

## **DIAGNOSI E TERAPIA DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE (CDT)**

**A cura del Gruppo di Lavoro sul Tumore Differenziato della Tiroide:**

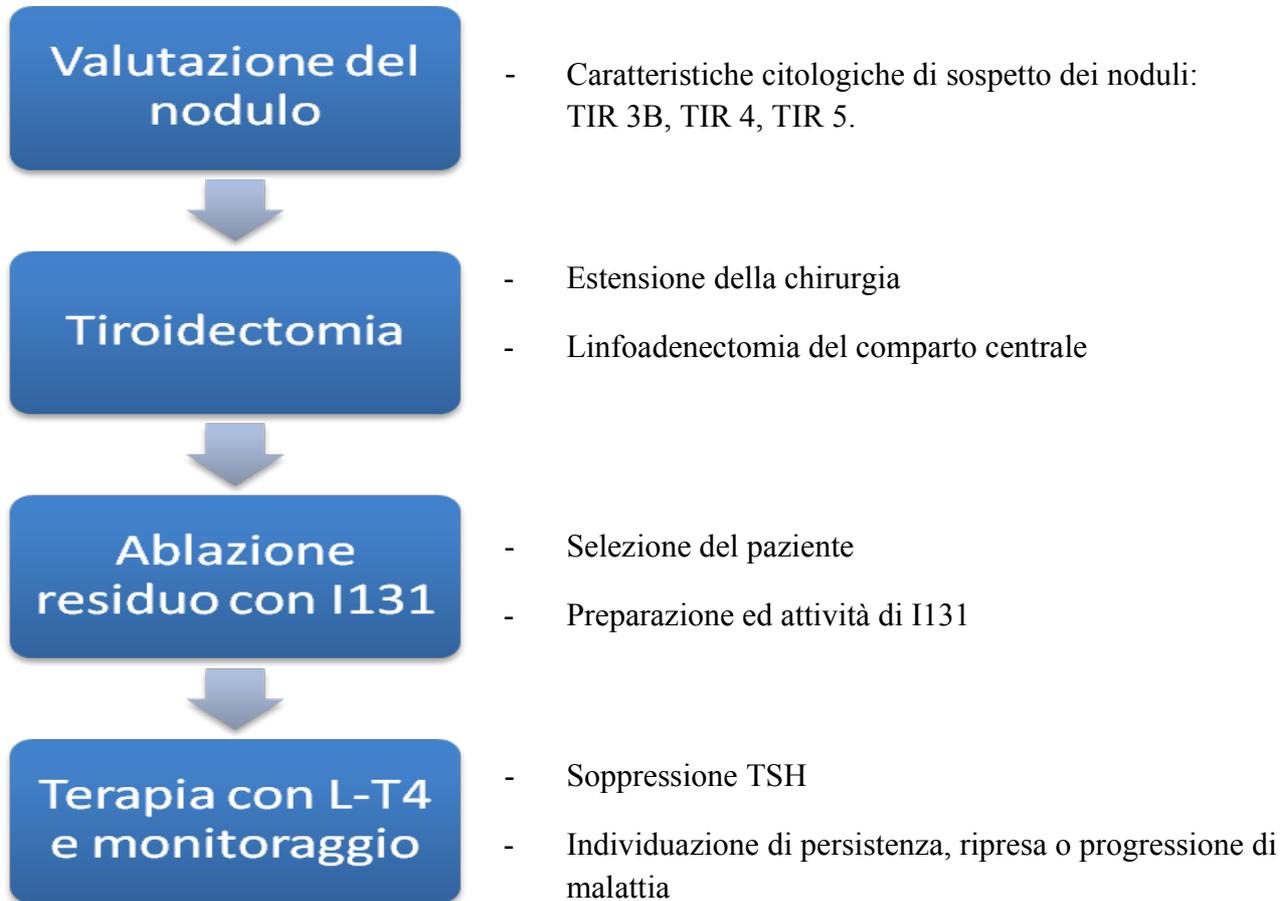
*Paolo Piero Limone, Loredana Pagano, Daniela Sansone, Flora Cesario, Marco Gallo,  
Riccardo Emanuele Pellerito, Barbara Puligheddu, Paolo DeGiuli, Ruth Rossetto, Salvatore  
Oleandri, Francesco Quaglino.*

