

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE

A cura del Gruppo di Lavoro sul Tumore Midollare della Tiroide:

*Piovesan Alessandro (Coordinatore), Deandrea Maurilio, Muni Alfredo,
Palestini Nicola, Rossetto Ruth, Arecco Federico, Caraci Pasquale,
Succo Giovanni, Sansone Daniela, Pellegrino Micaela, Aimaretti Gianluca,
Garetto Ferdinando, Bossotti Maurizio, Motta Manuela[†], Ruo Redda M. Grazia,
Pasini Barbara, Veltri Andrea*

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[†], 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.*

Premessa

Il carcinoma midollare della tiroide (MTC) origina dalle cellule parafollicolari della tiroide (cellule C) e rappresenta circa l'1-2% dei tumori della tiroide. Si ritiene che l'incidenza dell'MTC nella **Regione Piemonte** sia di circa **20 nuovi casi per anno** con una **prevalenza stimata di circa 310 casi**.

L'MTC può essere ereditario (circa 10% dei casi) in presenza di mutazioni germinali autosomiche dominanti del gene RET responsabili della *Neoplasie endocrine multiple tipo 2 e del carcinoma midollare familiare* (MEN2A-FMTC, MEN2B). Una mutazione germinale del proto-oncogene RET è presente nella quasi totalità dei pazienti affetti da MEN2, mentre gli MTC sporadici hanno mutazioni germinali di RET nell'1-7%, mutazioni somatiche di RET o di altri proto-oncogeni (HRAS, KRAS, NRAS, vedi tabella allegata) circa nel 50% dei casi.

La diagnosi di MTC avviene abitualmente tra la 4° e la 6° decade per le forme sporadiche mentre è più precoce nelle forme geneticamente determinate. Alla diagnosi il coinvolgimento linfonodale può essere presente nel 14% dei casi in stadio T1 e fino al 93% nei pazienti in stadio T4, mentre le metastasi a distanza sono presenti in circa il 10% dei casi. I principali fattori prognostici sono l'età di insorgenza e lo stadio: la sopravvivenza a 10 anni è migliore per pazienti in stadio I (100%), intermedia in stadio II (93%) e III (71%) e peggiore per i pazienti in stadio IV (21%).

Le diverse mutazioni di RET possono conferire maggiore o minore aggressività all'MTC oltre che definire il rischio per lo sviluppo delle altre manifestazioni cliniche della MEN2. In base alla mutazione è possibile stratificare il rischio di recidiva o metastasi a distanza in categorie, che sono state recentemente riviste dall'ATA: **rischio molto elevato** (MEN2B con mutazione RET p.Met918Thr), **rischio elevato** (MEN2A con mutazione missenso RET al codone 634) e **rischio moderato** (mutazioni missenso di RET in codoni diversi dalla metionina 918 e cisteina 634)-vedi tabella allegata. Le forme geneticamente determinate sono suddivise in:

- **MEN2A** (95% dei casi, incluso l'FMTC): con rischio di sviluppare MTC, feocromocitoma e iperparatiroidismo dipendente dal tipo di mutazione; i pazienti MEN2A possono presentare raramente *lichen cutaneo amiloidosico*; i pazienti MEN2A-FMTC possono essere affetti da *malattia di Hirschsprung* (aganglioni congenita di retto o retto-sigma che risulta stenotico con conseguente dilatazione del colon a monte) se presenti mutazioni ai codoni 609, 618, 620).
- **MEN2B** (5% dei casi): nei pazienti con mutazione dell'esone 16 p.Met918Thr (95% dei casi, 75% mutazioni *de novo*), l'MTC insorge in età infantile ed è clinicamente più aggressivo; il feocromocitoma è presente circa nel 50% dei casi spesso con altre manifestazioni fenotipiche caratteristiche (habitus marfanoide, petto scavato, scoliosi, piede cavo, labbra turgide, neurinomi delle labbra e della lingua) ed associate a stipsi e diarrea (dovuta a ganglio-neuromatosi intestinale cui consegue dilatazione segmentale o diffusa del colon-retto).

Genetica

In caso di diagnosi di MTC, è indicato il counseling genetico e l'analisi per la ricerca di mutazioni del gene RET (sequenza esoni 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15, 16). In caso di sospetto clinico di MEN2A l'analisi può essere eseguita in prima istanza con la ricerca delle mutazioni degli esoni 10 e 11; in caso di sospetto clinico di MEN2B deve essere eseguita in prima istanza la ricerca della mutazione p.Met918Thr (esone 16) e a seguire della mutazione p.Ala883Phe (esone 15): in caso di negatività è necessario completare il test con l'analisi dei restanti esoni). L'analisi completa del gene RET (sequenza dei 21 esoni) è necessaria solo in caso di discrepanza tra fenotipo clinico e risultato del test (nessuna mutazione identificata negli esoni di cui sopra in caso di diagnosi clinica di MEN2A o FMTC, identificazione di una mutazione con effetto biologico moderato es, p.Val804Met e fenotipo comprovato MEN2B).

