



CHIRURGIA VS RADIOIODIO NELLA TERAPIA DEFINITIVA DEL MORBO DI GRAVES



Bari,
7-10 novembre 2013

Quando la terapia definitiva

Salvatore Monti

detto

Giuseppe



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

OSPEDALE
SANT' ANDREA





ATA/AACE Guidelines 2011



Bari,
7-10 novembre 2013

HYPERTHYROIDISM AND OTHER CAUSES OF THYROTOXICOSIS: MANAGEMENT GUIDELINES OF THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION AND AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS

How should overt hyperthyroidism due to GD be managed?

RECOMMENDATION 4

Patients with overt Graves' hyperthyroidism should be treated with any of the following modalities:

- **¹³¹I therapy,**
- **antithyroid medication,**
- **thyroidectomy.**



TERAPIA DEL MORBO DI GRAVES



Bari,
7-10 novembre 2013

TERAPIA CONSERVATIVA

Farmacologica (metimazolo, carbimazolo, propiltiouracile, perclorato di potassio)

TERAPIA DEFINITIVA

Radioiodio

Tiroidectomia



DISTRUZIONE O
RIMOZIONE DEL
TESSUTO TIROIDEO



IPOTIROIDISMO

IMMEDIATO

TARDIVO

Tiroidectomia?

Radioiodio?

*Preferenza
del
paziente*



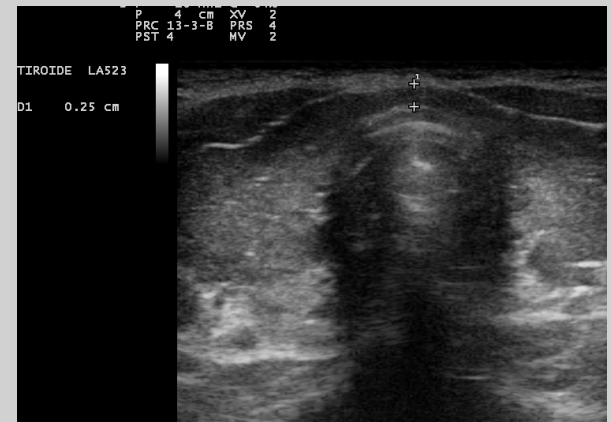
*Quadro
clinico*

*“Risorse-
Possibilità’
locali*

Tireostatici?

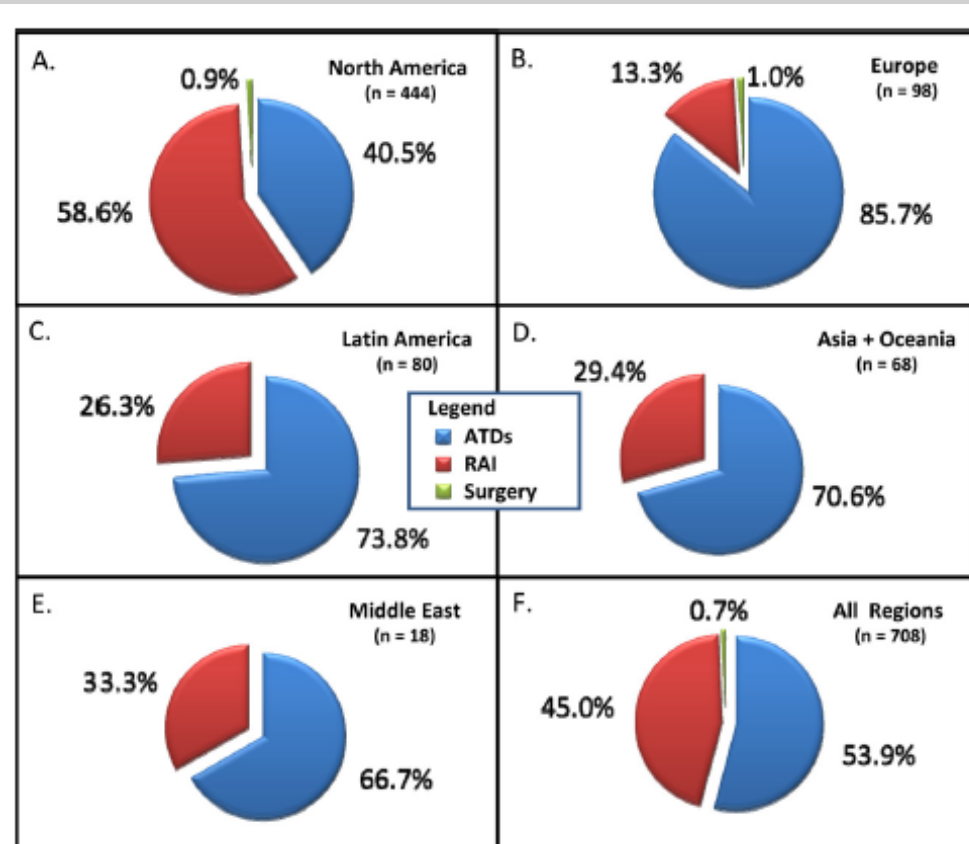
Stella, 42 anni

- Da circa 2 mesi sintomi da ipertirodismo
- Non assume farmaci
- Non fuma
- Due figli, 13 e 18 anni
- Non disturbi oculari
- Esami Ormonali:
 - TSH <0.01 μ UI/ml
 - FT3 7.93 pg/ml (2.5-3.9)
 - FT4 2.01 ng/dl (0.6-1.15)
 - Ab anti-recettore del TSH 4.74 U/L (<1)
- ECOGRAFIA TIROIDEA:
 - Volume aumentato (22.3 ml). Disomogenea; non noduli. Aumentata vascolarizzazione del parenchima tiroideo. Trachea in asse. Non linfonodi sospetti.



A 2011 Survey of Clinical Practice Patterns in the Management of Graves' Disease

I episodio



INDEX CASE: A 42-yr-old woman presents with moderate hyperthyroid symptoms of 2 months duration. She is otherwise healthy, takes no medications, and does not smoke cigarettes. She has two children, the youngest of whom is 10 yr old, and does not plan on being pregnant again. This is her first episode of hyperthyroidism. She has a diffuse goiter, approximately two to three times normal size, pulse rate of 105 beats per minute, and has a normal eye examination. Thyroid hormone levels are found to be twice the upper limit of normal (free T4 = 3.6 ng/dl; normal range = 1.01-1.79 ng/dl), with an undetectable thyrotropin level (TSH < 0.01 mIU/liter).

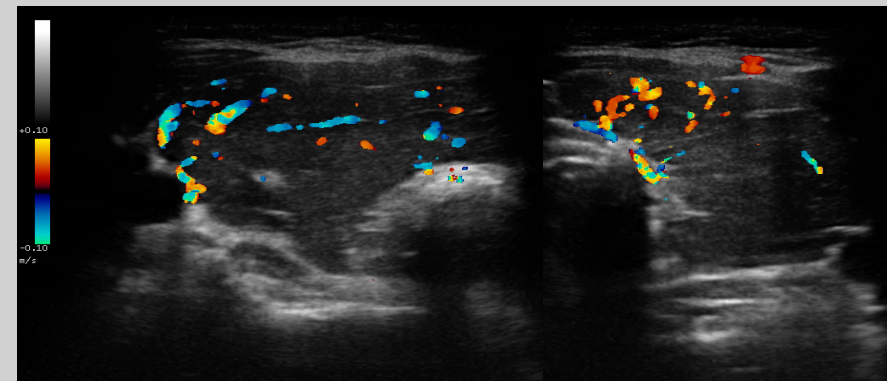
FIG. 3. International differences in the selection of primary treatment modality for the index case of uncomplicated GD.

Laura, 35 anni

- Da 9 mesi diagnosi di Malattia di Graves
- Fuma 20 sigarette/die
- Vorrebbe una seconda gravidanza
- Intolleranza al Metimazolo
- Propiltiuracile 50 mg cp, 3 cp x 3/die
- Esami Ormonali:
 - TSH 0.01 μ UI/ml
 - FT3 6.74 pg/ml (2.5-3.9)
 - FT4 3.27 ng/dl (0.6-1.15)
 - Ab anti-recettore del TSH 24.81 U/L (<1)
- Da circa un mese comparsa di disturbi oculari
- Disturbi compressivi da circa due mesi
- Ecografia tiroidea:
 - Volume marcatamente aumentato (51 ml).
 - Marcatamente disomogenea senza noduli.
 - Aumentata vascolarizzazione del parenchima tiroideo.
 - Trachea depiazzata posteriormente e di calibro ridotto.
 - Non linfonodi sospetti.