**Approvato dal Gruppo di Studio sui Tumori della Tiroide e delle Ghiandole Endocrine:**

**Coordinatore:** Fabio Orlandi.

**Partecipanti:**

*Aluffi Valletti Paolo, Ansaldi Egle, Arnone Giovanni Pietro,  
Arvat Emanuela, Borretta Giorgio, Bossotti Maurizio, Brignardello Enrico,  
Caraci Pasquale, Cesario Flora, Ciccarelli Enrica, De Arcangelis Daniele, De Giuli Paolo,  
Gallo Marco, Gallo Teresa, Grottoli Slivia, Gullotti Maurizia, Limone Paolo Piero,  
Lodin Marco, Maioli Paolo, Motta Manuela<sup>†</sup>, Muni Alfredo, Nelva Anna, Oleandri Salvatore,  
Orlandi Fabio, Pagano Loredana, Palestini Nicola, Pellerito Riccardo Emanuele,  
Piovesan Alessandro, Poli Roberta, Pultrone Mirco, Quaglino Francesco, Rampino Monica,  
Riella Poala, Rossi Maura, Sansone Daniela, Saracco Roberto, Scatolini Maria,  
Soardo Pietro, Suppo Monica, Terzolo Massimo, Testori Ornella.*



## 1. PERCORSO DIAGNOSTICO PREOPERATORIO DEL CDT

**Premessa.** La diagnostica dei nodi tiroidei e la relativa classificazione citologica sono già state affrontate nel PDTA delle Malattie della Tiroide del 2010; si rimanda pertanto al suddetto documento per le linee generali di indirizzo circa la gestione clinica della patologia nodulare.

Il presente documento è rivolto alla definizione della diagnostica preoperatoria dei nodi tiroidei che rientrano nelle classi TIR 3B TIR 4 e TIR 5 della attuale classificazione citologica SIAPEC (1), per le quali vi è una chiara indicazione chirurgica.

Le procedure diagnostiche che si raccomanda di attuare in questi casi sono le seguenti:

**IMAGING.** In tutti i pazienti è indispensabile l'esecuzione di un'*ecografia cervicale*, nel corso della quale devono essere valutate:

- l'estensione della neoplasia, per definire l'eventuale estensione retrosternale e l'infiltrazione dei tessuti circostanti

- le stazioni linfonodali laterocervicali e del comparto centrale, ai fini di evidenziare dei caratteri sospetti per metastasi nelle suddette sedi, tenendo comunque presente che l'ecografia evidenzia circa il 70% di metastasi cervicali, mentre ha minore sensibilità nella valutazione del comparto centrale.

In caso di quadri ecografici suggestivi per metastasi linfonodali, è consigliabile eseguire FNAB a carico dei linfonodi aggredibili, per l'esecuzione di esame citologico e determinazione delle concentrazioni di tireoglobulina (hTg) sul liquido di lavaggio.

La ricerca di metastasi a distanza non è prevista nel work-up preoperatorio dei nodi tiroidei con caratteri suggestivi per carcinoma differenziato.

In linea generale, nella valutazione preoperatoria non sono richieste ulteriori indagini di imaging "assiale", se si eccettuano le seguenti situazioni (2):

- Disfonia
- Disfagia, odinofagia ingravescenti
- Fissità della massa alle strutture circostanti
- Disturbi respiratori, emottisi
- Tumore di grosse dimensioni o con estensione retrosternale non adeguatamente visualizzata all'ecografia
- Rapido ingrossamento della massa
- Sospetto US di invasione extratiroidea
- Linfadenopatia posteriore o inferiore non adeguatamente definita dall'ecografia (o comunque presenza di evidente interessamento linfonodale, per il quale l'équipe chirurgica ritenga di dover ottenere una più completa definizione anatomica)
- Inadeguata expertise ecografica

In questi casi l'indagine di elezione è la RMN, in considerazione delle problematiche legate al mezzo di contrasto iodato che dovrebbe essere utilizzato per l'esecuzione di una TC idonea a fornire adeguate informazioni diagnostiche (la TC senza mdc non è pertanto indicata). La TC può essere presa in considerazione in situazioni in casi molto selezionati (controindicazioni o gravi difficoltà ad eseguire la RMN).

