio su un'ampia casistica (280) ha mostrato che la sopravvivenza nei pazienti liberi da malattia trattati con tiroidectomia totale o subtotale, ablazione del residuo con I131 e, in alcuni casi, alte dosi di I131 per il trattamento di malattia residua, era simile a quello della popolazione generale Olandese. Al contrario, l'aspettativa di vita nei pazienti con persistenza di malattia era ridotta del 60% rispetto a quella della popolazione generale, ma variava ampiamente a seconda delle caratteristiche del tumore. L'età non era un fattore di mortalità malattia-specifica se si confrontavano i soggetti per classi di età nella popolazione olandese. Il trattamento appare pertanto sicuro e non comporta una riduzione dell'aspettativa di vita. Sebbene sia stata riscontrata un'incidenza maggiore di secondi tumori in pazienti con carcinoma della tiroide (157, 281), questo rischio aumentato non era associato all'uso di I131 in uno studio (282), e la terapia con radioiodio nei pazienti a basso rischio non incideva sulla sopravvivenza media complessiva in un altro (210). Ai pazienti con persistenza o recidiva di malattia sono proposti trattamenti per prevenire o ritardare la morbilità o la mortalità future. In assenza di tali opzioni terapeutiche, sono utilizzate terapie palliative per ridurre sostanzialmente la massa tumorale o prevenirne la crescita, prestando particolare attenzione a tumori che minacciano strutture vitali.

Un secondo obiettivo del follow-up a lungo termine è il monitoraggio della terapia soppressiva o sostitutiva con levotiroxina, al fine di evitare il sottodosaggio o una terapia troppo aggressiva (283).

[C3] Qual è il metodo di monitoraggio più appropriato dei pazienti dopo trattamento chirurgico seguito o meno da ablazione del residuo?

Vedi Figura 4 per un algoritmo della gestione dei primi 6-12 mesi.

[C4] Quali sono i criteri di assenza di malattia?

Nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico di tiroidectomia totale o subtotale e ablazione del residuo tiroideo, lo stato libero da malattia comprende tutte le seguenti caratteristiche:

1. nessuna evidenza clinica del tumore;
2. nessuna evidenza del tumore con le tecniche di diagnostica per immagini (assenza di captazione al di fuori del letto tiroideo nella prima SCT post-ablazione o, se era presente una captazione fuori dal letto tiroideo, nessuna evidenza di malattia in una recente scintigrafia diagnostica ed ecografia del collo);
3. livelli indosabili di tireoglobulina in soppressione e dopo stimolo del TSH, in assenza anticorpi che interferiscano con il dosaggio.

[C5] Qual è il ruolo del dosaggio della Tg sierica nel follow-up del CDT?

La misurazione della Tg sierica è un importante modalità di monitoraggio dei pazienti per identificare la presenza di malattia residua o una recidiva. La maggior parte dei laboratori usano correntemente tecniche immunometriche per la determinazione della Tg sierica, ed è importante che questi dosaggi siano calibrati con lo standard internazionale CRM-457. Nonostante i miglioramenti nella standardizzazione dei dosaggi della tireoglobulina, c'è ancora una differenza di 2 ordini di grandezza tra alcuni dosaggi (149), il che porta a raccomandare che le misurazioni nei singoli pazienti siano eseguite sempre con lo stesso tipo di dosaggio. I dosaggi immunometrici sono suscettibili all'interferenza degli anticorpi anti-tireoglobulina, che di solito causano la misurazione di livelli falsamente bassi di Tg sierica. I dosaggi radioimmunologici dovrebbero essere meno suscettibili all'interferenza degli anticorpi, ma non sono altrettanto diffusi e il loro ruolo nella gestione clinica dei pazienti è incerto. In assenza di interferenze da anticorpi, la Tg sierica ha un alto grado di sensibilità e specificità per l'identificazione del carcinoma della tiroide, soprattutto dopo la tiroidectomia e l'ablazione del residuo, con la maggiore sensibilità dopo la sospensione della terapia con ormoni tiroidei o lo stimolo con rhTSH (284). Le misurazioni della Tg sierica ottenute in corso di terapia soppressiva e, meno comunemente, dopo stimolo del TSH, possono non identificare pazienti con residuo tumorale relativamente piccolo (197, 285, 286). Al contrario, anche la misurazione della Tg con stimolo del TSH può non identificare pazienti con tumore clinicamente evidente a causa della presenza di anticorpi anti-Tg o meno comunemente per la scarsa o assente produzione e secrezione da parte delle cellule tumorali di Tg immunoreattiva (286). I livelli di Tg andrebbero interpretati alla luce della probabilità pre-test di residuo tumorale clinicamente significativo. Un tumore aggressivo scarsamente differenziato può essere presente nonostante un livello basso di Tg basale o stimolata; al contrario, un livello minimamente elevato di Tg stimolata può essere riscontrato nei pazienti a basso rischio di morbilità clinicamente significativa (287).

Ciononostante, un singolo riscontro di Tg stimolata con rhTSH $< 0,5$ ng/ml in assenza di anticorpi anti Tg ha una probabilità del 98-99,5% di identificare pazienti che saranno completamente liberi da malattia nel follow-up (288, 289).

Il follow-up dei pazienti a basso rischio sottoposti a tiroidectomia totale o subtotale senza ablazione del residuo con I131 o solamente ad emi-tiroidectomia può presentare delle difficoltà. Una coorte di 80 pazienti consecutivi con microcarcinoma della tiroide a rischio molto basso, sottoposta a tiroidectomia subtotale senza successivo trattamento con radioiodio, è stata studiata e seguita per un periodo superiore a 5 anni (290). I livelli di tireoglobulina sierica stimolata con rhTSH erano ≤ 1 ng/ml in 45 (56%) pazienti e > 1 ng/ml in 35 (44%) pazienti nei quali i livelli di Tg stimolata con rhTSH arrivavano fino a 25 ng/ml. La scintigrafia corporea totale diagnostica evidenziava una captazione a livello del letto tiroideo ma non dimostrava captazioni patologiche in nessun paziente, e la captazione a livello del letto tiroideo correlava con i livelli di Tg sierica stimolata con rhTSH ($p < 0,0001$). L'ecografia del collo ha identificato metastasi linfonodali in entrambi i gruppi di pazienti con Tg positiva e negativa. Gli autori concludono che nel follow-up di questo gruppo di pazienti: 1) la scintigrafia corporea totale è inefficace nel rilevare metastasi; 2) l'ecografia del collo è altamente sensibile nell'identificare metastasi linfonodali ed è il principale strumento di monitoraggio; 3) livelli dosabili di Tg stimolata con rhTSH dipendono soprattutto dall'entità del residuo tiroideo.

Il follow-up iniziale dei pazienti a basso rischio (circa l'85% dei pazienti dopo il trattamento chirurgico) che sono stati sottoposti a tiroidectomia totale o sub-totale e ablazione con I131 dovrebbe essere basato sul dosaggio della Tg con TSH soppresso e sull'ecografia del collo, seguito dal dosaggio della Tg stimolata con rhTSH se la Tg è indosabile con TSH soppresso (197, 285). Tuttavia, un dosaggio della Tg con una sensibilità funzionale di 0,1 ng/ml potrebbe ridurre la necessità di misurazioni con stimolo del TSH nel follow-up iniziale di alcuni pazienti. In uno studio su questo tipo di dosaggio, una Tg $< 0,1$ in soppressione con LT4 era raramente (2,5%) associata a una Tg stimolata con rhTSH > 2 ng/ml; tuttavia, il 61,5% dei pazienti aveva un'elevazione della Tg $> 0,1$ ng/ml rispetto al basale, ma solo in un caso è stata riscontrata la presenza di tumore residuo (291). In un altro studio che impiegava la stessa metodica (292), la Tg sierica in soppressione era $> 0,1$ ng/ml nel 14% dei pazienti, ma il tasso di falsi positivi era del 35% usando un cut-off di > 2 ng/ml della Tg stimolata con rhTSH, aumentando la possibilità di interventi diagnostici e terapeutici non necessari. Anche l'unico studio prospettico disponibile documenta una maggiore sensibilità nel riconoscimento di malattia a spese di una ridotta specificità (293).

A distanza di 12 mesi dal trattamento iniziale con intervento chirurgico e radioiodio, circa il 20% dei pazienti clinicamente liberi da malattia con livelli di Tg sierica < 1 ng/ml in soppressione (285) avranno un livello di Tg > 2 ng/ml con rhTSH o in sospensione di terapia. In questa popolazione di pazienti, un terzo presenterà persistenza o recidiva di malattia e un incremento dei livelli di Tg, i rimanenti due terzi rimarranno liberi da malattia clinicamente evidente e avranno livelli stabili o decrescenti di Tg nel tempo (294). Vi è una buona evidenza del fatto che un cut-off di Tg > 2 ng/ml dopo stimolazione con rhTSH è altamente sensibile

nell'identificare i pazienti con persistenza di malattia (285, 295, 300). Tuttavia, i risultati delle misurazioni della Tg fatti sullo stesso campione di siero differiscono tra i vari metodi di dosaggio (149). Quindi il cut-off della Tg può variare significativamente tra diversi laboratori e centri. Inoltre, il significato clinico di livelli minimi dosabili di Tg non è chiaro, soprattutto se riscontrati solo dopo stimolazione con rhTSH. In questi pazienti l'andamento della Tg nel tempo identifica pazienti portatori di malattia residua clinicamente rilevante. Un livello crescente di Tg sierica basale o stimolata è indice di malattia che verosimilmente diventerà clinicamente evidente (294, 302).

La presenza di anticorpi anti-Tg, che si verifica in circa il 25% dei pazienti con carcinoma della tiroide (302) e nel 10% della popolazione generale (303), può falsamente abbassare il livello di Tg determinato con metodi immunometrici (304). L'uso in queste situazioni di test di recupero per rilevare interferenze significative è controverso (201, 304). Il dosaggio quantitativo seriato degli anticorpi anti-Tg con la stessa tecnica può essere utilizzato come marker surrogato, sebbene impreciso, della presenza di tessuto normale residuo o di carcinoma (305, 306).

▪ **RACCOMANDAZIONE 43**

La Tg sierica dovrebbe essere misurata ogni 6-12 mesi con un metodo immunometrico calibrato secondo lo standard CRM-457. Idealmente, la Tg dovrebbe essere determinata nello stesso laboratorio e usando lo stesso saggio nel corso del follow-up dei pazienti con CDT che siano stati sottoposti a tiroidectomia totale o sub-totale, con o senza ablazione del residuo tiroideo. Gli anticorpi anti-tireoglobulina dovrebbero essere valutati con dosaggio quantitativo ad ogni determinazione della Tg sierica. Grado di raccomandazione: A

▪ **RACCOMANDAZIONE 44**

Periodiche misurazioni della Tg sierica e l'ecografia del collo dovrebbero essere prese in considerazione nel follow-up dei pazienti con CDT sottoposti a tiroidectomia sub-totale e in pazienti sottoposti a tiroidectomia totale ma non ad ablazione con radioiodio. Sebbene non siano noti specifici cut-off della Tg misurata in soppressione o con stimolo del TSH capaci di discriminare in maniera ottimale tra la presenza di tessuto tiroideo residuo normale e tessuto tumorale, livelli di Tg crescenti nel tempo sono sospetti per proliferazione di tessuto tiroideo o carcinoma. Grado di raccomandazione: B

▪ **RACCOMANDAZIONE 45**

a) Nei pazienti a basso rischio sottoposti ad ablazione del residuo, con ecografia del collo negativa e livelli indosabili di Tg con TSH soppresso nel corso del primo anno dopo il trattamento iniziale, la Tg sierica dovrebbe essere misurata dopo sospensione della terapia con levotiroxina o dopo stimolo con rhTSH a distanza di circa 12 mesi dall'ablazione del residuo per verificare l'assenza di malattia. Grado di raccomandazione: A

La necessità e la tempistica di ulteriori controlli con stimolo è incerta per coloro che risultano liberi da malattia poiché raramente vi è un beneficio in questa coorte di pazienti nell'esecuzione di ripetuti test di stimolo della Tg (289).

- b) Pazienti a basso rischio sottoposti ad ablazione del residuo, con ecografia negativa e Tg stimolata indosabile possono essere monitorati annualmente con l'esame clinico e la misurazione della Tg in corso di terapia sostitutiva con ormoni tiroidei. Grado di raccomandazione: B

[C6] Qual è il ruolo della scintigrafia corporea totale con radioiodio, dell'ecografia e di altre tecniche di diagnostica per immagini nel follow-up del CDT?

[C7] *Scintigrafia corporea totale diagnostica con radioiodio.* Vi sono due principali argomenti che condizionano l'uso della scintigrafia corporea totale diagnostica nel corso del follow-up: lo "stunning" (descritto precedentemente) e l'accuratezza. Una scintigrafia corporea totale è utile soprattutto quando il tessuto tiroideo residuo normale è scarso o assente. La malattia non identificata con SCT diagnostica, a prescindere dall'attività di I131 utilizzata, può occasionalmente essere visualizzata nelle immagini della SCT post-terapeutica eseguita con maggiori quantità di I131 terapeutiche (285, 307-310). Dopo l'ablazione con radioiodio, quando la scintigrafia post-terapeutica non rileva captazione al di fuori del letto tiroideo, successive SCT diagnostiche hanno una scarsa sensibilità e sono usualmente non necessarie nei pazienti a basso rischio, clinicamente liberi da malattia, con livelli di Tg indosabile in terapia con ormoni tiroidei e con ecografia del collo negativa (197, 285, 039, 311).

▪ **RACCOMANDAZIONE 46**

Dopo la prima SCT effettuata a seguito dell'ablazione del residuo con radioiodio, i pazienti a basso rischio, con Tg indosabile in corso di trattamento con ormoni tiroidei e con anticorpi anti tireoglobulina ed ecografia del collo negativi non richiedono SCT diagnostiche routinarie nel corso del follow-up. Grado di raccomandazione: F

▪ **RACCOMANDAZIONE 47**

La SCT diagnostica dopo sospensione della terapia con ormoni tiroidei o dopo stimolo con rhTSH a distanza di 6-12 mesi dall'ablazione potrebbe essere utile nel follow-up di pazienti con rischio di persistenza di malattia alto o intermedio (vedere il sistema di stratificazione del rischio con la stadiazione AJCC/UICC TNM), ma deve essere effettuata con I123 o basse attività di I131. Grado di raccomandazione: C

[C8] *Ecografia del collo.* L'ecografia del collo è altamente sensibile nel riconoscimento di metastasi in regione cervicale anteriore nei pazienti con CDT (139, 290, 312). Dati recenti suggeriscono che la

misurazione della Tg nel liquido di lavaggio aumenta la sensibilità dell'agoaspirato con ago sottile dei linfonodi cervicali che appaiono sospetti all'ecografia (313, 314). Metastasi in regione cervicale anteriore possono occasionalmente essere scoperte dall'ecografia del collo anche con livelli di Tg sierica indosabile dopo stimolo con TSH (201, 296).

▪ **RACCOMANDAZIONE 48**

- a) L'ecografia del collo dovrebbe essere effettuata per valutare il letto tiroideo e i compartimenti linfonodali laterocervicali 6-12 mesi dopo la chirurgia, e quindi periodicamente a seconda del rischio di recidiva di malattia del paziente e dei livelli di Tg. Grado di raccomandazione: B
- b) Se un risultato positivo modificasse la gestione del paziente, linfonodi con caratteristiche ecografiche sospette con diametro minore >5-8 mm dovrebbero essere sottoposti a FNA per l'esame citologico e la misurazione della Tg nel liquido di lavaggio. Grado di raccomandazione: A
- c) Linfonodi sospetti con diametro maggiore <5-8 mm dovrebbero essere monitorati senza procedere a FNA, prendendo in considerazione l'intervento chirurgico in caso di aumento di volume o di interessamento di strutture vitali. Grado di raccomandazione: C

[C9] ¹⁸FDG-PET. Per molti anni l'indicazione clinica primaria della ¹⁸FDG-PET nella gestione del carcinoma della tiroide è stata l'identificazione di malattia nei pazienti con Tg positiva (>10 ng/ml), e scintigrafia con radioiodio negativa (315). Quando usata per queste indicazioni, le compagnie assicurative richiedevano di documentare che il paziente fosse affetto da un tumore tiroideo di origine follicolare con Tg in soppressione o stimolata >10 ng/ml e con SCT diagnostica negativa. Ancora oggi, in questo contesto, non è ben definito l'impatto della ¹⁸FDG-PET nel definire la guarigione biochimica, la sopravvivenza o la sopravvivenza libera da progressione.

Più recentemente, alcune pubblicazioni forniscono dati che supportano l'uso della ¹⁸FDG-PET non solo per la semplice localizzazione di malattia in pazienti con Tg positiva e scintigrafia negativa (315, 316).

Gli attuali utilizzi clinici aggiuntive della ¹⁸FDG-PET includono:

- Stadiazione iniziale e follow-up di pazienti ad alto rischio, con carcinoma della tiroide poco differenziato, verosimilmente non iodo-captante, al fine di identificare localizzazioni di malattia che rimarrebbero misconosciute con la scintigrafia con radioiodio o tecniche di diagnostica per immagini convenzionali.
- Stadiazione iniziale e follow-up del carcinoma a cellule di Hürthle invasivo o metastatico.
- Come adeguato strumento prognostico per identificare quali pazienti con metastasi a distanza note sono a maggiore rischio di mortalità malattia specifica.
- Come strumento di selezione per identificare quei pazienti che hanno poche probabilità di rispondere a terapie addizionali con radioiodio.

- Come strumento di misura della risposta dopo trattamento con radioterapia esterna, resezione chirurgica, embolizzazione o terapie sistemiche.

Come si evince dalla lista di indicazioni sopra riportata, è improbabile che la ^{18}F FDG-PET sia necessaria per la stadiazione iniziale e per il follow-up dei pazienti a basso rischio. Inoltre, linfonodi infiammatori, granulomi nei punti di sutura, e aumentata attività muscolare sono comuni cause di riscontri falsi positivi con la ^{18}F FDG-PET. Pertanto, la conferma citologica o istologica è necessaria prima di poter affermare che una lesione ^{18}F FDG-PET positiva rappresenti malattia metastatica.

La sensibilità della ^{18}F FDG-PET può essere migliorata in maniera marginale con la stimolazione del TSH (soprattutto per i pazienti con bassi livelli di Tg), ma il vantaggio clinico nell'identificare questi piccoli foci addizionali deve ancora essere provato (316).

- d) In aggiunta al ruolo dimostrato nella localizzazione di malattia in pazienti con Tg positiva e scintigrafia con radioiodio negativa, la ^{18}F FDG-PET può essere utilizzata 1) nell'ambito della stadiazione iniziale di carcinomi della tiroide poco differenziati e carcinomi a cellule di Hürthle invasivi, soprattutto se si evidenzia la presenza di malattia con altre tecniche di diagnostica per immagini o a causa di elevati livelli di Tg, 2) come strumento prognostico nei pazienti con malattia metastatica per identificare quei casi a più alto rischio di progressione e mortalità malattia specifica, e 3) come strumento di valutazione della risposta dopo trattamento sistemico o locale per malattia metastatica o localmente invasiva. Grado di raccomandazione: C

[C10] Qual è il ruolo della soppressione del TSH con levotiroxina in corso di terapia con ormoni tiroidei nel follow-up a lungo termine dei CDT?

Una meta-analisi ha suggerito un'associazione (269) tra la terapia soppressiva con ormoni tiroidei e la riduzione di eventi avversi maggiori. Il grado appropriato di soppressione del TSH con LT4 è ancora sconosciuto, soprattutto nei pazienti ad alto rischio resi liberi da malattia. Uno studio ha dimostrato che un TSH costantemente soppresso ($\leq 0,05$ mU/l) era associato ad una sopravvivenza libera da recidiva più lunga rispetto a livelli di TSH sierico pari a 1 mU/l o maggiori, e che il grado di soppressione del TSH era un predittore indipendente di recidiva all'analisi multivariata (270). Al contrario, un altro studio ha dimostrato che lo stadio di malattia, l'età del paziente e la terapia con I131 sono predittori indipendenti di progressione di malattia, mentre il grado di soppressione del TSH non si è dimostrato tale (127). Un terzo studio ha dimostrato che in corso di terapia con LT4 i livelli medi di Tg erano significativamente più alti con un livello di TSH normale rispetto a un livello di TSH soppresso ($< 0,5$ mU/l), ma solo nei pazienti con recidiva loco-regionale o a distanza (317). Un quarto studio di 2936 pazienti ha dimostrato che la sopravvivenza complessiva migliorava significativamente quando il TSH era soppresso a $< 0,1$ mU/l in pazienti con stadio NTCTCSG III o IV, e tra 0,1 e 0,5 in pazienti con stadio NTCTCSG II; tuttavia, la soppressione del TSH a

livelli indosabili non apportava benefici aggiuntivi nei pazienti con malattia allo stadio NTCTCSG II, e i pazienti allo stadio I non avevano vantaggi dalla soppressione del TSH (214). Un altro recente studio ha dimostrato che il valore soglia di 2 mU/l di TSH sierico distingueva meglio i pazienti liberi da malattia da quelli con recidiva e mortalità correlata al tumore (271). Non sono stati effettuati studi prospettici per esaminare il rischio di recidiva e morte cancro correlata con vari livelli di TSH sierico in base criteri di assenza di malattia a 6-12 mesi dal trattamento chirurgico e l'ablazione con radioiodio sopra descritti [C3].

▪ **RACCOMANDAZIONE 49**

- a) In pazienti con persistenza di malattia e in assenza di specifiche controindicazioni, il valore di TSH sierico dovrebbero essere mantenuto per un tempo indefinito al di sotto di 0,1 mU/l. Grado di raccomandazione: B
- b) In pazienti liberi da malattia sia da un punto di vista clinico che biochimico, ma che alla presentazione avevano un tumore ad alto rischio, dovrebbe essere presa in considerazione la scelta di mantenere la terapia soppressiva per 5-10 anni, con l'obiettivo di ottenere livelli di TSH sierico compresi tra 0,1 e 0,5 mU/l. Grado di raccomandazione: C
- c) In pazienti liberi da malattia, soprattutto quelli a basso rischio di recidiva, il TSH sierico dovrebbe essere mantenuto entro un intervallo normale-basso (0,3-2 mU/l). Grado di raccomandazione: B
- d) In pazienti che non sono stati sottoposti ad ablazione del residuo, clinicamente liberi da malattia, con Tg sierica indosabile in soppressione ed ecografia del collo negativa, il TSH sierico può essere mantenuto entro un intervallo normale-basso (0,3-2 mU/l). Grado di raccomandazione: C

[C11] Qual è la gestione più appropriata per i pazienti con carcinoma differenziato della tiroide metastatico?

