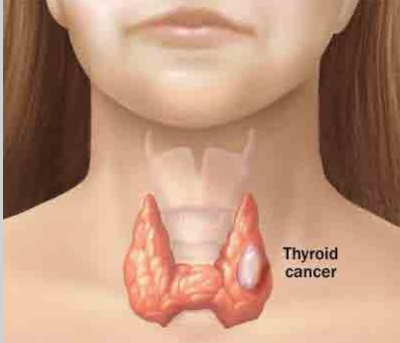




Bari,
7-10 novembre 2013

Carcinoma midollare familiare



Inquadramento clinico-epidemiologico

Maria Rosaria Ambrosio

Università degli Studi di Ferrara

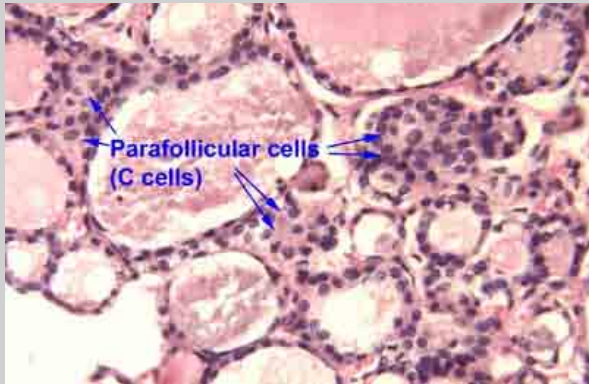
Dipartimento di Scienze Mediche
Sezione di Endocrinologia e Medicina Interna
Direttore Prof. Ettore degli Uberti



Carcinoma midollare familiare

Carcinoma Midollare della Tiroide MTC

Tumore ben differenziato della tiroide che
deriva dalle Cellule C parafollicolari,
mantenendone le caratteristiche
biochimiche e patologiche



La sua origine lo rende un'entità separata
dagli altri carcinomi tiroidei differenziati



Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013

Carcinoma Midollare della Tiroide

Prevalenza → 5-10% di tutti i tumori maligni della tiroide
→ 0.4-1.4% di tutti i noduli tiroidei
→ ~ 1% in sede di autopsia

Età alla diagnosi : 4^a - 5^a decade di vita
un ampio range di età di inizio

Sesso: F / M = 1

Tasso di sopravvivenza a 10 anni → ~ 50%

Il più importante fattore prognostico è lo stadio del tumore alla diagnosi





Bari,
7-10 novembre 2013

Carcinoma midollare familiare

Carcinoma Midollare della Tiroide

sporadico
75% dei casi



ereditario o familiare
25% dei casi

Maschi e femmine sono colpiti ugualmente

Solo la forma ereditaria colpisce i bambini e, in generale, la malattia più aggressiva si verifica nei bambini più piccoli



Carcinoma midollare familiare

Carcinoma Midollare della Tiroide

La presentazione clinica più comune è un **NODULO TIROIDEO** singolo, più frequentemente nella porzione superiore dei lobi tiroidei
→ **ASINTOMATICO**

SINTOMI LOCALI

(legati alla massa):

Disfagia

Disfonia

Massa laterocervicale

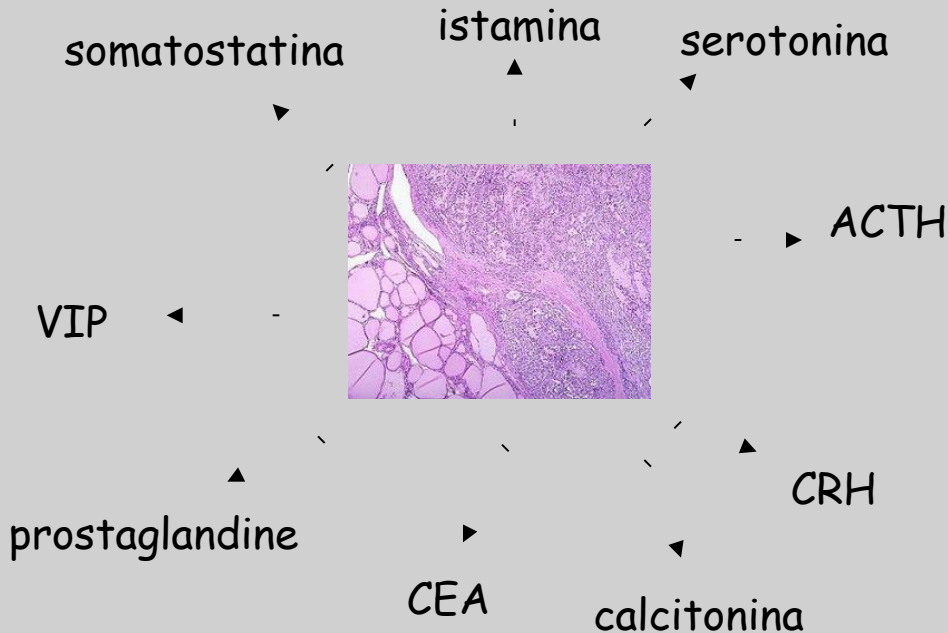
SINTOMI SISTEMICI

(legati alla secrezione ormonale)

Diarrea

Flushing cutaneo

Sindrome di Cushing ectopica





Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013

STADIAZIONE TNM

Primary tumor (T)

T0—No evidence of primary tumor

T1—Tumor 2 cm or less in greatest dimension limited to the thyroid (*Supplementum to the 6th edition: T1a, tumor 1 cm or less; T1b, tumor more than 1 cm but not more than 2 cm*)

T2—Tumor more than 2 cm, but not more than 4 cm, in greatest dimension limited to the thyroid

T3—Tumor more than 4 cm in greatest dimension limited to the thyroid or any tumor with minimal extra-thyroidal extension (e.g. extension to sternothyroid muscle or perithyroid soft tissues)

T4a—Tumor of any size extending beyond the thyroid capsule to invade subcutaneous soft tissues, larynx, trachea, esophagus, or recurrent laryngeal nerve

T4b—Tumor invades prevertebral fascia or encases carotid artery or mediastinal vessels.