In caso di neoplasie di grosse dimensioni con sospetta estensione extratiroidea è utile eseguire anche **RMN** per valutarne l'entità, ai fini di un adeguato approccio chirurgico. In base all'esperienza ed al giudizio del team che ha in carico il paziente, anche in caso di evidente

interessamento linfonodale può essere utile eseguire la RMN per una più completa definizione del quadro anatomico.

**INDAGINI DI LABORATORIO.** In tutti i pazienti è indicato eseguire preoperatoriamente, oltre alle indagini di funzionalità tiroidea, la determinazione della tireoglobulina e degli anticorpi antitireoglobulina.

E' inoltre raccomandata l'esecuzione del dosaggio della calcitonina, laddove non sia stata eseguita nella valutazione iniziale, e della calcemia.

**VISITA OTORINOLARINGOIATRICA.** Tutti i pazienti candidati a chirurgia tiroidea dovrebbero essere sottoposti a visita ORL con fibroscopia per valutazione della motilità delle CV.

**ALTRE INDAGINI.** L'esecuzione di indagini di biologia molecolare sui campioni citologici non è indicata di routine, in quanto non influenza l'indicazione chirurgica. Tuttavia, nei centri che dispongono di tali metodiche, ne è possibile l'esecuzione a scopo di studio.

## **2. TRATTAMENTO del CDT.**

### **2.A) CHIRURGIA**

L'approccio chirurgico del CDT si è modificato nel tempo. Il presente documento è stato stilato prima della pubblicazione delle ultime linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) (3); si prevede pertanto una ulteriore revisione nel 2016 alla luce delle implicazioni cliniche introdotte dalle sopracitate linee-guida.

Quando si considera la chirurgia per un nodulo singolo, citologicamente indeterminato (TIR3B), l'approccio iniziale raccomandato è la lobectomia. Questo tipo di approccio potrebbe essere modificato in base alle caratteristiche cliniche e anamnestiche.

A causa dell'aumentato rischio di malignità, il clinico può tuttavia scegliere di proporre la tiroidectomia totale in presenza di nodulo indeterminato > 4 cm o in presenza di fattori di rischio.

Per i pazienti con diagnosi di TIR 4 o 5 , con noduli > 4 cm o con estensione extratiroidea o metastatica, il trattamento chirurgico deve comprendere la tiroidectomia totale o near total, a meno che non vi siano controindicazioni a tali procedure.

Per i pazienti con tumore tiroideo di dimensioni tra 1 e 4 cm, senza estensione extratiroidea né metastasi, la terapia indicata è la lobectomia oppure la tiroidectomia totale o near total. La lobectomia potrebbe essere sufficiente come trattamento iniziale per i pazienti con CDT a basso e medio rischio; è tuttavia possibile scegliere l'intervento di tiroidectomia totale per consentire un successivo trattamento radiometabolico.

Se si sceglie la terapia chirurgica per i pazienti con tumore < 1 cm senza estensione extratiroidea e clinicamente N0, l'intervento di elezione è la lobectomia, a meno che vi siano chiare indicazioni a rimuovere il lobo controlaterale. La lobectomia da sola è sufficiente per trattare i carcinomi piccoli, unifocali e intratiroidei, in assenza di precedente irradiazione nella regione del collo, e/o forte familiarità per neoplasia tiroidea.

### **2A.a) LINFOADENECTOMIA TERAPEUTICA**

La dissezione terapeutica del compartimento centrale omolaterale o bilaterale e/o laterocervicale è indicata in caso di evidenza clinica di un interessamento linfonodale (cN1 = dimostrazione clinica di linfonodo patologico □ citologico o HTG su eluato).

### **2A.b) LINFOADENECTOMIA PROFILATTICA**

Controverso è il valore a fini prognostici della linfoadenectomia profilattica del comparto centrale.

In generale può essere evitata in caso di PTC e FTC cT1 e cT2 non invasivi in assenza di apparente coinvolgimento linfonodale. Vi sono comunque vari gruppi chirurgici che praticano di routine una linfoadenectomia profilattica del comparto (più spesso emicomparto) centrale. La scelta è quindi lasciata all'esperienza specifica del chirurgo, e può inoltre essere presa in considerazione in presenza di forti elementi di sospetto.