Le metastasi scoperte nel corso del follow-up sono verosimilmente manifestazioni di persistenza di malattia non eradicata con il trattamento iniziale. Alcuni pazienti avranno una riduzione della massa tumorale con trattamenti addizionali che possono dare benefici palliativi e di sopravvivenza (318,322). La gerarchia di trattamenti preferita per la malattia metastatica è (nell'ordine) l'escissione chirurgica di malattia loco regionale in pazienti potenzialmente curabili, la terapia con I131 per tumori iodo captanti, la radioterapia esterna, la vigile attesa in pazienti con malattia asintomatica stabile o lentamente progressiva, e i trial clinici sperimentali soprattutto per pazienti con malattia macroscopica, in progressione significativa e refrattaria ad altri trattamenti. I trial clinici sperimentali devono essere provati prima della radioterapia esterna in circostanze particolari, anche a causa della morbidità legata alla radioterapia esterna e dell'efficacia relativamente scarsa. Una piccola frazione di pazienti potrebbe beneficiare dell'ablazione con radiofrequenza (323), ablazione con etanolo (324), o chemio-embolizzazione (325). In aggiunta, la terapia chirurgica in pazienti non curabili selezionati è importante per prevenire complicanze in aree target, come il

sistema nervoso centrale (SNC) e il compartimento centrale del collo. Al contrario, la vigile attesa potrebbe essere appropriata in pazienti selezionati con malattia stabile ed asintomatica con metastasi loco regionali, e nella maggior parte dei pazienti con malattia stabile ed asintomatica con metastasi a distanza che non coinvolgono il SNC.

[C12] Qual'è la gestione chirurgica delle metastasi loco-regionali?

La chirurgia è il trattamento di scelta per le recidive loco-regionali (per esempio linfonodi cervicali e/o tessuti molli nel collo) quando non sono presenti metastasi a distanza. Approssimativamente da un terzo alla metà dei pazienti può essere reso libero da malattia in un follow-up a breve termine (288). Non è chiaro se il trattamento di malattia loco-regionale è vantaggioso nel contesto di metastasi a distanza non trattabili, eccetto che per la possibile palliazione dei sintomi o per prevenire l'ostruzione delle vie aeree o aerodigestive. Linfonodi metastatici non palpabili, visualizzati con l'ecografia o con altre tecniche di diagnostica per immagini, che persistano dopo il primo ciclo di terapia con radioiodio dovrebbero essere candidati alla resezione chirurgica. Al contrario, il vantaggio di rimuovere piccoli (<5-8 mm) linfonodi metastatici asintomatici al fine di migliorare l'esito in termini di recidiva di malattia clinicamente evidente e sopravvivenza specifica di malattia non è provato. Quando viene scelta la chirurgia, la maggior parte dei chirurghi propendono per la dissezione selettiva o completa del compartimento ipsilaterale e di compartimenti che prima non erano stati esplorati chirurgicamente che presentino persistenza o recidiva di malattia clinicamente significativa (ad esempio linfonodi di >0,8 cm di diametro), cercando di risparmiare strutture vitali (ad esempio, dissezione del compartimento centrale ipsilaterale [livello VI], dissezione selettiva dei livelli II- IV, o dissezione del collo modificata [livelli II-V risparmiando il nervo accessorio spinale, la vena giugulare interna e il muscolo sternocleidomastoideo]) (326) rispetto al "berry picking" (asportazione selettiva dei linfonodi), o all'ablazione con etanolo (324), poiché metastasi linfonodali microscopiche sono comunemente molto più diffuse di quanto non appaia solamente con le tecniche di diagnostica per immagini (183, 327, 328). Al contrario, la dissezione chirurgica potrebbe non essere attuabile nel contesto di compartimenti già precedentemente esplorati a causa di cicatrici estese, e solo una resezione linfonodale più limitata e mirata sarebbe possibile.

▪ **RACCOMANDAZIONE 50**

- a) La dissezione completa dei compartimenti centrale o laterali del collo, risparmiando le strutture vitali non coinvolte dalla malattia, dovrebbe essere attuata nei pazienti con persistenza o recidiva di malattia confinata al collo. Grado di raccomandazione: B
- b) La dissezione limitata dei compartimenti centrale o laterali del collo, può essere un'alternativa ragionevole ad una dissezione più estesa e radicale in pazienti con recidiva di malattia che hanno già subito precedenti interventi allo stesso livello e/o radioterapia esterna. Grado di raccomandazione: C

[C13] Qual è la gestione chirurgica dell'invasione delle vie aerodigestive?

Per tumori che invadono il tratto digestivo superiore, è generalmente consigliata la chirurgia combinata con terapie addizionali come lo I131 e/o radioterapia esterna (329, 330). L'outcome del paziente è correlato con la completa escissione di tutta la malattia macroscopica con preservazione della funzionalità, mediante tecniche che variano dall'escissione del tumore dalla trachea e dall'esofago per l'invasione superficiale, a tecniche più aggressive quando la trachea è invasa più profondamente (ad esempio per l'invasione endoluminale), che includono la resezione tracheale e l'anastomosi (331, 333) o la laringo-faringo-esofagectomia. I pazienti che non sono curabili dovrebbero essere sottoposti a trattamenti locali meno aggressivi come passo preliminare a successivi trattamenti palliativi o radicali, in caso di asfissia o emottisi significativa (330).

▪ **RACCOMANDAZIONE 51**

Quando è tecnicamente possibile, la chirurgia per i carcinomi che invadono le vie aerodigestive è raccomandata in associazione a terapia con radioiodio e/o radioterapia esterna. Grado di raccomandazione: B

[C14] Qual è tipo di terapia con radioiodio è indicata per la malattia metastatica locoregionale o a distanza?

Il radioiodio può essere impiegato per il trattamento delle metastasi linfonodali loco-regionali scoperte alla SCT diagnostica, sebbene la chirurgia sia usualmente adoperata in presenza di una massa tumorale di grosse dimensioni, o di una malattia chirurgicamente reseccabile scoperta con tecniche diagnostiche per immagini come l'ecografia del collo, la TC o la RMN. Il radioiodio è anche usato come terapia aggiuntiva dopo la chirurgia per metastasi linfonodali loco-regionali o per trattare l'invasione delle vie aerodigestive se vi è un residuo tumorale iodocaptante o sospetto tale.

[C15] Dosi e scelta della dose dello I131 per malattia metastatica loco regionale o a distanza. Nonostante l'apparente efficacia della terapia con I131 in molti pazienti, l'attività terapeutica ottimale rimane incerta e controversa (334). Esistono tre approcci alla terapia con I131: dosi fisse empiriche, dose terapeutica determinata dal limite superiore della dosimetria ematica e corporea e dosimetria quantitativa del tumore (335). I metodi dosimetrici vengono spesso riservati a pazienti con metastasi a distanza o situazioni particolari come l'insufficienza renale (336, 337) o quando la terapia con rhTSH è considerata necessaria. Il confronto di queste metodiche sulla base dei risultati delle serie pubblicate è difficile (334). Non è stato ad oggi pubblicato nessuno studio prospettico randomizzato per stabilire l'approccio terapeutico ottimale. Le argomentazioni a favore dell'utilizzo di dosi maggiori comprendono una correlazione positiva tra la captazione totale di I131 da parte della massa tumorale e l'outcome (225), sebbene altri non abbiano confermato questa correlazione (338). Nel futuro, l'uso dello I123 o dello I131 con tecniche dosimetriche

basate sulla SPECT/TC o la PET con I124 potrebbero facilitare la dosimetria corporea totale e lesionale (339, 340).

La massima dose di radiazione assorbita tollerata (MTRD), comunemente definita come 200 rad (cGy) per il sangue, è potenzialmente superata in un numero significativo di pazienti sottoposti a trattamenti empirici con diverse quantità I131. In uno studio (341), l'1-22% dei pazienti trattati con I131 in base a calcoli dosimetrici avrebbe superato teoricamente la MTRD se fosse stato trattato con dosi empiriche di 100-300 mCi di I131. Un altro studio (342) ha riportato che un'attività di I131 di 200 mCi somministrata empiricamente avrebbe superato la MTRD nel 8-15% dei pazienti <70 anni e il 22-38% dei pazienti ≥70 anni o più anziani. Somministrare 250 mCi empiricamente avrebbe superato la MTRD nel 22% dei pazienti <70 anni e il 50% dei pazienti ≥70 anni.

▪ **RACCOMANDAZIONE 52**

- a) Nel trattamento della malattia loco regionale o metastatica nessuna raccomandazione può essere fatta riguardo alla superiorità di un metodo di somministrazione del radioiodio rispetto ad un altro (dosi empiriche vs dosimetria del sangue o del corpo vs dosimetria della lesione). Grado di raccomandazione: I
- b) La somministrazione di dosi empiriche di I131 maggiori di 200 mCi, che spesso superano la dose massima tollerata dai tessuti, dovrebbe essere evitata nei pazienti >70 anni. Grado di raccomandazione: A

Non sono stati pubblicati studi randomizzati che confrontino la sospensione della terapia con ormoni tiroidei con la stimolazione con rhTSH per il trattamento della malattia metastatica ma, a dispetto di un crescente numero di studi non randomizzati riguardo tale uso (343-352), esiste un piccolo studio comparativo che mostra come la dose radiante ai foci metastatici è più bassa con rhTSH che a seguito di sospensione ormonale (353). Molti di questi casi clinici o serie di pazienti documentano in alcuni casi una stabilizzazione o un miglioramento di malattia dopo terapia con I131 mediata da rhTSH. L'uso di rhTSH non elimina e può aumentare la possibilità di rapida crescita delle lesioni metastatiche (348,354-356).

▪ **RACCOMANDAZIONE 53**

Attualmente non sono disponibili dati sufficienti sull'outcome per raccomandare la terapia mediata da rhTSH in tutti i pazienti con malattia metastatica candidati al trattamento con I131. Grado di raccomandazione: D

▪ **RACCOMANDAZIONE 54**

La terapia mediata da TSH ricombinante umano potrebbe essere indicata in pazienti selezionati con concomitanti comorbidità per i quali l'ipotiroidismo iatrogeno rappresenterebbe un potenziale rischio, in

pazienti con patologie dell'ipofisi che non possono avere uno spontaneo rialzo del TSH, o in pazienti in cui ritardare la terapia sarebbe deleterio. In tali pazienti dovrebbe essere somministrata un'attività uguale o maggiore di quella scelta se fossero stati preparati con l'ipotiroidismo o un'attività determinata sulla base della dosimetria. Grado di raccomandazione: C

[C16] Uso del litio nella terapia con I131.

Il litio inibisce il rilascio dello iodio dal tessuto tiroideo senza comprometterne la captazione, potenziando quindi la ritenzione dello I131 all'interno delle cellule tiroidee normali e tumorali (357). Uno studio (358) ha dimostrato che il litio ha aumentato la dose di radiazioni stimata da I131 nei tumori metastatici di una media di più di due volte, soprattutto in quei tumori che eliminavano rapidamente lo iodio. Peraltro, un altro studio più recente non documentava alcun vantaggio clinico nella terapia con litio sull'outcome dei pazienti con malattia metastatica, nonostante l'aumentata captazione di radioiodio nei depositi tumorali (359).

▪ **RACCOMANDAZIONE 55**

Ad oggi non ci sono dati che dimostrino un'outcome migliore dei pazienti trattati con litio come terapia aggiuntiva al trattamento con I131. I dati sono insufficienti per raccomandare la terapia con litio. Grado di raccomandazione: I

[C17] Come dovrebbero essere trattate le metastasi a distanza in vari organi?

L'approccio generale al trattamento del paziente con metastasi a distanza deve tener conto delle seguenti osservazioni:

1. La morbilità e la mortalità sono aumentate nei pazienti con metastasi a distanza, anche se la prognosi individuale dipende da vari fattori quali l'istologia del tumore primitivo, la localizzazione e il numero delle lesioni (cervello, scheletro, polmone), le dimensioni delle metastasi, l'età alla diagnosi di malattia metastatica, e la capacità di captazione del 18FDG e del radioiodio (320,351,360-366).
2. Un buon effetto terapeutico della chirurgia e/o del trattamento radiometabolico si associa ad un miglioramento della sopravvivenza.
3. Anche in assenza di benefici certi in termini di sopravvivenza, alcuni interventi terapeutici possono avere effetti palliativi benefici o ridurre la morbilità.
4. In assenza di un potenziale miglioramento della sopravvivenza, di effetti palliativi o di ridotta morbilità, il valore di interventi terapeutici empirici è fortemente limitato dalla potenziale tossicità.
5. Il trattamento di una specifica localizzazione metastatica deve essere preso in considerazione alla luce dello stato generale di salute del paziente e di eventuali altre localizzazioni di malattia; ad esempio, il 5-20% circa dei pazienti con metastasi a distanza muore per progressione di malattia a livello cerebrale.
6. Una rivalutazione dello stato del paziente e del potenziale rischio/beneficio delle procedure terapeutiche sono necessarie periodicamente.

7. L'esito sfavorevole dei pazienti con malattia metastatica radiologicamente evidente o sintomatica non responsiva alla terapia radiometabolica, la complessità di un approccio terapeutico multidisciplinare e la disponibilità di protocolli sperimentali prospettici dovrebbero incoraggiare il medico a riferire i pazienti verso centri di terzo livello con particolare esperienza nel campo.

[C18] *Trattamento delle metastasi polmonari.* Nella gestione del paziente con metastasi polmonari, i punti chiave della terapia includono: 1) le dimensioni delle lesioni (macronodulari tipicamente diagnosticate con la radiografia del torace; micronodulari svelate mediante esame TC; lesioni inferiori al potere di risoluzione della TC); 2) capacità iodocaptante e, se disponibili, risposta a precedenti trattamenti radiometabolici; e 3) stabilità o meno delle lesioni nel tempo. Polmonite e fibrosi polmonare sono rare complicanze di alte dosi di trattamento con iodio radioattivo. In pazienti con captazione polmonare diffusa del I131, studi di dosimetria hanno indicato come accettabili un limite di ritenzione su tutto il corpo di 80 mCi a 48 ore e di 200 cGy al midollo rosso (371). Se si sospetta fibrosi polmonare, è opportuno eseguire test periodici di funzionalità polmonare. La presenza di fibrosi polmonare può limitare l'opportunità di trattare ulteriormente con iodio radioattivo.

▪ **Raccomandazione 56**

Le micrometastasi polmonari devono essere trattate con terapia radiometabolica, ad intervalli di 6-12 mesi, fino a quando la malattia continua a concentrare il radioiodio e a rispondere clinicamente, tenendo presente che i più alti tassi di remissione completa sono riportati in questo sottogruppo di pazienti (360,365,372,373). Grado di raccomandazione: A

▪ **Raccomandazione 57**

La scelta delle attività di radioiodio da utilizzare per le micrometastasi polmonari può essere empirica (100-200 mCi) o stimata mediante dosimetria tale da rispettare un'esposizione del corpo intero inferiore a 80 mCi a 48 ore e di 200 cGy al midollo osseo rosso. Grado di raccomandazione: B

Le metastasi polmonari macronodulari sicuramente iodio-captanti possono anche essere trattate con radioiodio. Quante dosi di radioiodio somministrare e con quale frequenza deve essere stabilito individualmente sulla base della risposta al trattamento, del tasso di progressione della malattia tra due trattamenti successivi, dell'età del paziente, della presenza o assenza di altre lesioni metastatiche, e della disponibilità di altre opzioni di trattamento, compresi gli studi clinici sperimentali (360,365).

▪ **Raccomandazione 58**

Le metastasi macronodulari iodio-captanti dovrebbero essere trattate con radioiodio e il trattamento dovrebbe essere ripetuto quando è dimostrato un beneficio obiettivo (diminuzione della dimensione delle

lesioni, calo della Tg). Tuttavia, la remissione completa non è comune e la sopravvivenza rimane scarsa. La dose di radioiodio da somministrare può essere determinata empiricamente (100-200mCi) o stimata dalla dosimetria lesionale rispettando l'esposizione al corpo intero e al midollo rosso raccomandate. Grado di raccomandazione: B

[C19] *Metastasi polmonari non iodio-captanti*. Lo iodio radioattivo non è di alcun beneficio nei pazienti con lesioni non captanti. In pazienti con lesioni micronodulari non captanti alla scintigrafia corporea totale diagnostica, tuttavia, la somministrazione di dosi terapeutiche di radioiodio può dimostrare una significativa captazione nella scintigrafia post-dose e benefici clinici misurabili. Questo è molto improbabile nel caso di lesioni macronodulari. In uno studio, la somministrazione di 200-300 mCi di radioiodio a 10 pazienti con metastasi macronodulari negative alla SCT diagnostica con 3 mCi, si associava ad un aumento medio di 5 volte della Tg in soppressione, e molti pazienti arrivavano al decesso entro 4 anni di trattamento (374). Anche se non riferibile esclusivamente alle metastasi polmonari, pazienti con lesioni polmonari captanti il 18FDG alla PET avevano minor probabilità di rispondere alla terapia radiometabolica con 131I e avevano più probabilità di morire entro 3 anni rispetto ai pazienti con 18FDG-PET negativa (375). Un altro studio ha riportato l'inefficacia della terapia radiometabolica in pazienti con metastasi 18FDG-PET positive (376). Tuttavia, in altri studi su pazienti con metastasi polmonari, non emergono chiare indicazioni circa l'utilità prognostica della PET con 18 FDG in virtù di insufficienti dati clinici (377). Uno studio (378) che valutava retrospettivamente l'andamento clinico di 400 pazienti sottoposti ad esame 18FDG-PET per metastasi a distanza accertate, ha rilevato che nonostante l'età, la stadiazione iniziale, l'istologia, i livelli di Tg, la captazione del radioiodio e il risultato della PET correlarono tutti con la sopravvivenza in un'analisi univariata, solo l'età e il risultato della PET erano forti fattori prognostici di sopravvivenza. Vi erano correlazioni inverse significative tra la sopravvivenza e l'attività glicolitica delle lesioni più attive e il numero di lesioni 18FDG-positive. Lo studio dimostrava che i tumori incapaci di concentrare il 18FDG avevano una prognosi significativamente migliore rispetto a quelli con intensa captazione dopo un follow-up medio di circa 8 anni.

La maggior parte degli studi che valutano le terapie sistemiche per malattia metastatica si concentrano soprattutto sulle metastasi polmonari. Gli agenti citotossici tradizionali, quali la doxorubicina e il cisplatino, sono in genere associati con non più del 25% di risposte parziali, le remissioni complete sono osservate raramente e la tossicità associata a questi farmaci è rilevante (379). La doxorubicina in monoterapia, unico trattamento approvato dalla US Food and Drug Administration per il carcinoma tiroideo metastatico, è solo occasionalmente efficace quando si utilizzano dosi appropriate (60-75 mg/m² ogni 3 settimane) (380-383), sebbene le risposte durevoli siano rare. La maggior parte degli studi che utilizzano una combinazione di farmaci non dimostrano un aumento delle risposte rispetto alla monoterapia, ma dimostrano un aumento della tossicità (384). Alcuni specialisti raccomandano di considerare la doxorubicina o il paclitaxel in monoterapia, o una combinazione di questi agenti, sulla base di dati peraltro limitati nel carcinoma

anaplastico della tiroide (385). Un recente studio ha valutato l'effetto della chemioterapia di combinazione (carboplatino ed epirubicina), sotto stimolo del TSH (endogeno o rhTSH) (386), dimostrando un tasso complessivo di risposta completa e parziale del 37%. Questi dati devono essere confermati prima di poterne raccomandare l'uso generale. Recentemente, studi clinici di fase II suggeriscono che la terapia antiangiogenica possa produrre tassi di risposta parziale fino al 31% e percentuali di stabilizzazione in un altro 40-50% dei pazienti con malattia metastatica progressiva (387-391). Benefici clinici della durata di almeno 24 settimane sono stati osservati in circa la metà dei pazienti. Gli inibitori delle tirosin-chinasi per via orale (axitinib, motesanib e sorafenib) hanno numerosi effetti collaterali comuni, tra cui ipertensione, diarrea, affaticamento, eruzioni cutanee ed eritema, perdita di peso, e vari altri effetti farmaco-specifici. Questi effetti collaterali, anche se spesso lievi e rispondenti alle misure terapeutiche di supporto, suggeriscono che il trattamento con questi farmaci deve essere limitato a specialisti esperti nel loro uso. Risultati simili sono stati segnalati con l'uso di sunitinib, ma studi di fase II sono ancora in corso. I livelli sierici di TSH possono aumentare durante l'assunzione di questi agenti. Il TSH sierico deve essere monitorato, e la dose di tiroxina aumentata se necessario. Molti altri agenti sono in sperimentazione clinica, aventi come bersaglio vie metaboliche coinvolte nella angiogenesi, la regolazione del ciclo cellulare e la differenziazione del tumore.

Se il paziente può beneficiare di una sperimentazione clinica, dovrebbe poter evitare la chemioterapia tradizionale e passare direttamente alla sperimentazione clinica. Tuttavia, spesso i pazienti non possono partecipare a studi clinici a causa dei tempi e dei costi necessari, o per mancato rispetto dei rigorosi criteri di eleggibilità. La maggior parte dei trial clinici disponibili sono elencati nei siti: www.clinicaltrials.gov, www.nci.nih.gov, www.centerwatch.com, o www.thyroid.org.

▪ **Raccomandazione 59**

- a) Le evidenze di beneficio del trattamento di routine di metastasi polmonari non iodocaptanti non sono sufficienti per raccomandare una qualsivoglia terapia sistemica. Per molti pazienti, la malattia metastatica è lentamente progressiva e spesso i pazienti possono essere seguiti in maniera conservativa in terapia TSH-soppressiva con minime evidenze di progressione radiografica o sintomatica. Per pazienti selezionati, tuttavia, altre opzioni di trattamento devono essere considerate, come la metastasectomia, l'ablazione laser endobronchiale, o la radioterapia esterna per palliazione di lesioni intratoraciche sintomatiche (ad esempio, masse endobronchiali compressive o sanguinanti), o il drenaggio pleurico o pericardico per effusioni sintomatiche. Il riferimento del paziente a strutture selezionate per la partecipazione alle sperimentazioni cliniche dovrebbe essere considerato. Grado di raccomandazione: C
- b) La partecipazione alle sperimentazioni cliniche dovrebbe essere considerata per i pazienti con malattia metastatica progressiva o sintomatica. Per quei pazienti che non partecipano a studi clinici

dovrebbe essere considerato il trattamento con inibitori delle tirosin-chinasi. Grado di raccomandazione: B

[C20] *Il trattamento delle metastasi ossee.* Nella gestione del paziente con metastasi ossee, i criteri chiave per le decisioni terapeutiche comprendono 1) la presenza o il rischio di frattura patologica, soprattutto in una struttura ossea portante; 2) il rischio di compromissione neurologica da lesioni vertebrali; 3) la presenza di dolore; 4) l'avidità per il radioiodio e 5) una potenziale significativa esposizione del midollo a radiazioni di derivazione da metastasi pelviche radioiodio-captanti.