Regional lymph nodes (N) are the central compartment, lateral cervical, and upper mediastinal lymph nodes

NX—Regional lymph nodes cannot be assessed

N0—No regional lymph node metastases

N1—Regional lymph node metastases

N1a—Metastasis to Level VI (pretracheal, paratracheal, and prelaryngeal/Delphian lymph nodes)

N1b—Metastasis to unilateral, bilateral, or contralateral cervical or superior mediastinal lymph nodes

Distant metastases (M)

MX—Distant metastasis cannot be assessed

M0—No distant metastasis

M1—Distant metastasis

Carcinoma Midollare della Tiroide

METASTASI

LINFONODALI
(più frequentemente
laterocervicali)



A DISTANZA
Fegato
Polmone
Osso
Encefalo

alla diagnosi

→ 50% metastasi linfonodali

→ 10-20% hanno metastasi a distanza

N1: 20-30% dei pazienti con MTC >1 cm < 4 cm
sino al 90% dei pazienti con MTC > 4 cm
se lesione palpabile: N1 LCC controlaterale → 40%





Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013

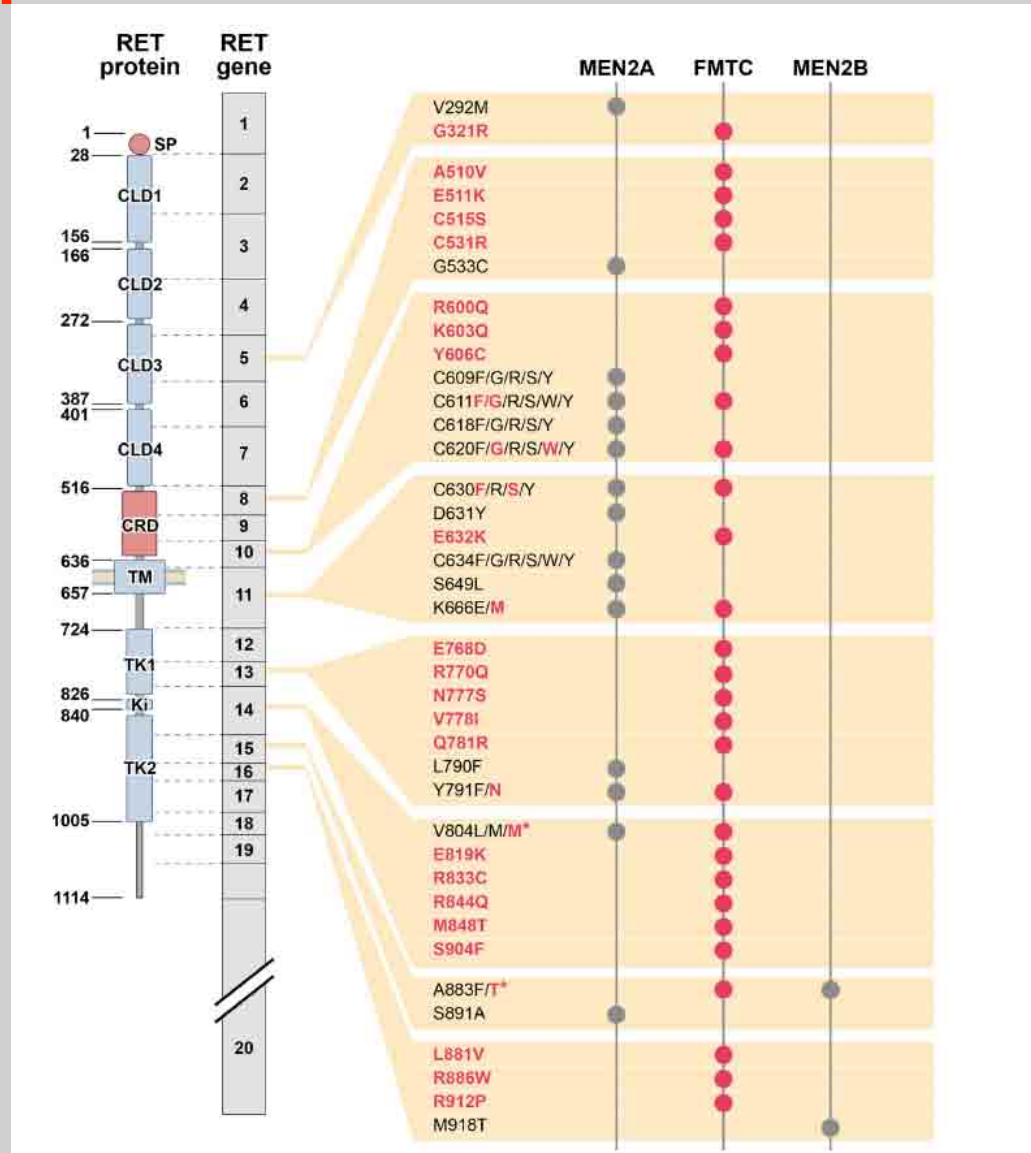
Differenti fenotipi delle sindromi MEN 2

	MTC	PHEO	PHPT	CLA	Neuromas	Megacolon	Marfanoid habitus
MEN 2A	98%	50%	25–30%	10–15%	0	0	0
MEN 2B	98%	45%	0	0	100%	60%	100%
FMTC	100%	0	0	0	0	0	0