Qualora venga identificata una mutazione germinale di RET, è importante sollecitare il paziente alla condivisione dell'informazione con i parenti di primo grado (genitori, fratelli-sorelle, figli) perché anche questi ultimi possano giovare del counselling e del test genetico predittivo di rischio oncologico. I soggetti portatori di mutazioni germinali di RET in età riproduttiva devono poter accedere ad un counseling pre-concezionale/pre-natale per essere informati sulle possibilità di diagnosi genetica pre-natale (e pre-impianto).

Non vi è indicazione, al momento, all'analisi del DNA tumorale di MTC per la ricerca di mutazioni somatiche del gene RET o dei geni RAS.

DIAGNOSI

Calcitonina

Il principale prodotto delle cellule C della tiroide è la calcitonina (CT), considerata il marcatore più sensibile e specifico di neoplasia: i livelli sierici di CT sono proporzionali alla massa neoplastica. I recenti dosaggi immunometrici (ICMA) della CT sono estremamente specifici e sensibili nel riconoscere la CT monomerica circolante: i livelli di CT circolante possono essere influenzati da molti elementi interferenti (insufficienza renale, tireopatie autoimmuni, iperparatiroidismo primitivo, altre neoplasie neuroendocrine, genere, età) viene pertanto suggerito di eseguire la determinazione della CT nello stesso laboratorio, in particolare nel follow-up. Le variazioni del metodo di dosaggio della CT andrebbero tempestivamente segnalate al clinico. Il ruolo dei test provocativi (infusione di calcio, vista l'indisponibilità della pentagastrina) si è molto ridotto vista l'elevata accuratezza diagnostica dei metodi ICMA. ed i potenziali eventi avversi nell'esecuzione del test oltre alla difficoltà di ottenere curve di normalità adeguate per genere ed età. Non ne è pertanto indicata l'esecuzione per la diagnosi e il follow-up dei pazienti operati: con l'unica possibile eccezione, ancora discussa, sulle indicazioni al timing della tiroidectomia in portatori di mutazione di RET e normali livelli di CT.

Il dosaggio routinario della CT plasmatica nei pazienti con tireopatia nodulare è auspicabile in considerazione dei vantaggi di una diagnosi precoce di MTC. Il **CEA** pur non essendo considerato un marcatore specifico per la diagnosi di MTC: può essere impiegato unitamente alla CT come marcatore ancillare specialmente nel follow-up. Solitamente CEA e CT hanno andamento consensuale, in alcuni casi l'incremento del CEA con CT stabile può riflettere la sdifferenziazione del MTC. In caso di sospetto clinico di feocromocitoma o iperparatiroidismo primitivo è indicato eseguire valutazione di metanefrine (urinarie e, ove possibile, plasmatiche) oltre che di PTH e calcemia.

Patologia

La sensibilità diagnostica dell'esame citologico (FNA) nel sospetto di MTC può migliorare con l'immunoistochimica per la CT; il dosaggio della CT sull'eluato dell'ago utilizzato per il citologico può fornire indicazioni diagnostiche nelle linfadenopatie o nelle metastasi a distanza, o in caso di esame citologico non dirimente.

Nell'esame istologico definitivo, è consigliata la valutazione immunoistochimica per CT, cromogranina A, CEA; la colorazione con TG può essere utile per escludere la derivazione del tumore dalle cellule follicolari o per identificare i cosiddetti tumori misti. La valutazione patologica deve essere estesa all'intera ghiandola per ricercare la presenza di eventuale iperplasia delle cellule C, spesso di difficile definizione.

Tecniche di imaging preoperatorio

In caso di livelli di CT <500 pg/ml alla diagnosi, la probabilità di metastasi a distanza è scarsa ma è comunque indicata una valutazione ecografica della regione cervicale: l'indagine più semplice, accurata e di basso costo ed indispensabile per valutare nodi tiroidei e le linfadenopatie.

Per valori di CT >500 pg/ml, è indicata la ricerca di metastasi a distanza. La TC è la tecnica di imaging più sensibile per valutare le linfadenopatie mediastiniche e le metastasi polmonari mentre la TC trifasica e la RMN con mdc sono sensibili nel rilevare metastasi epatiche.

Il grado di differenziazione è il profilo secretivo della neoplasia influenzano la scelta dell'imaging medico-nucleare. Generalmente la CT PET con 18 FDG ha scarsa sensibilità nelle forme più differenziate mentre la CT con Ga 68 è poco specifica visto che i recettori per la SS sono espressi in meno del 50% degli MTC. La CT PET con 18 F DOPA dopa è più sensibile e specifica ma meno diffusa sul territorio.

TERAPIA CHIRURGICA

CHIRURGIA PRIMARIA

Il trattamento chirurgico di un carcinoma midollare della tiroide (CMT), sporadico o familiare, **senza evidenza di metastasi linfonodali** alle indagini preliminari e all'esplorazione chirurgica, deve consistere almeno in una tiroidectomia totale con linfadenectomia del comparto cervicale centrale (livello VI). Una tiroidectomia "quasi totale" non è sufficiente, per la prevalente distribuzione delle

cellule C nella porzione dorsale dei lobi tiroidei (nell'eventualità di un CMT familiare la presenza un residuo in questa sede esporrebbe al rischio di sviluppare nuovamente il tumore). La linfadenectomia centrale deve essere bilaterale ed estesa nel mediastino antero-superiore fino all'arteria anonima (includendo quello spazio oltre il giugulo che è stato anche definito "livello VII").