Orbitopatia di grado moderato-severo in fase di attività clinica (CAS 5/7)



La scelta terapeutica adeguata



Tiroidectomia

Radioiodio

*Preferenza
del
paziente*



*Quadro
clinico*

"Risorse-

QUANDO LA TERAPIA CONSERVATIVA?

Tireostatici



Terapia farmacologica



Bari,
7-10 novembre 2013

Indicazioni	<ul style="list-style-type: none">• Alta probabilità di remissione (gravità lieve, piccolo gozzo, basso titolo TRAb)• Anziani/Aspettativa di vita limitata• Pz in case di cura con longevità limitata o impossibilità di attenersi alle norme di sicurezza per le radiazioni• Comorbidità > rischio chirurgico• Pregressa chirurgia/radiazioni collo• Scarsa esperienza in chirurgia tiroidea• GO moderata-severa attiva
Controindicazioni	<ul style="list-style-type: none">• Pregresse reazioni avverse
Preferenza del paziente	<ul style="list-style-type: none">• Ottimismo riguardo la remissione dell' ipertiroidismo.• Desiderio di evitare la terapia sostitutiva per tutta la vita.• Timore della radioattività.• Disponibilità a sottoporsi a frequenti controlli di laboratorio.



Antithyroid drugs (ATDs)



Bari,
7-10 novembre 2013

- The goal of the therapy is to render the patient euthyroid as quickly and safely as possible.
- ATDs are very effective in controlling the hyperthyroidism; when they fail to achieve euthyroidism, the usual cause is nonadherence.
- The treatment might have a beneficial immunosuppressive role, but the major effect is to reduce the production of thyroid hormones and maintain a euthyroid state while awaiting a spontaneous remission.



ATA/AACE Guidelines 2011



Bari,
7-10 novembre 2013

RECOMMENDATION 13

Methimazole should be used in virtually every patient who chooses antithyroid drug therapy for GD, except during the first trimester of pregnancy when propylthiouracil is preferred, in the treatment of thyroid storm, and in patients with minor reactions to methimazole who refuse radioactive iodine therapy or surgery.

RECOMMENDATION 15

Prior to initiating antithyroid drug therapy for GD, we suggest that patients have a baseline **complete blood count**, including white count with differential, and a **liver profile** including bilirubin and transaminases.

un valore basale di neutrofili $<500/\text{mm}^3$ o di transaminasi aumentato di cinque volte rispetto al limite superiore della norma, costituiscono controindicazioni all'inizio della terapia.



Terapia farmacologica: SCHEMI TERAPEUTICI

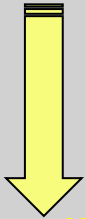


Bari,
7-10 novembre 2013

Titration method

Dose di attacco

T4
range



Metimazolo 10-30 mg/die (unica somministrazione)

Propiltiuracile 50-200 mg/die (in 3 somministrazioni)

Dose di mantenimento

Metimazolo 5-10 mg/die (unica somministrazione)

Propiltiuracile 50 mg (in 2-3 somministrazioni)

Block&replace method

Dose di *Metimazolo/Propiltiuracile*

+

L-Tiroxina

BLOCK-REPLACE VS TITRATION REGIMEN



Bari,
7-10 novembre 2013

- Dose iniziale:
 - Metimazolo 30 mg/die
- Dopo 6-8 settimane di trattamento la maggior parte dei soggetti divengono eutiroidei

**BLOCK-
REPLACE**



Aggiunta di L-tiroxina
sostitutiva
mantenendo costante la
dose di tireostatico



TITRATION

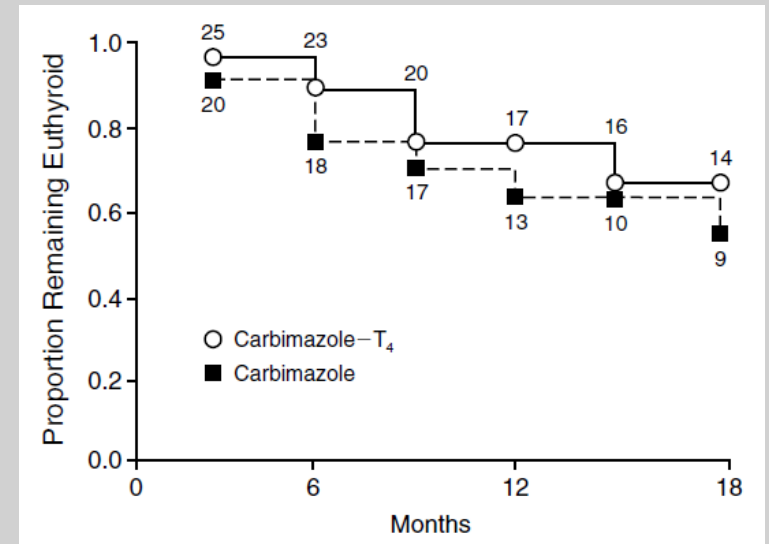
Riduzione della dose
di tireostatico
mantenendo la
produzione ormonale
endogena

BLOCK-REPLACE VS TITRATION REGIMEN



Bari,
7-10 novembre 2013

- Efficacia sovrapponibile (50% remissione)



- Maggiore incidenza di effetti collaterali dose-dipendenti nel block-replace

Bahn et al. ATA-AACE Guidelines. Thyroid 2011

Razvi et al., Eur J of Endocrin 2006

McIver et al., NEJM 1996

Bartalena L. Nat. Rev. Endocrinol 2013

Terapia farmacologica: DURATA



Bari,
7-10 novembre 2013

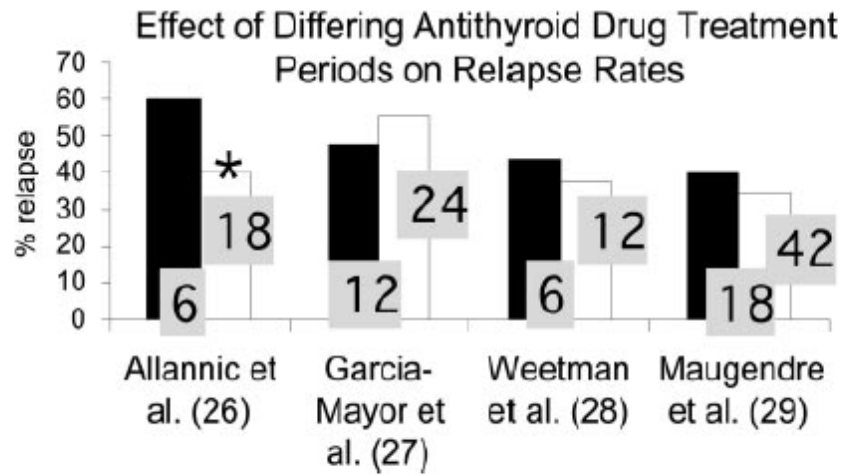


FIG. 2. Relapse rates among patients in four prospective trials comparing different durations of therapy with antithyroid drugs. *Numbers on the bars* refer to the number of months of therapy in each treatment arm. *, $P < 0.05$.



ATA/AACE Guidelines 2011



Bari,
7-10 novembre 2013

RECOMMENDATION 19

If methimazole is chosen as the primary therapy for GD, the medication should be continued for approximately 12-18 months, then tapered or discontinued if the TSH is normal at that time.