▪ **Raccomandazione 60**

Una resezione chirurgica completa delle metastasi isolate sintomatiche è stata associata a miglioramento della sopravvivenza e dovrebbe essere presa in considerazione, soprattutto nei pazienti con età <45 anni con lenta progressione della malattia (320,363). Grado di raccomandazione: B

▪ **Raccomandazione 61**

La terapia radiometabolica di metastasi ossee iodio-captanti è stata associata a miglioramento della sopravvivenza e dovrebbe essere impiegata (320,365), anche se raramente curativa. L'attività da somministrare può essere decisa empiricamente (100-200 mCi) o tramite dosimetria (225). Grado di raccomandazione: B

▪ **Raccomandazione 62**

Quando insorgono lesioni metastatiche scheletriche in sedi in cui un edema acuto può produrre dolore intenso, frattura, o complicanze neurologiche, le radiazioni esterne e l'uso concomitante di glucocorticoidi dovrebbero essere fortemente considerati per ridurre al minimo il potenziale aumento di volume indotto dal TSH o dall'irradiazione (392). Grado di raccomandazione: C

▪ **Raccomandazione 63**

Lesioni dolorose che non possono essere asportate, possono essere trattate con diverse opzioni singolarmente o in combinazione, compreso il radioiodio, la radioterapia a fasci esterni, l'embolizzazione intra-arteriosa (325,393), l'ablazione con radiofrequenza (394), le infusioni periodiche con pamidronato o zoledronato (con monitoraggio per lo sviluppo di possibile osteonecrosi della mandibola) (369), la vertebroplastica o la cifoplastica (395). Sebbene molte di queste modalità hanno indicazione per alleviare il dolore osseo nel carcinoma, non necessariamente sono state utilizzate in pazienti affetti da cancro alla tiroide. Grado di raccomandazione: C

▪ **Raccomandazione 64**

Non disponiamo di prove sufficienti per raccomandare il trattamento di pazienti asintomatici, con lesioni non iodocaptanti, stabili nel tempo e che non minacciano strutture critiche vicine. Grado di raccomandazione: I

[C21] *Il trattamento delle metastasi cerebrali.* Le metastasi cerebrali si manifestano in genere nei pazienti più anziani con malattia più avanzata e sono associate ad una prognosi infausta (351). La resezione chirurgica e la radioterapia a fasci esterni sono stati tradizionalmente i pilastri della terapia (351,396). Ci sono pochi dati che mostrano l'efficacia del radioiodio.

▪ **Raccomandazione 65**

La resezione chirurgica completa delle metastasi del sistema nervoso centrale dovrebbe essere considerata indipendentemente dalla avidità per il radioiodio, perché tale terapia è associata a una sopravvivenza significativamente più lunga. Grado di raccomandazione: B

▪ **Raccomandazione 66**

Lesioni cerebrali non trattabili chirurgicamente devono essere considerate per la terapia radiante esterna. Preferibilmente, dovrebbe essere utilizzata la irradiazione mirata (quale la radiochirurgia) per limitare l'irradiazione delle strutture cerebrali limitrofe. L'irradiazione cerebrale o spinale totale può essere considerata nel caso di lesioni multiple. Grado di raccomandazione: C

▪ **Raccomandazione 67**

Se le lesioni cerebrali concentrano il radioiodio, la terapia radiometabolica con I131 può essere una valida alternativa. In questo caso la terapia dovrebbe essere preceduta dalla radioterapia esterna e dovrebbe essere associata alla terapia corticosteroidica per prevenire la crescita improvvisa delle lesioni indotta dall'aumento del TSH e dagli effetti infiammatori del radioiodio (392). Grado di raccomandazione: C

[C22] Qual è il trattamento delle complicanze della terapia radiometabolica con I131?

Sebbene la terapia con radioiodio sia generalmente ben tollerata, può tuttavia essere gravata da un basso rischio cumulativo dose-dipendente di complicanze precoci e tardive, come danno delle ghiandole salivari, carie dentali (397), ostruzioni dei dotti naso-lacrimali (398), e insorgenza di secondi tumori (157,281,399,400). Pertanto è necessario assicurarsi che i benefici derivanti dalla terapia eccedano i rischi potenziali, specialmente nel caso di terapie ripetute. Probabilmente non esiste alcun limite di dose priva di potenziali rischi né esiste con certezza una dose cumulativa massima da non superare. Tuttavia, è certo che il rischio aumenta con le somministrazioni di dosi individuali e cumulative più elevate.

Per prevenire la perdita o la modificazione del gusto e dell'olfatto acuti o il verificarsi di scialoadenite, è stato suggerito l'impiego di amifostina, idratazione, caramelle aspre e farmaci anticolinergici (401), tuttavia le evidenze scientifiche sono insufficienti per raccomandazioni a favore o contro queste misure. Un recente studio ha riportato che l'uso di caramelle aspre può aumentare il danno delle salivari se somministrate entro un'ora dal radioiodio, rispetto al loro utilizzo fino a 24 ore dopo la somministrazione (402). Per le complicanze croniche delle salivari, gli agenti colinergici possono aumentare il flusso salivare (401).

▪ **Raccomandazione 68**

Le evidenze scientifiche sono insufficienti per raccomandare a favore o contro l'uso sistematico di misure preventive del danno alle ghiandole salivari in corso di terapia con radioiodio. Grado di raccomandazione: I.

▪ **Raccomandazione 69**

I pazienti con xerostomia sono a rischio di carie dentali e dovrebbero discutere il problema con il loro dentista. Grado di raccomandazione: C

▪ **Raccomandazione 70**

La correzione chirurgica dovrebbe essere considerata nel caso di ostruzione del flusso naso-lacrimale, che spesso si presenta in forma di eccessiva lacrimazione (epifora) e inoltre predispone ad infezioni. Grado di raccomandazione: B

[C23] Qual è il rischio di secondi tumori e di leucemie dopo terapia con radioiodio?

La maggior parte degli studi di follow-up a lungo termine riportano un rischio di secondi tumori molto basso (tumori maligni delle ossa e dei tessuti molli, inclusi il carcinoma della mammella, del colon-retto, del rene, delle ghiandole salivari e mielomi e leucemie) in pazienti con sopravvivenze molto lunghe (157,281). Una meta-analisi di due ampi studi multicentrici ha dimostrato che il rischio di secondi tumori era significativamente aumentato di 1,19 (95% CI: 1,04-1,36; $p < 0,010$), rispetto a pazienti non trattati con radioiodio (403). Anche il rischio di leucemia era significativamente aumentato nei pazienti trattati, con un rischio relativo di 2,5 (95% CI: 1,13-5,53; $p < 0,024$) (403). Il rischio di secondi tumori è dose correlato (157), con un eccesso di rischio assoluto di 14,4 cancro solidi e 0,8 leucemie per GBq di radioiodio per un follow-up di 10.000 persone/anno. Attività cumulative di radioiodio superiori a 500-600 mCi sono associate con un aumento significativo del rischio. Sembra che ci sia un aumentato rischio di cancro della mammella in donne con cancro della tiroide (281,399,404). Non è chiaro se questo fenomeno sia dovuto ad un *bias* da screening, alla terapia con radioiodio o ad altri fattori. Un aumentato rischio di cancro della mammella non è stato osservato in un altro studio (282). L'uso di lassativi può ridurre l'irradiazione dell'intestino, e una vigorosa idratazione orale può ridurre l'irradiazione vescicale e gonadica (15).

▪ **Raccomandazione 71**

Poiché non vi è evidenza di un beneficio derivante da un più intenso screening, tutti i pazienti con carcinoma tiroideo dovrebbero essere incoraggiati a sottoporsi esclusivamente a programmi di screening raccomandati per le fasce di età secondo le raccomandazioni routinarie di prevenzione sanitaria. I pazienti che hanno ricevuto dosi di radioiodio cumulative superiori a 500-600 mCi dovrebbero essere informati che hanno un piccolo rischio in eccesso di sviluppare leucemia o tumori solidi nel loro futuro. Grado di raccomandazione: C

[C24] Quali sono gli ulteriori rischi da radioiodio per il midollo osseo?

I dati disponibili indicano che quando le attività di radioiodio sono tarate per dare una irradiazione al midollo osseo inferiore a 200 cGy, si possono osservare minimi effetti indesiderati transitori a carico dei globuli bianchi e delle piastrine (371). Tuttavia, effetti persistenti a carico di questi tessuti, sebbene lievi, si possono verificare non infrequentemente in pazienti che hanno ricevuto multipli trattamenti radiometabolici. Inoltre, le radiazioni al midollo osseo possono essere influenzate anche da diversi altri fattori, compresa la funzionalità renale.

▪ **RACCOMANDAZIONE 72**

I pazienti che ricevono dosi terapeutiche di radioiodio dovrebbero eseguire una misurazione basale completa dell'emocromo e della funzionalità renale. Grado di raccomandazione: C

[C25] Quali sono gli effetti del radioiodio sulla funzione gonadica e sulle donne che allattano?

Le donne sottoposte a terapia con radioiodio devono sottoporsi ad un test di gravidanza prima della terapia. Il tessuto gonadico è esposto a radiazioni dal radioiodio presente nel sangue, nelle urine e nelle feci. Dopo terapia con radioiodio per cancro della tiroide, amenorrea/oligomenorrea transitorie della durata di 4-10 mesi sono osservate nel 20-27% delle donne in età fertile. Sebbene il numero di pazienti studiato sia scarso, la frequenza a lungo termine di infertilità, aborto, e malformazioni fetali non sembra elevata nelle donne trattate con radioiodio (405-407). Un ampio studio retrospettivo ha rilevato che la gravidanza dovrebbe essere rimandata di un anno dopo la terapia a causa di un incremento dei casi di aborto (408), sebbene questo dato non sia stato confermato in un altro studio con lo stesso disegno sperimentale (409). Il danno ovarico da radiazioni può risultare in un'anticipazione di un anno dell'età menopausale rispetto alla popolazione generale non irradiata, sebbene questo dato non è correlato con la dose cumulativa somministrata o con l'età al momento dell'irradiazione (410). Nell'uomo, la terapia con radioiodio può associarsi a una riduzione temporanea del numero degli spermatozoi e ad una elevazione delle concentrazioni di ormone follicolo-stimolante (FSH) nel siero (411,412). Attività cumulative di radioiodio più elevate (500-800 mCi) si possono associare nell'uomo ad aumenti permanenti delle concentrazioni circolanti di FSH, sebbene la fertilità e il

rischio di aborto o di malformazioni congenite in successive gravidanze non sia aumentato per attività di radioiodio nell'ordine dei 200 mCi (413,414). L'infertilità irreversibile è improbabile nei maschi trattati con una singola dose ablativa di radioiodio, ma in teoria un danno cumulativo potrebbe verificarsi nel caso di trattamenti multipli. La possibilità della criopreservazione dello sperma è stata presa in considerazione nel caso di uomini che si presume debbano sottoporsi a trattamenti ripetuti con radioiodio superiori a 400 mCi (412). Misure preventive per ridurre l'irradiazione gonadica possono essere una buona idratazione, frequenti svuotamenti della vescica e l'uso di lassativi (415).

▪ **RACCOMANDAZIONE 73**

Le donne che ricevono terapia con radioiodio dovrebbero evitare gravidanze per 6-12 mesi . Grado di raccomandazione: C

▪ **RACCOMANDAZIONE 74**

a) Il radioiodio non dovrebbe essere somministrato a donne che allattano. In base alla situazione clinica è possibile rimandare la terapia con radioiodio almeno 6-8 settimane dopo la fine dell'allattamento.

Grado di raccomandazione: B

b) I farmaci dopaminergici possono essere utili nel ridurre l'esposizione delle mammelle in donne con storia recente di allattamento, valutando bene il rischio di effetti collaterali, anche gravi, associati con l'uso di tali farmaci per sopprimere la lattazione. Grado di raccomandazione: C

[C26] Qual è il trattamento dei pazienti Tg-positivi ma con scintigrafia con iodio 131 negativa?

Se la Tg basale è o diviene dosabile, o aumenta nel tempo, o se la Tg stimolata si eleva al di sopra di 2 ng/ml, uno studio morfologico del collo e del torace deve essere effettuato in cerca di malattia metastatica, usualmente mediante ecografia del collo e TC spirale a sezioni sottili (5-7 mm). I mezzi di contrasto iodati dovrebbero essere evitati nel caso che una terapia con radioiodio sia programmata nei mesi successivi, sebbene questa procedura possa aiutare a scoprire lesioni cervicali e mediastiniche. Inoltre, nei pazienti con precedente storia di localizzazioni linfonodali nel compartimento centrale, dovrebbe essere considerata l'esecuzione di TC o RMN per valutare i linfonodi retro-faringei non visibili all'ecografia. Se la valutazione morfologica è negativa per malattia potenzialmente eradicabile chirurgicamente, o se la Tg sierica è sproporzionatamente elevata rispetto all'entità della malattia identificata sebbene chirurgicamente trattabile, in tal caso si può ricorrere alla esecuzione della 18FDG-PET, se la Tg stimolata è >10 ng/ml. Se la 18FDG-PET è negativa, si può considerare l'uso di terapia empirica con radioiodio (100-200 mCi) sia a scopo diagnostico che terapeutico (Figura 5). Un tale approccio può localizzare la sede della malattia nel 50% circa dei pazienti (307,416) con un'ampia variabilità nei risultati positivi tra le varie casistiche. Alcuni autori hanno anche riportato una caduta dei livelli di Tg dopo terapia radiometabolica empirica in pazienti con

scintigrafia diagnostica negativa (417,418), sebbene non ci sia alcuna evidenza in questi pazienti di una aumentata sopravvivenza (374,418). D'altra parte, i livelli di Tg possono diminuire anche senza alcuna terapia specifica nel corso del primo anno di follow-up (418).

Quando la scintigrafia corporea dopo terapia con radioiodio è negativa, è indicata, se non già eseguita, l'esecuzione della 18FDG-PET. Quest'ultima metodica in combinazione con lo studio TC è in grado di migliorare il potere diagnostico della sola PET nei pazienti radioiodio negativi. In uno studio su 40 pazienti di questo tipo, nei quali la PET e la TC erano interpretati in cieco, l'accuratezza diagnostica risultava del 93% nel caso delle due metodiche integrate e del 78% nel caso della sola PET ($p < 0,5$) (419). Nel 74% dei pazienti con foci di captazione sospetti alla PET, l'integrazione con la TC aggiungeva informazioni rilevanti nella definizione dei singoli foci di localizzazione metastatica. La metodica combinata era inoltre in grado di determinare un cambiamento terapeutico nel 48% dei pazienti. In un altro studio, la combinazione 18FDG-PET/TC determinava un cambiamento della terapia (chirurgia, radioterapia, o chemioterapia) nel 44% di 61 pazienti (420). La frequenza dell'esame PET positivo è bassa (11-13%) in pazienti con Tg stimolata < 10 ng/ml (421,422). Alcuni autori suggeriscono di eseguire la PET prima di una eventuale terapia empirica con radioiodio (423), poiché i tumori positivi alla PET in genere non sono capaci di concentrare lo iodio (376) e quindi la terapia radiometabolica difficilmente potrà cambiare la prognosi infausta di questi pazienti (378).

E' difficile identificare un cut-off di Tg al di sopra del quale raccomandare la terapia radiometabolica empirica, a causa dell'ampia variabilità dei metodi di dosaggio della Tg (compresi quelli utilizzati negli studi che riportano l'utilità della terapia) e a causa dei differenti valori di Tg basale o stimolata e dei metodi usati per la stimolazione. Recenti studi hanno preso in considerazione soprattutto pazienti con Tg stimolata > 10 ng/ml in ipotiroidismo, ed è riportato che dopo stimolo con rhTSH il corrispondente valore di Tg sarebbe di 5 ng/ml (308,374,416,418,424). Una Tg in aumento nel tempo dovrebbe essere considerata con maggiore attenzione ai fini della terapia empirica, sebbene i dati circa le variazioni da considerare significative siano scarsi (301). Comunque, il riscontro di valori dosabili di Tg nel range basso a 9-12 mesi dall'ablazione del residuo non dovrebbero consigliare ulteriori trattamenti.

▪ **RACCOMANDAZIONE 75**

Dosi empiriche di radioiodio (100-200 mCi) possono essere considerate in pazienti con livelli elevati (≥ 10 ng/ml in ipotiroidismo o ≥ 5 ng/ml dopo rhTSH) o in progressivo aumento di Tg nei quali le indagini morfologiche non hanno identificato la sede del tumore. Se la scintigrafia totale corporea post-terapia è negativa, ulteriori dosi di radioiodio non dovrebbero essere somministrate. Grado di raccomandazione: C

▪ **RACCOMANDAZIONE 76**

Se dopo una dose empirica di radioiodio si identificano lesioni non trattabili chirurgicamente e se vi è evidenza oggettiva di una significativa riduzione delle lesioni, in questo caso la terapia con radioiodio

dovrebbe essere reiterata fino a risoluzione completa o finché il tumore è responsivo alla terapia. Il rischio di ulteriori dosi di radioiodio deve essere valutato alla luce di benefici a lungo termine incerti. Grado di raccomandazione: C

▪ **RACCOMANDAZIONE 77**

In assenza di evidenza di malattia, un paziente con Tg stimolata <10 ng/ml in ipotiroidismo o < 5 ng/ml dopo rhTSH, può essere seguito sotto LT4, riservando ulteriori terapie a quei pazienti che abbiano un incremento significativo della Tg durante il follow-up o altre evidenze strutturali di progressione di malattia. Grado di raccomandazione: C

[C27] Quale deve essere il trattamento dei pazienti con scintigrafia post-terapeutica negativa?

▪ **RACCOMANDAZIONE 78**

a) Se una dose empirica di radioiodio (100-200 mCi) non permette la localizzazione di malattia, deve essere considerata l'esecuzione di una 18FDG-PET/TC, specialmente in pazienti con Tg basale >10-20 ng/ml, o in quelli con istologie aggressive, allo scopo di localizzare lesioni metastatiche che possano richiedere trattamento o osservazione clinica stretta (425,426). Grado di raccomandazione: B

Lo stimolo con TSH endogeno dopo sospensione della terapia con LT4 o quello con rhTSH (316) abbinata alla TC (427) aumenta solo marginalmente la sensibilità e specificità della 18FDG-PET.

b) I pazienti con scintigrafia post-dose negativa e Tg positiva che presentano malattia non resecabile chirurgicamente ma visualizzabile con 18FDG-PET/TC possono essere trattati con terapia TSH-soppressiva, radioterapia esterna, chemioterapia, ablazione con radiofrequenze, chemio-embolizzazione, o seguiti senza alcun provvedimento terapeutico se la malattia si mantiene stabile. Si possono considerare anche trial clinici sperimentali. Grado di raccomandazione: C

▪ **RACCOMANDAZIONE 79**

I pazienti con scintigrafia post-dose terapeutica negativa e Tg positiva senza evidenza clinica di malattia possono essere seguiti con rivalutazioni morfologiche e dosaggi della Tg periodici. Se i livelli di Tg tendono ad aumentare le indagini strumentali devono essere intensificate. Non è noto con quale frequenza e con quale modalità debba essere ripetuta l'indagine 18FDG-PET/TC. Grado di raccomandazione: C

[C28] Qual è il ruolo della terapia radiante esterna nel trattamento della malattia metastatica?

▪ **RACCOMANDAZIONE 80**

La terapia radiante esterna dovrebbe essere utilizzata per trattare la malattia loco-regionale residua o recidivante, le lesioni ossee sintomatiche, o le lesioni in localizzazioni critiche suscettibili di fratture patologiche, sintomi neurologici o compressivi non suscettibili di terapia chirurgica (ad esempio, metastasi vertebrali, metastasi cerebrali, linfonodi mediastinici o subcarenali, metastasi pelviche) (277).

Grado di raccomandazione: B

[D1] QUALI SONO LE DIREZIONI DELLA RICERCA FUTURA?

[D2] Nuove terapie e trial clinici

Sebbene la terapia chirurgica e l'uso oculato del radioiodio, come descritto nelle presenti linee guida, rappresentino un trattamento sufficiente per la maggior parte dei pazienti con CDT, una minoranza di pazienti presenta malattia progressiva e disseminata potenzialmente letale. I recenti progressi nella conoscenza dei meccanismi molecolari e cellulari patogenetici per il cancro ha portato allo sviluppo di una serie di terapie mirate, attualmente in fase di valutazione clinica. Un'efficacia terapeutica è già stata dimostrata per alcuni farmaci in studi di fase II, come axitinib, motesanib, sorafenib, pazopanib, e talidomide, mentre molti altri sono attualmente in studio. Tuttavia studi randomizzati di fase III, disegnati per dimostrare un miglioramento della sopravvivenza, dell'intervallo libero da progressione, o la superiorità di una molecola rispetto ad un'altra non sono ancora stati eseguiti, e nessuno di questi farmaci è stato approvato specificamente per il trattamento del carcinoma tiroideo metastatico. Queste terapie possono essere raggruppate in diverse categorie terapeutiche.

[D3] Inibitori di vie di trasmissione del segnale attivate da oncogeni

Gli inibitori delle tirosin-chinasi di interesse nel carcinoma tiroideo hanno come bersaglio preferenziale recettori di membrana tirosin-chinasici che iniziano la trasmissione del segnale attraverso l'attivazione della via delle MAP chinasi. Questa via è attivata nella maggioranza dei carcinomi papillari. Gli inibitori delle chinasi RET, RAS, RAF e MEK hanno come bersaglio vari membri della stessa via di segnale. Alcuni di questi composti sono in sviluppo in diversi trial clinici in corso o già completati. Lo sviluppo di composti specifici per il carcinoma follicolare e a cellule di Hürthle necessita una migliore comprensione delle vie di trasmissione del segnale coinvolte nel processo di sviluppo di questi tumori, sebbene nei trial clinici siano state osservate alcune risposte in pazienti con queste neoplasie.

[D4] Modulatori della crescita e dell'apoptosi

Componenti chiave delle vie di trasmissione del segnale coinvolte nella crescita e l'apoptosi sono bersaglio di attivatori di PPAR γ , inclusi gli inibitori di COX2; rexinoidi, che attivano RXR; bortezomib, che inattiva il proteosoma tumorale; e di derivati della geldanomicina, che colpisce la proteina hsp-90. Per ciascuno di questi composti sono disponibili trial clinici in pazienti con carcinoma tiroideo.

[D5] Inibitori dell'angiogenesi

L'inattivazione dei recettori del fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF) e di altri membri della cascata responsabile della neoangiogenesi può limitare la crescita dei tumori riducendo il loro approvvigionamento ematico. Molti degli inibitori delle chinasi utilizzati fino ad oggi sono potenti inibitori dei recettori per il VEGF. Trial clinici con questi composti sono attualmente in corso in tutti i sottotipi di cancro della tiroide.