Non c'è attualmente consenso sulla opportunità di eseguire una linfadenectomia profilattica dei compartimenti laterali del collo. Nella recente revisione delle linee-guida dell'ATA vengono ammessi due diversi approcci: un che esclude l'indicazione a una linfadenectomia laterocervicale quando l'ecografia è negativa, l'altro che raccomanda una linfadenectomia profilattica (omo- ed eventualmente bilaterale) quando i livelli della CT sierica superino determinati cut-off. Visti i bassi livelli di evidenza, il G.d.L. non ritiene che si possano dare indicazioni vincolanti. Nella scelta della strategia terapeutica va però considerato che:

- la probabilità di metastasi infracliniche nel comparto laterocervicale omolaterale è correlata con i livelli di Ctn sierica, le dimensioni del tumore, la presenza di metastasi nei linfonodi del comparto centrale;
- in caso di CMT familiare va considerata la probabilità di una diffusione metastatica ad entrambi i compartimenti laterali.

Viene pertanto raccomandata la seguente linea di condotta:

- dissezione profilattica del comparto laterocervicale omolaterale se:
 - Ctn sierica >200 pg/ml, e/o
 - diametro del tumore (valutato ecograficamente) > 2 cm, e/o
 - linfonodi centrali positivi a un esame istologico estemporaneo;
- in presenza di almeno uno dei criteri precedenti, dissezione profilattica di entrambi i

compartimenti laterocervicali se:

- CMT familiare o CMT apparentemente sporadico ma macroscopicamente multifocale.

In presenza di metastasi linfonodali laterocervicali evidenti clinicamente o all'ecografia (e possibilmente confermate da un agoaspirato con citologia positiva o elevati livelli di Ctn nell'eluato) è ovviamente indicata la dissezione dei linfonodi di uno o entrambi i compartimenti laterali, considerando che la probabilità di metastasi in un comparto laterocervicale controlaterale apparentemente indenne è elevata in caso di:

- estesa diffusione metastatica nei linfonodi dei compartimenti centrale e omolaterale;
- CMT familiare, o CMT apparentemente sporadico ma macroscopicamente multifocale.

La linfadenectomia laterocervicale va eseguita con tecnica “compartment oriented” (asportazione del tessuto cellulo-linfatico contenuto un’area ben definita nei suoi limiti anatomici, salvaguardando – nei limiti del possibile – le strutture vascolari e nervose). La dissezione deve comprendere almeno i livelli IIA, III, IV, VB; una dissezione più limitata, modulata su sede ed estensione delle metastasi clinicamente evidenti, è da considerare inadeguata. Un intervento di questo tipo richiede una eccellente padronanza della tecnica e comporta rischi non trascurabili di sequele sfavorevoli. È quindi fondamentale che venga effettuato in centri con adeguata esperienza.

L’evidenza preoperatoria di metastasi a distanza (abituamente associate a metastasi nei linfonodi regionali) di regola non modifica la strategia chirurgica. Le metastasi ematogene consentono spesso lunghe sopravvivenze e possono essere suscettibili di trattamento locale o sistemico; non viene quindi meno l’obiettivo di un efficace controllo loco-regionale della malattia. Solo in caso di aspettativa di vita limitata (per una malattia molto avanzata a livello loco-regionale, o per la sede e il numero delle metastasi) può essere presa in considerazione una chirurgia meno invasiva per evitare complicanze iatrogene, associando al debulking chirurgico altre modalità di controllo della malattia.

Linea di condotta dopo un trattamento chirurgico iniziale inadeguato

In questi casi si pone il problema di una eventuale ripresa chirurgica, cercando un ragionevole equilibrio tra l’esigenza di radicalità a livello loco-regionale e la potenziale morbilità di un reintervento.

Nell’eventualità di un **riscontro istologico inatteso di CMT dopo una tiroidectomia parziale**, il completamento della tiroidectomia e l’esecuzione di una linfadenectomia del comparto centrale non sono necessari se il test genetico esclude un CMT familiare e la CT postoperatoria è indosabile. In caso di CMT familiare la tiroidectomia va completata, ma una CT postoperatoria indosabile può esimersi dall’esecuzione della linfadenectomia.

In presenza di **Ctn elevata dopo una tiroidectomia totale senza linfadenectomia o con linfadenectomia insufficiente**, va considerata la probabilità che la malattia residua sia confinata nel collo e quindi suscettibile di eradicazione con un reintervento sui linfonodi. Queste situazioni richiedono una valutazione collegiale, e le scelte più appropriate vanno discusse caso per caso.