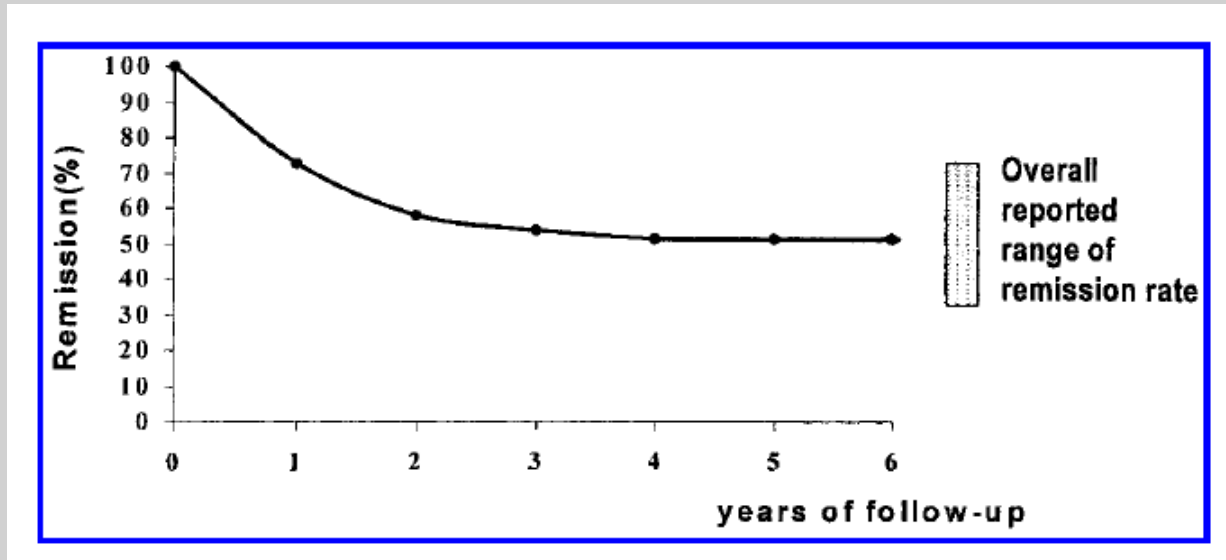
RECOMMENDATION 20

Measurement of TRAb levels prior to stopping antithyroid drug therapy is suggested, as it aids in predicting which patients can be weaned from the medication, with normal levels indicating greater chance for remission.

Quale successo con la terapia medica?



REMISSIONE



Remission rate in a cohort of 135 patients with Graves' disease treated with carbimazole for 18 month and followed up for up to 6 years after the end of the drug course



Quale successo con la terapia medica?



Bari,
7-10 novembre 2013

- Dopo la sospensione del metimazolo, bisogna monitorare la funzionalità tiroidea ad intervalli di 1-3 mesi per 6-12 mesi, al fine di diagnosticare precocemente una recidiva
- Un paziente è considerato in remissione se TSH, fT4 e fT3 rimangono nella norma per 1 anno dopo la sospensione della terapia con farmaci anti-tiroidei.

La scelta terapeutica adeguata



Tiroidectomia

Radioiodio

*Preferenza
del
paziente*



*Quadro
clinico*

“Risorse-

QUANDO LA TERAPIA DEFINITIVA?

Tireostatici

Terapia definitiva



	TIROIDECTOMIA	RADIOIODIO
Indicazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Sintomi compressivi o grandi gozzi(>80 g) • Basso uptake di iodio radioattivo • Sospetto o certezza di malignità • Pianificazione gravidanza (<4-6mesi) • Noduli voluminosi non funzionanti • Iperparatiroidismo concomitante che richiede terapia chirurgica • Pianificazione gravidanza entro 4-6 mesi • GO moderata-severa attiva • Alto titolo TRAb 	<ul style="list-style-type: none"> • Pianificazione gravidanza (dopo 4-6 mesi) • Comorbidity > rischio chirurgico • Pregressa chirurgia/radiazioni collo • Scarsa esperienza chirurgia tiroidea • Controindicazione tireostatici
Controindicazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Comorbidity > rischio chirurgico • Patologie croniche debilitanti • Neoplasie maligne avanzate • Gravidanza (relativa) 	<ul style="list-style-type: none"> • Gravidanza e allattamento • Lesioni maligne certe o sospette • Impossibilità di attenersi alle norme di sicurezza per le radiazioni • Pianificazione gravidanza in 4-6 mesi
Preferenza paziente	<ul style="list-style-type: none"> • Desiderio di rapida risoluzione dell' ipertiroidismo. • Timore della radioattività o degli effetti collaterali dei farmaci. • Scarsa preoccupazione riguardo alla chirurgia • Disponibilità ad assumere terapia sostitutiva per tutta la vita. 	<ul style="list-style-type: none"> • Desiderio risoluzione definitiva dell' ipertiroidismo. • Richiesta di evitare la chirurgia. • Timore di effetti collaterali dei farmaci. • Disponibilità ad assumere terapia sostitutiva per tutta la vita.



Quando la terapia definitiva



Bari,
7-10 novembre 2013

- **Fallimento della terapia medica**
- **Reazioni avverse ai tireostatici**
- **Sintomi compressivi (grandi gozzi o voluminosi noduli non funzionanti)**
- **Pianificazione gravidanza**
- **Noduli con sospetto o certezza di malignità**
- **Orbitopatia di Graves?**
- **Preferenza del paziente**
 - ✓ **Desiderio di risoluzione definitiva dell' ipertiroidismo**
 - ✓ **Timore di effetti collaterali dei farmaci tireostatici.**
 - ✓ **Disponibilità ad assumere terapia sostitutiva per tutta la vita.**



Recidiva/persistenza di ipertiroidismo: cosa fare?



Bari,
7-10 novembre 2013

ATA/AACE Guidelines 2011

RECOMMENDATION 21

If a patient with GD becomes hyperthyroid after completing a course of methimazole, consideration should be given to treatment with radioactive iodine or thyroidectomy. Low-dose methimazole treatment for longer than 12-18 months may be considered in patients not in remission who prefer this approach.

Bahn et al. ATA-AACE Guidelines. Thyroid 2011

However, some researchers contend that prolonged treatment, for 5–10 years or more, with low doses of antithyroid drugs could improve the permanent remission rate.

Bartalena L. Nat. Rev. Endocrinol 2013



Recidiva di ipertiroidismo dopo terapia FARMACOLOGICA



Bari,
7-10 novembre 2013

Fattori associati ad alto rischio di recidiva dopo terapia con tireostatici:

- Positività dei TRAb
- Grande gozzo
- Giovane età
- Sesso maschile
- Ipertiroidismo severo
- Fumo di sigaretta
- Periodo postpartum

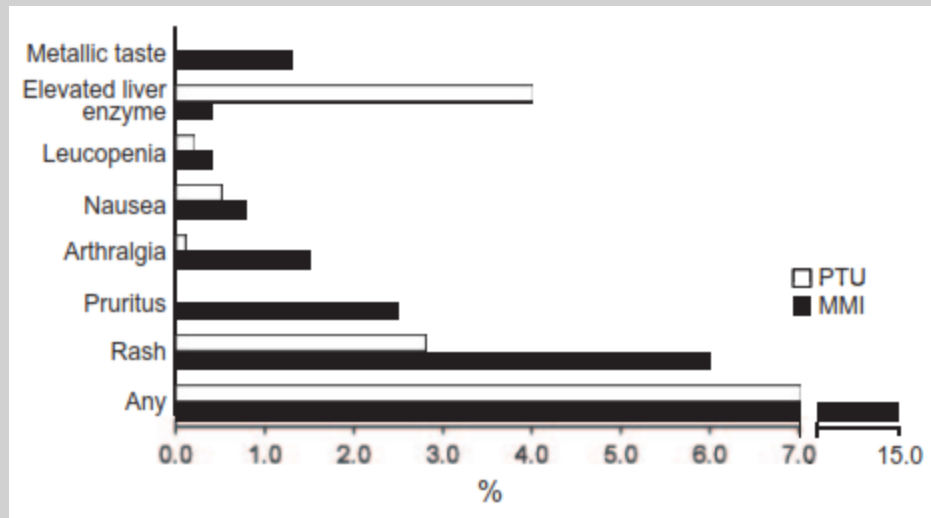
Bahn et al. ATA-AACE Guidelines. Thyroid 2011
Bartalena L. Nat. Rev. Endocrinol 2013



Terapia farmacologica: REAZIONI AVVERSE



Bari,
7-10 novembre 2013





Terapia farmacologica: REAZIONI AVVERSE



Bari,
7-10 novembre 2013

RECOMMENDATION 18

Minor cutaneous reactions may be managed with concurrent antihistamine therapy without stopping the antithyroid drug. Persistent minor side effects of antithyroid medication should be managed by cessation of the medication and changing to radioactive iodine or surgery, or switching to the other antithyroid drug when radioactive iodine or surgery are not options. In the case of a serious allergic reaction, prescribing the alternative drug is not recommended.

Management dell' ipertiroidismo nella M. di Graves

Fattori a favore

CHIRURGIA

- Presenza di sintomi compressivi o gozzo voluminoso.
- Captazione di radioiodio relativamente bassa.
- Coesistenza di noduli voluminosi.
- Sospetto o certezza di malignità
- Donne che desiderano gravidanza a breve termine (entro 4-6 mesi), soprattutto con alto titolo di TRAb.
- Pazienti con oftalmopatia basedowiana moderata o severa.