La dissezione profilattica del compartimento centrale in assenza di evidenza clinica o strumentale di coinvolgimento linfonodale è da valutare in corso di visita pre-chirurgica nel caso di tumori avanzati cT3 e cT4, mentre è consigliabile in caso di evidenza di invasione extratiroidea o di presenza di linfonodi sospetti in sede LC.

Non è prevista la linfoadenectomia laterocervicale a scopo profilattico.

(c = ecografia o altro)

## **2B) STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO INIZIALE**

La stratificazione del rischio iniziale richiede una dettagliata descrizione istologica del tumore primario e dei foci metastatici sottoposti ad exeresi al momento dell'intervento primario, nonché delle caratteristiche pre-operatorie ed intra-operatorie del tumore stesso; le prime includono la macroscopica estensione extratiroidea (stridor/raucedine, fissaggio alle strutture sottostanti), le estese metastasi locoregionali (N1 clinico) e le metastasi a distanza (sintomatiche o scoperte incidentalmente all'imaging pre-operatorio); allo stesso modo sono fondamentali l'estensione extratiroidea riscontrata intra-operatoriamente (definita dal coinvolgimento dei tessuti molli sottocutanei circostanti, di laringe, trachea, esofago e nervi laringei ricorrenti), e la completezza della resezione chirurgica, che costituiscono i maggiori fattori di rischio e spesso non sono segnalati nel report scritto dal patologo. Un'accurata stratificazione del rischio iniziale richiede quindi

eccellenti e dettagliati reports istopatologici, ma anche una comunicazione efficace tra tutti i membri del team di cura (4).

In questa fase di stadiazione iniziale, a meno di evidenze note di metastasi a distanza, non viene effettuato alcun esame aggiuntivo per individuare la M, che verrà poi valutata dopo il trattamento iniziale.

Molti studi (5-9) hanno validato tra tutti il sistema ATA, che nella pratica clinica si utilizza per la stima iniziale del rischio di ripresa/persistenza di malattia e della remissione clinica dopo l'iniziale trattamento.

| Rischio    | pTN                                               |                                                           |
|------------|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| Basso      | pT1a uni o multi No/Nx<br>pT1b No/Nx<br>pT2 No/Nx | <4cm Intra-tiroideo<br>Ro<br>Mo                           |
| Intermedio | pT3 >4 cm No Nx<br>pT3 No Nx<br>pT1-3 N1a or N1b  | Se estensione extra-tiroidea:<br>microscopica<br>Ro<br>Mo |
| Alto       | pT4<br>M1<br>R1, R2                               |                                                           |

Tabella 1. Classificazione iniziale del rischio di ripresa/persistenza di malattia secondo ATA .

## 2.C) TERAPIA RADIOMETABOLICA

Scopo della terapia radiometabolica è l'**ablazione** del residuo tiroideo post-chirurgico (distruzione del normale tessuto tiroideo residuo, che può impedire di visualizzare i siti tumorali metabolicamente meno attivi e può ridurre l'utilità della Tg come marker tumorale nel monitoraggio del cancro tiroideo) o la distruzione di foci neoplastici, noti (**trattamento**) od occulti (**adiuvante**).

Per la preparazione e l'attività di I-131 da somministrare si rimanda al documento redatto dai colleghi medici nucleari.

## 2.C.a) INDICAZIONI ALLA TERAPIA RADIOMETABOLICA

Sulla base del sistema di stadiazione ATA, che, come già detto, nella pratica clinica si utilizza per la stima iniziale del rischio di ripresa/persistenza di malattia e della remissione clinica dopo l'iniziale trattamento, le indicazioni al trattamento radiometabolico si possono così riassumere (3,10):

### - Pazienti ad alto rischio (comprovato beneficio al trattamento) (1.11- 5.55 GBq).

| TNM                 | Beneficio sulla sopravvivenza malattia-specifica | Beneficio sulla sopravvivenza libera da malattia | Indicazioni alla terapia radiometabolica |
|---------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|
| pT4, ogni N, ogni M | Sì                                               | Sì                                               | Sì                                       |
| Ogni pT, ogni N, M1 | Sì                                               | Sì                                               | Sì                                       |

