



12° Congresso Nazionale AME

Associazione Medici Endocrinologi



Bari,
7-10 novembre 2013

7-10 novembre 2013, Bari

12° Congresso Nazionale AME 6th Joint Meeting with AACE

Update in Endocrinologia Clinica



COMITATO SCIENTIFICO

COMITATO ORGANIZZATORE

CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie

Marco Boniardi



CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

RUOLO CENTRALE DELLA CHIRURGIA

- **Assenza di terapie complementari efficaci ai fini della guarigione**
- **Prognosi più severa rispetto ai tumori differenziati tiroidei con alte percentuali di recidiva (sopravvivenza del 75% a 10 anni, 69% per le forme sporadiche)**
- **Frequente interessamento linfonodale (N+ nel 70% dei pazienti con tumore palpabile)**
- **Terapia profilattica nelle forme ereditarie**





CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

“The quality of the thyroidectomy and the nodal dissection in the primary operation is paramount and is the only factor that can improve prognostic outlook.

It is essential to operate on these patients straightaway, in one well performed operation”



Charles Proye

CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

..... prima del 2009

approccio chirurgico
AGGRESSIVO



tiroidectomia totale
+ linfadenectomia del comparto
centrale
+ linfadenectomia latero-cervicale
“di principio”
(almeno omolaterale)





CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

THYROID
Volume 19, Number 6, 2009
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2008.0403

Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association

The American Thyroid Association Guidelines Task Force*

Richard T. Kloos (Chair),¹ Charis Eng,² Douglas B. Evans,³ Gary L. Francis,⁴
Robert F. Gagel,⁵ Hossein Gharib,⁶ Jeffrey F. Moley,⁷ Furio Pacini,⁸ Matthew D. Ringel,⁹
Martin Schlumberger,¹⁰ and Samuel A. Wells Jr¹¹

**Linee guida
ATA
2009**

The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors

Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer

Herbert Chen, MD, Rebecca S. Sippel, MD,* M. Sue O'Dorisio, MD, PhD,† Aaron I. Vinik, MD, PhD,‡
Ricardo V. Lloyd, MD, PhD,§ and Karel Pacak, MD, PhD, DSc||*

Pancreas, 2010, 39 (6):775-783



CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

Recommendation 61

**MTC senza evidenza di invasione locale,
o di metastasi linfoghiandolari o a distanza**

Recommendation 62

**MTC con sospetta limitata diffusione
metastatica nei linfonodi del comparto centrale**



**Tiroidectomia totale e
dissezione profilattica del comparto centrale (liv. VI)**



CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

TIROIDECTOMIA TOTALE CON LINFOADENECTOMIA DEL DISTRETTO CENTRALE

TIROIDECTOMIA TOTALE

**tumore multifocale-bilaterale
quasi nel 100% delle forme familiari**

**tiroidectomia rigorosamente totale,
non “near total”**

R 61 B



CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

TIROIDECTOMIA TOTALE CON LINFOADENECTOMIA DEL DISTRETTO CENTRALE

LINFOADENECTOMIA DISTRETTO CENTRALE

Linfonodi patologici presenti nell'80% livello VI
dei pazienti con tumore palpabile

Linfoadenectomia anche in assenza di evidenza
ecografica di linfonodi interessati
(difficoltoso un ev reintervento in area già cruentata)

R 61 B



CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

TIROIDECTOMIA TOTALE CON LINFOADENECTOMIA DEL DISTRETTO CENTRALE

LINFOADENECTOMIA DISTRETTO CENTRALE

**richiede una dissezione accurata con attenzione
all'integrità del nervo ricorrente
e alla preservazione delle paratiroidi**