RADIOIODIO

- Donne che desiderano gravidanza, ma non a breve termine (più di 4-6 mesi dopo la terapia con radioiodio).
- Pazienti con copatologie che aumentano il rischio **chirurgico** o anestesiológico.
- Pazienti con pregressi interventi chirurgici sul collo o con pregressa irradiazione cervicale.
- Mancanza di un chirurgo **con esperienza di chirurgia tiroidea.**
- **Controindicazione ai farmaci anti-tiroidei**

ANTI-TIROIDEI

- Pazienti con buona probabilità di remissione della malattia (soprattutto femmine, con malattia lieve, gozzo di dimensioni contenute, TRAb negativi o positivi a basso titolo).
- Pazienti anziani o con copatologie che aumentano il rischio chirurgico.
- Pazienti con ridotta aspettanza di vita.
- Pazienti con pregressi interventi chirurgici sul collo o con pregressa irradiazione cervicale.
- Mancanza di un chirurgo con esperienza di chirurgia tiroidea.
- Pazienti con oftalmopatia basedowiana moderata o severa.

The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study



Table 2 Ocular parameters before and after treatment

Parameter	Group 1 (Tx) (n=30)			Group 2 (MMI) (n=60)		
	Pre	Post	<i>P</i>	Pre	Post	<i>P</i>
Proptosis (mm) *	17.0 ± 1.8 (16-21)	16.9 ± 2.0 (16-25)	NS	17.2 ± 1.4 (16-22.5)	17.1 ± 1.4 (15-21)	NS
Lid width (mm)*	10.3 ± 1.0 (9-13)	10.4 ± 1.3 (9.5-14)	NS	10.8 ± 1.2 (10-12)	10.6 ± 1.2 (9-11)	NS
Activity score*	1.0 ± 0.9 (1-3)	1.0 ± 1.1 (0-4)	NS	1.0 ± 1.0 (1-4)	1.0 ± 1.0 (0-2)	NS
Diplopia (presence) †	5 (16.7)	5 (16.7)	NS	7 (11.7)	7 (11.7)	NS

* Results are expressed as mean ± SD; number in parentheses indicate the range. † Number of patients with diplopia; number in parentheses indicate percentage.

Treatment of Graves' hyperthyroidism with near-total thyroidectomy in patients with non-severe or absent pre-existing ophthalmopathy is not associated in the short term with significant effects on the course of ophthalmopathy.

The Dilemma of How to Manage Graves' Hyperthyroidism in Patients with Associated Orbitopathy

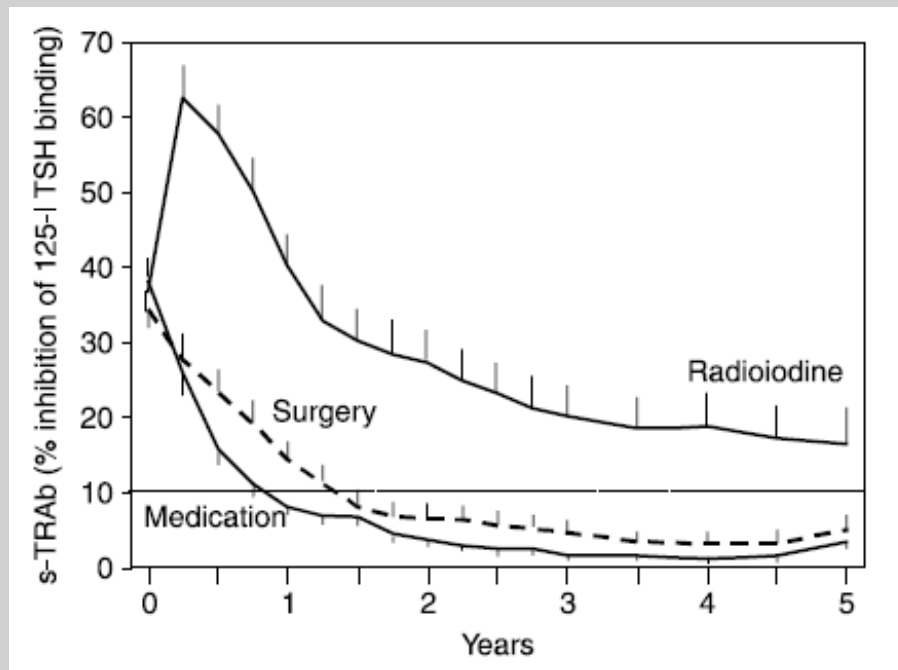
TABLE 1. Effect of treatment for hyperthyroidism on GO

Treatment for hyperthyroidism	Direct effect on GO	Notes
ATDs	Neutral (amelioration?)	Indirect beneficial effect due to restoration of euthyroidism Possible negative effect in case of relapse of hyperthyroidism after drug withdrawal
RAI	Possible progression (15–20%, mainly in smokers)	Preventable by oral steroid prophylaxis Possible advantages in relation to thyroid ablation ^a
Thyroidectomy	Neutral (amelioration?)	Possible advantages in relation to thyroid ablation ^a

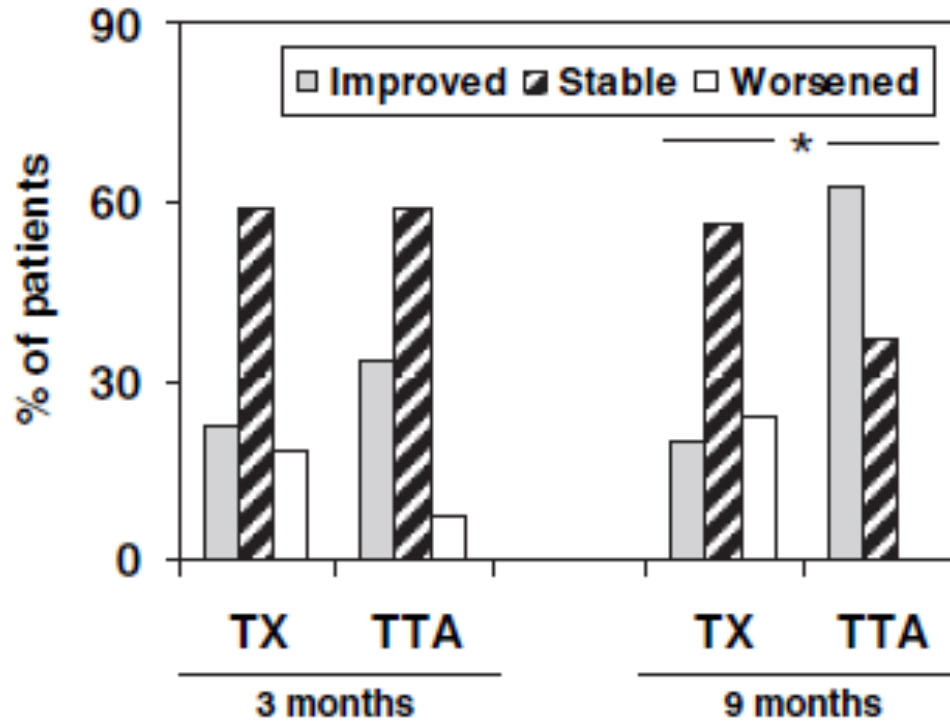
^a Ablation of thyroid tissue has been reported to be incomplete even in hypothyroid patients (41, 42).