- **Pazienti a rischio intermedio.** In questa tipologia di pazienti, la terapia radiometabolica (1.11-3.7 GBq) è sempre indicata in presenza di coinvolgimento linfonodale, mentre dati conflittuali esistono sui benefici in caso di N0 o N1 di dimensioni < 0.2 cm. In questi ultimi casi la decisione di effettuare la terapia dipende dalla presenza di aggiuntive variabili prognostiche (per es. variante istologica, invasione capsulare, multifocalità, genotipo, pregressa irradiazione del collo, spiccata familiarità).

| TNM               | Beneficio sulla sopravvivenza malattia-specifica | Beneficio sulla sopravvivenza libera da malattia | Indicazioni alla terapia radiometabolica                     |
|-------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| pT1 pT3 N1a Mo/Mx | No, eccetto nel paziente anziano                 | Dati in conflitto                                | Considerare Terapia (non nei pazienti N1 con micrometastasi) |
| pT1 T3 N1b Mo/Mx  | No, eccetto nel paziente anziano                 | Dati in conflitto                                | Considerare Terapia                                          |

- **Pazienti a basso rischio,** non vi è indicazione alla terapia tranne che in presenza di caratteristiche patologiche aggressive o di pregressa irradiazione del collo; in tali casi si consiglia utilizzare attività basse di I-131 (1.11 – 1.85 GBq) per ottenere il massimo beneficio con il minimo danno da radiazioni.

| TNM                        | Beneficio sulla sopravvivenza malattia-specifica | Beneficio sulla sopravvivenza libera da malattia | Indicazioni alla terapia radiometabolica                             |
|----------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| pT1a<br>No/Nx<br>Mo/Mx     | No                                               | No                                               | No                                                                   |
| pT1b/pT2<br>No/Nx<br>Mo/Mx | No                                               | Dati osservazionali conflittuali                 | No, tranne che in presenza di caratteristiche patologiche aggressive |

## 2.D) TERAPIA MEDICA

Subito dopo l'intervento è avviata terapia con Levotiroxina. La dose può essere adattata (11) secondo il recente sistema di stratificazione di rischio di tipo dinamico durante il follow-up a breve e a lungo termine. (vedi documento sul Follow up del CDT).

| Risk of LT4 therapy | Excellent                           | Indeterminate                             | Biochemical Incomplete                                  | Structural Incomplete |
|---------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------|
| Minimal             |                                     |                                           |                                                         |                       |
| Moderate            | No suppression. TSH target 2.0 mU/L | Mild suppression. TSH target 0.5-0.5 mU/L | Moderate or complete suppression. TSH target < 0.1 mU/L |                       |
| High                |                                     |                                           |                                                         |                       |

## 2.E) TRATTAMENTO IN PRESENZA DI PERSISTENZA /RECIDIVA /PROGRESSIONE DI MALATTIA

In corso di regolare follow up, quando si individua la persistenza o la ripresa di malattia, le possibili opzioni terapeutiche sono :

**(RE)INTERVENTO CHIRURGICO.** La resezione del residuo e/o l'asportazione di metastasi linfonodali rappresenta la terapia di scelta in pazienti operabili (laddove non trattabili con terapia radiometabolica o dopo insuccesso della stessa). Se il paziente, in base alle condizioni generali, risulta candidabile ad exeresi chirurgica (indipendentemente dalla stadiazione della malattia; quindi anche in stadio IV-C) si procede al reintervento, che si basa sull'asportazione macroscopicamente completa della massa neoplastica e delle eventuali metastasi linfoghiandolari del collo e del mediastino superiore. In caso di infiltrazione di strutture vitali

(trachea, laringe, faringe e/o esofago, carotide) è previsto un eventuale intervento chirurgico solo qualora sia possibile effettuare una resezione radicale o un debulking massimale, teso a lasciare la minore quantità possibile di tessuto neoplastico (< 10%) sulle strutture non resecabili (es: carotide interna). 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. I pazienti con riscontro occasionale all'esame istologico di carcinoma tiroideo dopo un'iniziale chirurgia parziale, sono sottoposti al completamento della tiroidectomia, qualora il primo intervento sia stato meno esteso di una tiroidectomia subtotala, nel caso di pazienti considerati ad alto rischio di ripresa di malattia, ovvero: 1. tumori di dimensioni superiori ad 1 cm, e/o multifocali e/o con estensione extratiroidea e/o invasione vascolare; 2. evidenza di metastasi locali o a distanza; 3. storia di esposizione a radiazioni ionizzanti; 4. istotipo sfavorevole (per esempio varianti tall cell, sclerosante).