[D6] Immunomodulatori

La stimolazione della risposta immune contro il cancro può essere ottenuta aumentando l'attività delle cellule dendritiche capaci di presentare un antigene. Questo approccio si è rivelato potenzialmente benefico in trial clinici di fase I, ma non è stato al momento esplorato nel cancro della tiroide. Tuttavia, l'apparente immunogenicità delle cellule tiroidee suggerisce che un tale approccio può essere considerato per futuri studi clinici nel cancro della tiroide.

[D7] Terapia genica

Studi preliminari hanno dimostrato una discreta efficacia in linee tumorali. Le metodologie esplorate includono l'introduzione di geni tossici sotto il controllo di promotori tiroide-specifici, o la riattivazione del soppressore tumorale p53 in linee di carcinoma anaplastico della tiroide. I noti problemi con la veicolazione dei geni nel corpo umano limitano l'utilità clinica di questi approcci, che non hanno ancora raggiunto la fase clinica nel cancro della tiroide.

Ognuno di questi approcci contiene comunque le premesse per una futura possibilità di trattare pazienti con malattia potenzialmente letale non responsiva alle terapie tradizionali. Nel frattempo, per pazienti selezionati l'inserimento nei trial clinici in corso può rappresentare una concreta speranza.

[D8] Migliore comprensione dei rischi a lungo termine del radioiodio

Visto l'uso diffuso del radioiodio nel trattamento del carcinoma tiroideo e la normale aspettativa di vita della maggior parte dei pazienti con questa malattia, è fondamentale raggiungere una migliore conoscenza dei rischi a lungo termine associati con il suo utilizzo. Un significativo beneficio per i pazienti potrà derivare dalla prevenzione dell'impatto negativo sulle ghiandole salivari, prevenendo la scialoadenite e la xerostomia. Una maggiore conoscenza degli effetti a lungo termine del radioiodio sulla sfera riproduttiva sia nel maschio

che nella femmina rappresenta un altro obiettivo importante. Inoltre, mentre il rischio di un secondo tumore appare molto basso con le dosi di radioiodio impiegate comunemente per l'ablazione del residuo, abbiamo bisogno di estendere le nostre informazioni sul rischio a lungo termine di cancro delle ghiandole salivari, della vescica e del colon qualora pazienti giovani con lunga aspettativa di vita abbiano bisogno di dosi ripetute.

[D9] Significato clinico di livelli bassi e persistenti di Tg sierica

Dopo il trattamento chirurgico iniziale e dopo terapia ablativa, alcuni pazienti possono avere livelli di Tg stimolata dosabili quando rivalutati, 9-12 mesi dopo. La maggior parte di questi pazienti ha una Tg stimolata compresa tra 1 e 10 ng/ml, livelli tipicamente associati con una piccola quantità di tessuto residuo. Alcuni pazienti mostrano una riduzione spontanea della Tg nel tempo, altri rimangono stabili, mentre altri possono mostrare livelli di Tg in aumento. Il trattamento ideale per questi pazienti non è ben definito. Quanto spesso dovrebbero ripetere l'ecografia del collo o il dosaggio della Tg stimolata? Potrà il dosaggio della Tg con metodica ultrasensibile combinato alla ecografia del collo evitare la stimolazione della Tg? Quali di questi pazienti dovrebbero essere sottoposti a indagini TC, PET o terapia empirica con radioiodio? Possiamo migliorare la nostra capacità di distinguere i pazienti a rischio di morbilità per la loro malattia da quelli nei quali la malattia non avrà mai alcuna conseguenza? E' prevedibile se piccoli foci tumorali nei linfonodi del collo possano metastatizzare a distanza nel corso di un follow-up in terapia TSH soppressiva? L'attuale tendenza a testare e trattare tutti questi pazienti è basata sull'assunto che una diagnosi precoce può portare ad un trattamento precoce della malattia residua, in un momento in cui probabilmente la terapia può essere più efficace, al contrario di quanto accade quando la terapia è eseguita in una fase di malattia più estesa o ormai non più suscettibile di terapia. Tuttavia, non c'è attualmente alcuna evidenza che un trattamento aggressivo di una malattia minima migliori l'esito finale. Questo è dimostrato dal fatto che solo il 5% circa dei pazienti con carcinoma papillare muore per la malattia a fronte di un 15-20% di pazienti a basso rischio che hanno malattia minima dimostrata da Tg dosabile dopo stimolo.

[D10] Il problema degli anticorpi anti-Tg

Gli anticorpi anti-Tg sono un problema frequente nei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato (305). La presenza di questi anticorpi interferisce nel dosaggio della Tg e il test di recupero non sembra predire con precisione l'interferenza (305,428). La riduzione dei livelli anticorpali correla con uno stato "libero da malattia" mentre livelli crescenti suggeriscono la persistenza di malattia (306,429). Tuttavia, ci sono chiare eccezioni a questa "regola". Pertanto questi pazienti rappresentano un dilemma diagnostico e terapeutico poiché il medico può non essere in grado di accertare il loro stato di malattia. Questo problema limita una diagnostica definitiva e, per converso, richiede la stesura di linee guida come queste capaci di assistere il

medico nelle sue decisioni. La misurazione del messaggero della Tg nel sangue può essere un marcatore sensibile di persistenza di malattia anche in presenza di anticorpi anti-Tg (430-432), ma l'estrazione dell'RNA non è ben standardizzata e alcuni studi mettono in dubbio la specificità di questo marcatore (433,434). Studi futuri tesi ad ottimizzare la misurazione del messaggero della Tg e possibilmente anche di altre sostanze tiroide-specifiche nel sangue di pazienti anti-Tg positivi con carcinoma differenziato, sono necessari per poter seguire questo gruppo di pazienti particolarmente complicati. Questo obiettivo potrebbe anche essere raggiunto sviluppando metodi di dosaggio della Tg dotati di scarsa interferenza da parte degli anticorpi o da metodi capaci di rimuovere gli anticorpi dal siero prima del dosaggio della Tg.

[D11] Piccole metastasi linfonodali cervicali

La frequenza di metastasi linfonodali cervicali varia tra 20-50% nelle più ampie casistiche di carcinomi differenziati, con frequenze superiori nei bambini o quando anche le micrometastasi siano considerate. Il numero e la localizzazione delle metastasi è spesso difficile da stabilire prima, durante o dopo la chirurgia, particolarmente nel caso delle micrometastasi. Sebbene il radioiodio dato dopo la chirurgia sia in grado di distruggere alcune micrometastasi, la più frequente sede di recidiva è nei linfonodi cervicali, che rappresentano la maggioranza delle recidive. La ricerca futura dovrà risolvere il dilemma tra la riduzione del rischio di danno iatrogeno al paziente e la prevenzione della morbilità e (forse) la mortalità tumorale. E' auspicabile la realizzazione di tecniche terapeutiche atte a rimuovere o distruggere in tutta sicurezza i linfonodi metastatici, che in alcuni casi potrebbero progredire a metastasi clinicamente significative. Inoltre, il significato clinico di linfonodi molto piccoli (<0,5 cm) deve essere chiarito da studi di follow-up a lungo termine. La messa a punto di metodi basati sul bilancio costo-benefico capaci di determinare quali metastasi possono essere lasciate non trattate sarebbe di grande vantaggio.

[D12] Migliore stratificazione del rischio

Gli attuali metodi di stratificazione del rischio si basano esclusivamente su dati clinici, patologici, e radiologici ottenuti durante la valutazione e la terapia iniziale. Tuttavia, nessuno dei modelli di rischio disponibili prende in esame le implicazioni prognostiche di alcuni dettagli riportati nelle descrizioni patologiche (quali il sottotipo istologico, la frequenza delle mitosi, le aree di necrosi, l'estensione minima extratiroidea, o l'invasione capsulare) o la caratterizzazione molecolare del tumore primitivo. Inoltre, gli attuali sistemi di stadiazione sono delle rappresentazioni statiche del paziente al momento della presentazione e non sono facilmente modificabili nel tempo quando nuovi dati divengono disponibili. Pertanto, un sistema di rischio che tenga conto di tutte le informazioni del paziente al momento del trattamento iniziale ma che possa incorporare tutti i nuovi dati che divengono disponibili nel follow-up,

sarebbe oltremodo utile nel fornire una stratificazione del rischio modificabile “in itinere” che potrebbe ottimizzare il trattamento del paziente in tutto l’arco della sua vita.

Ringraziamenti

Il gruppo di esperti ringrazia Ms. Bobbi Smith, Executive Director, American Thyroid Association, e Ms. Sheri Slaughter, Assistant to the Taskforce, per il loro costante aiuto e supporto. Vogliamo inoltre ringraziare Sally Carty, M.D., Quan-Yang Duh, M.D., Gregory Randolph, M.D., David Steward, M.D., David Terris, MD, Ralph Tufano, MD e Robert Udelsman, MD, per il loro aiuto nella stesura delle raccomandazioni riguardanti la dissezione del compartimento centrale.

Precisazione

E' nostro scopo nella stesura di queste linee guida e scopo dell'ATA nel fornire un supporto per la loro realizzazione, che le linee guida aiutino il medico nella cura del paziente e possano essere uno strumento di condivisione di ciò che noi riteniamo pratica medica attuale, razionale, e clinicamente ottimale. In alcuni casi, è evidente che il livello di cura raccomandato può essere fornito solo in un numero limitato di centri con esperienza specifica. Infine, non è negli scopi di queste linee guida sostituirci alle decisioni individuali, ai desideri dei pazienti o al giudizio dei clinici.

Conflitto di interesse

Queste linee guida sono state implementate dalla American Thyroid Association senza alcun supporto da fonti commerciali.

GMD è consigliere per MedTronic ENT. BRH ha ricevuto onorari da Genzyme e supporto finanziario da Veracyte. RTK ha ricevuto finanziamenti da Genzyme, Bayer-Onyx, Eisai, e Veracyte; è consigliere per Genzyme, Bayer-Onyx, Abbott, e Veracyte; ed è nella lista di speakers per Genzyme e Abbott. Non ha ricevuto alcun onorario per convegni commerciali da Novembre 2006 e ogni attività di consultazione commerciale da quella data in poi è stata approvata dal Board of Directors dell'ATA, dal Comitato Etico dell'ATA, ed è stato senza compenso finanziario. SLL ha ricevuto sostegno finanziario da Bayer ed è consigliere per Abbott, Onyx e Bayer. SJM ha ricevuto supporto finanziario da Veracyte ed è stato speaker per Genzyme. ELM è nella lista di Speakers per Genzyme. FP ha ricevuto supporto finanziario di ricerca da Amgen, Exelixis e AstraZeneca ed è consigliere e Speaker per Genzyme. MS ha ricevuto supporto finanziario per ricerca da Genzyme, Amgen, AstraZeneca, Bayer, Exelixis ed Eisai; è consigliere per Genzyme, AstraZeneca, Bayer ed Exelixis; ed è nella lista di Speakers per Genzyme, AstraZeneca ed Exelixis. SIS ha ricevuto supporto finanziario per ricerca da Genzyme, Amgen, AstraZeneca, ed Eisai; è consigliere per AstraZeneca, Eisai, Exelixis, Plexxikon, Oxigene, Semalora, Celgene e Eli Lilly; è nella lista di Speakers per Genzyme; ed ha ricevuto onorari da Abbott. DLS ha ricevuto supporto di ricerca da Veracyte, Wyeth, AstraZeneca, e Gyrus. RMT è consigliere per Genzyme, Abbott, ed Eli Lilly, ed ha ricevuto onorari da Genzyme e Abbott. DSC e BM non riportano alcun conflitto di interesse.

Bibliografia

1. Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA 1977 The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 7:481–493.
2. Vander JB, Gaston EA, Dawber TR 1968 The significance of nontoxic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 69:537–540.
3. Tan GH, Gharib H 1997 Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 126:226–231.
4. Hegedus L 2004 Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 351:1764–1771.
5. Mandel SJ 2004A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA* 292:2632–2642.
6. Sherman SI 2003 Thyroid carcinoma. *Lancet* 361:501–511.
7. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ 2009 Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin*. Published online before print May 27, 2009.
8. Davies L, Welch HG 2006 Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 295:2164–2167.
9. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, Conte DB, Marechaud R, Niccoli-Sire P, Nocaudie M, Orgiazzi J, Schlumberger M, We´meau JL, Che´rie-Challine L, De Vathaire F 2004 Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol* 150:133–139.
10. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH,
11. McDougall IR, Ain KV, Dorfman SG 1996 Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 156:2165–2172.
12. American Association of Clinical Endocrinologists 2001 AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocr Pract* 7:202–220.
13. British Thyroid Association and Royal College of Physicians. 2007 Guidelines for the management of thyroid cancer, 2nd Edition. www.british-thyroid-association.org.
14. National Comprehensive Cancer Network. 2009 Thyroid carcinoma. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf. Accessed January 28, 2009.
15. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W 2006 European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154:787–803.
16. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJ, Tennvall J, Bombardieri E 2008 Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1941–1959.

17. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Sherman SI, Tuttle RM 2006 The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16:109–142.
18. U.S. Preventive Services Task Force Ratings: Strength of Recommendations and Quality of Evidence. *Guide to Clinical Preventive Services, Third Edition: Periodic Updates, 2000–2003*. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
19. Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ 2000 Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 133:696–700.
20. Hagag P, Strauss S, Weiss M 1998 Role of ultrasoundguided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 8:989–995.
21. Are C, Hsu JF, Ghossein RA, Schoder H, Shah JP, Shaha AR 2007 Histological aggressiveness of fluorodeoxyglucose positron-emission tomogram (FDG-PET)-detected incidental thyroid carcinomas. *Ann Surg Oncol* 14:3210–3215.
22. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, Mullan BP, Wiseman GA, Collins DA, Kasperbauer JL, Strome SE, Reading CC, Hay ID, Lowe VJ 2007 The value of quantifying 18F-FDG uptake in thyroid nodules found incidentally on whole-body PET-CT. *Nucl Med Commun* 28:373–381.
23. Kang KW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Sim JS, Lee IG, Jeong SY, Kim SW 2003 Prevalence and risk of cancer of focal thyroid incidentaloma identified by 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for metastasis evaluation and cancer screening in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4100–4104.
24. Choi JY, Lee KS, Kim HJ, Shim YM, Kwon OJ, Park K, Baek CH, Chung JH, Lee KH, Kim BT 2006 Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated 18F-FDG PET=CT: clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 47:609–615.
25. Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socie' G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF, Boice JD, Schoch HG, Sale GE, Storb R, Travis WD, Kolb HJ, Gale RP, Passweg JR 1997 Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 336:897–904.
26. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik E, Molinaro E, Agate, L, Romei C, Shavrova E, Cherstvoy ED, Ivashkevitch Y, Kuchinskaya E, Schlumberger M, Ronga G, Filesi M, Pinchera A 1997 Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 81:3563–3569.
27. Boelaert K, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA 2006 Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endo Metab* 91:4295–4301.
28. Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal D 1989 Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 63:718–725.

29. Alexander EK, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Marqusee E 2002 Assessment of nondiagnostic ultrasound-guided fine needle aspiration of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4924–4927.
30. Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L 1992 Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. *J Clin Ultrasound* 20:37–42.
31. Tan GH, Gharib H, Reading CC 1995 Solitary thyroid nodule. *Arch Intern Med* 155:2418–2423.
32. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP 1999 Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management, and outcome. *Surgery* 126:1070–1077.
33. Repplinger D, Bargren A, Zhang YW, Adler JT, Haymart M, Chen H 2008 Is Hashimoto's thyroiditis a risk factor for papillary thyroid cancer? *J Surg Res* 150:49–52.
34. Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L 1980. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 3:283–292.
35. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F 2004 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* 89:163–168.
36. Hahm JR, Lee MS, Min YK, Lee MK, Kim KW, Nam SJ, Yang JH, Chung JH 2001 Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 11:73–80.
37. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, Bigorgne JC, Modigliani E, Conte-Devolx B 1997 Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. The French Medullary Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 82:338–341.
38. Costante G, Meringolo D, Durante C, Bianchi D, Nocera M, Tumino S, Crocetti U, Attard M, Maranghi M, Torlontano M, Filetti S 2007 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* 92:450–455.
39. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA 2008 Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2173–2180.
40. Gagel RF, Hoff AO, Cote GJ 2005 Medullary thyroid carcinoma. In Werner and Ingbar's *The Thyroid*. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, pp 967–988.
41. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A 1998 Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 8:15–21.

42. Carmeci C, Jeffrey RB, McDougall IR, Nowels KW, Weigel RJ 1998 Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid masses. *Thyroid* 8:283–289.
43. Baloch ZW, LiVolsi VA, Asa SL, Rosai J, Merino MJ, Randolph G, Vielh P, DeMay RM, Sidawy MK, Frable WJ 2008 Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 36:425–437.
44. Leenhardt L, Hejblum G, Franc B, Fediaevsky LD, Delbot T, Le Guillouziec D, Me'ne'gaux F, Guillausseau C, Hoang C, Turpin G, Aurengo A 1999 Indications and limits of ultrasound-guided cytology in the management of nonpalpable thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 84:24–28.
45. Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, Panunzi C, Rinaldi R, Toscano V, Pacella CM 2002 Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1941–1946.
46. Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, Shong YK 2004 Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 60:21–28.
47. Cappelli C, Castellano M, Pirola I, Cumetti D, Agosti B, Gandossi E, Agabiti Rosei E 2007 The predictive value of ultrasound findings in the management of thyroid nodules. *QJM* 100:29–35.
48. Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, Orcutt J, Moore FD Jr, Larsen PR, Marqusee E, Alexander EK 2006 Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 91:3411–3417.
49. Moon WJ, Jung SL, Lee JH, Na DG, Baek JH, Lee YH, Kim J, Kim HS, Byun JS, Lee DH; Thyroid Study Group, Korean Society of Neuro- and Head and Neck Radiology 2008 Benign and malignant thyroid nodules: US differentiation—multicenter retrospective study. *Radiology* 247:762–770.
50. Jeh SK, Jung SL, Kim BS, Lee YS 2007 Evaluating the degree of conformity of papillary carcinoma and follicular carcinoma to the reported ultrasonographic findings of malignant thyroid tumor. *Korean J Radiol* 8:192–197.
51. Machens A, Holzhausen HJ, Dralle H 2005 The prognostic value of primary tumor size in papillary and follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 103:2269–2273.
52. Moon WJ, Kwag HJ, Na DG 2009 Are there any specific ultrasound findings of nodular hyperplasia (“leave me alone” lesion) to differentiate it from follicular adenoma? *Acta Radiologica* 50:383–388.
53. Bonavita JA, Mayo J, Babb J, Bennett G, Oweity T, Macari M, Yee J 2009 Pattern recognition of benign nodules at ultrasound of the thyroid: which nodules can be left alone? *AJR Am J Roentgenol* 193:207–213.
54. Rago T, Santini F, Scutari M, Pinchera A, Vitti P 2007 Elastography: new developments in ultrasound for predicting malignancy in thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2917–2922.

55. Noguchi S, Yamashita H, Uchino S, Watanabe S 2008 Papillary microcarcinoma. *World J Surg* 32:747–753.
56. Wada N, Duh QY, Sugino K, Iwasaki H, Kameyama K, Mimura T, Ito K, Takami H, Takanashi Y 2003 Lymph node metastasis from 259 papillary thyroid microcarcinomas: frequency, pattern of occurrence and recurrence, and optimal strategy for neck dissection. *Ann Surg* 237:399–407.
57. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A 2004 Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 28:498–501.
58. Hemminki K, Eng C, Chen B 2005 Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5747–5753.
59. Schneider AB, Ron E, Lubin J, Stovall M, Gierlowski TC 1993 Dose-response relationships for radiation-induced thyroid cancer and thyroid nodules: evidence for the prolonged effects of radiation on the thyroid. *J Clin Endocrinol Metab* 77:362–369.
60. Shibata Y, Yamashita S, Masyakin VB, Panasyuk GD, Nagataki S 2001 15 years after Chernobyl: new evidence of thyroid cancer. *Lancet* 358:1965–1966.
61. Braga M, Cavalcanti TC, Collaco LM, Graf H 2001 Efficacy of ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis of complex thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4089–4091.
62. Redman R, Zalaznick H, Mazzaferri EL, Massoll NA 2006 The impact of assessing specimen adequacy and number of needle passes for fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 16:55–60.
63. Baloch ZW, Tam D, Langer J, Mandel S, LiVolsi VA, Gupta PK 2000 Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: role of on-site assessment and multiple cytologic preparations. *Diagn Cytopathol* 23:425–429.
64. de los Santos ET, Keyhani-Rofagha S, Cunningham JJ, Mazzaferri EL 1990 Cystic thyroid nodules. The dilemma of malignant lesions. *Arch Intern Med* 150:1422–1427.
65. Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH 2004 Falsenegative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 14:207–215.
66. Gharib H, Goellner JR, Johnson DA 1993 Fine-needle aspiration cytology of the thyroid. A 12-year experience with 11,000 biopsies. *Clin Lab Med* 13:699–709.
67. Tuttle RM, Lemar H, Burch HB 1998 Clinical features associated with an increased risk of thyroid malignancy in patients with follicular neoplasia by fine-needle aspiration. *Thyroid* 8:377–383.
68. Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB 1994 Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery* 116:1054–1060.
69. Kelman AS, Rathan A, Leibowitz J, Burstein DE, Haber RS 2001 Thyroid cytology and the risk of malignancy in thyroid nodules: importance of nuclear atypia in indeterminate specimens. *Thyroid* 11:271–277.