Trattamento delle paratiroidi normali asportate o devascularizzate

Le paratiroidi normali rimosse accidentalmente o devascularizzate durante l’intervento chirurgico debbono essere autotrapiantate. Il tessuto paratiroideo può essere innestato nel muscolo sternocleidomastoideo se si è certi che il CMT è sporadico, o se il paziente ha una mutazione del gene RET raramente associata con l’iperparatiroidismo (vedi Tabella allegata). Altrimenti è preferibile un autotrapianto nel muscolo brachioradiale, da dove il tessuto può essere più facilmente espantato nella rara eventualità che si ipertrofizzi e il paziente sviluppi un iperparatiroidismo.

CHIRURGIA PROFILATTICA

Nei familiari apparentemente sani ma portatori di mutazione del gene RET una **tiroidectomia profilattica** è sempre indicata; andrebbe ovviamente eseguita prima della comparsa del CMT o quanto

meno prima che il tumore abbia dato delle metastasi (in questo caso sarebbe più appropriato parlare di **tiroidectomia precoce**). Esiste una chiara correlazione fra genotipo e fenotipo (inteso come precocità di insorgenza e aggressività del CMT), che permette di attribuire ciascuna mutazione a una classe di rischio e di definire l'età alla quale è opportuno eseguire il trattamento chirurgico (vedi tabella).

Nei pazienti portatori di **mutazione di RET ad altissimo rischio** (codone m918t), destinati a sviluppare una sindrome MEN 2b, la ricerca della mutazione deve essere effettuata alla nascita e la tiroidectomia entro il primo anno di vita.

In caso di **mutazioni ad alto rischio**, la tiroidectomia va effettuata entro i 5 anni, anticipandola in caso di rilievo di livelli di CT elevati o di un quadro ecografico allarmante (noduli tiroidei e/o linfadenomegalie sospette). Va peraltro sottolineato che i livelli di CT sono fisiologicamente più alti del normale nei primi tre anni di vita, e questo può rappresentare un fattore confondente; viene pertanto raccomandato di iniziare i controlli periodici della CT dopo i 3 anni.

In caso di **mutazioni a rischio moderato**, la valutazione clinica, l'ecografia e la determinazione della Ctn dovranno essere eseguiti a cadenza annuale a partire dai 5 anni di età. La decisione sui tempi e sulla necessità della tiroidectomia potrà quindi basarsi sui livelli di CT (l'indicazione al trattamento chirurgico va posta al riscontro di una elevazione oltre i limiti di norma), a meno che l'ecografia non metta in evidenza reperti dubbi (vedi sopra), o i genitori del paziente non preferiscano risolvere il problema prima.

E' indispensabile che le decisioni sul piano di trattamento dei portatori di mutazioni di RET siano sempre discusse e condivise con il paziente e i familiari. La tiroidectomia anche in questi casi deve essere rigorosamente totale, dal momento che una resezione "quasi totale" non elimina il rischio di sviluppare un MTC. Finora non sono state riportate metastasi linfonodali in soggetti con livelli di Ctn ≤ 40 pg/ml; ciò autorizza ad evitare la linfadenectomia del comparto centrale (che aumenta la probabilità di asportare o devascularizzare le paratiroidi) quando la Ctn sierica non supera tale valore [2].

Va sottolineato che la chirurgia tiroidea in età pediatrica (e particolarmente nella primissima infanzia) è gravata un rischio di complicazioni (soprattutto ipoparatiroidismo) maggiore che nell'adulto. Per questo motivo si raccomanda che questi pazienti vengano indirizzati a centri di riferimento con esperienza chirurgica e medica specifica.

Terapia in caso di recidiva

La valutazione della progressione di malattia può essere effettuata misurando il tempo di raddoppio della calcitonina e del CEA (concordanti in circa l'80% dei casi). Può essere impiegata anche la valutazione delle diverse lesioni evidenziate alle tecniche di immagine, misurandone le variazioni secondo i criteri RECIST. L'ATA ha sviluppato un calcolatore online per misurare il significato

prognostico del tempo di raddoppio della CT [http://www.thyroid.org/thyroid physicians-professionals/calculators/thyroid-cancer-carcinoma](http://www.thyroid.org/thyroid_physicians-professionals/calculators/thyroid-cancer-carcinoma).

In caso di persistenza di malattia o di recidiva documentata da tecniche di imaging, l'esplorazione chirurgica cervicale è indicata: viene generalmente consigliata, oltre all'asportazione una dissezione, oltre che delle metastasi evidenziate all'imaging, anche una linfadenomectomia dei compartimenti centrale e laterale.

I vantaggi della radioterapia esterna su collo e mediastino, nel controllo di malattia, non sono stati documentati in studi controllati con un numero adeguato di pazienti, ma tale opzione potrebbe però essere considerata in pazienti ad altro rischio di recidiva locoregionale o di ostruzione delle vie aeree superiori, con finalità palliativa, valutando attentamente tossicità e rapporto costi/benefici

Nei pazienti con segni biochimici di malattia, ma con imaging negativo, può essere presa in considerazione l'esplorazione laparoscopica addominale e la biopsia intraoperatoria di lesioni non altrimenti visualizzabili, vista la frequenza elevata delle **metastasi epatiche** da MTC; le localizzazioni uniche possono essere asportate chirurgicamente, ma solitamente le metastasi epatiche sono multiple e disseminate e quindi difficilmente aggredibili anche con tecniche non chirurgiche locoregionali (radiofrequenza, PEI); tecniche di trattamento intrarteriosa (embolizzazione, TACE/TARE) possono essere considerate in caso di metastasi disseminate di meno di 30 mm che coinvolgano meno di un terzo del fegato.