Carcinoma midollare familiare

RET gene
RET protein
RET point mutations
associated
with
MEN2A
MEN2B
FMTc

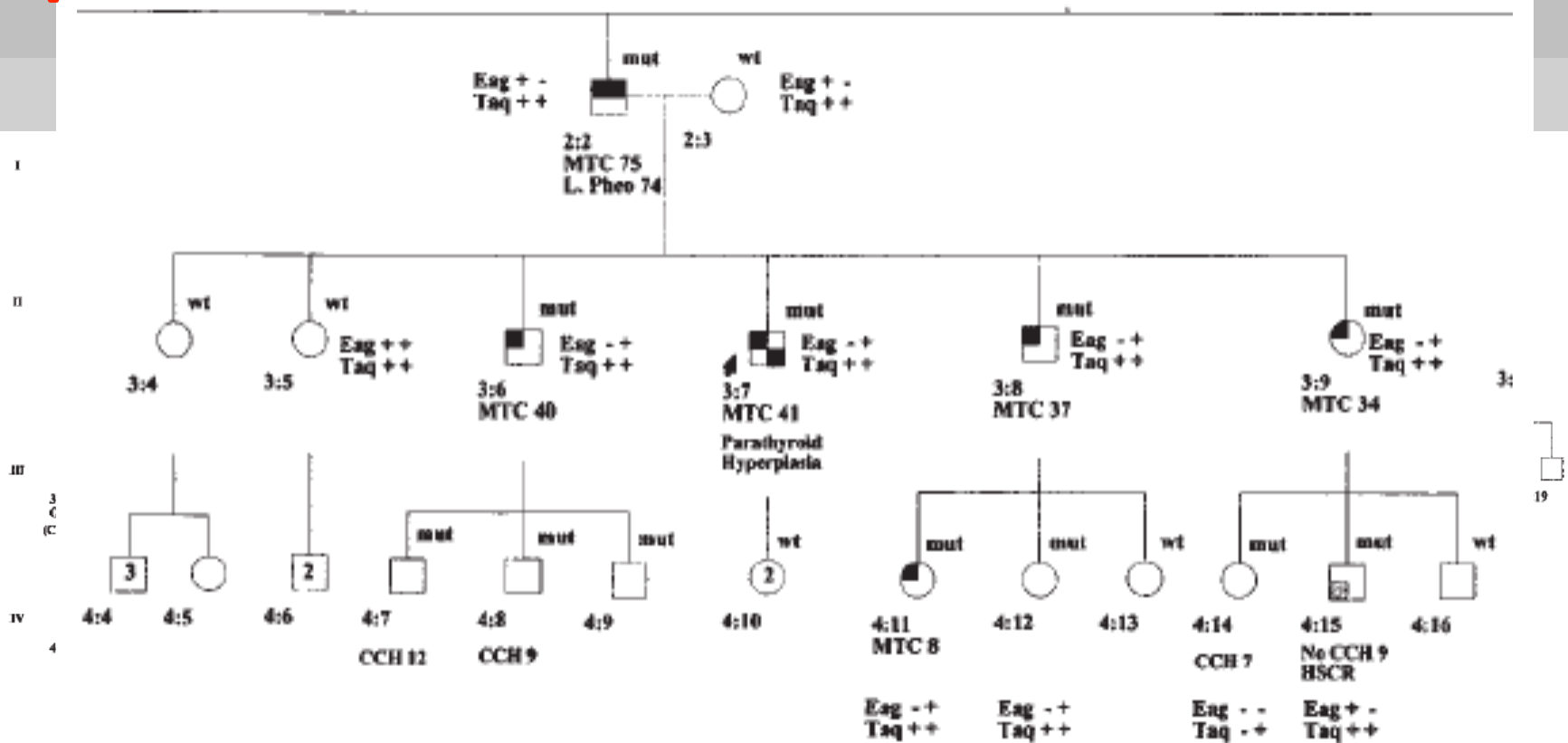


Carcinoma midollare familiare

RET genotype-phenotype correlation and MEN 2 management. Modified from Kloos (2).					
Codon	515, 531, 600, 603, 777, 912	533, 649, 666, 768, 790, 791, 804, 891	609, 611, 618, 620, 630, 631, 633	634	883, 918, 804+778, 804+805, 804+806, 804+904
ATA risk level	A	A	B	C	D
MEN 2	FMTC	FMTC/MEN 2A	MEN 2A	MEN 2°	MEN 2B
Age of RET testing	Before 3-5 years		Before 3-5 years	Before 3-5 years	Before 1 year
Age of first serum CT	>3-5 years		>3-5 years	>3-5 years	Before 1 year
Age of first thyroid US	>3-5 years		>3-5 years	>3-5 years	Before 1 year
Age of prophylactic surgery	Surgery may be delayed> 5 years if annual basal and stimulated CT, and annual US are normal		Surgery may be delayed> 5 years if annual basal and stimulated CT, and annual US are normal	5 years	Before 1 year

Carcinoma midollare familiare

RET mutation profile and variable clinical manifestations in a family with

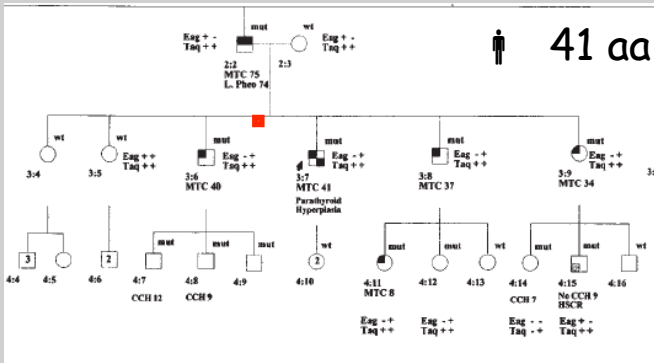


A heterozygous C618R mutation of RET exon 10 was identified in 12 family members (7 children) →
ATA risk level: B

Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013



Avviato all'intervento chirurgico per sospetta neoplasia tiroidea

09.01.1996 intervento chirurgico di tiroidectomia totale +
linfadenectomia laterocervicale sx +
paratiroidectomia inferiore sx

Esame istologico: carcinoma midollare della tiroide
di 3.5 cm del lobo sin, infiltrante, con carcinosi
endovasale e metastasi linfonodale omolaterali.
Paratiroide iperplastica

T2N1MX

Anamnesi:

- Colica renale a 26 aa
- Episodi di diarrea dall'età di 40 aa
- Episodi di flushing cutaneo dopo l'assunzione di alcool
- Ernia discale lombare

Esami preoperatori:

- TSH=1.03 mcUI/ml, FT4=1.01 ng/dl
- calcitonina basale>750 pg/ml
- Calcio=5.8 mEq/l

Esami postoperatori:

- Calcitonina basale=824 pg/ml
- CEA=29.6 ng/ml
- Adrenalina urinaria=2.4 mcg/24h
noradrenalina=22 mcg/24h,
dopamina=398 mcg/24h
- Calcio=4.7 mEq/l
fosforo=4.1 mg/dl
PTH= 18.7 pg/ml

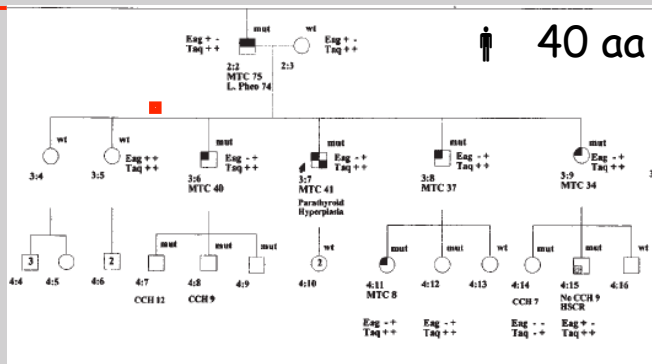




Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013



19.03.1996: intervento di tiroidectomia +
linfadenectomia del compartimento
centrale bilaterale

Anamnesi:

- Nodulo tiroideo del lobo
destro in terapia soppressiva
con L-Tiroxina

Esame istologico: carcinoma midollare della tiroide
multifocale. Assenza di metastasi linfonodali.
Paratiroide normale.

T2N0M0

Esami preoperatori:

-TSH=0.93 mcUI/ml, FT4=1.1 ng/dl
-Calcitonina =1500 pg/ml
-Adrenalina urinaria=3.6 mcg/24h,
noradrenalina urinaria=46.1 mcg/24
-Calcio=4.7 mEq/l, fosforo=3.9 mg/dl
PTH=23 pg/ml

All'ecografia Tiroide con nodulo solido
ipoecogeno di 22x28 mm con multiple
calcificazioni a destra
Non linfadenomegalie

Esami postoperatori:

-Calcitonina basale=5.5 pg/ml non responsivi dopo stimolo con
pentagastrina
-CEA=11.9 ng/ml

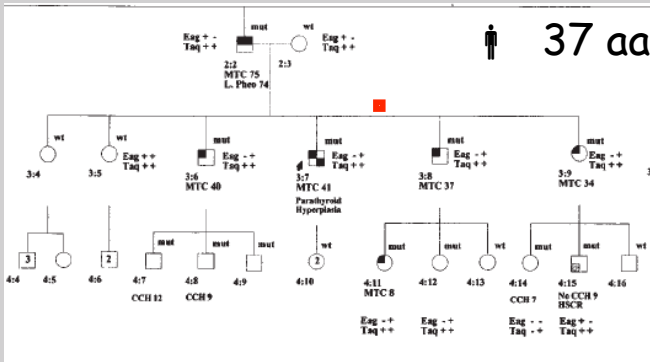


EFE 2013

Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013



28.08.1996: intervento di tiroidectomia totale +
linfadenectomia del compartimento
centrale bilaterale

Anamnesi:

Silente

Esami preoperatori:

- TSH=1.55 mcUI/ml, FT4=1.16 ng/dl
- calcitonina basale=18 pg/ml con
picco=238 pg/ml dopo stimolo con
pentagastrina
- CEA non dosabile
- Adrenalina urinaria=5.1 mcg/24h,
noradrenalina urinaria=23.7 mcg/24,
- Calcio=4.7 mEq/l, fosforo=2.7 mg/dl,
PTH=28 pg/ml
- All'ecografia tiroidea non noduli non
linfadenomegalie

Esame istologico: microfocolaio di carcinoma midollare
della tiroide del lobo sinistro in iperplasia multifocale
delle cellule C. Assenza di metastasi linfonodali.
Coesiste paratiroide normale

T1N0M0

Esami postoperatori:

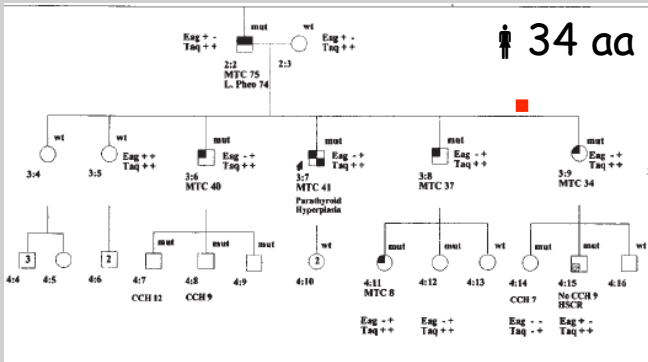
- Calcitonina basale <3 pg/ml non responsiva dopo stimolo con
pentagastrina
- CEA=0.5 ng/ml



Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013



21.01.1997: intervento di tiroidectomia totale +
linfadenomectomia del compartimento centrale
bilaterale+ esplorazione paratiroidi

Anamnesi:
Silente

Esame istologico: microfocolai di carcinoma midollare in
entrambi i lobi tiroidei con iperplasia delle cellule
parafollicolari, diffusa e nodulare

T1N0M0

Esami preoperatori:

- TSH=1.26 mcUI/ml, FT4=0.75 ng/dl
- calcitonina basale=40 pg/ml con
picco=491 pg/ml dopo stimolo con
pentagastrina
- CEA=0.6 ng/ml
- Adrenalina urinaria=4.2 mcg/24h,
noradrenalina=35.8 mcg/24h
- Calcio=4.4 mEq/l, fosforo=3.5 mg/dl,
PTH=58 pg/ml
- All'ecografia tiroidea non noduli
Non linfadenomegalie

Esami postoperatori:

- Calcitonina basale=7.5 pg/ml non responsivi dopo stimolo con
pentagastrina
- CEA=0.7 ng/ml