70. Bartolazzi A, Orlandi F, Saggiorato E, Volante M, Arecco F, Rossetto R, Palestini N, Ghigo E, Papotti M, Bussolati G, Martegani MP, Pantellini F, Carpi A, Giovagnoli MR, Monti S, Toscano V, Sciacchitano S, Pennelli GM, Mian C, Pelizzo MR, Ruge M, Troncone G, Palombini L, Chiappetta G, Botti G, Vecchione A, Bellocco R; Italian Thyroid Cancer Study Group (ITCSG) 2008 Galectin-3-expression analysis in the surgical selection of follicular thyroid nodules with indeterminate fine-needle aspiration cytology: a prospective multicentre study. *Lancet Oncol* 9:543–549.
71. Segev DL, Clark DP, Zeiger MA, Umbricht C 2003 Beyond the suspicious thyroid fine needle aspirate. A review. *Acta Cytol* 47:709–722.
72. Haugen BR, Woodmansee WW, McDermott MT 2002 Towards improving the utility of fine-needle aspiration biopsy for the diagnosis of thyroid tumors. *Clin Endo* 56:281–290.
73. Sapio MR, Posca D, Raggioli A, Guerra A, Marotta V, Deandrea M, Motta M, Limone PP, Troncone G, Caleo A, Rossi G, Fenzi G, Vitale M 2007 Detection of RET/PTC, TRK and BRAF mutations in preoperative diagnosis of thyroid nodules with indeterminate cytological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:678–683.
74. Nikiforov YE, Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, Haugen BR, Klopper JP, Zhu Z, Fagin JA, Falciglia M, Weber K, Nikiforova MN 2009 Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 94:2092–2098.
75. Franco C, Martínez V, Allamand JP, Medina F, Glasinovic A, Osorio M, Schachter D 2009 Molecular markers in thyroid fine-needle aspiration biopsy: a prospective study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 17:211–215.
76. Mitchell JC, Grant F, Evenson AR, Parker JA, Hasselgren PO, Parangi S 2005. Preoperative evaluation of thyroid nodules with 18FDG-PET/CT. *Surgery* 138:1166–1174; discussion 1174–1175.
77. de Geus-Oei LF, Pieters GF, Bonenkamp JJ, Mudde AH, Bleeker-Rovers CP, Corstens FH, Oyen WJ 2006 18F-FDG PET reduces unnecessary hemithyroidectomies for thyroid nodules with inconclusive cytologic results. *J Nucl Med* 47:770–775.
78. Kim JM, Ryu JS, Kim TY, Kim WB, Kwon GY, Gong G, Moon DH, Kim SC, Hong SJ, Shong YK 2007 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography does not predict malignancy in thyroid nodules cytologically diagnosed as follicular neoplasm. *J Clin Endocrinol Metab* 92:1630–1634.
79. Sebastianes FM, Cerci JJ, Zandoni PH, Soares J Jr, Chibana LK, Tomimori EK, de Camargo RY, Izaki M, Giorgi MC, Eluf-Neto J, Meneghetti JC, Pereira MA 2007 Role of 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in preoperative assessment of cytologically indeterminate thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4485–4488.
80. Hales NW, Krempl GA, Medina JE 2008 Is there a role for fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in cytologically indeterminate thyroid nodules? *Am J Otolaryngol* 29:113–118.

81. Ylagan LR, Farkas T, Dehner LP 2004 Fine needle aspiration of the thyroid: a cytohistologic correlation and study of discrepant cases. *Thyroid* 14:35–41.
82. McCoy KL, Jabbour N, Ogilvie JB, Ohori NP, Carty SE, Yim JH 2007 The incidence of cancer and rate of false-negative cytology in thyroid nodules greater than or equal to 4 cm in size. *Surgery* 142:837–844.
83. Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Cibas ES, Larsen PR, Marqusee E 2003 Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Int Med* 138:315–318.
84. Asanuma K, Kobayashi S, Shingu K, Hama Y, Yokoyama S, Fujimori M, Amano J 2001 The rate of tumour growth does not distinguish between malignant and benign thyroid nodules. *Eur J Surg* 167:102–105.
85. Erdogan MF, Kamel N, Aras D, Akdogan A, Baskal N, Erdogan G 1998 Value of re-aspirations in benign nodular thyroid disease. *Thyroid* 8:1087–1090.
86. Orlandi A, Puscar A, Capriata E, Fideleff H 2005 Repeated fine-needle aspiration of the thyroid in benign nodular thyroid disease: critical evaluation of long-term follow-up. *Thyroid* 15:274–278.
87. Papini E, Petrucci L, Guglielmi R, Panunzi C, Rinaldi R, Bacci V, Crescenzi A, Nardi F, Fabbrini R, Pacella CM 1998 Long-term changes in nodular goiter: a 5-year prospective randomized trial of levothyroxine suppressive therapy for benign cold thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 83:780–783.
88. Brauer VF, Eder P, Miehle K, Wiesner TD, Hasenclever H, Paschke R 2005 Interobserver variation for ultrasound determination of thyroid nodule volumes. *Thyroid* 15:1169–1175.
89. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM 2000 Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology* 215:801–806.
90. Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K 2007 Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. *Thyroid* 17:1061–1066.
91. Bennedbaek FN, Hegedus L 2003 Treatment of recurrent thyroid cysts with ethanol: a randomized double-blind controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 88:5773–5777.
92. Valcavi R, Frasoldati A 2004 Ultrasound-guided percutaneous ethanol injection therapy in thyroid cystic nodules. *Endocr Pract* 10:269–275.
93. Antonelli A, Campatelli A, Di Vito A, Alberti B, Baldi V, Salvioni G, Fallahi P, Baschieri L 1994 Comparison between ethanol sclerotherapy and emptying with injection of saline in treatment of thyroid cysts. *Clin Investig* 72:971–974.
94. Verde G, Papini E, Pacella CM, Gallotti C, Delpiano S, Strada S, Fabbrini R, Bizzarri G, Rinaldi R, Panunzi C, Geili D 1994 Ultrasound guided percutaneous ethanol injection in the treatment of cystic thyroid nodules. *Clin Endocrinol (Oxf)* 41:719–724.

95. Zelmanovitz F, Genro S, Gross JL 1998 Suppressive therapy with levothyroxine for solitary thyroid nodules: a double-blind controlled clinical study and cumulative meta-analyses. *J Clin Endocrinol Metab* 83:3881–3885.
96. Wemeau JL, Caron P, Schwartz C, Schlienger JL, Orgiazzi J, Cousty C, Vlaeminck-Guillem V 2002 Effects of thyroidstimulating hormone suppression with levothyroxine in reducing the volume of solitary thyroid nodules and improving extranodular nonpalpable changes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial by the French Thyroid Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4928–4934.
97. Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC 2002 Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4154–4159.
98. Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR Jr, Rall JE, Tyler FH 1975 Thyroid nodularity in children. *JAMA* 233:1069–1072.
98. Raab SS, Silverman JF, Elsheikh TM, Thomas PA, Wakely PE 1995 Pediatric thyroid nodules: disease demographics and clinical management as determined by fine needle aspiration biopsy. *Pediatrics* 95:46–49.
99. Corrias A, Einaudi S, Chiorboli E, Weber G, Crino A, Andreo M, Cesaretti G, de Sanctis L, Messina MF, Segni M, Cicchetti M, Vigone M, Pasquino AM, Spera S, de Luca F, Mussa GC, Bona G 2001 Accuracy of fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules in detecting malignancy in childhood: comparison with conventional clinical, laboratory, and imaging approaches. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4644–4648.
100. Hung W 1999 Solitary thyroid nodules in 93 children and adolescents, a 35-years experience. *Horm Res* 52:15–18.
101. Gharib H, Zimmerman D, Goellner JR, Bridley SM, LeBlanc SM 1995 Fine-needle aspiration biopsy: Use in diagnosis and management of pediatric thyroid diseases. *Endo Pract* 1:9–13.
102. Arda IS, Yildirim S, Demirhan B, Firat S 2001 Fine needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Arch Dis Child* 85:313–317.
103. Tan GH, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS 1996 Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med* 156:2317–2320.
104. Moosa M, Mazzaferri EL 1997 Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 82:2862–2866.
105. Mestman JH, Goodwin TM, Montoro MM 1995 Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 24:41–71.
106. Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T 1994 Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120:1191–1193.
107. Mazzaferri EL, Jhiang SM 1994 Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 97:418–428.

108. Kuy S, Roman SA, Desai R, Sosa JA 2009 Outcomes following thyroid and parathyroid surgery in pregnant women. *Arch Surg* 144:399–406.
109. Rosen IB, Korman M, Walfish PG 1997 Thyroid nodular disease in pregnancy: current diagnosis and management. *Clin Obstet Gynecol* 40:81–89.
110. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR 1998 A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. *Cancer* 83:2638–2648.
111. Volante M, Landolfi S, Chiusa L, Palestini N, Motta M, Codegone A, Torchio B, Papotti MG 2004 Poorly differentiated carcinomas of the thyroid with trabecular, insular, and solid patterns: a clinicopathologic study of 183 patients. *Cancer* 100:950–957.
112. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Grant CS 1992 Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a nonthreatening malignancy. *Surgery* 112:1130–6.
113. Sanders LE, Silverman M 1998 Follicular and Hurthle cell carcinoma: predicting outcome and directing therapy. *Surgery* 124:967–974.
114. Lo CY, Chan WF, Lam KY, Wan KY 2005 Follicular thyroid carcinoma: the role of histology and staging systems in predicting survival. *Ann Surg* 242:708–715.
115. D’Avanzo A, Treseler P, Ituarte PH, Wong M, Streja L, Greenspan FS, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH 2004. Follicular thyroid carcinoma: histology and prognosis. *Cancer* 100:1123–1129.
116. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS 1993 Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 114:1050–1057; discussion 1057–1058.
117. Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL 2003 Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. *Laryngoscope* 113:2102–2107.
118. Wang TS, Dubner S, Szynter LA, Heller KS 2004 Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:110–113.
119. Sosa JA, Bowman HM, Tielsch JM, Powe NR, Gordon TA, Udelsman R 1998 The importance of surgeon experience for clinical and economic outcomes from thyroidectomy. *Ann Surg* 228:320–330.
120. Friedman M, Pacella BL, Jr 1990 Total versus subtotal thyroidectomy. Arguments, approaches, and recommendations. *Otolaryngol Clin North Am* 23:413–427.
121. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O’Sullivan B 1997 A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 79:2414–2423.
122. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR 2002 Papillary thyroid carcinoma

- managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 26:879–885.
123. Lin JD, Chao TC, Huang MJ, Weng HF, Tzen KY 1998 Use of radioactive iodine for thyroid remnant ablation in well-differentiated thyroid carcinoma to replace thyroid reoperation. *Am J Clin Oncol* 21:77–81.
 124. Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JE, Evans DB 2001 Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: a decision analysis. *Surgery* 130:921–930.
 125. Mazzaferri EL 1999 An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 9:421–427. 126.
 126. Mazzaferri EL 2000 Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: effect of therapy. *Endocr Pract* 6:469–476.
 127. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Haugen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR 3rd 1998 Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 8:737–744.
 128. Kim TH, Yang DS, Jung KY, Kim CY, Choi MS 2003 Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 55:1006–1012.
 129. Grebe SK, Hay ID 1996 Thyroid cancer nodal metastases: biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Am* 5:43–63.
 130. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H 1994 Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 18:559–568.
 131. Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Uchimi T, Kuwano M, Miyoshi E, Matsuura N, Kuma K, Miyauchi A 2003 An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 13:381–387.
 132. Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH 2003 Papillary microcarcinoma of the thyroid- Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 98:31–40.
 133. Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ 1992 Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 112:1139–1146; discussion 1146–1147.
 134. Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T 2002 Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 131:249–256.
 135. Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Ippolito A, Perrotti N, Vigneri R, Filetti S 1997 Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab* 82:1638–1641.

136. Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, Lee TM, Irvin GL3rd 2004 Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg* 70:576–580; discussion 580–582.
137. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T 1998 Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol* 29:4–10.
138. Stulak JM, Grant CS, Farley DR, Thompson GB, van Heerden JA, Hay ID, Reading CC, Charboneau JW 2006 Value of preoperative ultrasonography in the surgical management of initial and reoperative papillary thyroid cancer. *Arch Surg* 141:489–494.
139. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, Edeiken-Monro BS, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, Lee JE, Evans DB 2003 Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 134:946–954; discussion 954–955.
140. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, Hartl DM, Lassau N, Baudin E, Schlumberger M 2007 Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3590–3594.
141. Frasoldati A, Valcavi R 2004 Challenges in neck ultrasonography: lymphadenopathy and parathyroid glands. *Endocr Pract* 10:261–268.
142. Kuna SK, Bracic I, Tesic V, Kuna K, Herceg GH, Dodig D 2006 Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 25:1531–1537.
143. Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R 2003 Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 97:90–96.
144. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S 2006 The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1364–1369.
145. Stephenson BM, Wheeler MH, Clark OH 1994 The role of total thyroidectomy in the management of differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Gen Surg* 53–59.
146. Jeong HS, Baek CH, Son YI, Choi JY, Kim HJ, Ko YH, Chung JH, Baek HJ 2006 Integrated 18F-FDG PET=CT for the initial evaluation of cervical node level of patients with papillary thyroid carcinoma: comparison with ultrasound and contrast-enhanced CT. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:402–407.
147. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Stettner H, Ig erc I, Gomez I, Kumnig G, Lind P 2003 Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the preoperative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery* 133:294–299.
148. Zbaren P, Becker M, Lang H 1997 Pretherapeutic staging of hypopharyngeal carcinoma. Clinical findings, computed tomography, and magnetic resonance imaging compared with histopathologic evaluation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:908–913.

149. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, Lo-Presti JS 2005 Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5566–5575.
150. Duren M, Yavuz N, Bukey Y, Ozyegin MA, Gundogdu S, Ac, bay O, Hatemi H, Uslu I, Onsel C, Aksoy F, Oz F, Unal G, Duren E 2000 Impact of initial surgical treatment on survival of patients with differentiated thyroid cancer: experience of an endocrine surgery center in an iodinedeficient region. *World J Surg* 24:1290–1294.
151. Gharib H, Goellner JR, Zinsmeister AR, Grant CS, Van Heerden JA 1984. Fine-needle aspiration biopsy of the thyroid. The problem of suspicious cytologic findings. *Ann Intern Med* 101:25–28.
152. Baloch ZW, Fleisher S, LiVolsi VA, Gupta PK 2002 Diagnosis of “follicular neoplasm”: a gray zone in thyroid fineneedle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 26:41–44.
153. Sclabas GM, Staerkel GA, Shapiro SE, Fornage BD, Sherman SI, Vassilopoulou-Sellin R, Lee JE, Evans DB 2003 Fine-needle aspiration of the thyroid and correlation with histopathology in a contemporary series of 240 patients. *Am J Surg* 186:702–709; discussion 709–710.
154. Goldstein RE, Nettekville JL, Burkey B, Johnson JE 2002 Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg* 235:656–662.
155. Schlinkert RT, van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Smith SL, Rosales RF, Weaver AL 1997 Factors that predict malignant thyroid lesions when fine-needle aspiration is “suspicious for follicular neoplasm”. *Mayo Clin Proc* 72:913–916.
156. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, Stewart AK, Winchester DP, Talamonti MS, Sturgeon C 2007 Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 246:375–381.
157. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M 2003 Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 89:1638–1644.
158. Mazzaferri EL, Young RL 1981 Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 70:511–518.
159. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH 1990 Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71:414–424.
160. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnston DA, Ordonez NG 1992 The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 75:714–720.
161. Shaha AR, Shah JP, Loree TR 1997 Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg* 174:474–476.
162. Sanders LE, Cady B 1998 Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg* 133:419–425.

163. Podnos YD, Smith D, Wagman LD, Ellenhorn JD 2005 The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Am Surg* 71:731–734.
164. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE 2008 The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Surgery* 144:1070–1077; discussion 1077–1078.
165. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M 2005 Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5723–5729.
166. Robbins KT, Shaha AR, Medina JE, Califano JA, Wolf GT, Ferlito A, Som PM, Day TA; Committee for Neck Dissection Classification, American Head and Neck Society 2008 Consensus statement on the classification and terminology of neck dissection. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 134:536–538.
167. Olson JA, Jr., DeBenedetti MK, Baumann DS, Wells SA, Jr 1996 Parathyroid autotransplantation during thyroidectomy. Results of long-term follow-up. *Ann Surg* 223:472–478; discussion 478–480.
168. Gimm O, Rath FW, Dralle H 1998 Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 85:252–254.
169. Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defechereux T 1998 Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 383:167–169.
170. Cheah WK, Arici C, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH 2002 Complications of neck dissection for thyroid cancer. *World J Surg* 26:1013–1016.
171. White ML, Gauger PG, Doherty GM 2007 Central lymph node dissection in differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 31:895–904.
172. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, Baudin E, Lumbroso JD, Al Ghuzlan A, Chami L, Schlumberger M, Travagli JP 2009 Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm: implications for radioiodine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1162–1167.
173. The ATA Surgery Working Group 2009 Consensus Statement on the Terminology and Classification of Central Neck Dissection for Thyroid Cancer. *Thyroid* 19:1153–1158.
174. Tisell LE, Nilsson B, Molne J, Hansson G, Fjalling M, Jansson S, Wingren U 1996 Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 20:854–859.
175. Sywak M, Cornford L, Roach P, Stalberg P, Sidhu S, Delbridge L 2006 Routine ipsilateral level VI lymphadenectomy reduces postoperative thyroglobulin levels in papillary thyroid cancer. *Surgery* 140:1000–1007.
176. Roh JL, Park JY, Park CI 2007 Total thyroidectomy plus neck dissection in differentiated papillary thyroid carcinoma patients: pattern of nodal metastasis, morbidity, recurrence, and postoperative levels of serum parathyroid hormone. *Ann Surg* 245:604–610.

177. Cavicchi O, Piccin O, Caliceti U, De Cataldis A, Pasquali R, Ceroni AR 2007 Transient hypoparathyroidism following thyroidectomy: a prospective study and multivariate analysis of 604 consecutive patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 137:654–658.
178. Lee YS, Kim SW, Kim SW, Kim SK, Kang HS, Lee ES, Chung KW 2007 Extent of routine central lymph node dissection with small papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 31:1954–1959.
179. Kozak OV, Muzichenko LV, Trembach AM, Voit NU, Turicina VV 2006 First treatment activity and outcome of radioiodine therapy in thyroid cancer patients with metastases in lymph nodes: mathematical correlation and clinical implications. *Exp Oncol* 28:75–79.
180. Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H 2002 Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 26:22–28.
181. Gemenjager E, Perren A, Seifert B, Schuler G, Schweizer I, Heitz PU 2003 Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 197:182–190.
182. Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS 2004 Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 130:857–860.
183. Kupferman ME, Patterson DM, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS 2004 Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 114:403–406.
184. Goropoulos A, Karamoshos K, Christodoulou A, Ntitsias T, Paulou K, Samaras A, Xirou P, Efstratiou I 2004 Value of the cervical compartments in the surgical treatment of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 28:1275–1281.
185. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A 2001 Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and highrisk patients. *Thyroid* 11:877–881.
186. Pasiaka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M 1992 The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 16:711–716; discussion 716–717.
187. Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, Shong YK 2004 Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:145–148.
188. Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, Alagol H 2003 Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 29:747–749.
189. Randolph GW, Daniels GH 2002 Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 12:989–996.
190. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP 1997 Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3553–3562.

191. Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH 2002 TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 94:2511–2516.
192. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, van Glabbeke M 1979 A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 15:1033–1041.
193. Cady B, Rossi R 1988 An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 104:947–953.
194. Saha AR, Loree TR, Shah JP 1995 Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 118:1131–1136; discussion 1136–1138.
195. Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR 3rd 1998 Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 83:1012–1021.
196. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Biermasz NR, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW 2006 Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 91:313–319.
197. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sanchez Franco F, Toft A, Wiersinga WM 2004 Follow-up of lowrisk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 150:105–112.
198. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, Riedinger JM, Boichot C, Cochet A, Brunotte F 2004 Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 45:988–994.
199. Rouxel A, Hejblum G, Bernier MO, Boelle PY, Menegaux F, Mansour G, Hoang C, Aurengo A, Leenhardt L 2004 Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 89:5362–5368.
200. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M 2000 Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 85:175–178.
201. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M 2002 Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 12:707–711.
202. Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS 1998 Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: a clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer* 82:740–753.
203. Prendiville S, Burman KD, Ringel MD, Shmookler BM, Deeb ZE, Wolfe K, Azumi N, Wartofsky L, Sessions RB 2000 Tall cell variant: an aggressive form of papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122:352–357.

204. Akslen LA, Livolsi VA 2000 Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 88:1902–1908.
205. Kim TY, Kim WB, Kim ES, Ryu JS, Yeo JS, Kim SC, Hong SJ, Shong YK 2005 Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90:1440–1445.
206. Tuttle RM, Leboeuf R 2008 Follow up approaches in thyroid cancer: a risk adapted paradigm. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37:419–435.
207. Mazzaferri EL, Jhiang SM 1994 Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 106:151–168; discussion 168–170.
208. Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, Bigos ST, Brierley J, Cooper D, Haugen B, Hay I, Hertzberg V, Klein I, Klein H, Ladenson P, Nishiyama R, Ross D, Sherman S, Maxon HR 1998 Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 129:622–627.
209. Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, Thabane L, Rotstein L, Gafni A, Straus S, Goldstein DP 2008 An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 37:457–480.
210. Kim S, Wei JP, Braveman JM, Brams DM 2004 Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 139:390–394; discussion 393–394.
211. Sugitani I, Fujimoto Y 1999 Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J*.46:209–216.
212. Lundgren CI, Hall P, Dickman PW, Zedenius J 2007 Influence of surgical and postoperative treatment on survival in differentiated thyroid cancer. *Br J Surg* 94:571–577.
213. Mazzaferri EL 1997 Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 7:265–271.
214. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Ross DS, Skarulis M, Maxon HR, Sherman SI 2006 Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 16:1229–1242.
215. Jung TS, Kim TY, Kim KW, Oh YL, Park do J, Cho BY, Shong YK, Kim WB, Park YJ, Jung JH, Chung JH 2007 Clinical features and prognostic factors for survival in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma and comparison to the patients with the aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Endocr J*. 54:265–274.
216. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, McIver B, Reinalda ME, Grant CS, Thompson GB, Sebo TJ, Goellner JR 2009 Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery* 144:980–987.

217. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, Brierley JD, Cooper DS, Haugen BR, Jonklaas J, Ladenson PW, Magner J, Robbins J, Skarulis MC, Steward DL, Maxon HR, Sherman SI 2009 Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid* 19:1043–1048.
218. Edmonds CJ, Hayes S, Kermod JC., Thompson BD 1977 Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol* 50:799–807.
219. Torres MS, Ramirez L, Simkin PH, Braverman LE, Emerson CH 2001 Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on the thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1660–1664.
220. Hershman JM, Edwards CL 1972 Serum thyrotropin (TSH) levels after thyroid ablation compared with TSH levels after exogenous bovine TSH: implications for ¹³¹I treatment of thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 34:814–818.
221. Martin ND 1978 Endogenous serum TSH levels and metastatic survey scans in thyroid cancer patients using triiodothyronine withdrawal. *Clin Nucl Med* 3:401–403.
222. Hilts SV, Hellman D, Anderson J, Woolfenden J, Van Antwerp J, Patton D 1979 Serial TSH determination after T3 withdrawal or thyroidectomy in the therapy of thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 20:928–932.
223. Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robbins J 1980 Influence of triiodothyronine withdrawal time on ¹³¹I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 50:734–739.
224. Schneider AB, Line B, Goldman JM, Robbins J 1981 Sequential serum thyroglobulin determinations, ¹³¹I scans, and ¹³¹I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 53:1199–1206.
225. Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, Saenger EL 1983 Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 309:937–941.
226. Liel Y 2002 Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol(Oxf)* 57:523–527.
227. Sanchez R, Espinosa-de-los-Monteros AL, Mendoza V, Brea E, Hernandez I, Sosa E, Mercado M 2002 Adequate thyroidstimulating hormone levels after levothyroxine discontinuation in the follow-up of patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Med Res* 33:478–481.
228. Grigsby PW, Siegel BA, Bekker S, Clutter WE, Moley JF 2004 Preparation of patients with thyroid cancer for ¹³¹I scintigraphy or therapy by 1–3 weeks of thyroxine discontinuation. *J Nucl Med* 45:567–570.
229. Serhal DI, Nasrallah MP, Arafah BM 2004 Rapid rise in serum thyrotropin concentrations after thyroidectomy or withdrawal of suppressive thyroxine therapy in preparation for radioactive iodine administration to patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3285–3289.