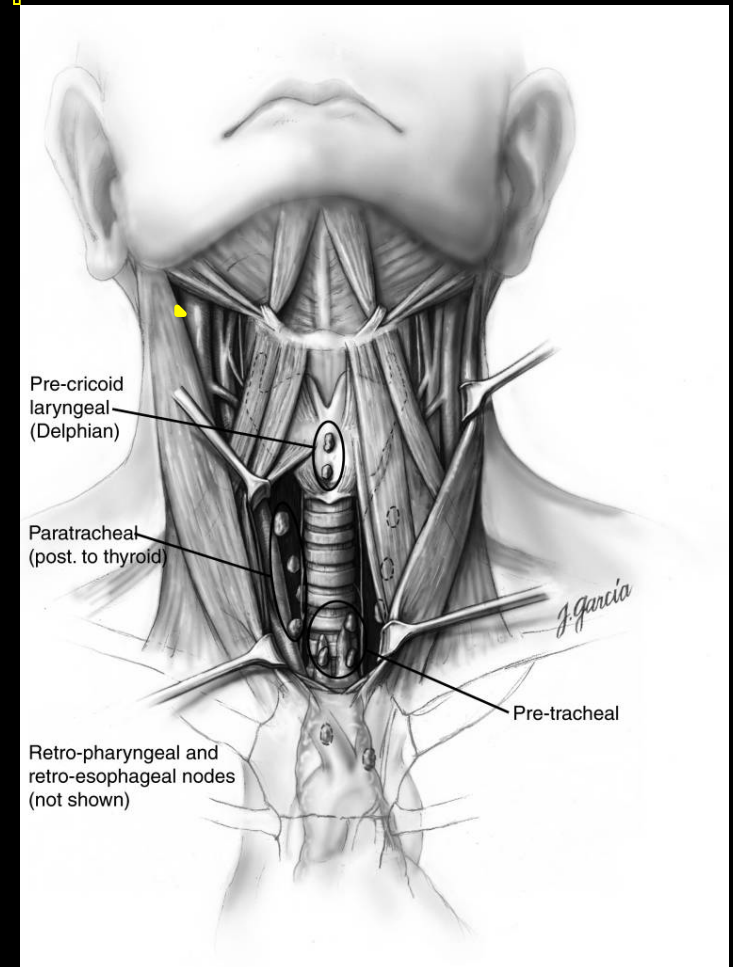
**(se asportate e normali reimpianto nel muscolo scm
o nell'avambraccio non dominante nella MEN 2 A)**

R 61 B

LINFOADENECTOMIA DEL DISTRETTO CENTRALE

ASPORTAZIONE COMPLETA
di tutti i linfonodi e del
tessuto grasso circostante
di una regione delimitata:

- superiormente dallo joide
- inferiormente dalle vene anonime
- lateralmente dalle carotidi





CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

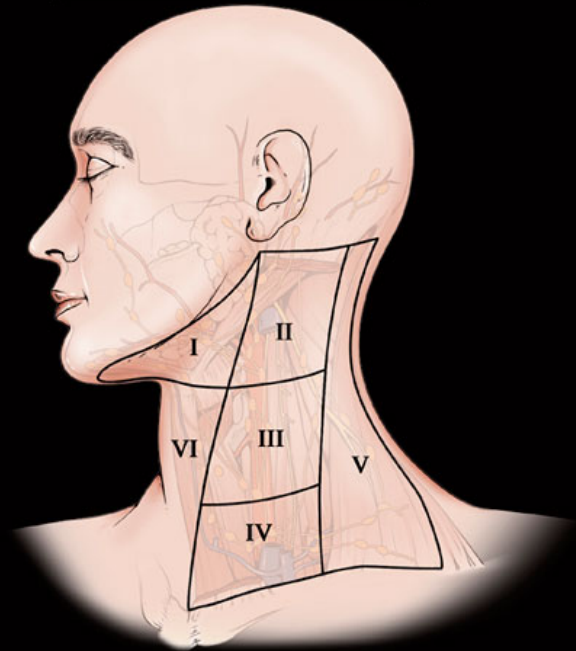
LINFOADENECTOMIA LATERO-CERVICALE

asportazione dei linfonodi
latero-cervicali bilateralmente
“ di principio”



o modulata sulle dimensioni
del tumore o sulla evidenza
ecografica di secondarismi
linfonodali