Le **metastasi encefaliche** possono verificarsi nell' 1-5% dei pazienti con MTC: di conseguenza, le tecniche di indagine radiologiche del SNC sono indicate in caso di sintomi neurologici. In caso di metastasi isolate può essere indicata l'asportazione chirurgica o la radioterapia esterna. Le **metastasi scheletriche** possono essere trattate con tecniche chirurgiche, vertebroplastica e radioterapia esterna specie in caso di rischio di compressione midollare. In caso di metastasi dolorose denosumab o aminobifosfonati possono essere impiegati sebbene l'esperienza clinica sia limitata. L'asportazione chirurgica di **metastasi polmonari** può essere effettuata quando le metastasi compromettano la funzione respiratoria. Le metastasi cutanee sono rare e quando possibile eligibili di resezione chirurgica. In alternativa possono essere sottoposte a radioterapia esterna.

La terapia sistemica va presa in considerazione nei pazienti in progressione biochimica (con livelli di CT e/o CEA in incremento), con metastasi documentabili e misurabili con le tecniche di imaging. Nella terapia sistemica può essere presa in considerazione la **terapia radiorecettoriale** con [90Y-DOTA]-TOC o Lu177 DOTA-TATE il cui impiego è limitato dalla tossicità e dalla frequente assenza di espressione dei recettori per la somatostatina nelle cellule di MTC. Inoltre è considerato un trattamento sperimentale. Il trattamento con 131I-MIBG è considerato inefficace.

Per quanto riguarda il **trattamento farmacologico**, numerosi inibitori di tirosinasi sono stati sperimentati nel trattamento di MTC avanzati: solo due di questi, Vandetanib nel 2011 e Cabozantinib nel 2012, hanno ottenuto l'approvazione da parte di FDA e EMEA: *vandetanib* è commercial-

mente reperibile con il nome di CAPRELSA, impiegabile con l'indicazione a impiegarlo nei pazienti con MTC in progressione d'organo sintomatici. *Cabozantinib* non ha ancora ottenuto l'approvazione dall'AIFA.

La diarrea è un sintomo frequente nelle fasi avanzate di malattia e può essere estremamente fastidioso e debilitante per il paziente. L'impiego di sintomatici quali la *loperamide* e la *codeina* possono controllare il sintomo. Se inefficaci possono essere impiegati gli analoghi della somatostatina (*octreotide LAR* o *lanreotide*). Nel caso di sindrome di Cushing da ACTH ectopico è indispensabile trattare la sindrome con farmaci inibitori della steroidogenesi (ketoconazole, mifepristone, aminoglutetimide, metopirone o mitotane) in taluni casi può essere presa in considerazione la surrenectomia.

SEZIONE II - PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO

STEP 1 Diagnosi

- **Anamnesi: familiarità nota per forme ereditarie di MTC?.**
 - **Rilevazione di nodo tiroideo all'esame obiettivo o all'ecografia.**
 - **Esecuzione calcitonina circolante.**
 - **Visita endocrinologica (accesso ordinario o mediante richiesta urgente da parte del Curante).**
 - **Esecuzione citoaspirato ecoguidato su nodo tiroideo (> 1 cm) o linfonodo, con immunocitochimica con eventuale dosaggio CT su eluato:**
 - **se conferma citologica di MTC , Attivazione visita GIC per consegna referto istologico e programmazione terapia entro 1-2 settimane.**
 - **alla consegna del referto, si informano il paziente e i suoi familiari sugli aspetti prognostici e sulle indicazioni terapeutiche.**
- **Se CT < 500 pg/ml si invia ad intervento chirurgico.**
- **Se CT > 500 pg/ml, è indicata stadiazione preoperatoria mediante TC del collo + del torace ed ecografia addome.**
- **Durante la visita GIC programmare ricerca mutazioni germinali oncogene RET su sangue periferico e Counseling genetico.**
 - **Dosaggio metanefrine e normetanefrine plasma e/o urine + calcemia/PTH, prima dell'intervento, qualora non siano ancora disponibili i test genetici.**