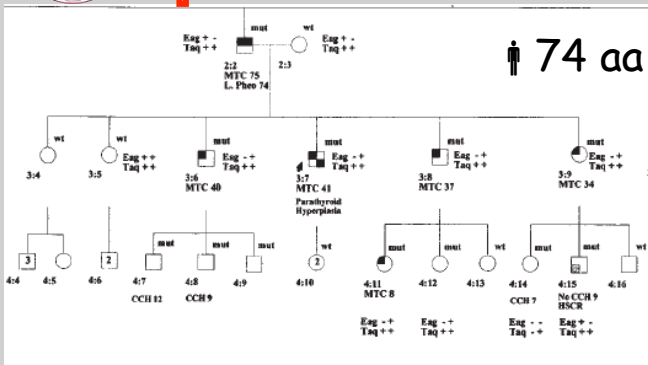




Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013



16.05.1997: intervento di surrenectomia sx
18.11.1997: intervento di tiroidectomia totale +
linfadenectomia del compartimento centrale bilaterale

Anamnesi:

-BPCO
-Ipertensione arteriosa in buon controllo con calcio antagonista dall'età di 65 aa

Esami preoperatori:

-TSH=0.58 mcUI/ml, FT4=0.89 ng/dl
- calcitonina basale=65.8 pg/ml
- CEA=1.4 ng/ml
- Adrenalina urinaria=60.2 mcg/24h, noradrenalina=134.3 mcg/24h
- Calcio=4.5 mEq/l, fosforo=2.2 mg/dl, PTH=78 pg/ml
- All'ecografia tiroidea non noduli, non linfadenomegalie
- Nodulo di 30x28x25 mm al surrene sx alla TC, captante il MIBG

Esame istologico (surrene): feocromocitoma

Esame istologico (tiroide): carcinoma midollare del lobo destro e microcarcinoma midollare associato ad iperplasia delle cellule C del lobo sinistro.

Assenza di metastasi linfonodali

T1N0M0

Esami postoperatori:

-Calcitonina basale=7 pg/ml -CEA=1.3 ng/ml
-Adrenalina urinaria=2.2 mcg/24h, noradrenalina urinaria=32.9 mcg/24h



[illegible]

* *Affetto da malattia di Hirschsprung*



Bari,
7-10 novembre 2013

Carcinoma midollare familiare

Famiglia MEN 2A

	Età al momento dell'ultima osservazione Novembre 2013	Tiroide	Surrene	Paratiroidi	Altro
♀	Deceduto a 86 aa insufficienza respiratoria acuta	MTC	FEO	Normale	
♀	59 aa	MTC (persistenza di malattia)	FEO	IPERPLASIA PARATIROIDI	
♀	58 aa	MTC	Normale	Normale	
♀	54 aa	MTC	FEO	Normale	
♀	51 aa	MTC	FEO	Normale	
♀	29 aa	CCH	Normale	Normale	
♀	26 aa	CCH	Normale	Normale	
♀	19 aa	CCH	Normale	Normale	
♀	25 aa	Normale	Normale	Normale	Hirschsprung
♀	24 aa	CCH	Normale	Normale	
♀	25 aa	MTC	FEO	Normale	
♀	20 aa	CCH	Normale	Normale	





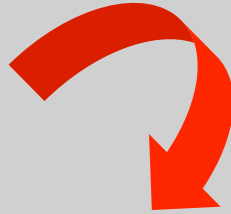
Bari,
7-10 novembre 2013

Carcinoma midollare familiare

4

MEN2A

MTC



malattia nodulare della tiroide
solitamente bilaterale, multicentrico e molto frequentemente
associata a iperplasia delle cellule C

Il decorso clinico presenta gravità variabile





Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013

MEN2A Feocromocitoma (FEO)



In ~ 50% dei pazienti con MEN2A e MEN2B
Presentazione e comportamento clinico sono simili nelle 2 sindromi

Età media alla presentazione → 36 aa

Diagnosi → dopo MTC nel 50% dei casi
in concomitanza con MTC nel 40% dei casi
prima di MTC nel 10% dei casi

Il tumore è solitamente benigno e confinato alla ghiandola surrenale
multicentrico e bilaterale nel 65% dei casi

I pazienti con FEO unilaterale sviluppano quello controlaterale entro 10 aa

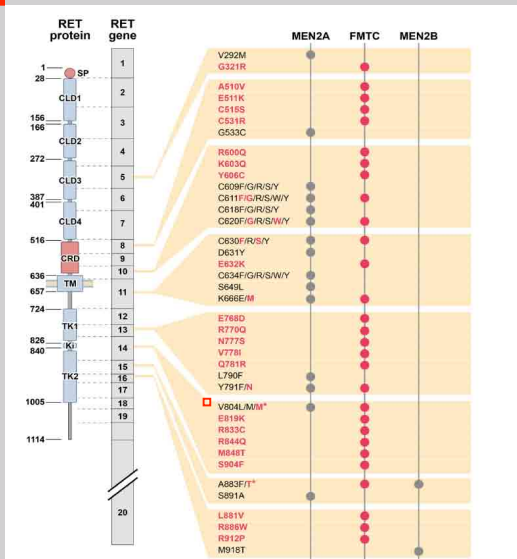
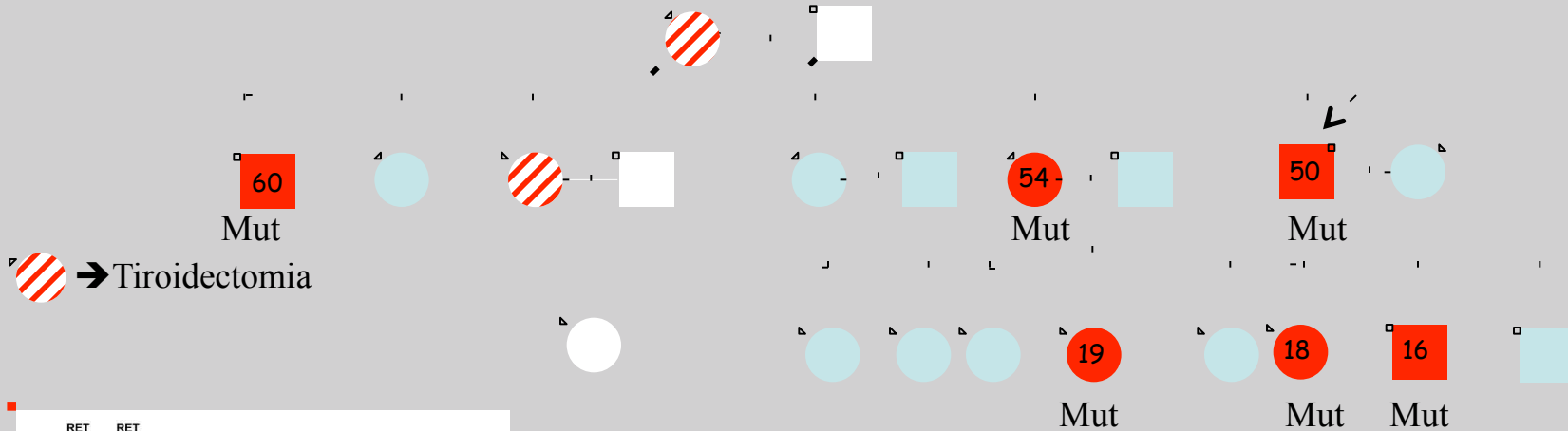
FEO non diagnosticato → >> mortalità