**WAIT & SEE.** In presenza di Tg dosabile, ma in assenza di esami di imaging positivi (ecografia del collo, TxWBS o <sup>18</sup>FDG-PET, il paziente sarà sottoposto a periodici controlli clinici e laboratoristici. In questi casi la terapia soppressiva con LT4 verrà continuata, compatibilmente con le comorbilità.

**METASTASI IODO CAPTANTI.** La terapia con I-131 è indicata in presenza di:

- Metastasi linfonodali locoregionali o recidive di malattia nel letto tiroideo iodocaptanti (a completamento dell'intervento chirurgico o direttamente nei casi non operabili).
- Metastasi a distanza iodocaptanti (a completamento dell'intervento chirurgico o direttamente nei casi non operabili).

**TERAPIA CON I-131** In presenza di persistenza o comparsa di lesioni captanti lo Iodio, indice di risposta alla terapia radio metabolica, il paziente può ripetere il trattamento radiometabolico fino ad una soglia di attenzione, stimabile attorno ai 22.2 – 29.6 GBq (tenendo comunque conto che il rischio radiante dipende anche dall'intervallo tra le somministrazioni, dalla riserva midollare del soggetto e dalla dose effettivamente erogata). Attività ulteriori possono essere somministrate valutando rischi/benefici caso per caso. Possono essere utilizzate attività scelte su base empirica (range 3.7-7.4 GBq) oppure su base dosimetrica individualizzata. La fattibilità e la sicurezza del metodo di massimizzazione dell'attività somministrata (Benua-Leeper) e la maggior efficacia di trattamenti ad alta attività effettuati su base dosimetrica (Maxon-Dorn) sono documentate da un numero troppo scarso di studi per poterne sostenere la superiorità a

livello scientifico rispetto al metodo empirico. L'impiego del metodo di massimizzazione dell'attività somministrata è auspicabile ogni qualvolta si preveda la somministrazione di attività cumulative di I-131 > 7.4 GBq mentre l'utilizzo di metodi di calcolo dosimetrico previsionale è da considerare, attualmente, di tipo sperimentale.

In presenza di CDT localmente avanzato o metastatico con: 1) **progressione di malattia non più captante lo Iodio (sdifferenziazione del tumore)** ; 2) *persistenza di captazione dello Iodio, ma evidenza di significativa progressione di malattia*; 3) *progressione di malattia malgrado il raggiungimento della dose cumulativa massima di I-131*, è invece possibile ricorrere ad una targeted therapy.

**TARGETED THERAPY.** La terapia del carcinoma differenziato metastatico si avvale della terapia a bersaglio molecolare (targeted therapy). Attualmente sono disponibili inibitori della via di trasduzione del segnale di MAP chinasi. A tali terapie il paziente può accedere solo se risponde a specifici criteri di effettiva progressione di malattia (ad es. criteri RECIST). Previa valutazione multidisciplinare, la terapia sistemica di prima linea del carcinoma differenziato metastatico comprende il Sorafenib o, in alternativa, eventuali protocolli clinici sperimentali, se disponibili. Se vi è progressione di malattia in corso di trattamento con Sorafenib, la terapia sistemica di seconda linea prevede l'utilizzo di altri inibitori di tirosin-chinasi o, in alternativa, si avvale di eventuali protocolli clinici sperimentali, se disponibili. Si tratta, in questi casi, di trattamenti off-label che richiedono pertanto un consenso in ambito GIC, in considerazione anche degli effetti collaterali e dei dati finora a disposizione in letteratura di sopravvivenza libera da progressione (12,13).

**TERAPIA PALLIATIVA.** Per le metastasi ossee, è indicato l'utilizzo di Zoledronato e.v. o Denosumab s.c., in associazione a terapia orale con Calcio e Vitamina D, previa profilassi dell'osteonecrosi mandibolare attraverso RX panoramica dentaria e visita di Chirurgia Maxillo-Facciale.