230. Leboeuf R, Perron P, Carpentier AC, Verreault J, Langlois MF 2007 L-T3 preparation for whole-body scintigraphy: a randomized-controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:839–844.
231. Guimaraes V, DeGroot LJ 1996 Moderate hypothyroidism in preparation for whole body ¹³¹I scintiscans and thyroglobulin testing. *Thyroid* 6:69–73.
232. Maxon HR 1999 Detection of residual and recurrent thyroid cancer by radionuclide imaging. *Thyroid* 9:443–446.
233. Kuijt WJ, Huang SA 2005 Children with differentiated thyroid cancer achieve adequate hyperthyrotropinemia within 14 days of levothyroxine withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 90:6123–6125.
234. Heemstra KA, Liu YY, Stokkel M, Kievit J, Corssmit E, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW 2007 Serum thyroglobulin concentrations predict disease-free remission and death in differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:58–64.
235. Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, Ghossein R, Tuttle RM 2002 A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 43:1482–1488.
236. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, Elisei R, Pinchera A 2002 Ablation of thyroid residues with 30 mCi (¹³¹I): a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4063–4068.
237. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, Sherman S, Haugen B, Corone C, Molinaro E, Elisei R, Ceccarelli C, Pinchera A, Wahl RL, Leboulleux S, Ricard M, Yoo J, Busaidy NL, Delpassand E, Hanscheid H, Felbinger R, Lassmann M, Reiners C 2006 Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 91:926–932.
238. Pilli T, Brianzoni E, Capocetti F, Castagna MG, Fattori S, Poggiu A, Rossi G, Ferretti F, Guarino E, Burrioni L, Vattimo A, Cipri C, Pacini F 2007 A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700MBq (100 mCi) ¹³¹I-iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 92:3542–3546.
239. Chianelli M, Todino V, Graziano F, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, Signore A, Papini E 2009 Low dose (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine postsurgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low risk patients. *Eur J Endocrinol* 160:431–436.
240. Tuttle RM, Brokhin M, Omry G, Martorella AJ, Larson SM, Grewal RK, Fleisher M, Robbins RJ 2008. Recombinant human TSH-assisted radioactive iodine remnant ablation achieves short-term clinical recurrence rates similar to those of traditional thyroid hormone withdrawal. *J Nucl Med* 49:764–770.

241. Carril JM, Quirce R, Serrano J, Banzo I, Jimenez-Bonilla JF, Tabuenca O, Barquin RG 1997 Total-body scintigraphy with thallium-201 and iodine-131 in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 38:686–692.
242. Muratet JP, Giraud P, Daver A, Minier JF, Gamelin E, Larra F 1997 Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 38:1362–1368.
243. Leger AF, Pellan M, Dagousset F, Chevalier A, Keller I, Clerc J 2005 A case of stunning of lung and bone metastases of papillary thyroid cancer after a therapeutic dose (3.7 GBq) of ¹³¹I and review of the literature: implications for sequential treatments. *Br J Radiol* 78:428–432.
244. Park HM, Park YH, Zhou XH 1997 Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: an ongoing dilemma. *Thyroid* 7:277–280.
245. Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, McMenemin RM, Reed NS 2002 Self-stunning in thyroid ablation: evidence from comparative studies of diagnostic ¹³¹I and ¹²³I. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29:783–788.
246. Morris LF, Waxman AD, Braunstein GD 2001 The nonimpact of thyroid stunning: remnant ablation rates in ¹³¹I scanned and non-scanned individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3507–3511
247. Lassmann M, Luster M, Hanscheid H, Reiners C 2004 Impact of (¹³¹)I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med* 45:619–625.
248. Anderson GS, Fish S, Nakhoda K, Zhuang H, Alava A, Mandel SJ 2003 Comparison of I-123 and I-131 for wholebody imaging after stimulation by recombinant human thyrotropin: a preliminary report. *Clin Nucl Med* 28:93–96.
249. Gerard SK, Cavalieri RR 2002 I-123 diagnostic thyroid tumor whole-body scanning with imaging at 6, 24, and 48 hours. *Clin Nucl Med* 27:1–8.
250. Silberstein EB 2007 Comparison of outcomes after (¹²³)I versus (¹³¹)I pre-ablation imaging before radioiodine ablation in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 48:1043–1046.
251. Rosario PW, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA 2004 Efficacy of low and high ¹³¹I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. *Nucl Med Commun* 25:1077–1081.
252. Bal C, Padhy AK, Jana S, Pant GS, Basu AK 1996 Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of ¹³¹I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 77:2574–2580.
253. Creutzig H 1987 High or low dose radioiodine ablation of thyroid remnants? *Eur J Nucl Med* 12:500–502.
254. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O 1991 Comparison of 1073MBq and 3700MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 32:252–254.

255. Doi SA, Woodhouse NJ 2000 Ablation of the thyroid remnant and ¹³¹I dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:765–773.
256. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, Haq M, Franklyn JA 2007 ¹³¹I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 92:28–38.
257. Maenpaa HO, Heikkonen J, Vaalavirta L, Tenhunen M, Joensuu H 2008 Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer: a randomized study. *PLoS ONE* 3:e1885.
258. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, Pasquini C, Piazza F, Caciagli M, Mariani G 2003 Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 88:4110–4115.
259. Franzius C, Dietlein M, Biermann M, Fruhwald M, Linden T, Bucskey P, Reiners C, Schober O 2007 Procedure guideline for radioiodine therapy and ¹³¹I whole-body scintigraphy in paediatric patients with differentiated thyroid cancer. *Nuklearmedizin* 46:224–231.
260. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J 2005 Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: a qualitative review. *Endocr Relat Cancer* 12:773–803.
261. Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, Drilling J, Sperling MI, Sparks JC, Chen IW 1983 Low iodine diet in I-¹³¹ ablation of thyroid remnants. *Clin Nucl Med* 8:123–126.
262. Goslings BM 1975 Proceedings: Effect of a low iodine diet on ¹³¹I therapy in follicular thyroid carcinomata. *J Endocrinol* 64:30P.
263. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, Romijn JA, Smit JW 2003 Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:428–435.
264. Fatourehchi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourehchi GZ, Thorson LM, Gorman CA 2000 Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 10:573–577.
265. Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD Jr, Ladenson PW 1994 Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 78:629–634.
266. Souza Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA, Penna GC, Purisch S 2004 Post I-¹³¹ therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: an unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med* 29:795–798.
267. Wong KK, Zazhevsky N, Cahill JM, Frey KA, Avram AM 2008 Incremental value of diagnostic ¹³¹I SPECT/CT fusion imaging in the evaluation of differentiated thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 191:1785–1794.
268. Brabant G 2008 Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab* 93:1167–1169.

269. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ 2002 Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 34:554–564.
270. Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C 1996 Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 81:4318–4323.
271. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, Corssmit EP, Pereira AM, Romijn JA, Smit JW 2007 Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2610–2615.
272. Sawin CT, Geller A, Wolf PA, Belanger AJ, Baker E, Bacharach P, Wilson PW, Benjamin EJ, D'Agostino RB 1994 Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 33:1249–1252.
273. Toft AD 2001 Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 345:512–516.
274. Wilson PC, Millar BM, Brierley JD 2004 The management of advanced thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 16:561–568.
275. Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, Glaholm J 2003 External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 15:337–341.
276. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, Zelefsky MJ, Wong RJ, Patel SG, Pfister DG, Shaha AR, Lee NY 2008 Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 73:795–801.
277. Brierley J, Tsang R, Panzarella T, Bana N 2005 Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 63:418–427.
278. Sanders EM Jr, LiVolsi VA, Brierley J, Shin J, Randolph GW 2007 An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 31:934–945.
279. Kim JH, Leeper RD 1987 Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 60:2372–2375.
280. Links TP, van Tol KM, Jager PL, Plukker JT, Piers DA, Boezen HM, Dullaart RP, de Vries EG, Sluiter WJ 2005 Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. *Endocr Relat Cancer* 12:273–280.
281. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Schrieve DC, Tward JD 2008 The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 93:504–515.
282. Berthe E, Henry-Amar M, Michels JJ, Rame JP, Berthet P, Babin E, Icard P, Samama G, Galateau-Salle F, Mahoudeau J, Bardet S 2004 Risk of second primary cancer following differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:685–691.

283. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M 2005 Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 1:32–40.
284. Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, Kievit J 2004 Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 61:61–74.
285. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Braverman LE, Pacini F, Haugen B, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A 2003 Authors' response: a consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*;88:4508–4509.
286. Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, Hartl DM, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M 2005 Neck recurrence from thyroid carcinoma: serum thyroglobulin and highdose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 62:376–379.
287. Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A, Ghossein R, Larson SM, Fleisher M, Tuttle RM 2004 Factors influencing the Basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 89:6010–6016.
288. Kloos RT, Mazzaferri EL 2005 A single recombinant human thyrotrophin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5047–5057.
289. Castagna MG, Brillì L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, Sestini F, Capezzone M, Pacini F 2008 Limited value of repeat recombinant thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSHstimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 93:76–81.
290. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, Dicembrino F, Modoni S, Frusciantè V, DiGiorgio A, Bruno R, Filetti S, Trischitta V 2006 Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, ¹³¹I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:60–63.
291. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grebe S, Fatourechì V 2007 Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 92:82–87.
292. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, Solimeo C, Bottoni A, Rossi L, Colato C, Zucchelli GC 2007 Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67:434–441.
293. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen F, Schlageter MH, Claustrat F, Koscielny S, Taieb D, Toubreau M, Bonichon F, Borson-Chazot F, Leenhardt L, Schwartz C, Dejax C, Brenot-Rossi I, Torlontano M, Tenenbaum F, Bardet S, Bussie`re F, Girard JJ, Morel O, Schneegans O,

- Schlienger JL, Prost A, So D, Archambeaud F, Ricard M, Benhamou E 2007 Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 92:2487–2495.
294. Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M 2003 Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1107–1111.
295. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, DeGroot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR 3rd, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC 1999 A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3877–3885.
296. David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, Busutti L, degli Uberti EC 2001 Serum thyroglobulin concentrations and (131)I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Nucl Med* 42:1470–1475.
297. Mazzaferri EL, Kloos RT 2002 Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH (rhTSH) useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 87:1490–1498.
298. Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT 2002 Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 12:37–43.
299. Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G 2002 Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 25:110–115.
300. Wartofsky L 2002 Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 12:583–590.
301. Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M, Links TP, Diamant M, van der Velde EA, Romijn JA, Smit JW 2002 Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in noniodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 57:117–124.
302. Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT 1999 Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid* 9:435–441. Review.
303. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE 2002 Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 87:489–499.
304. Spencer CA 2004 Challenges of serum thyroglobulin (thyroglobulin) measurement in the presence of thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3702–3704.

305. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti JS, Nicoloff JT 1998 Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1121–1127.
306. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A 2003 Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 139:346–351.
307. Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F 1997 131-I Therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 7:273–276.
308. Mazzaferri EL, Kloos RT 2001 Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1447–1463.
309. Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A 2002 Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum thyroglobulin levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1499–1501.
310. Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK 2003 Effects of therapeutic doses of 131I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative 131I whole-body scan: comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58:421–427.
311. Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, Valle G, Frusciante V, Bisceglia M, Filetti S, Schlumberger M, Trischitta V 2003 Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 148:19–24.
312. Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A 2003 Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3668–3673.
313. Snozek CL, Chambers EP, Reading CC, Sebo TJ, Sistrunk JW, Singh RJ, Grebe SK 2007 Serum thyroglobulin, high-resolution ultrasound, and lymph node thyroglobulin in diagnosis of differentiated thyroid carcinoma nodal metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4278–4281.
314. Cunha N, Rodrigues F, Curado F, Ilhe'u O, Cruz C, Naidenov P, Rascaõ MJ, Ganho J, Gomes I, Pereira H, Real O, Figueiredo P, Campos B, Valido F 2007 Thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of cervical lymph nodes: a technique for the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 157:101–107.
315. Larson SM, Robbins R 2002 Positron emission tomography in thyroid cancer management. *Semin Roentgenol* 37:169–174.
316. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, Auperin A, Corone C, Jacene HA, Ewertz ME, Bournaud C, Wahl RL, Sherman SI, Ladenson PW, Schlumberger M 2009 Assessment of the incremental value of

- recombinant TSH stimulation before FDG PET/CT imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 94:1310–1316.
317. Wang PW, Wang ST, Liu RT, Chien WY, Tung SC, Lu YC, Chen HY, Lee CH 1999 Levothyroxine suppression of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4549–4553.
318. Leeper RD 1973 The effect of ¹³¹I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 36:1143–1152.
319. Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Copp JE, Kubo A 1982 Survival time and “cure” in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med* 23:561–568.
320. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Saillant G, Hejblum G 2001 Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1568–1573.
321. Sampson E, Brierly JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW 2007 Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer* 110:1451–1456.
322. Durante C, Haddy N, Baudin E, Leboulleux S, Hartl D, Travagli JP, Caillou B, Ricard M, Lumbroso JD, De Vathaire F, Schlumberger M 2006 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* 92:450–455.
323. Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, Pisharodi L 2001 Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. *Surgery* 130:971–977.
324. Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR 2002 Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol* 178:699–704.
325. Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoye GJ, van den Berg R, Corssmit EP, Pereira AM, Smit JW 2003 Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3184–3189.
326. Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, Watanabe S 2004 Modified radical neck dissection for differentiated thyroid cancer: operative technique. *World J Surg* 28:1199–1203.
327. Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Toda M, Kawamoto H 1996 Small carcinomas of the thyroid. A long-term follow-up of 867 patients. *Arch Surg* 131:187–191.
328. Marchesi M, Biffoni M, Biancari F, Berni A, Campana FP 2003 Predictors of outcome for patients with differentiated and aggressive thyroid carcinoma. *Eur J Surg Suppl* 588: 46–50.
329. Ge JH, Zhao RL, Hu JL, Zhou WA 2004 Surgical treatment of advanced thyroid carcinoma with aerodigestive invasion. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 39:237–240.

330. Avenia N, Ragusa M, Monacelli M, Calzolari F, Daddi N, Di Carlo L, Semeraro A, Puma F 2004 Locally advanced thyroid cancer: therapeutic options. *Chir Ital* 56:501–508.
331. McCaffrey JC 2000 Evaluation and treatment of aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 7:246–252.
332. Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheumann GF, Klempnauer J 1999 Invasive differentiated thyroid carcinoma: tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. *Surgery* 126:1078–1087; discussion 1087–1088.
333. Czaja JM, McCaffrey TV 1997 The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123:484–490.
334. Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, Acio E, Bursaw R, Wartofsky L 2002 Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 12:121–134.
335. Robbins RJ, Schlumberger MJ 2005 The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 46:28S–37S.
336. Holst JP, Burman KD, Atkins F, Umans JG, Jonklaas J 2005 Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Thyroid* 15:1321–1331.
337. Driedger AA, Quirk S, McDonald TJ, Ledger S, Gray D, Wall W, Yoo J 2006 A pragmatic protocol for I-131 rhTSH-stimulated ablation therapy in patients with renal failure. *Clin Nucl Med* 31:454–457.
338. Samuel AM, Rajashekhara B, Shah DH 1998 Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 39:1531–1536.
339. Sgouros G, Kolbert KS, Sheikh A, Pentlow KS, Mun EF, Barth A, Robbins RJ, Larson SM 2004 Patient-specific dosimetry for 131I thyroid cancer therapy using 124I PET and 3-dimensional-internal dosimetry (3D-ID) software. *J Nucl Med* 45:1366–1372.
340. Jentzen W, Freudenberg L, Eising EG, Sonnenschein W, Knust J, Bockisch A 2008 Optimized 124I PET dosimetry protocol for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 49:1017–1023.
341. Kulkarni K, Nostrand DV, Atkins F, Aiken M, Burman K, Wartofsky L 2006 The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 16:1019–1023.
342. Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, Qualey R, Pentlow K, Larson SM, Chan CY 2006 Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med* 47:1587–1591.
343. Rudavsky AZ, Freeman LM 1997 Treatment of scan-negative, thyroglobulin-positive metastatic thyroid cancer using radioiodine 131I and recombinant human thyroid stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 82:11–14.

344. Ringel MD, Ladenson PW 1996 Diagnostic accuracy of ¹³¹I scanning with recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in a patient with metastatic thyroid carcinoma and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 81:1724–1725.
345. Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C 2000 Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 85:3640–3645.
346. Mariani G, Ferdeghini M, Augeri C, Villa G, Taddei GZ, Scopinaro G, Boni G, Bodei L, Rabitti C, Molinari E, Bianchi R 2000 Clinical experience with recombinant human thyrotrophin (rhTSH) in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 15:211–217.
347. Perros P 1999 Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH) in the radioablation of well-differentiated thyroid cancer: preliminary therapeutic experience. *J Endocrinol Invest* 22:30–34.
348. Lippi F, Capezzone M, Angelini F, Taddei D, Molinaro E, Pinchera A, Pacini F 2001 Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on Lthyroxine, using recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol* 144:5–11.
349. Pellegriti G, Scollo C, Giuffrida D, Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V 2001 Usefulness of recombinant human thyrotropin in the radiometabolic treatment of selected patients with thyroid cancer. *Thyroid* 11:1025–1030.
350. Adler ML, Macapinlac HA, Robbins RJ 1998 Radioiodine treatment of thyroid cancer with the aid of recombinant human thyrotropin. *Endocr Pract* 4:282–286.
351. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI 1997 Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3637–3642.
352. Lau WF, Zacharin MR, Waters K, Wheeler G, Johnston V, Hicks RJ 2006 Management of paediatric thyroid carcinoma: recent experience with recombinant human thyroid stimulating hormone in preparation for radioiodine therapy. *Intern Med J*.36:564–570.
353. Potzi C, Moameni A, Karanikas G, Preitfellner J, Becherer A, Pirich C, Dudczak R 2006 Comparison of iodine uptake in tumour and nontumour tissue under thyroid hormone deprivation and with recombinant human thyrotropin in thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:519–523.
354. Vargas GE, Uy H, Bazan C, Guise TA, Bruder JM 1999 Hemiplegia after thyrotropin alfa in a hypothyroid patient with thyroid carcinoma metastatic to the brain. *J Clin Endocrinol Metab* 84:3867–3871.
355. Robbins RJ, Voelker E, Wang W, Macapinlac HA, Larson SM 2000 Compassionate use of recombinant human thyrotropin to facilitate radioiodine therapy: case report and review of literature. *Endocr Pract* 6:460–464.
356. Braga M, Ringel MD, Cooper DS 2001 Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. *J Clin Endocrinol Metab* 86:5148–5151.

357. Pons F, Carrio I, Estorch M, Ginjaume M, Pons J, Milian R 1987 Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 12:644–647.
358. Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, Robbins J 1999 Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 84:912–916.
359. Liu YY, van der Pluijm G, Karperien M, Stokkel MP, Pereira AM, Morreau J, Kievit J, Romijn JA, Smit JW 2006 Lithium as adjuvant to radioiodine therapy in differentiated thyroid carcinoma: clinical and in vitro studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 64:617–624.
360. Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, Ventroni G, Antonaci A, Vestri AR 2004 Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 48:12–19.
361. Lin JD, Chao TC, Chou SC, Hsueh C 2004 Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. *Thyroid* 14:1091–1096.
362. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, Shah JP, Shaha AR 2003 Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 197:191–197.
363. Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, Niederle B 2002 Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma—surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 56:377–382.
364. Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai J, Larson SM, Robbins RJ 2000 Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 10:261–268.
365. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli J-P, Gardet P, Lumbroso J-D, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C 1996 Radioactive iodine treatment and externalradiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37:598–605.
366. Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID 1995 Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 80:2041–2045.
367. Foote RL, Brown PD, Garces YI, McIver B, Kasperbauer JL 2003 Is there a role for radiation therapy in the management of Hurthle cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 56:1067–1072.
368. Pak H, Gourgiotis L, Chang WI, Guthrie LC, Skarulis MC, Reynolds JC, Merino MJ, Schrupp DS, Libutti SK, Alexander HR, Jr, Sarlis NJ 2003 Role of metastasectomy in the management of thyroid carcinoma: the NIH experience. *J Surg Oncol* 82:10–18.
369. Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, Abbruzzese A, Lupoli G 2001 Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer* 84:1586–1590.

370. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, Ito K, Tanaka S 1999 Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 84:4043–4049.
371. Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW 1962 The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *AJR* 87:171.
372. Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, Atac GK, Arslan N, Ozturk E, Gunalp B, Ozguven MA 2004 Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 3:825–830.
373. Hod N, Hagag P, Baumer M, Sandbank J, Horne T 2005 Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults: evaluation of response to treatment. *Clin Nucl Med* 30:387–390.
374. Fatourechhi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA 2002 Lack of impact of radioiodine therapy in thyroglobulin-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1521–1526.
375. Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G, Yeung H, Macapinlac H, Rosai J, Robbins RJ 2000 Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 85:1107–1113.
376. Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, Robbins RJ 2001 Resistance of [18F]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 11:1169–1175.
377. Hooft L, Hoekstra OS, Deville W, Lips P, Teule GJ, Boers M, van Tulder MW 2001 Diagnostic accuracy of 18Ffluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3779–3786.
378. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW, Tuttle RM, Drucker W, Larson SM 2006 Realtime prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 91:498–505.
379. Sarlis NJ 2001 Metastatic thyroid cancer unresponsive to conventional therapies: novel management approaches through translational clinical research. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 1:103–115.
380. Gottlieb JA, Hill CS, Jr., Ibanez ML, Clark RL 1972 Chemotherapy of thyroid cancer. An evaluation of experience with 37 patients. *Cancer* 30:848–853.
381. Gottlieb JA, Hill CS, Jr 1974 Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients. *N Engl J Med* 290:93–197.
382. O'Bryan RM, Baker LH, Gottlieb JE, Rivkin SE, Balcerzak SP, Grumet GN, Salmon SE, Moon TE, Hoogstraten B 1977 Dose response evaluation of adriamycin in human neoplasia. *Cancer* 39:1940–1948.