In pazienti con MEN2A o MEN2B è fondamentale escludere questo tumore
prima di procedure interventistiche



Carcinoma midollare familiare

MTC Familiare



Mutazione puntiforme in eterozigosi esone 14
proto-oncogene RET Val804Met
identificata in 6 membri della famiglia
ATA Livello di rischio = A



Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013

MTC Familiare

Rappresenta il 15% di MTC ereditario

Si manifesta solo MTC

Età di esordio tardiva

Decorso clinico meno aggressivo rispetto con MEN2A e MEN2B





Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013

Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association

DEFINIZIONE

MTC familiare è una variante della MEN2A in cui il MTC è l'unica manifestazione clinica

MTC familiare → assenza di Feocromocitoma o PHPT in due o più generazioni all'interno della famiglia o mutazione di RET identificata solo in consanguinei con FMTC

In famiglie più piccole o in quelle con una singola generazione affetta, occorre prestare cautela nella classificazione di FMTC poiché si può omettere il riconoscimento di una MEN2A e il rischio di Feocromocitoma



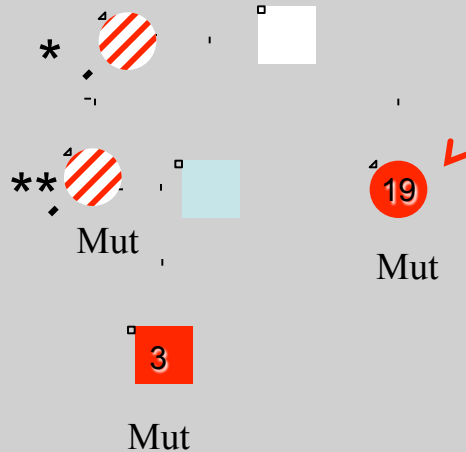
Carcinoma midollare familiare

Multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes (MEN 2): results from the ItaMEN network analysis on the prevalence of different genotypes and phenotypes

RET mutation <i>n</i> (%)	Phenotype				
	MEN 2A (<i>n</i> =85)	MEN 2B (<i>n</i> =17)	FMTC (<i>n</i> =144)	Others (<i>n</i> =4)	Overall (<i>n</i> =250) ^a
Thr338Ile			1 (0.7)		1 (0.4)
Cys515Ser			1 (0.7)		1 (0.4)
Cys609Gly	1 (1.2)				1 (0.4)
Cys609Phe	1 (1.2)				1 (0.4)
Cys609Ser	1 (1.2)				1 (0.4)
Cys609Arg			1 (0.7)		1 (0.4)
Cys609Tyr			2 (1.4)		2 (0.8)
Cys611Gly			1 (0.7)		1 (0.4)
Cys618Arg	2 (2.4)		3 (2.1)		5 (2.0)
Cys618Gly			2 (1.4)		2 (0.8)
Cys618Ser			6 (4.1)		6 (2.4)
Cys618Tyr	1 (1.2)		1 (0.7)		2 (0.8)
Cys634Trp	3 (3.5)		1 (0.7)		4 (1.6)
Cys634Tyr	21 (24.7)		7 (4.9)		28 (11.2)
Cys634Ser	6 (7.0)				6 (2.4)
Cys634Thr	1 (1.2)				1 (0.4)
Cys634Val	1 (1.2)				1 (0.4)
Val648Iso				2 (50)	2 (0.8)
Lys666Met			1 (0.7)		1 (0.4)
Arg694Gln				1 (25)	1 (0.4)
Glu768Asp	1 (1.2)		8 (5.6)		9 (3.6)
Leu790Phe			8 (5.6)		8 (3.2)
Tyr791Phe			1 (0.7)	1 (25)	2 (0.8)
Val804Leu			3 (2.1)		3 (1.2)
Val804Met	3 (3.5)		46 (31.9)		49 (19.6)
Met848Thr			1 (0.7)		1 (0.4)
Ala883Thr			1 (0.7)		1 (0.4)
Ser891Ala			23 (15.9)		23 (9.2)
Ser904Phe			1 (0.7)		1 (0.4)
Met918Val			2 (1.4)		2 (0.8)
Met918Thr		17 (100)			17 (6.8)

The phenotype data collection showed an unexpected higher prevalence of FMTC (57.6%) with respect to other MEN 2 syndromes (34% MEN 2A and 6.8% of MEN 2B).