CLINICAL STUDY

TSH-receptor autoimmunity in Graves' disease after therapy with anti-thyroid drugs, surgery, or radioiodine: a 5-year prospective randomized study



Effects of Total Thyroid Ablation *Versus* Near-Total Thyroidectomy Alone on Mild to Moderate Graves' Orbitopathy Treated with Intravenous Glucocorticoids





Terapia dell'ipertiroidismo in presenza di ORBITOPATIA



Bari,
7-10 novembre 2013



GO
non attiva

■ RECOMMENDATION 87

In patients with Graves' hyperthyroidism and inactive ophthalmopathy, we suggest that ^{131}I therapy without concurrent corticosteroids, methimazole, and thyroidectomy are equally acceptable therapeutic options. 2/++0

GO lieve
attiva

■ RECOMMENDATION 83

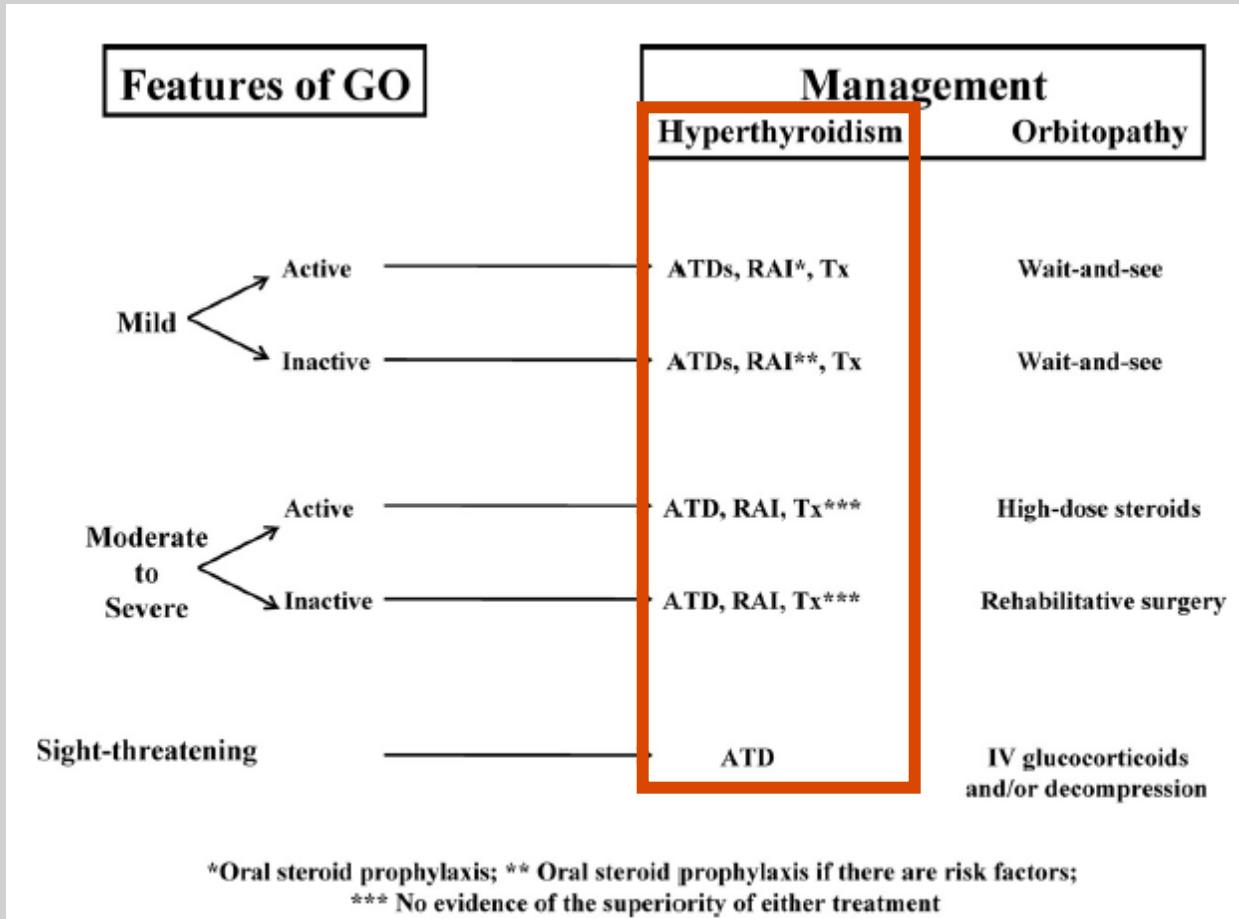
In patients with Graves' hyperthyroidism who have mild active ophthalmopathy and no risk factors for deterioration of their eye disease, ^{131}I therapy, methimazole, and thyroidectomy should be considered equally acceptable therapeutic options. 1/++0

GO
moderato-severa
attiva

■ RECOMMENDATION 86

Patients with Graves' hyperthyroidism and active moderate-to-severe or sight-threatening ophthalmopathy should be treated with either methimazole or surgery. 1/+00

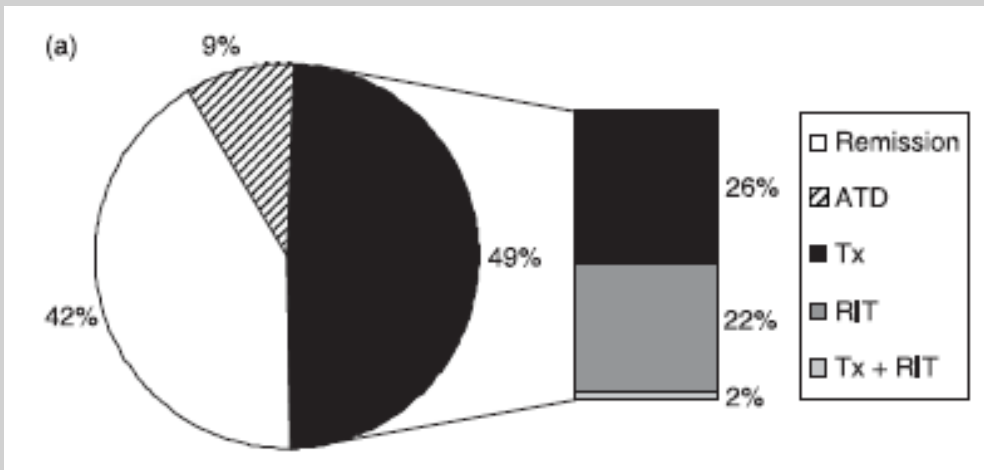
Management of hyperthyroidism and orbitopathy of Graves' disease in different clinical settings. Tx, Thyroidectomy.



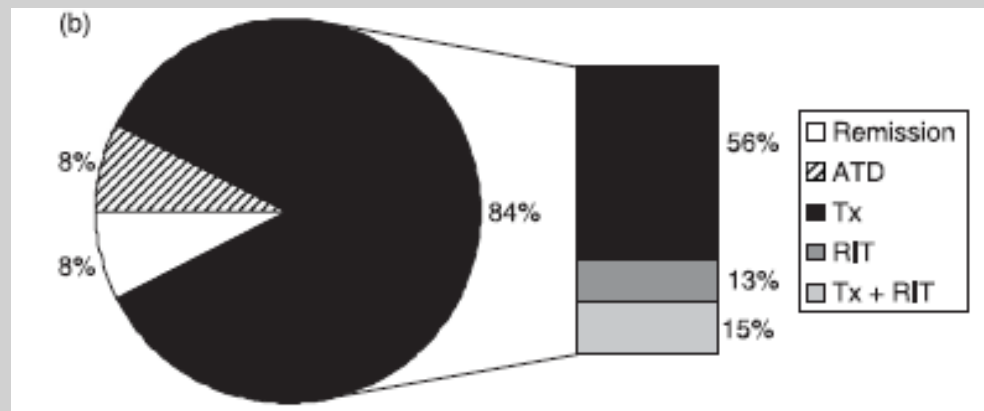
Orbitopatia e M. di Graves



Patients with severe Graves' ophthalmopathy have a higher risk of relapsing hyperthyroidism and are unlikely to remain in remission



GO LIEVE



GO MODERATO-SEVERA

Management dell' ipertiroidismo nella M. di Graves

Fattori a favore



Bari,
7-10 novembre 2013

CHIRURGIA

- Presenza di sintomi compressivi o gozzo voluminoso.
- Captazione di radioiodio relativamente bassa.
- Coesistenza di noduli voluminosi.
- Sospetto o certezza di malignità
- Donne che desiderano gravidanza a breve termine (entro 4-6 mesi), soprattutto con alto titolo di TRAb.
- Pazienti con oftalmopatia basedowiana moderata o severa.

RADIOIODIO

- Donne che desiderano gravidanza, ma non a breve termine (più di 4-6 mesi dopo la terapia con radioiodio).
- Pazienti con copatologie che aumentano il rischio chirurgico o anestesiológico.
- Pazienti con pregressi interventi chirurgici sul collo o con pregressa irradiazione cervicale.
- Mancanza di un chirurgo con esperienza di chirurgia tiroidea.
- Controindicazione ai farmaci anti-tiroidei

ANTI-TIROIDEI

- Pazienti con buona probabilità di remissione della malattia (soprattutto femmine, con malattia lieve, gozzo di dimensioni contenute, TRAb negativi o positivi a basso titolo).
- Pazienti anziani o con copatologie che aumentano il rischio chirurgico.
- Pazienti con ridotta aspettanza di vita.
- Pazienti con pregressi interventi chirurgici sul collo o con pregressa irradiazione cervicale.
- Mancanza di un chirurgo con esperienza di chirurgia tiroidea.
- Pazienti con oftalmopatia basedowiana moderata o severa.