383. Pacini F, Vitti P, Martino E, Giani C, Bambini G, Pinchera A, Bascheri L 1984 Treatment of refractory thyroid cancer with adriamycin. *Drugs Experimental Clinical Research* 10:911–916.
384. Haugen BR 1999 Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol* 16:34–41.
385. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA 2000 Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 10:587–594.
386. Santini F, Bottici V, Elisei R, Montanelli L, Mazzeo S, Basolo F, Pinchera A, Pacini F 2002 Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4160–4165.
387. Ain KB, Lee C, Williams KD 2007 Phase II trial of thalidomide for therapy of radioiodine-unresponsive and rapidly progressive thyroid carcinomas. *Thyroid* 17:663–670.
388. Cohen EE, Rosen LS, Vokes EE, Kies MS, Forastiere AA, Worden FP, Kane MA, Sherman E, Kim S, Bycott P, Tortorici M, Shalinsky DR, Liao KF, Cohen RB 2008 Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study. *J Clin Oncol* 26:4708–4713.
389. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, Mandel SJ, Flaherty KT, Loevner LA, O'Dwyer PJ, Brose MS 2008 Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 26:4714–4719.
390. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, Hofmann M, Bastholt L, Martins RG, Licitra L, Eschenberg MJ, Sun YN, Juan T, Stepan DE, Schlumberger MJ 2008 Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 359:31–42.
391. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, Liang J, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Rittenberry J, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Grever M, Shah MH 2009 Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 27:1675–1684.
392. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F 2005 rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 12:49–64.
393. Van Tol KM, Hew JM, Jager PL, Vermey A, Dullaart RP, Links TP 2000 Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 52:653–659.
394. Posteraro AF, Dupuy DE, Mayo-Smith WW 2004 Radiofrequency ablation of bony metastatic disease. *Clin Radiol* 59:803–811.
395. Masala S, Fiori R, Massari F, Simonetti G 2003 Vertebroplasty and kyphoplasty: new equipment for malignant vertebral fractures treatment. *J Exp Clin Cancer Res* 22:75–79.

396. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC 2003 Management of brain metastases from thyroid carcinoma: a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 98:356–362.
397. Walter MA, Turtzchi CP, Schindler C, Minnig P, Muller-Brand J, Müller B 2007 The dental safety profile of high-dose radioiodine therapy for thyroid cancer: long-term results of a longitudinal cohort study. *J Nucl Med* 48:1620–1625.
398. Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA 2002 Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 87:5817–5820.
399. Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM, Brewster DH, Scelo G, Pukkala E, Hemminki K, Anderson A, Tracey E, Friis S, McBride ML, Kee-Seng C, Pompe-Kirn V, Kliewer EV, Tonita JM, Jonasson JG, Martos C, Boffetta P, Brennan P 2006 Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1819–1825.
400. Subramanian S, Goldstein DP, Parlea L, Thabane L, Ezzat S, Ibrahim-Zada I, Straus S, Brierley JD, Tsang RW, Gafni A, Rotstein L, Sawka AM 2007 Second primary malignancy risk in thyroid cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid* 17:1277–1288.
401. Mandel SJ, Mandel L 2003 Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 13:265–271.
402. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, Zhao S, Tamaki N, Noguchi Y, Noguchi S 2005 Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 46:261–266.
403. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Ezzat S, Goldstein DP 2009 Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and metaanalysis. *Thyroid* 19:451–457.
404. Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW, Spitz MR, Vassilopoulou-Sellin R 2001 The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 92:225–231.
405. Vini, L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C 2002 Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* 78:92.
406. Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L 1995 Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 36:21–27.
407. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, Alshehri B, Tsang RW, Brierley JD, Straus S, Thabane L, Gafni A, Ezzat S, George SR, Goldstein DP 2008 A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69:479–490.

408. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JE, Pinchera A, Parmentier C 1996 Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 37:606–612.
409. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, Ricard M, Labbe' M, Paoletti C, Ceccarelli C, Schwartz C, Henri-Amar M, Couette JE, de Vathaire F 2008 Therapeutic administration of 131I for differentiated thyroid cancer, radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 49:845–852.
410. Ceccarelli C, Benicivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F 2001 I-131 therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: Results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 86:3512.
411. Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grunwald F, Klingmuller D 2000 Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 27:503–507.
412. Hyer S, Vini L, O'Connell M, Pratt B, Harmer C 2002 Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56:755–758.
413. Lushbaugh CC, Casarett GW 1976 The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: a review. *Cancer* 37:1111–1125.
414. Sarkar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ 1976 Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with I-131 for thyroid cancer. *J Nucl Med* 17:460–464.
415. Mazzaferri E 2002 Gonadal damage from 131I therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 57:313–314.
416. van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, Piers DA, Boezen HM, Sluiter WJ, Dullaart RP, Links TP 2003 Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol* 148:589–596.
417. Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J 1995 Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1488–1492.
418. Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, Pinchera A 2001 Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic (131)I whole body scan: comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4092–4097.
419. Palmedo H, Bucarius J, Joe A, Strunk H, Hortling N, Meyka S, Roedel R, Wolff M, Wardelmann E, Biersack HJ, Jaeger U 2006 Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* 47:616–624.
420. Shamma A, Degirmenci B, Mountz JM, McCook BM, Branstetter B, Bencherif B, Joyce JM, Carty SE, Kuffner HA, Avril N 2007 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 48:221–226.
421. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H 1997 Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 24:1342–1348.

422. Schlueter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M 2001 Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative ¹³¹I scan. *J Nucl Med* 42:71–76.
423. Kloos RT 2008 Approach to the patient with a positive serum thyroglobulin and a negative radioiodine scan after initial therapy for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 93:1519–1525.
424. Kabasakal L, Selcuk NA, Shafipour H, Ozmen O, Onsel C, Uslu I 2004 Treatment of iodine-negative thyroglobulin-positive thyroid cancer: differences in outcome in patients with macrometastases and patients with micrometastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 31:1500–1504.
425. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, Rosai J, Robbins RJ 1999 [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (¹³¹I) whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2291–2302.
426. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schwartz C, Gauthier-Koelesnikov H, Prigent A, Syrota A 2001 Clinical impact of (¹⁸F)-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (¹³¹I) scanning results after therapy. *J Nucl Med* 42:1464–1469.
427. Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C, Ewertz M, Zeiger M, Ladenson PW, Wahl R, Tufano RP 2005 The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 115:237–243.
428. Rosario PW, Maia FF, Fagundes TA, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Purisch S 2004 Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significance. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 48:487–492.
429. Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, Lee DS, Lee MC, Cho BY 2002 Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 57:215–221.
430. Chinnappa P, Taguba L, Arciaga R, Faiman C, Siperstein A, Mehta AE, Reddy SK, Nasr C, Gupta MK 2004 Detection of thyrotropin-receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) and thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease: sensitive and specific markers for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3705–3709.
431. Li D, Butt A, Clarke S, Swaminathana R 2004 Real-time quantitative PCR measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood of thyroid cancer patients and healthy subjects. *Ann N Y Acad Sci* 1022:147–151.
432. Grammatopoulos D, Elliott Y, Smith SC, Brown I, Grieve RJ, Hillhouse EW, Levine MA, Ringel MD 2003 Measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood as an adjunctive test for monitoring thyroid cancer. *Mol Pathol* 56:162–166.

433. Elisei R, Vivaldi A, Agate L, Molinaro E, Nencetti C, Grasso L, Pinchera A, Pacini F 2004 Low specificity of blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid assay prevents its use in the follow-up of differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 89:33–39.
434. Bellantone R, Lombardi CP, Bossola M, Ferrante A, Princi P, Boscherini M, Maussier L, Salvatori M, Rufini V, Reale F, Romano L, Tallini G, Zelano G, Pontecorvi A 2001 Validity of thyroglobulin mRNA assay in peripheral blood of postoperative thyroid carcinoma patients in predicting tumor recurrences varies according to the histologic type: results of a prospective study. *Cancer* 92:2273–2279.
435. Greene FL (ed) 2002 *AJCC Cancer Staging Manual*, 6th ed. Springer-Verlag, New York.
436. Preissner CM, Dodge LA, O’Kane DJ, Singh RJ, Grebe SK 2005 Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. *Clin Chem* 51:208–210.
437. Preissner CM, O’Kane DJ, Singh RJ, Morris JC, Grebe SK 2003 Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3069–3074.

Inviare la corrispondenza a:

David S. Cooper, M.D.

Division of Endocrinology

The Johns Hopkins University School of Medicine

1830 East Monument Street Suite 333

Baltimore, MD 21287

E-mail: dscooper@jhmi.edu

Tabella 1. Organizzazione di tabelle, figure e raccomandazioni delle linee guida per la gestione dei pazienti con noduli della tiroide e carcinoma differenziato della tiroide

Pagina	Indice^a	Paragrafi e sottoparagrafi	Voce
5	[A1]	Linee guida del nodulo tiroideo	T1
6	[A2]	Valutazione dei noduli di nuova diagnosi	F1
6	[A3]	Esami di laboratorio	
6	[A4]	TSH sierico	R 1-2
7	[A5]	Tireoglobulina sierica (Tg)	R3
7	[A6]	Calcitonina sierica	R4
8	[A7]	Ruolo dell'agoaspirato con ago sottile (FNA)	
8	[A8]	Ecografia e FNA	R5, T3
9	[A9]	Interpretazione citopatologia dei campioni FNA	
9	[A10]	Citologia non diagnostica	R6
10	[A11]	Citologia suggestiva per carcinoma papillifero della tiroide (CPT)	R7
10	[A12]	Citologia indeterminata	R8-R10
11	[A13]	Citologia benigna	R11
11	[A14]	Gozzo multi nodulare / noduli tiroidei multipli	R12-R13
12	[A15]	Monitoraggio a lungo termine dei noduli tiroidei	R14-R15
13	[A16]	Terapia medica dei noduli benigni della tiroide	R16-R17
14	[A17]	Noduli tiroidei nei bambini	R18
14	[A18]	Noduli tiroidei nelle donne in gravidanza	R19-R20
16	[B1]	Carcinoma differenziato della tiroide (CDT): linee guida della gestione iniziale	
16	[B2]	Obiettivi della terapia iniziale dei CDT	
17	[B3]	Stadiazione preoperatoria dei CDT	
17	[B4]	Diagnostica per immagini del collo	R21-R22
18	[B5]	Tg sierica	R23
18	[B6]	Chirurgia tiroidea	
19	[B7]	Intervento chirurgico per citologia non diagnostica	R24-R25
19	[B8]	Intervento chirurgico per citologia diagnostica per carcinoma	R26
20	[B9]	Dissezione linfonodale	R27-R28, F2
22	[B10]	Completamento della tiroidectomia	R29-R30
22	[B11]	Stadiazione postoperatoria	
23	[B12]	Ruolo della stadiazione postoperatoria	
23	[B13]	Stadiazione AJCC/UICC TNM	R31, T4
24	[B14]	Ruolo dell'ablazione del residuo post-chirurgico	R32, T5
26	[B15]	Preparazione all'ablazione del residuo con radioiodio	R33, F3
27	[B16]	Preparazione con rh-TSH	R34
28	[B17]	Scintigrafia con radioiodio prima dell'ablazione	R35
29	[B18]	Attività radioattiva per l'ablazione con radioiodio	R36-R37
29	[B19]	Dieta povera di iodio per l'ablazione con I131	R38
30	[B20]	Scintigrafia corporea totale post-ablazione con radioiodio	R39
30	[B21]	Terapia successiva al trattamento iniziale dei CDT	
30	[B22]	Ruolo della terapia soppressiva	
30	[B23]	Livello di soppressione del TSH nel follow-up iniziale	R40
31	[B24]	Misure terapeutiche aggiuntive	
31	[B25]	Radioterapia esterna	R41
31	[B26]	Chemioterapia	R42
32	[C1]	CDT: gestione a lungo termine	
32	[C2]	Caratteristiche di un'appropriata gestione a lungo termine.	
32	[C3]	Metodo di monitoraggio appropriato dopo il trattamento chirurgico	F4
33	[C4]	Criteri di assenza di malattia	

33	[C5]	Ruolo del dosaggio della Tg sierica	R43-R45
36	[C6]	Scintigrafia corporea totale con radioiodio, ecografia e altre tecniche di diagnostica per immagini.	
36	[C7]	Scintigrafia corporea totale diagnostica	R46-R47
36	[C8]	Ecografia del collo	R48a-c
37	[C9]	FDG- PET	R48d
38	[C10]	Ruolo della soppressione del TSH con levotiroxina	R49
39	[C11]	Gestione della malattia metastatica	
40	[C12]	Trattamento chirurgico di metastasi loco regionali	R50
41	[C13]	Trattamento chirurgico per l'invasione delle vie aerodigestive.	R51
41	[C14]	Radioiodio per il trattamento locale o a distanza	
41	[C15]	Metodi di somministrazione del radioiodio	R52-R54
43	[C16]	Uso del litio nella terapia con radioiodio	R55
43	[C17]	Metastasi a distanza	
44	[C18]	Metastasi polmonari	R56-R58
45	[C19]	Metastasi polmonari non iodo-captanti	R59
47	[C20]	Metastasi ossee	R60-R64
48	[C21]	Metastasi cerebrali	R65-R67
48	[C22]	Gestione delle complicanze della terapia con radioiodio	R68-R70
49	[C23]	Tumori solidi e leucemie secondari alla terapia con radioiodio	R71
50	[C24]	Altri rischi per il midollo osseo secondari alla terapia con radioiodio	R72
50	[C25]	Effetti del radioiodio sulle gonadi e nelle donne in allattamento	R73-R74
51	[C26]	Gestione dei pazienti con Tg dosabile e scintigrafia con radioiodio negativa	R75-R77, F5
53	[C27]	Pazienti con scintigrafia corporea totale post terapeutica negativa	R78-R79
53	[C28]	Trattamento della malattia metastatica con radioterapia esterna	R80
54	[D1]	Direzioni della ricerca futura	
54	[D2]	Nuove terapie e Trial Clinici	
54	[D3]	Inibitori delle vie del segnale oncogenetiche	
54	[D4]	Modulatori della crescita o dell'apoptosi	
55	[D5]	Inibitori dell'angiogenesi	
55	[D6]	Immunomodulatori	
55	[D7]	Terapia genica	
55	[D8]	Migliore comprensione dei rischi a lungo termine del radioiodio.	
56	[D9]	Significato clinico della persistenza di bassi livelli di Tg	
56	[D10]	Il problema degli anticorpi anti tireoglobulina	
57	[D11]	Piccole metastasi linfonodali laterocervicali	
57	[D12]	Migliore stratificazione del rischio	

^a Se si consultano queste linee guida sul Web, o come File, copiare la chiave di localizzazione nella funzione Trova o Cerca per visualizzare rapidamente il paragrafo desiderato. ^b R, raccomandazione; T, tabella; F, figura.

Tabella 2. Forza delle raccomandazioni del pannello di esperti in base alle evidenze disponibili

Grado	Definizione
A	Fortemente raccomandato. La raccomandazione è basata su buone evidenze che la prestazione o l'intervento possono migliorare importanti esiti clinici. Le evidenze includono risultati coerenti di studi clinici ben disegnati e ben condotti che valutano direttamente gli effetti sugli esiti clinici in popolazioni rappresentative.
B	Raccomandato. La raccomandazione è basata su evidenze sufficienti che la prestazione o l'intervento possono migliorare importanti esiti clinici. Le evidenze sono sufficienti a determinare effetti su esiti clinici, ma la forza dell'evidenza è limitata dal numero, la qualità e la coerenza dei singoli studi; dalla generalizzabilità nella pratica routinaria; dalla natura indiretta delle evidenze sugli esiti clinici.
C	Raccomandato. La raccomandazione è basata sull'opinione di esperti.
D	Non raccomandato. La raccomandazione è basata sull'opinione di esperti.
E	Non raccomandato. La raccomandazione è basata su evidenze sufficienti che la prestazione o l'intervento non migliorano importanti esiti clinici o che i danni superano i benefici.
F	Fortemente sconsigliato. La raccomandazione è basata su buone evidenze che la prestazione o l'intervento non migliorano importanti esiti clinici o che i danni superano i benefici
I	Non sono possibili raccomandazioni né a favore né contro. Il pannello conclude che le evidenze sono insufficienti per raccomandare a favore o contro la realizzazione della prestazione o l'intervento perché non ci sono evidenze che la prestazione o l'intervento migliorino importanti esiti clinici, le evidenze sono di scarsa qualità, o le evidenze sono contrastanti. Di conseguenza, il bilancio dei benefici e dei danni non può essere determinato

Adattato da U.S. Preventive Services Task Force, Agency for Healthcare Research and Quality (17)

Tabella 3. Caratteristiche ecografiche e cliniche dei noduli tiroidei e raccomandazioni per il FNA

Caratteristiche ecografiche e cliniche del nodulo	Dimensioni soglia del nodulo per cui raccomandare il FNA	
Storia ad alto rischio ^a Nodulo CON caratteristiche ecografiche sospette ^b Nodulo SENZA caratteristiche ecografiche di sospetto ^b	>5 mm >5 mm	Raccomandazione A Raccomandazione I
Linfonodi cervicali anormali	Tutte ^c	Raccomandazione A
Presenza di micro calcificazioni nel nodulo	≥1 cm	Raccomandazione B
Nodulo solido E ipoecogeno E iso- o iperecogeno	>1 cm ≥1-1,5 cm	Raccomandazione B Raccomandazione C
Nodulo misto cistico-solido CON qualsiasi caratteristica ecografica di sospetto ^b SENZA caratteristiche ecografiche di sospetto	≥1,5-2 cm ≥2 cm	Raccomandazione B Raccomandazione C
Nodulo spongiforme	≥2 cm ^d	Raccomandazione C
Nodulo interamente cistico	FNA non indicato ^e	Raccomandazione E

^aStoria ad alto rischio: Storia di carcinoma tiroideo in uno o più parenti di primo grado; storia di radioterapia esterna da bambino; esposizione a radiazioni ionizzanti nell'infanzia o nell'adolescenza; precedente emitiroidectomia con riscontro di carcinoma tiroideo, captazione del ¹⁸FDG all'esame PET; mutazione del protooncogene RET associata a MEN2/FMTC, calcitonina >100 pg/ml. MEN, neoplasia endocrina multipla; FMTC, carcinoma midollare della tiroide familiare.

^bCaratteristiche sospette: micro calcificazioni; ipoecogenicità; aumentata vascolarizzazione nodulare; margini infiltranti; nodulo più alto che largo nella finestra trasversale.

^cLa citologia su FNA può essere ottenuta dal linfonodo anormale invece che dal nodulo tiroideo.

^dIl monitoraggio ecografico senza biopsia può essere un'alternativa accettabile (vedere testo) (48).

^eA meno che non indicato come modalità terapeutica (vedere testo).

Tabella 4. Sistema di classificazione TNM per il carcinoma differenziato della tiroide

Definizione		
T1	Diametro tumorale ≤ 2 cm	
T2	Diametro tumorale > 2 cm, fino a 4 cm	
T3	Diametro tumorale > 4 cm, intra-tiroideo o con minima estensione extratiroidea	
T4a	Tumore di qualunque dimensione, che supera la capsula tiroidea, con invasione di tessuti molli peri-tiroidei, laringe, trachea, esofago o nervo laringeo ricorrente	
T4b	Tumore che invade la fascia prevertebrale, o ingloba la carotide interna o i vasi mediastinici	
TX	Diametro maggiore sconosciuto, ma senza estensione extratiroidea	
N0	Assenza di metastasi linfonodali	
N1a	Metastasi linfonodali del livello VI (pre-tracheali, paratracheali e linfonodo prelaringeo/Delfico)	
N1b	Metastasi dei linfonodi cervicali unilaterali, bilaterali, controlaterali o del mediastino superiore	
NX	Linfonodi non accertati chirurgicamente	
M0	Assenza di metastasi a distanza	
M1	Presenza di metastasi a distanza	
MX	Metastasi a distanza non accertate	
Stadi		
	<i>Età pazienti <45 anni</i>	<i>Età pazienti ≥ 45 anni</i>
Stadio I	T qualunque, N qualunque, M0	T1, N0, M0
Stadio II	T qualunque, N qualunque, M1	T2, N0, M0
Stadio III		T3, N0, M0
		T1, N1a, M0
		T2, N1a, M0
		T3, N1a, M0
Stadio IV A		T4a, N0, M0
		T4a, N1a, M0
		T1, N1b, M0
		T2, N1b, M0
		T3, N1b, M0
		T4a, N1b, M0
Stadio IV B		T4b, N qualunque, M0
Stadio IV C		T qualunque, N qualunque, M1

Usata con il permesso della American Joint Committee on Cancer (AJCC), Chicago, Illinois.
La fonte originale di questo materiale è l'AJCC Cancer Staging Manual, Sesta Edizione (435).

Tabella 5. Fattori principali che influenzano l'algoritmo decisionale circa l'utilizzo dell'ablazione del residuo con radioiodio

Fattori	Descrizione	Benefici Attesi			Ablazione con radioiodio normalmente raccomandata	Grado di evidenza
		Ridotto rischio di morte	Ridotto rischio di recidiva	Può facilitare stadiazione iniziale e follow-up		
T1	≤1 cm, intra-tiroideo o multifocale microscopico	No	No	Sì	No	E
	1-2 cm, intra-tiroideo	No	Dati contrastanti ^a	Sì	Uso selettivo ^a	I
T2	>2-4 cm, intra-tiroideo	No	Dati contrastanti ^a	Sì	Uso selettivo ^a	C
T3	>4 cm					
	< 45 anni	No	Dati contrastanti ^a	Sì	Sì	B
	≥45 anni	Sì	Sì	Sì	Sì	B
	Qualsiasi dimensione, qualsiasi età, micro-estensione extratiroidea	No	Dati insufficienti ^a	Sì	Uso selettivo ^a	I
T4	Qualsiasi dimensione con estensione extra-tiroidea macroscopica	Sì	Sì	Sì	Sì	B
Nx, N0	Assenza di metastasi linfonodali documentate	No	No	Sì	No	I
N1	<45 anni	No	Dati contrastanti ^a	Sì	Uso selettivo ^a	C
	>45 anni	Dati contrastanti ^a	Dati contrastanti ^a	Sì	Uso selettivo ^a	C
M1	Presenza di metastasi a distanza	Sì	Sì	Sì	Sì	A

^a A causa della presenza di dati contrastanti o insufficienti, non possiamo dare raccomandazioni né a favore né contro l'ablazione con radioiodio per quest'intero sottogruppo. Tuttavia, pazienti selezionati all'interno di questo sottogruppo con caratteristiche di rischio più elevato possono beneficiare dell'ablazione con iodio radioattivo (vedere fattori modificanti nel testo).