Carcinoma midollare familiare



Habitus marfanoide, neurinomi cutanei labbra e cavo orale
Dall'età di 15 aa crisi di tachicardia, tremori, iperdiaforesi
ed algie precordiali

A 19 aa intervento di surrenectomia sinistra per FEO

A 20 aa tiroidectomia totale per carcinoma midollare

A 28 aa intervento di surrenectomia destro per FEO

* Deceduta per emorragia cerebrale a 40 aa

** Deceduta per crisi ipertensiva dopo intervento chirurgico di tiroidectomia per carcinoma (nnd) a 24 aa

Mutazione puntiforme in eterozigosi esone 16 proto-oncogene RET
M918T indentificata in 2 membri della famiglia
ATA Livello di rischio = D



Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013

MEN2B

■ Nel 50% circa dei casi MEN2B, una mutazione de novo germinale RET dà origine alla malattia

~ 5% dei MTC ereditari

MTC presente nel 100% dei casi
altamente aggressivo
sopravvivenza prolungata per diagnosi genetica

Feocromocitoma → compare dopo i 20 aa
bilaterale



Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013

MEN2B

È fondamentale riconoscere precocemente i segni e sintomi caratteristicamente associati alla sindrome

MTC è altamente aggressivo

La tiroidectomia può essere curativa



Carcinoma midollare familiare

Prognostic Factors of Disease-Free Survival after Thyroidectomy in 170 Young Patients with a RET Germline Mutation: A Multicenter Study of the Groupe Francais d'Etude des Tumeurs Endocrines

Characteristics of a cohort of 170 patients aged under 21 yrs with RET mutations having had a total thyroidectomy

Characteristics	Total (n = 170)		Before 1993 (n = 38)		After 1992 (n = 132)		P
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Female gender	78	(45.9)	18	(47.4)	60	(45.5)	NS
Genotype risk level							
Class A	33	(19.5)	1	(2.6)	32	(24.2)	0.002
531	1	(0.6)	0		1		
666-667	1	(0.6)	0		1		
768	2	(1.2)	0		2		
790	10	(5.9)	0		10		
804	7	(4.1)	1		6		
804-844	2	(1.2)	0		2		
891	10	(5.9)	0		10		
Class B	23	(13.5)	5	(13.2)	18	(13.7)	
611	1	(0.6)	0		1		
618	14	(8.2)	3		11		
620	8	(4.7)	2		6		
Class C 634	90	(52.9)	22	(57.9)	68	(51.5)	
Class D 918	24	(14.1)	10	(26.3)	14	(10.6)	
Abnormal preoperative CT level ^a							
Basal	100/168	(59.5)	27/38	(84.2)	73/130	(56.2)	0.100
Poststimulative	110/119	(92.4)	27/28	(96.4)	83/91	(91.2)	NS
Preoperative CT level >10 ng/liter ^b							
Basal	87/144	(60.4)	14/17	(82.4)	73/127	(57.5)	0.049
Poststimulative	96/104	(92.3)	15/15	(100.0)	81/89	(91.0)	NS
Age at surgery, mean (sd), years	8.9 (4.3)		10.7 (6.6)		8.3 (4.4)		0.003
Total thyroidectomy							
With central and bilateral lateral lymph node dissection	33/166	(19.9)	9/37	(24.3)	24/129	(18.6)	NS
With central lymph node dissection	73/166	(44.0)	14/37	(37.8)	59/129	(45.7)	
Without lymph node dissection	60/166	(35.3)	14/37	(37.8)	46/129	(35.7)	
Appropriate ^c	23/166	(13.9)	2/37	(5.4)	21/129	(16.3)	0.091
Histology							
Normal or CCH or μ MTC	146/166	(88.0)	26/37	(70.3)	120/129	(93.0)	0.001
MTC	20/166	(12.0)	11/37	(29.7)	9/129	(7.0)	
Lymph node metastases							
N0	100/166	(60.2)	20/37	(54.1)	80/129	(62.0)	NS
N1	15/166	(9.0)	6/37	(16.2)	9/129	(7.0)	
Nx	51/166	(30.7)	11/37	(29.7)	40/129	(31.0)	
Disease free patients	140/161	(87.0)	23/37	(62.1)	117/129	(90.6)	<0.0001

EFE 2013

Carcinoma midollare familiare



Bari,
7-10 novembre 2013

Comparison of the characteristics according to their mutation risk level of a cohort of 170 patients under 21 yrs with RET mutations having had surgery from January 10, 1977 to July 31, 2006

Characteristics	Genotype risk level (classes)				P
	A ^b (n = 33) n/N (%)	B ^c (n = 23) n/N (%)	C ^c (n = 90) n/N (%)	D ^d (n = 24) n/N (%)	
Abnormal preoperative CT level					
Basal	5/33 (15.2)	6/22 (27.3)	66/90 (73.3)	23/23 (100.0)	<0.0001
Poststimulative	19/26 (73.1)	17/18 (94.4)	70/71 (98.6)	4/4 (100.0)	<0.0001
Preoperative CT level, ng/liter					
Median (range)	4.0 (0.0–20.0)	9.0 (3.0–1335)	17.5 (0.0–1700)	357.5 (17–20000)	
Mean age (sd) at surgery, years (range)	10.7 (4.5) (5.0–20.0)	9.6 (4.1) (1.8–16.0)	8.4 (4.0) (1.3–15.0)	7.5 (5.1) (0.6–14.0)	0.019
Surgery					
With central and lateral bilateral lymph node dissection	1/33 (3.0)	5/23 (21.7)	16/90 (17.8)	11/24 (45.8)	0.01
With central lymph node dissection	17/33 (51.5)	10/23 (43.5)	42/90 (46.7)	8/24 (33.3)	
Without lymph node dissection	15/33 (45.5)	8/23 (34.8)	32/90 (35.6)	5/24 (20.8)	
Appropriate ^a	12/33 (36.4)	3/23 (13.0)	8/90 (8.9)	2/24 (8.3)	0.001
Histology					
Normal or CCH or μ MTC	33/33 (100.0)	22/23 (95.7)	85/89 (95.5)	9/24 (37.5)	<0.0001
MTC	0/33 (0.0)	1/23 (4.3)	4/89 (4.5)	15/24 (62.5)	
Lymph node metastases					
N0	19/33 (57.6)	15/23 (65.2)	63/90 (70.0)	7/24 (29.2)	<0.0001
N1	0/33 (0.0)	1/23 (4.3)	2/90 (2.2)	12/24 (50.0)	
Nx	14/33 (42.4)	7/23 (30.4)	25/90 (27.8)	5/24 (20.8)	
Survival					
Disease free (basal CT <10 ng/liter)	30/30 (100.0)	21/22 (95.5)	86/89 (96.6)	7/24 (29.2)	<0.0001
Median age at surgery of disease-free patients, years (range)	9.0 (5.0–20.0)	10.0 (1.8–15.0)	8.0 (1.3–15.0)	1.3 (0.6–14.0)	
Disease-free (basal CT and CT/Pg <10 ng/liter)	13/13 (100.0)	9/10 (90.0)	44/51 (86.3)	1/18 (5.6)	<0.0001
Follow-up after surgery, years					
Mean (sd)	3.7 (3.1)	6.1 (5.2)	7.7 (5.9)	8.8 (8.3)	0.005
Median (range)	4.4 (0.1–11.1)	4.6 (0.8–15.7)	7.6 (0.1–24.5)	5.7 (0.1–28.7)	