Iper-tiroidismo in gravidanza

Management of Graves' hyperthyroidism in pregnancy: focus on both maternal and foetal thyroid function, and caution against surgical thyroidectomy in pregnancy

Table 1 Risks and complications from Graves' hyperthyroidism and therapy in pregnancy.

Graves' disease in a pregnant woman	Mother's health	Pregnancy course	Foetus	Neonate	Infant/child
Untreated or inadequately treated hyperthyroidism	Risk of congestive heart failure, pre-eclampsia and thyroid storm	Risk of miscarriage, placental abruption, preterm delivery	Hyperthyroid (tachycardia, growth retardation, accelerated bone maturation, goiter, risk of death, malformations)	Risk of transient primary hyperthyroidism and transient secondary hypothyroidism	Risk of disordered pituitary/thyroid axis, thyroid disintegration ^a , malformations
ATD treated, euthyroid without L-T ₄ ^b			Risk of hypothyroidism and goiter caused by higher fetal than maternal sensitivity to ATD ^c	Risk of delayed transient hyperthyroidism from mother's TRAb ^d	Small risk of malformations with methimazole
Surgery + L-T ₄ in pregnancy ^e			Risk of hyperthyroidism from mother's TRAb	Risk of transient hyperthyroidism from mother's TRAb ^d	
Previous radical treatment – radioiodine or surgery – plus L-T ₄	Risk of hypothyroidism caused by increase in need of L-T ₄		Risk of hyperthyroidism from mother's TRAb ^f (risk higher after radioiodine)	Risk of transient hyperthyroidism from mother's TRAb ^d (risk higher after radioiodine)	
Previous ATD now euthyroid	Risk of relapse of hyperthyroidism <i>post partum</i>				



Management of Thyroid Dysfunction during Pregnancy and Postpartum: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline



Bari,
7-10 novembre 2013



L'importanza degli anticorpi anti-recettore TSH (TRAb)

Il rischio di disfunzione tiroidea nel feto aumenta nettamente quando i valori di TRAb superano di tre volte il limite massimo;

Dosare i TRAb entro la 22° settimana di gestazione nelle pazienti con M. di Graves “ad alto rischio”:

- ✓ **trattate con anti-tiroidei**
- ✓ **già trattate con terapia radiometabolica con pregressa elevata positività anticorpale**

Tiroidectomia in gravidanza



Bari,
7-10 novembre 2013

Controindicazione relativa

TIROIDECTOMIA indicata se richiesto rapido controllo dell' ipertiroidismo con impossibilità all' uso di antitiroidei

Quando?



Ultima parte del SECONDO TRIMESTRE

I trimestre → effetto teratogeno degli anestetici
III trimestre → rischio di parto pretermine



Management dell' ipertiroidismo nella M. di Graves

Fattori a favore

CHIRURGIA

- Presenza di sintomi compressivi o gozzo voluminoso.
- Captazione di radioiodio relativamente bassa.
- Coesistenza di noduli voluminosi.
- Sospetto o certezza di malignità
- Donne che desiderano gravidanza a breve termine (entro 4-6 mesi), soprattutto con alto titolo di TRAb.
- Pazienti con oftalmopatia basedowiana moderata o severa.

RADIOIODIO

- Donne che desiderano gravidanza, ma non a breve termine (più di 4-6 mesi dopo la terapia con radioiodio).
- Pazienti con copatologie che aumentano il rischio **chirurgico** o anestesiológico.
- Pazienti con pregressi interventi chirurgici sul collo o con pregressa irradiazione cervicale.
- Mancanza di un chirurgo con esperienza di chirurgia tiroidea.
- Controindicazione ai farmaci anti-tiroidei

ANTI-TIROIDEI

- Pazienti con buona probabilità di remissione della malattia (soprattutto femmine, con malattia lieve, gozzo di dimensioni contenute, TRAb negativi o positivi a basso titolo).
- Pazienti anziani o con copatologie che aumentano il rischio chirurgico.
- Pazienti con ridotta aspettanza di vita.
- Pazienti con pregressi interventi chirurgici sul collo o con pregressa irradiazione cervicale.
- Mancanza di un chirurgo con esperienza di chirurgia tiroidea.
- Pazienti con oftalmopatia basedowiana moderata o severa.



Nodulo sospetto in M. di Graves



Bari,
7-10 novembre 2013

- L'incidenza del nodulo tiroideo nel Basedow è riportata tra il 20 e il 25%
- Prevalenza di carcinoma in Malattia di Basedow tra 0.4% e 9.8%

■ RECOMMENDATION 29

If a thyroid nodule is discovered in a patient with GD, the nodule should be evaluated and managed according to recently published guidelines regarding thyroid nodules in euthyroid individuals. 1/++0

Cancro e M. di Graves



Cancer Risk in Patients with Graves' Disease: A Nationwide Cohort Study

TABLE 3. SITE-SPECIFIC INCIDENCE RATE RATIO AND HAZARD RATIOS OF CANCER BETWEEN PATIENTS WITH AND WITHOUT GRAVES' DISEASE

Cancer (ICD-9-CM code)	<i>Graves' disease</i>				IRR [CI]	Adjusted HR ^b [CI]
	Without		With			
	Event	Rate ^a	Event	Rate ^a		
Head and neck (140–149)	22	0.17	8	0.25	1.44 (1.30, 1.61)***	1.28 (0.56, 2.89)
Stomach (151)	21	0.16	5	0.16	0.95 (0.83, 1.07)	0.94 (0.35, 2.51)
Colon (153, 154)	59	0.46	9	0.28	0.61 (0.53, 0.69)***	0.61 (0.30, 1.24)
Hepatoma (155)	42	0.33	13	0.40	1.23 (1.10, 1.37)**	1.13 (0.60, 2.12)
Lung (162)	42	0.33	7	0.22	0.66 (0.58, 0.75)***	0.69 (0.31, 1.54)
Breast (174)	97	0.76	39	1.21	1.60 (1.46, 1.75)***	1.58 (1.09, 2.30)*
Uterus (179, 182)	15	0.12	2	0.06	0.53 (0.45, 0.62)***	0.50 (0.11, 2.19)
Cervical (180)	30	0.24	3	0.09	0.40 (0.34, 0.47)***	0.45 (0.14, 1.47)
Ovary (183)	14	0.11	0	0.00	—	—
Prostate (185)	5	0.04	3	0.09	2.38 (2.14, 2.65)***	1.97 (0.45, 8.54)
Bladder (188)	14	0.11	3	0.09	0.85 (0.75, 0.97)*	0.81 (0.23, 2.84)
Kidney (189)	18	0.14	5	0.16	1.10 (0.98, 1.24)	1.00 (0.37, 2.72)
Thyroid (193)	20	0.16	52	1.62	10.3 (9.31, 11.5)***	10.4 (6.18, 17.4)***
Hematologic (200–208)	25	0.20	3	0.09	0.48 (0.41, 0.56)***	0.48 (0.14, 1.59)
Others	33	0.26	6	0.19	0.72 (0.63, 0.82)***	0.70 (0.29, 1.67)

^aIncidence rate (per 1000 person-years).

^bMultivariable analysis including sex, age, and comorbidities of diabetes, hypertension, and hyperlipidemia.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$.



Cancro e M. di Graves



Bari,
7-10 novembre 2013

Overdiagnosis of Thyroid Cancer and Graves' Disease

was found? We hypothesize, that the majority of these thyroid cancers were papillary, small and were found postoperatively or in patients without symptoms related to thyroid nodules; the most indolent type of thyroid cancer. Perhaps, GD is not a risk factor for thyroid cancer as proposed by these authors, but rather a risk factor for finding thyroid cancer.

Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer

Table 1 Histological diagnosis of thyroid cancer in Graves' patients and in Graves' patients with clinically evident thyroid nodules.