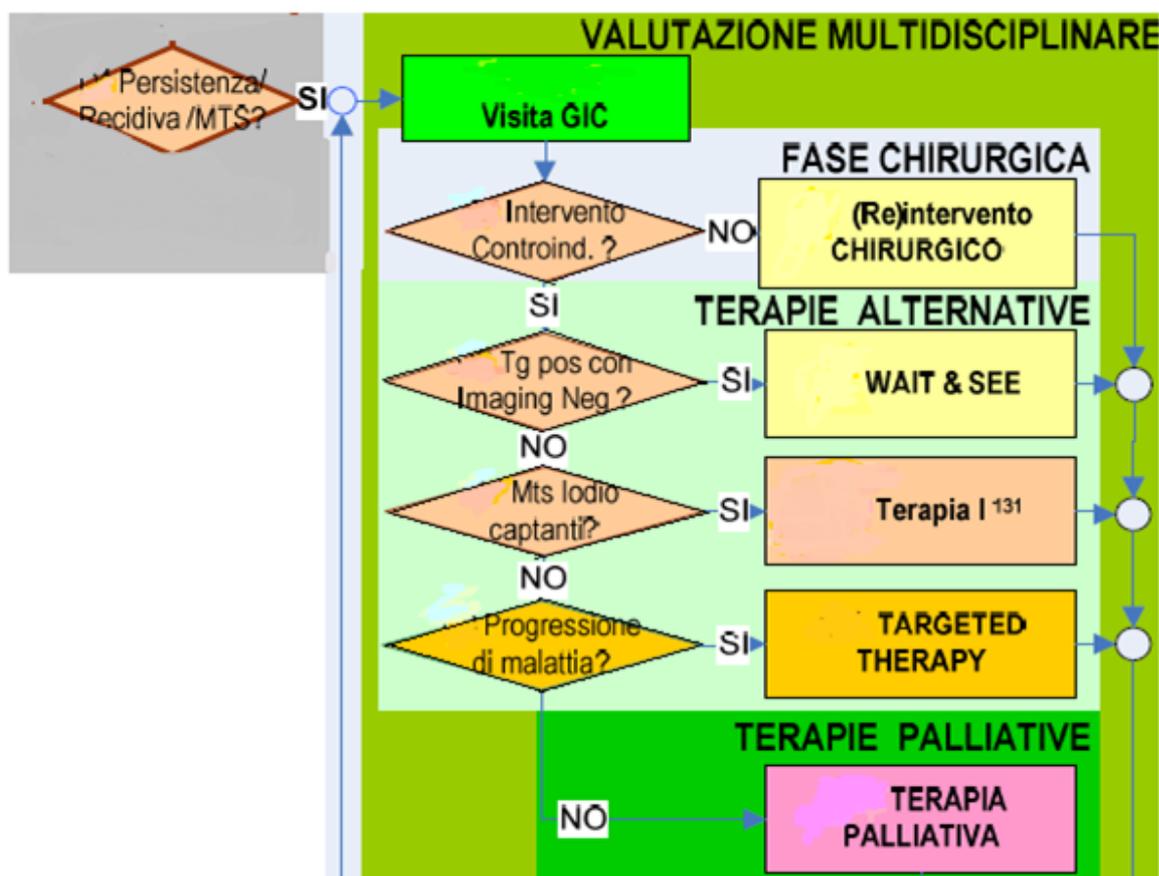
**RADIOTERAPIA di SALVATAGGIO/RTP PALLIATIVA** Il trattamento di radioterapia a fasci esterni dovrebbe essere riservato a pazienti con malattia residua macroscopica o recidiva nei quali una ulteriore chirurgia o un trattamento con I-131 abbiano poca probabilità di essere efficaci. L'età del paziente, il grado di differenziazione della malattia e l'entità della iodocaptazione dovrebbero essere i criteri guida nella scelta della radioterapia esterna. L'indicazione al trattamento con radioterapia a fasci esterni nei pazienti con malattia a distanza deve tenere conto dello stato clinico del paziente, della diffusione di malattia e delle sue specifiche localizzazioni, con particolare

riguardo alla sintomatologia o ai rischi ad esse associati e della disponibilità o meno di altri trattamenti efficaci.