STEP 2 Terapia chirurgica

- **Tiroidectomia totale + linfadenectomia linfonodi del comparto centrale + eventuale dissezione laterocervicale omolaterale al nodo** (*possono influire i livelli di CT sulla scelta della dissezione l.c.omolaterale?*).
- **Tiroidectomia totale + linfadenectomia linfonodi del comparto centrale + dissezione omolaterale o bilaterale se presenza di metastasi agli esami pre-stadiativi** (*possono influire i livelli di CT sulla scelta della dissezione l.c. controlaterale, in presenza di MTS evidenti solo da un lato??*).
- **Tiroidectomia totale profilattica nei pazienti portatori di mutazioni oncogene RET:**
 - Nei pazienti **a rischio molto elevato** (codone m918t): tiroidectomia entro il primo anno di vita.
 - Nei pazienti **a rischio elevato** (codone c634): tiroidectomia entro i 5 anni, anticipandola in caso di rilievo di livelli di CT elevati.
 - Nei pazienti **a rischio moderato** (F-MTC e altre mutazioni di RET diverse da m918T e C634): tiroidectomia in base all'esecuzione annuale di CT ed ecografia.
- **Rivalutazione post-chirurgica mediante visita GIC, programmata, al momento della dimissione dalla chirurgia, a distanza di 1-3 settimane dall'intervento: si prende visione dell'esame istologico e si valuta la presenza di eventuali complicanze chirurgiche o la necessità di ulteriori provvedimenti terapeutici (aggiustamento terapia sostitutiva, necessità di calcio/vitaminaD, necessità di valutazione ORL).**
- **Si imposta il successivo follow-up.**

PROSIEGUO DEL FOLLOW-UP E RECIDIVA

La valutazione della progressione di malattia può essere effettuata misurando il tempo di raddoppio della calcitonina e del CEA (*vedi sezione di terapia delle recidive*)

L'evoluzione delle lesioni evidenti alle tecniche di immagine, misurandone le variazioni secondo i criteri RECIST quando applicabili.

In caso di persistenza di malattia o recidiva si rimanda alle indicazioni già descritte in precedenza nella sezione sulla chirurgia.

Il trattamento delle recidive è già stato discusso nella sezione precedente.

Criteria d'accesso alla visita CAS (codice regionale 89.05):

- **Pz con ca midollare della tiroide sporadico o familiare di nuova diagnosi.**
- **Pz con recidiva di ca midollare della tiroide.**
- **Pz con documentata mutazione genetica predisponente all'insorgenza di carcinoma midollare della tiroide in grado di conferire elevato rischio di malignità.**

Tali pz verranno valutati c/o gli ambulatori dedicati presenti nelle sedi individuate dalla Rete Oncologica come Centri di Riferimento, con una lista di attesa che non supera i 10 giorni dalla data della richiesta. Obiettivo della visita è quello di prendere visione degli esami eseguiti, valutare le caratteristiche del tumore, l'estensione e l'inquadramento del paziente in funzione dei fattori prognostici e organizzare il completamento delle indagini volte alla definizione del rischio e/o della stadiazione di malattia, secondo le indicazioni e le modalità sopra riportate.

Criteria d'accesso alla visita GIC (codice regionale 89.07):

- **Pz con persistenza/recidiva/progressione di malattia** tale da richiedere discussione collegiale per trattamenti personalizzati, in accordo con quanto proposto dalle linee guida vigenti.

La visita GIC potrà essere effettuata da uno solo degli specialisti appartenenti al GIC, a nome di tutti gli specialisti che lo compongono, dopo discussione collegiale per la definizione delle strategie diagnostico-terapeutiche più adeguate.

- Figure professionali coinvolte:
 - Endocrinologo dell'adulto
 - Endocrinologo pediatra
 - Chirurgo Generale/Otorinolaringoiatra
 - Anatomo-Patologo
 - Radiologo
 - Medico Nucleare
 - Genetista
 - Palliativista
 - Infermiere

Nel corso delle riunioni collegiali GIC verranno discussi, nell'ambito delle strategie di trattamento personalizzato, quali aspetti assistenziali per ogni singolo paziente saranno da delegare all'attività infermieristica (valutazione accessi venosi, ecc). Allo stesso modo, qualora la situazione clinica lo faccia ritenere indicato, verranno stabiliti tempi e modi della presa in carico del paziente da parte del Medico Palliativista.