Reference	No. patients studied	% Cancer	
		in Graves' patients	in Graves' patients with clinical nodules
Shapiro <i>et al.</i> , 1970	172	8.7	
Dobyns <i>et al.</i> , 1974	100	0.4	13
Hancock <i>et al.</i> , 1977	457	1.5	
Wahl <i>et al.</i> , 1982	178	1.1	
Farbota <i>et al.</i> , 1985	117	5.1	
Behar <i>et al.</i> , 1986	194	5.2	
Pacini <i>et al.</i> , 1988	86	6.9	22.2
Rieger <i>et al.</i> , 1989	64	0	
Ozaki <i>et al.</i> , 1990	743	2.6	
Belfiore <i>et al.</i> , 1990	132	9.8	45.8
Hales <i>et al.</i> , 1992	886	1.8	5.8
Terzioglu <i>et al.</i> , 1993	33	6.0	
Chou <i>et al.</i> , 1993	674	1.5	
Miccoli <i>et al.</i> , 1996	140	9.3	
Pomorski <i>et al.</i> , 1996	704	0.4	
Pellegriti <i>et al.</i> , 1998	450	4.7 (clinical) 3.3 (occult)	
Kraimps <i>et al.</i> , 1998	110	5.5	21.4
Carnell and Valente, 1998	468	1.3	10
Cantalamesa <i>et al.</i> , 1999	315	0.3	2.3
Kraimps, 2000	557	3.8	15

Graves e cancro tiroideo

	Graves' disease	No Graves' disease	
	PTC (n = 16)		
Gender—male/female (%)	1/9 (6.25/56.25)	0/6 (0/37.5)	0.95
Age—yrs (range)	39 (28–58)	55 (51–84)	0.019
Age at diagnosis—yrs (range)	30 (17–49)	49 (44–70)	0.004
Disease duration—yrs (range)	9 (3–18)	8.5 (2–14)	0.786
Total thyroid volume—cc (range)	55.1 (16.2–167.5)	26.7 (6.4–111.9)	0.357
PTC (%)	10 (62.5)	6 (37.5)	0.751
US echogenicity—hyper/iso/hypo (%)^b	3/5/0 (21.43/35.71/0)	0/2/4 (0/14.29/28.57)	0.019
Microcarcinoma (%)	3 (18.75)	1 (6.25)	1
Histopathological variant—classical/follicular (%)	4/6 (25/37.5)	4/2 (25/12.5)	0.608
Multifocal (%)	4 (25)	2 (12.5)	1
Time of followup—yrs (range)	9 (3–18)	8.5 (3–14)	0.785
Smoking (%)	4 (25)	1 (6.25)	0.588
Time of treatment—yrs (range)	3.5 (1–6)	7 (2–14)	0.062
Number of nodules (range)	1.5 (0–5)	3 (1–5)	0.148
Size of largest nodule on US—cm (range)	2.2 (0.5–6.8)	2.1 (1–4.3)	0.796

Vincenzo, 57 anni



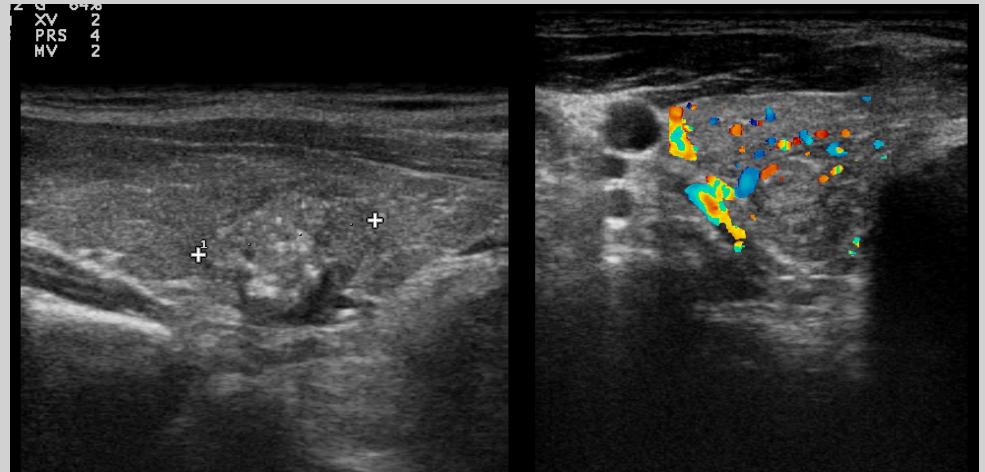
Bari,
7-10 novembre 2013

- Diagnosi di Malattia di Graves da 13 mesi
- Non fumatore
- Terapia con Metimazolo (5 mg/die)
- Esami Ormonali:
TSH 0.26 μ UI/ml
FT3 3.53 pg/ml (2.5-3.9)
FT4 0.81 ng/dl (0.6-1.15)
Ab anti-recettore del TSH 2.54 U/L (<1)



Orbitopatia di grado moderato-severo in fase di attività clinica (CAS 5/7)

- Orbitopatia da 6 mesi
- ETG tiroidea: multipli noduli, prevalentemente solidi, disomogenei, scarsamente vascolarizzati





Vincenzo, 57 anni



Bari,
7-10 novembre 2013

- **ESAME CITOLOGICO:**

..tireociti con atipie ed alcuni grooves.....sospetto per neoplasia di tipo papillare. Tir4

Tiroidectomia Totale+ linfectomia centrale

- **ESAME ISTOLOGICO:**

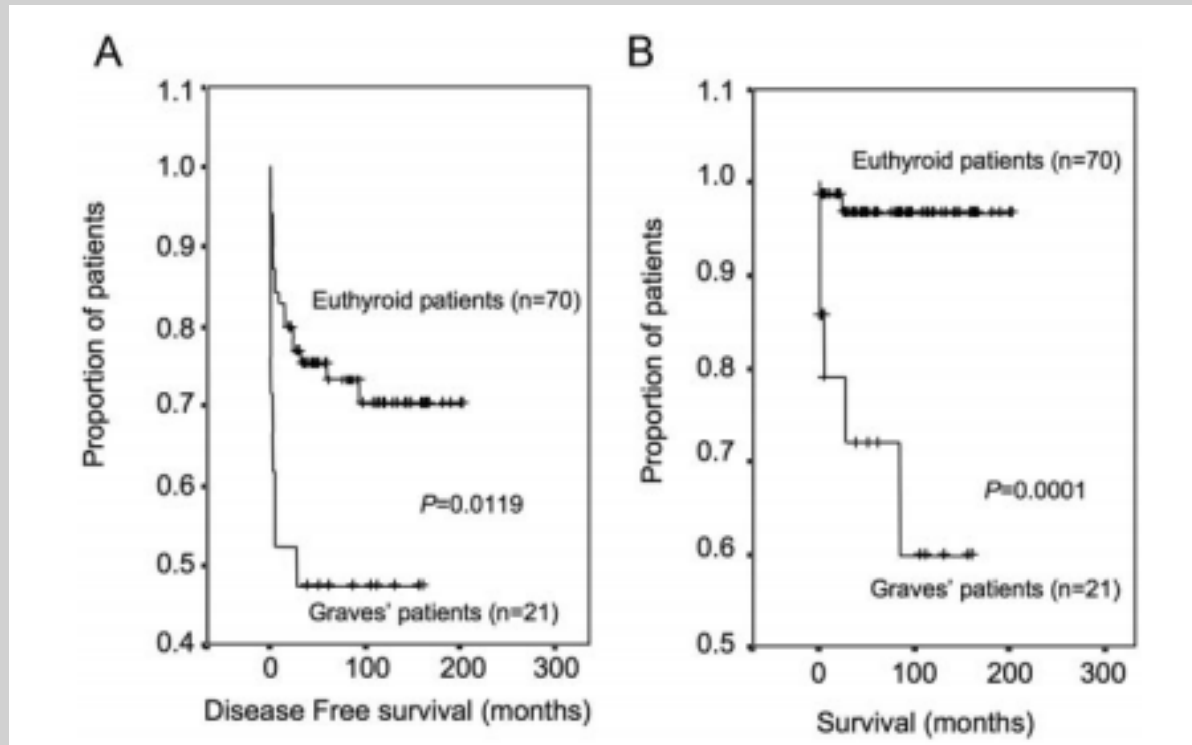
carcinoma papillare ben differenziato, multifocale, bilaterale con diametro maggiore di 1.5 cm in sede lobare destra, infiltrante la capsula d' organo. pT3 pN1

Cancro e M. di Graves



Increased Mortality in Patients With Differentiated Thyroid Cancer Associated With Graves' Disease

I carcinomi differenziati della tiroide non occulti, presentano peggiore prognosi negli stessi tumori nei pazienti eutiroidei.