## 2.F) SPAZIO TERAPEUTICO ATTIVO

Sono considerati privi di spazio terapeutico attivo i pazienti affetti da neoplasia tiroidea in stadio avanzato e/o metastatico non suscettibili di trattamenti antitumorali attivi per le seguenti condizioni:

- scadute condizioni cliniche generali (ECOG performance status  $\geq 3$ )
- presenza di gravi comorbidità che controindicano ulteriori trattamenti
- condizione di cachessia neoplastica
- stadio terminale (aspettativa di vita  $\leq 3$  mesi)
- assenza di ulteriori strategie terapeutiche oncologiche specifiche Tali pazienti saranno presi in carico o da ambulatori di cure Palliative o da strutture extra ospedaliere, quali Cure Palliative Domiciliari e/o Hospice.



## BIBLIOGRAFIA ESSENZIALE

- 1) Nardi F, Basolo F, Crescenzi A, Fadda G, Frasoldati A, Orlandi F, Palombini L, Papini E, Zini M, Pontecorvi A, Vitti P. Italian consensus for the classification and reporting of thyroid cytology. *J Endocrinol Invest.* 2014 37 (6): 593-9.
- 2) Yeh MW, Bauer AJ, Bernet VA, Ferris RL, Loevner LA, Mandel SJ, Orloff LA, Randolph GW, Steward DL; American Thyroid Association Surgical Affairs Committee Writing Task Force. American Thyroid Association statement on preoperative imaging for thyroid cancer surgery. *Thyroid.* 2015 Jan;25(1):3-14.
- 3) Haugen BR Md, Alexander EK, Bible KC, Doherty G, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph G, Sawka A, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward D, Tuttle RM Md, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2015 Oct 14.
- 4) Carty SE, Doherty GM, Inabnet WB 3rd, Pasiaka JL, Randolph GW, Shaha AR, Terris DJ, Tufano RP, Tuttle RM; Surgical Affairs Committee Of The American Thyroid Association. American Thyroid Association statement on the essential elements of interdisciplinary communication of perioperative information for patients undergoing thyroid cancer surgery. *Thyroid.* 2012 Apr;22(4):395-9.
- 5) Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al. Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the new American Thyroid Association Staging System. *Thyroid* 2010;20: 1341–9.
- 6) Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. *Clin Endocrinol* 2012;77:132–8.
- 7) Vaisman F, Tala H, Grewal R, et al. In differentiated thyroid cancer, an incomplete structural response to therapy is associated with significantly worse clinical outcomes than only an incomplete thyroglobulin response. *Thyroid* 2011;21: 1317–22.
- 8) Pitoia F, Bueno F, Urciuoli C, et al. Outcome of patients with differentiated thyroid cancer risk stratified according to the American thyroid association and Latin- American thyroid society risk of recurrence classification systems. *Thyroid* 2013;23(11):1401–7.

- 9) Castagna MG, Maino F, Cipri C, et al. Delayed risk stratification, to include the response to initial therapy (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 2011;165:441–6.
- 10) Lepoutre - Lussey C 1, Deandreis D, Leboulleux S, M Schlumberger. Postoperative radioactive iodine administration for differentiated thyroid cancer patients. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014 Oct;21(5):363-71
- 11) Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risks of adverse effects in differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2010 Feb;20(2):135-46. Review
- 12) Marcia S Brose, Christopher M Nutting, Barbara Jarzab, Rossella Elisei, Salvatore Siena, Lars Bastholt, Christelle de la Fouchardiere, Furio Pacini, Ralf Paschke, Young KeeShong, Steven I Sherman, Johannes WA Smit, John Chung, Christian Kappeler, Carol Pena, István Molnár, Martin J Schlumberger, and on behalf of the DECISION Investigators\* Sorafenib in locally advanced or metastatic, radioactive iodine-refractory, differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 2014 July 26; 384(9940): 319–328.
- 13) Carneiro RM, Carneiro BA, Agulnik M, Kopp PA, Giles FJ. Targeted therapies in advanced differentiated thyroid cancer *Cancer Treat Rev.* 2015 Jun 17. Review.
- 14) Tuttle RM, Lobeuf R. Follow-up approaches in thyroid cancer thyroid cancer: a risk adapted approach. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37:419–35.
- 15) Momesso DP & Tuttle RM. Update on Differentiated Thyroid Cancer Staging. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2014; 43: 401–421
- 16) Kloos RT. Thyroid cancer recurrence in patients clinically free of disease with undetectable or very low serum thyroglobulin values. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5241–8.