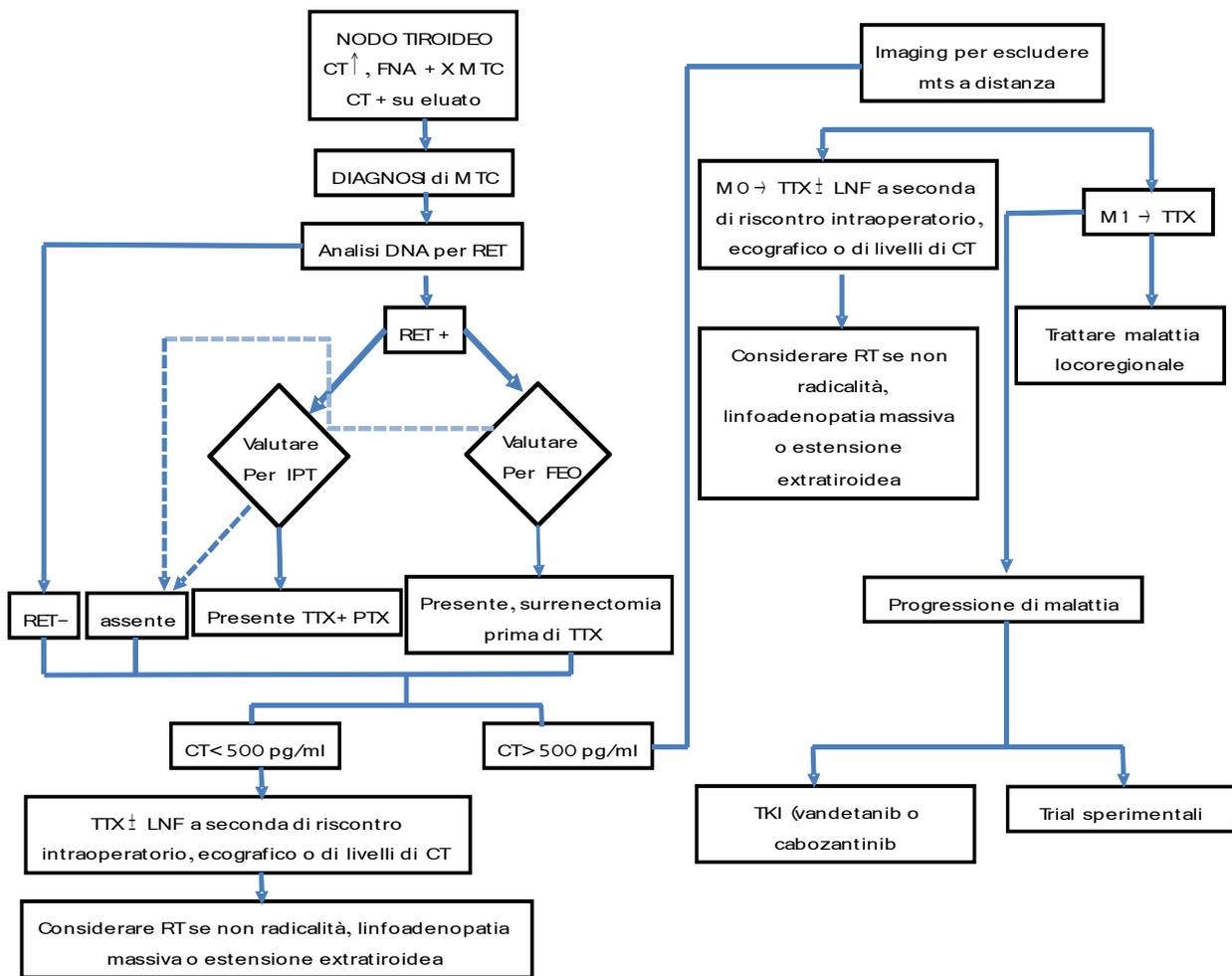
Mutazioni germinali del gene RET

Esone	Sostituzione aminoacidica sequenza di riferimento	Rischio Oncologico	Manifestazioni Cliniche	Età della chirurgia profilattica
5	p.Gly321Arg	moderato	MTC, PHEO (R=4-26%) HPTH (R=2-12%) malattia di Hirschsprung (R=5%)	A partire dai 5 anni, in ragione dei livelli di CT e delle preferenze del paziente.
8	p.Gly533Cys	moderato	MTC, PHEO (R=10-25%) HPTH (R=2-12%)	A partire dai 5 anni, in ragione dei livelli di CT e delle preferenze del paziente.
10	p.Cys609	moderato	MTC, PHEO (R=12-23%) HPTH (R=2-12%) malattia di Hirschsprung (R=2%)	A partire dai 5 anni, in ragione dei livelli di CT e delle preferenze del paziente.
10	p.Cys611	moderato	MTC, PHEO (R=13-24%) HPTH (R=2-12%) malattia di Hirschsprung (R=13%)	A partire dai 5 anni, in ragione dei livelli di CT e delle preferenze del paziente.
10	p.Cys618	moderato		A partire dai 5 anni, in ragione dei livelli di CT e delle preferenze del paziente.
10	p.Cys620	moderato	MEN2A : MTC, PHEO (R=88%) HPTH (R=30%) lichen amiliodosico interscapolare	A partire dai 5 anni, in ragione dei livelli di CT e delle preferenze del paziente.
11	p.Cys634	alto		Entro 5 anni, prima com dissezione del comparto centrale si CT >40 pg/ml ² , o evidenza di mts linfonodali
14	p.Val804Met			
14	p.Val804Met + p.Tyr806Cys			
14	p.Val804Met + p.Ser904Cys			
14	p.Val804Met + p.Glu805Lys			
14	p.Val804Met + p.Q781Arg	alto	MEN2B (5%)	Entro 5 anni, prima com dissezione del comparto centrale si CT >40 pg/ml ² , o evidenza di mts linfonodali
			MTC	
15	p.Ala883Phe	molto alto	MEN2B (95%) : MTC precoce PHEO (R=50%)	Il più presto possibile (<1 anno), considerare dissezione comparto centrale