Disease-free time (A) and survival time (B) (Kaplan-Meier plots) in DTC-GD patients and in matched euthyroid control patients. P values are calculated according to log-rank test.

Cancro e M. di Graves



Prognosis of small thyroid cancer in patients with Graves' disease

Diametro ≤ 1 cm

Incidenza tra 0.3% e 16.6%

Patients who undergo thyroidectomy for Graves' disease and are found to have Small thyroid cancer (STC) have an excellent prognosis and longer disease-free survival than those with STC but without Graves disease.

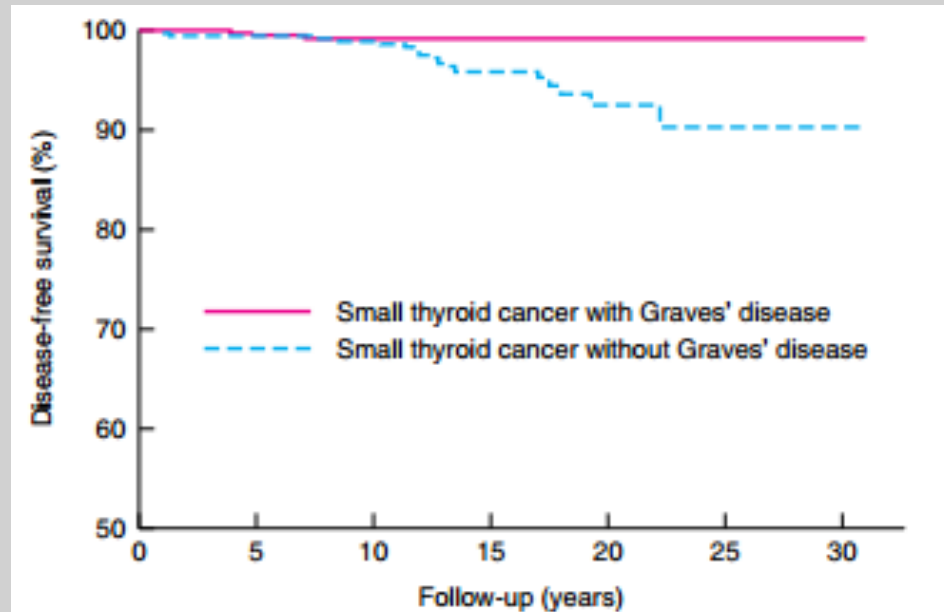


Fig. 1 Observed disease-free survival in patients with incidental small thyroid cancer who underwent thyroid operation for Graves' disease, and in controls with small thyroid cancer without Graves' disease in a population matched for age, sex, diagnosis year and tumour size. Observed disease-free survival in patients with small thyroid cancer with Graves' disease ($n = 509$) was better than in those without ($n = 509$); $P = 0.003$ (log rank test)

Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists

RECOMMENDATION 27

Antithyroid drugs should be stopped at the time of thyroidectomy for GD, and beta-adrenergic blockers should be weaned following surgery. 1/+00

RECOMMENDATION 28

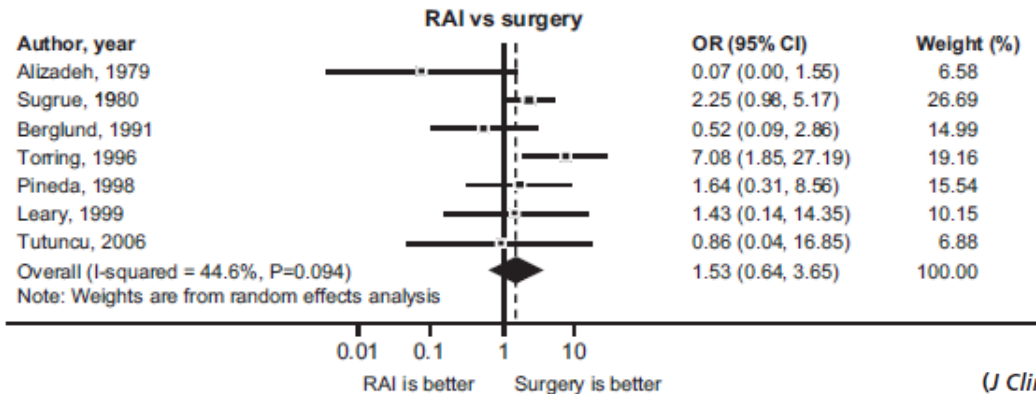
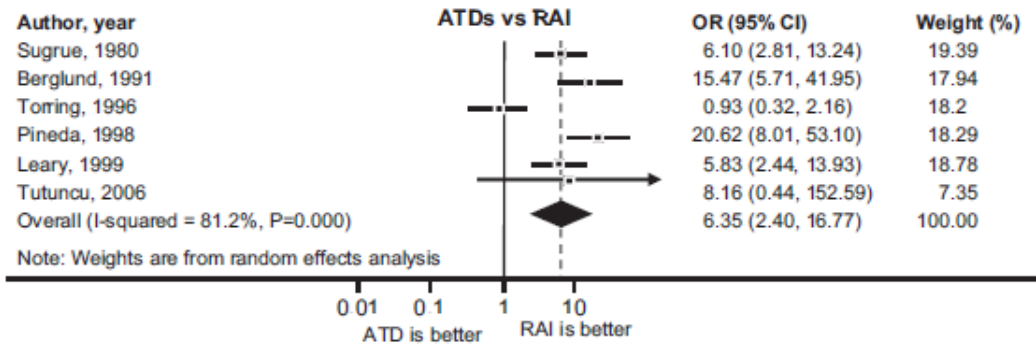
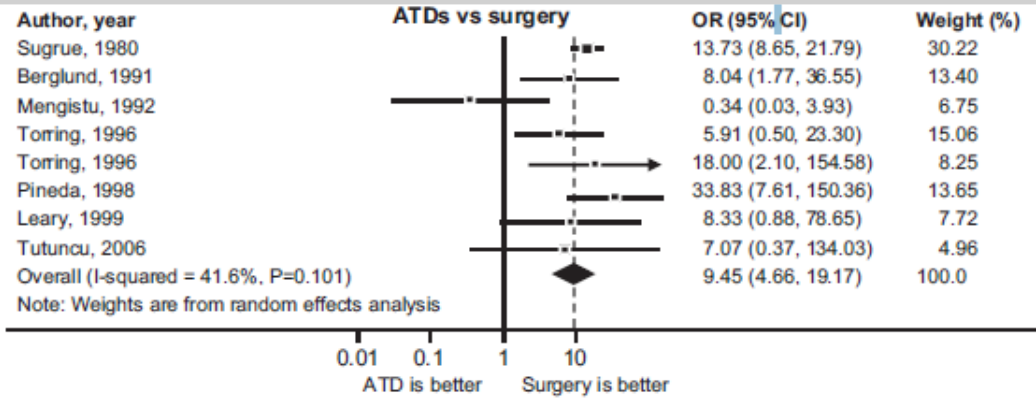
Following thyroidectomy for GD, L-thyroxine should be started at a daily dose appropriate for the patient's weight (0.8 mg/lb or 1.7 mg/kg), and serum TSH measured 6–8 weeks postoperatively. 1/+00

Comparative Effectiveness of Therapies for Graves' Hyperthyroidism: A Systematic Review and Network Meta-Analysis

Vishnu Sundaresh,* Juan P. Brito,* Zhen Wang, Larry J. Prokop, Marius N. Stan, Mohammad H. Murad, and Rebecca S. Bahn



Bari,
7-10 novembre 2013





Conclusioni



Bari,
7-10 novembre 2013

La scelta terapeutica è influenzata da criteri clinici, ‘risorse locali’ e preferenza del paziente.

La terapia definitiva nella M. di Graves consiste nell’ablazione del tessuto tiroideo mediante Tiroidectomia o Radioiodio.

Fattori a favore della terapia definitiva sono:

- Fallimento della terapia medica
- Reazioni avverse ai tireostatici
- Sintomi compressivi (grandi gozzi o voluminosi noduli non funzionanti)
- Pianificazione gravidanza
- Noduli con sospetto o certezza di malignità
- Orbitopatia di Graves moderata-severa, attiva?
- Preferenza del paziente
 - ✓ Desiderio di risoluzione definitiva dell’ipertiroidismo
 - ✓ Timore di effetti collaterali dei farmaci.
 - ✓ Disponibilità ad assumere terapia sostitutiva per tutta la vita.



GRAZIE
PER
L'ATTENZIONE