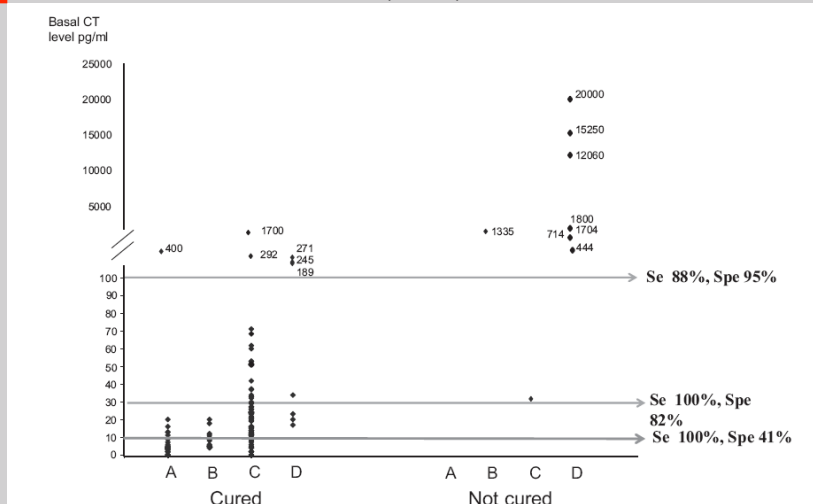
La sopravvivenza libera da malattia si riduce dalla classe di rischio A alla classe di rischio D



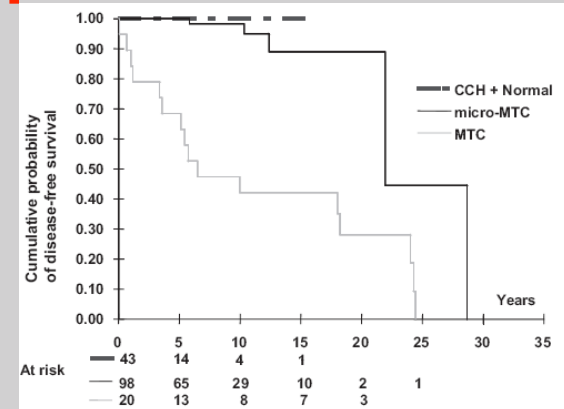
Carcinoma midollare familiare

Prognostic Factors of Disease-Free Survival after Thyroidectomy in 170 Young Patients with a RET Germline Mutation: A Multicenter Study of the Groupe Francais d'Etude des Tumeurs Endocrines

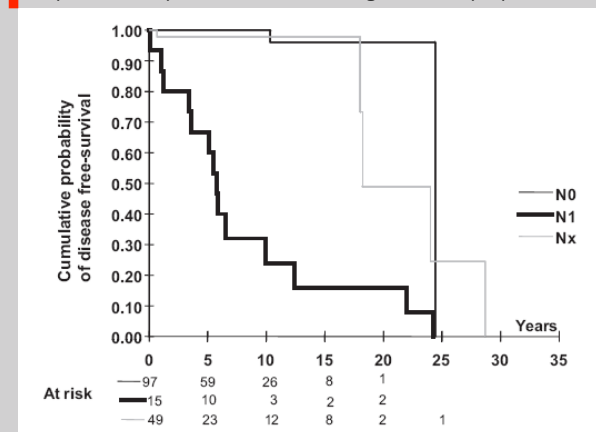
Preoperative basal CT levels and ATA risk-level as a function of the postoperative status



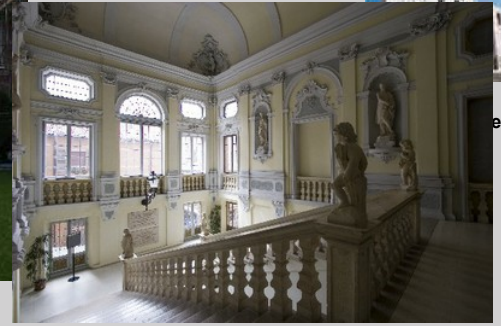
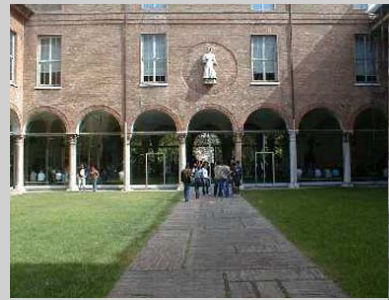
Cumulative probability of DFS according to histology



Cumulative probability of DFS according to the lymph node status



Nel carcinoma midollare ereditario la sopravvivenza libera da malattia è fortemente correlata con lo stadio pTN e i livelli basali di calcitonina < 30 pg/ml



e 2013

Grazie per l'attenzione

Bondanelli Marta
Franceschetti Paola
Rossi Roberta
Trasforini Giorgio
Zatelli Maria Chiara

Tagliati Federico
Buratto Mattia
Bruni Stefania



Bellio Maria Enrica
Calabrò Veronica
Celico Mariella
Guerra Alessandra
Lodi Micol
Lupo Sabrina
Malaspina Alessandra
Rossi Martina

Ettore degli Uberti

Laboratorio di Fisiopatologia Endocrina ti8@unife.it 0532 237272
Maria Rosaria Ambrosio mbrmrs@unife.it 0532 236574