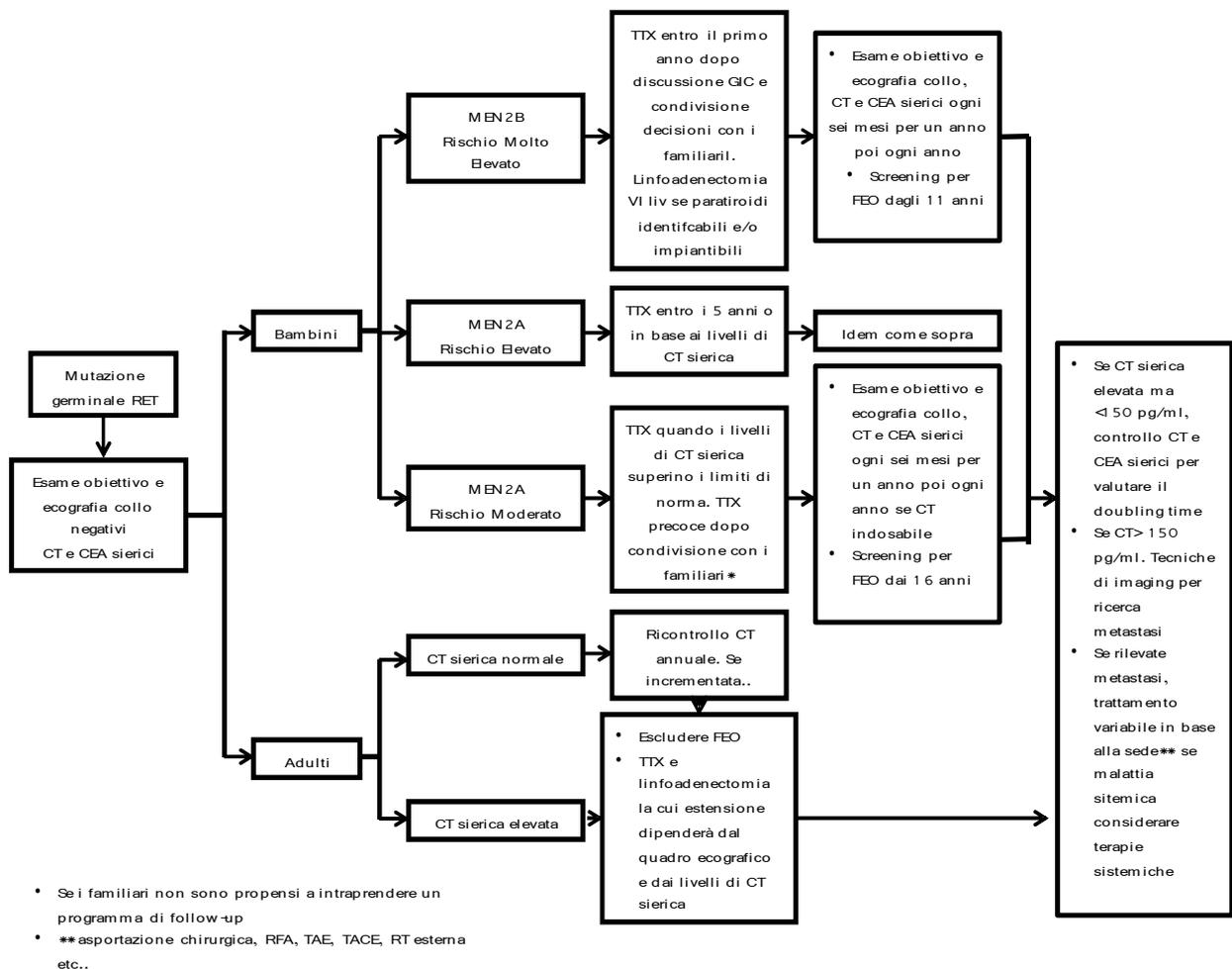
15	p.Ser891Ala	moderato	MTC, PHEO (R=4-26%) HPTH (R=2-12%) malattia di Hirschsprung (R=5%)	A partire dai 5 anni, in ragione dei livelli di CT e delle preferenze del paziente.
16	p.Met918Thr	molto alto	MTC, PHEO (R=10-25%) HPTH (R=2-12%)	A partire dai 5 anni, in ragione dei livelli di CT e delle preferenze del paziente.

Bibliografia di riferimento

- Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma 2015 The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma.
- Kloos RT et al. : Medullary Thyroid Cancer:Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009, 19, 6:565.
- Schlumberger M et al: 2012 European Thyroid Association Guidelines for Metastatic Medullary Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J* 2012;1:5–14.
- Linee guida multidisciplinari AIOCC-AIRO-AIOM TUMORI DELLA TESTA E COLLO Algoritmi diagnostico-terapeutici versione 2 (aprile) 2012 Licitra L, Russi E, Ansarin M et al. (Estensori).
- Maia AL et al: Diagnosis, treatment, and follow-up of medullary thyroid carcinoma: recommendations by the ThyroidDepartment of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014 Oct;58(7):667-700.
- Dralle H et al: German Association of Endocrine Surgeons practice guideline for the surgical management of malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Mar;398(3):347-75.



Flow-chart in paziente con diagnosi di MTC



Paziente con mutazione RET