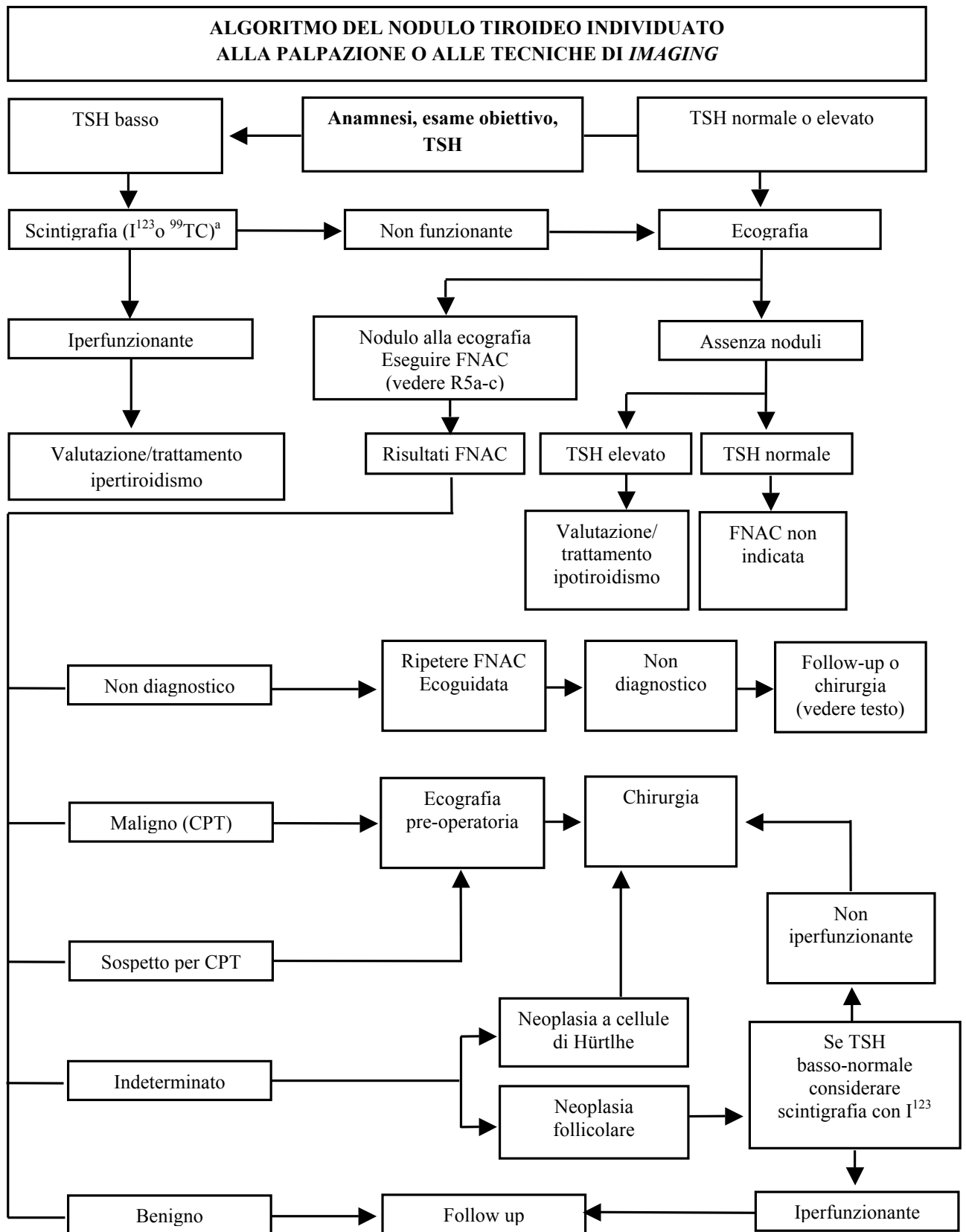


Figura 1. Algoritmo per la valutazione dei pazienti con uno o più noduli.

^a Se la scintigrafia non mostra un'uniforme distribuzione dell'attività tracciante, l'ecografia può essere presa in considerazione per valutare la presenza di una componente cistica.

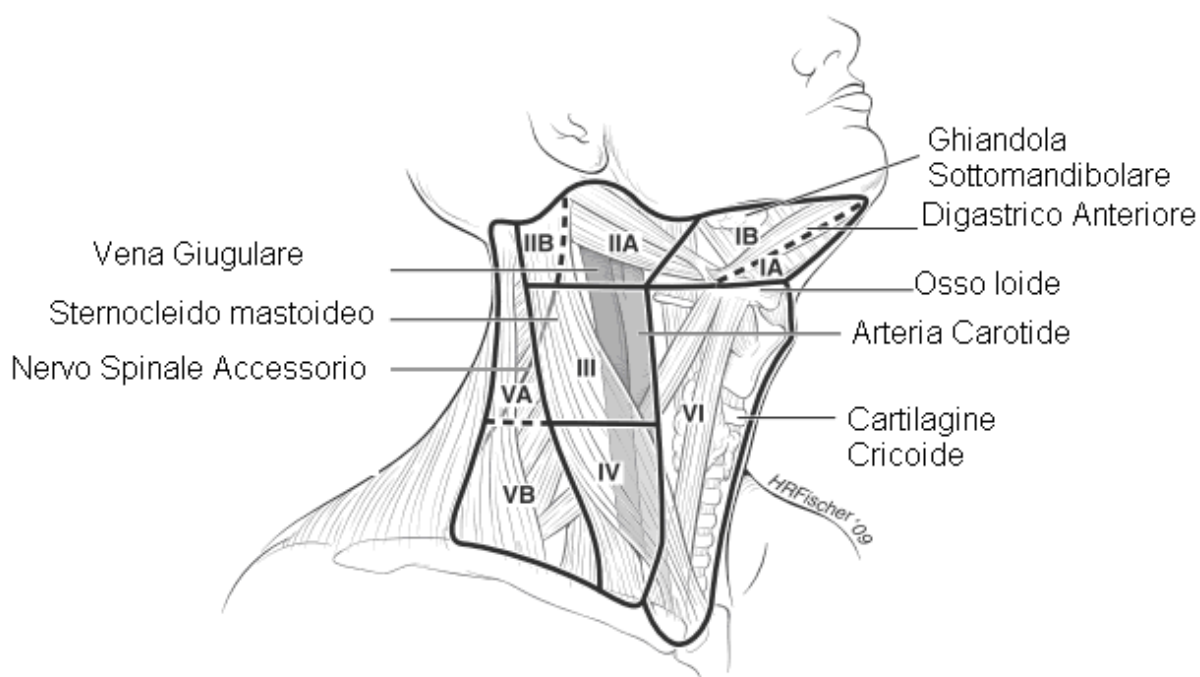


Figura 2. Compartimenti linfonodali separati nei loro livelli e sottolivelli.

Il livello VI contiene la ghiandola tiroidea e i linfonodi adiacenti, delimitati dall'osso ioide superiormente, dall'arteria anonima (brachiocefalica) inferiormente, e dalle carotidi lateralmente. I linfonodi dei livelli II, III e IV sono allineati lungo la vena giugulare su entrambi i lati, limitati antero-medialmente dal livello VI e lateralmente dal margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo. I linfonodi del livello III sono compresi in un spazio il cui limite superiore è a livello dell'osso ioide ed il limite inferiore a livello della cartilagine cricoide; i livelli II e IV sono rispettivamente sopra e sotto il livello III. I linfonodi del livello I includono i linfonodi sottomentonieri e sottomandibolari, situati sopra l'osso ioide, fino al margine laterale del muscolo sternocleidomastoideo. I livelli I, II e V possono a loro volta essere suddivisi così come si può osservare nella figura. L'estensione inferiore del livello VI è delimitata dalla fossa giugulare. Molti autori includono anche i linfonodi pretracheali e paratracheali del mediastino superiore localizzati sopra l'arteria anonima (talvolta riferito come livello VII) nella dissezione del compartimento centrale (166).

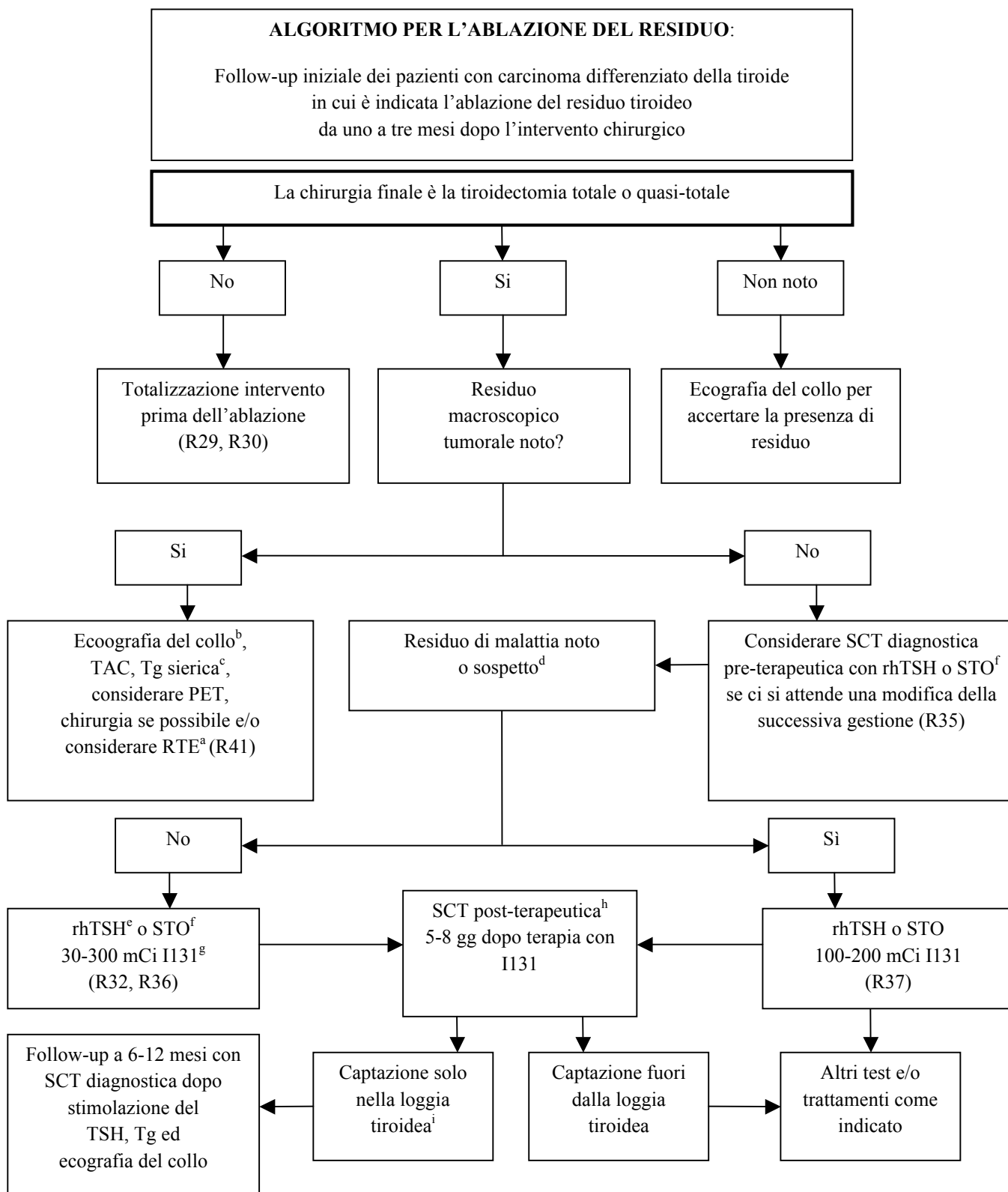


Figura 3. Algoritmo per il follow-up iniziale di pazienti con carcinoma differenziato della tiroide.

^a RTE (radioterapia esterna). L'indicazione usuale per la radioterapia esterna è la presenza di tumore macroscopico non resecabile in un paziente con più di 45 anni; non è usualmente raccomandata nei bambini e negli adulti al di sotto dei 45 anni di età.

^b L'ecografia del collo dei compartimenti cervicali sottoposti a chirurgia è spesso compromessa per diversi mesi dopo l'operazione.

^c Tg, dosaggio della tireoglobulina e degli anticorpi anti-tireoglobulina; la Tg sierica è misurata di solito con metodo immunometrico e può essere falsamente elevata per diversi mesi a causa del trauma chirurgico o di anticorpi eterofili, sebbene un valore molto alto di Tg dopo chirurgia di solito depone per residuo di malattia.

^d Alcuni clinici sospettano la presenza di malattia residua quando sono stati asportati linfonodi maligni o tumori con istologie aggressive (come definito nel testo), o quando i margini di resezione chirurgica sono positivi per infiltrazione tumorale microscopica.

^e rhTSH è il TSH umano ricombinante ed è somministrato come segue: 0,9 mg di rhTSH i.m. in due giorni consecutivi, seguito da terapia con radioiodio al terzo giorno.

^f STO (sospensione terapia ormonale) è la sospensione del trattamento con levotiroxina e/o triiodotironina

^g Vedere testo per eccezioni riguardanti l'ablazione del residuo. Dovrebbe essere utilizzata la dose più bassa di I131 necessaria per ablare il residuo tiroideo normale. La scintigrafia corporea totale diagnostica non è solitamente necessaria in questa fase, ma può essere eseguita se il risultato dell'esame cambierà l'iter terapeutico (eseguire o meno il trattamento con radioiodio e la dose da utilizzare)

^h SCT (scintigrafia corporea totale) post-terapeutica va effettuata 5-6 giorni dopo la somministrazione di I131.

ⁱ La captazione a livello del letto tiroideo può indicare la presenza del normale tessuto residuo tiroideo o di metastasi linfonodali del compartimento centrale.

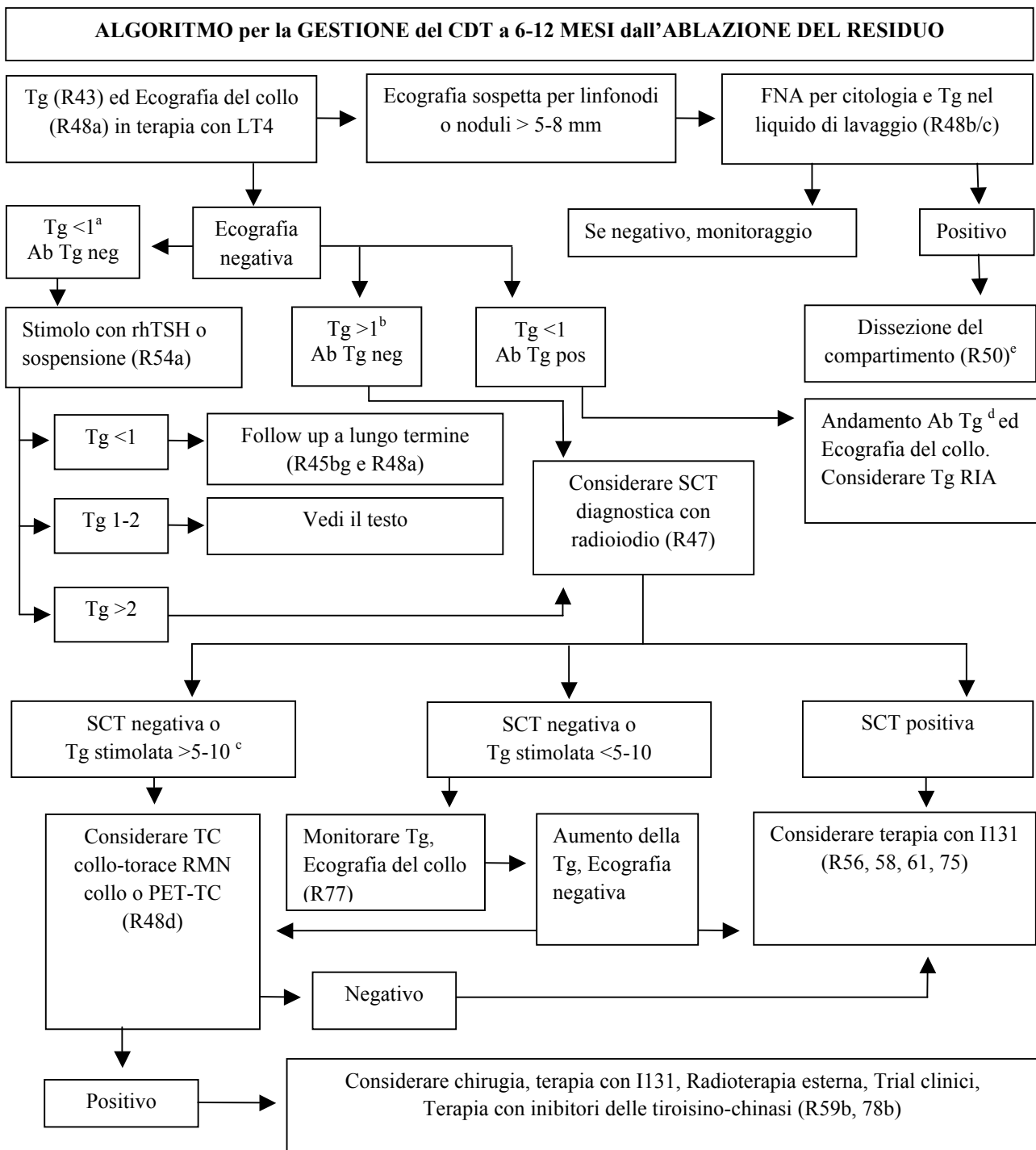


Figura 4. Follow-up a lungo termine dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide.

^a AbTg sono gli anticorpi anti tireoglobulina, solitamente misurati con dosaggi immunometrici.

^b Anticorpi eterofili potrebbero essere causa di livelli falsamente elevati di Tg sierica (436, 437). L'uso di tubi o reagenti che bloccano gli anticorpi eterofili ha ridotto ma non completamente eliminato questo problema. Un livello di Tg che cresce con la stimolazione del TSH e decresce con la soppressione del TSH verosimilmente non dipende da anticorpi eterofili.

^c Vedi il testo per avere ulteriori informazioni a proposito dei livelli di Tg per i quali la terapia dovrebbe essere considerata.

^d Il dosaggio radioimmunometrico (IRMA) della Tg può essere falsamente elevato o soppresso a causa della presenza di anticorpi anti tireoglobulina. I risultati della Tg dopo stimolo del TSH con rhTSH o sospensione degli ormoni tiroidei sono inficiati dagli AbTg del siero anche quando la Tg è misurata con la maggior parte dei dosaggi RIA. Il titolo degli AbTg spesso si riduce fino a diventare indosabile negli anni dopo il trattamento chirurgico (306). Un titolo crescente di AbTg può essere un indicatore precoce di recidiva di malattia (305).

^e Vedi il testo per la scelta tra terapia chirurgica e medica, e gli approcci chirurgici alle metastasi loco regionali. La conferma della malignità tramite FNA è generalmente richiesta. La TC toracica preoperatoria è raccomandata poiché la presenza di metastasi a distanza cambierebbe la gestione del paziente.

ALGORITMO per la GESTIONE del CDT a 12 o più MESI dall'ABLAZIONE DEL RESIDUO

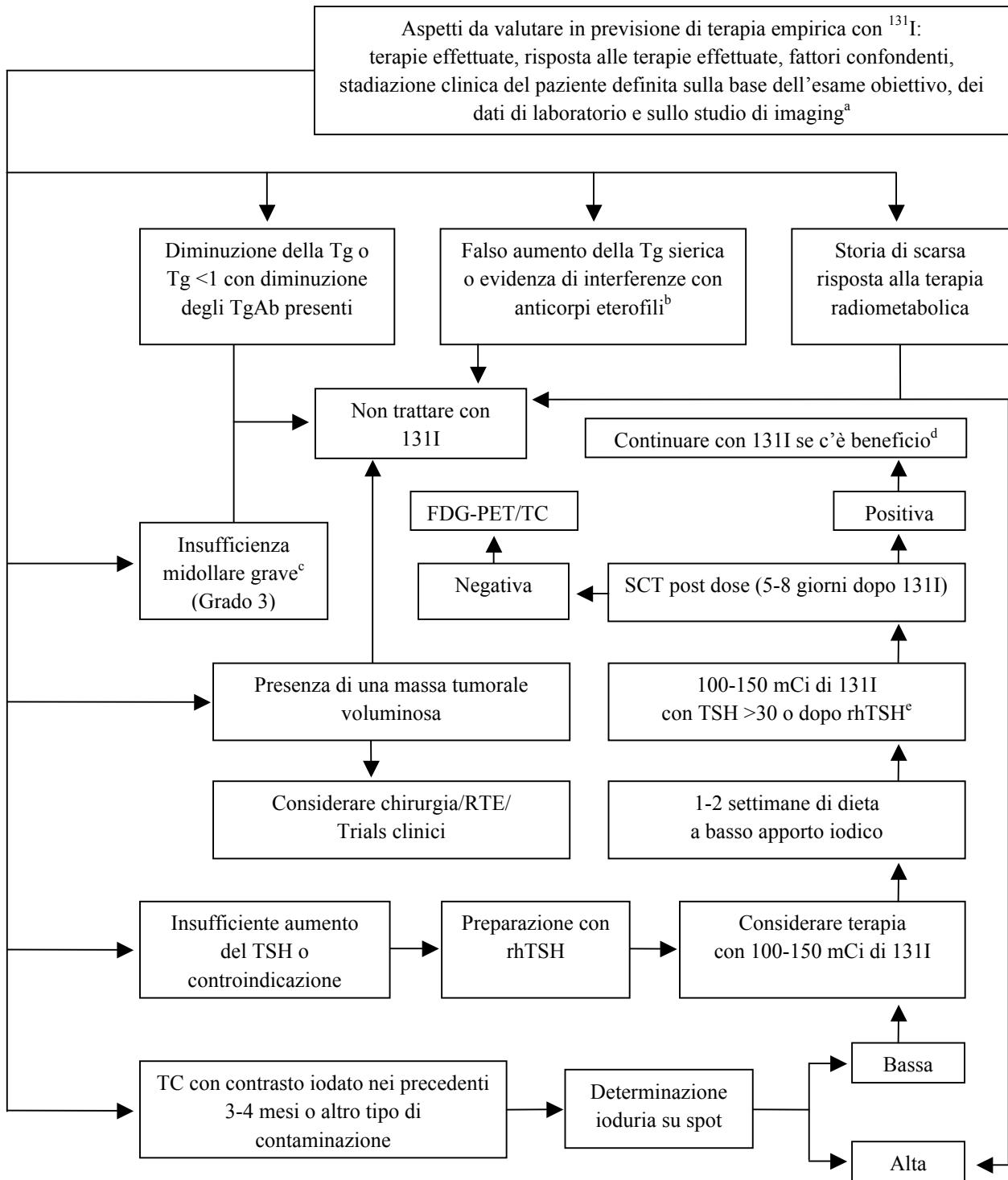


Figura 5. Considerazioni a proposito del trattamento empirico con radioiodio

^a La terapia empirica con radioiodio dovrebbe essere eseguita con una preparazione meticolosa dei pazienti, includendo una dieta povera di iodio e, se vi è la possibilità di una contaminazione da iodio, eseguire il

dosaggio di iodio nelle urine. Se la SCT risulta essere negativa o i successivi studi di follow-up non evidenziano un beneficio terapeutico, le dosi di I131 non dovrebbero essere più somministrate.

^b Livelli crescenti di Tg dopo stimolazione con TSH e decremento dopo soppressione del TSH non sono da attribuire alla presenza di anticorpi eterofili

^c National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, Versione 3.0 (<http://ctep.cancer.gov>).

^d La dosimetria può essere presa in considerazione per permettere la somministrazione dell'attività massima di radioiodio se il tumore mette a rischio la vita del paziente.

^e Una dose di 200 mCi potrebbe eccedere la dose massima tollerata dai pazienti anziani (vedere Raccomandazione 52b).