Aree linfonodali del collo





CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

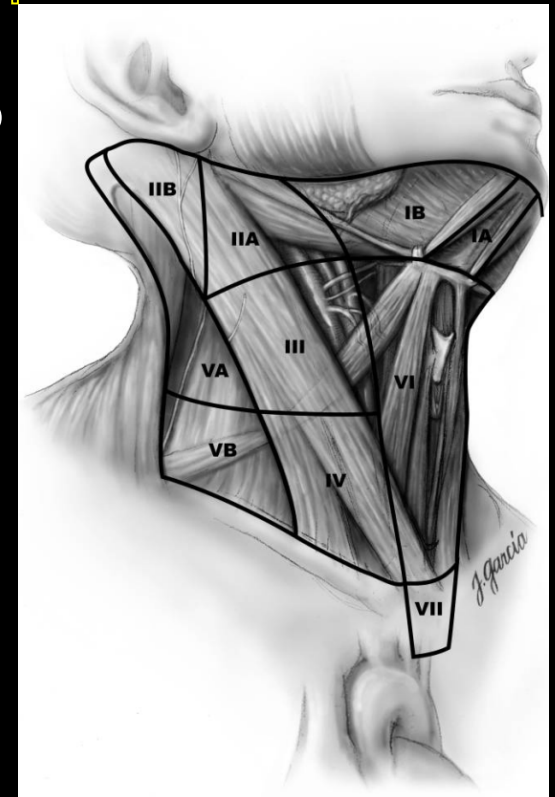
LINFOADENECTOMIA LATERO-CERVICALE

**nei pazienti con metastasi linfonodali
trattati con chirurgia “aggressiva” solo
il 30% presenta una normalizzazione
della calcitonina**

(Scollo, J. Clin. End Met. 2003, 88: 2070-5)

**Il numero di linfonodi asportati
NON influisce sulla sopravvivenza,
che è condizionata dall'età e
dalle dimensioni del tumore**

(Thyroid, 2009, 19(6):565-600)

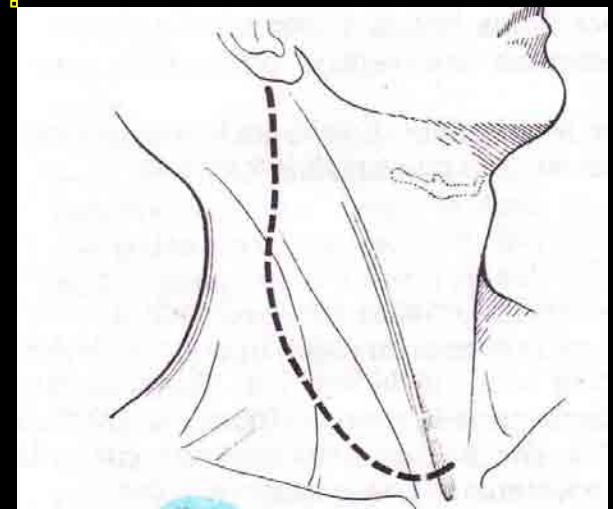


LINFOADENECTOMIA LATERO-CERVICALE

MORBILITA'

dello svuotamento linfonodale
non trascurabile
(possibili lesioni del nervo
accessorio-spinale, del nervo
frenico, del dotto toracico, del
simpatico cervicale)

DANNO ESTETICO
(ampia cicatrice)





CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

LINEE GUIDA Indicazioni alla linfadenectomia latero-cervicale omolaterale



se l'ecografia o la clinica evidenziano la presenza di metastasi linfonodali L C

- se i linfonodi del comparto centrale sono coinvolti
- quando il tumore primitivo è > 1 cm



CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie

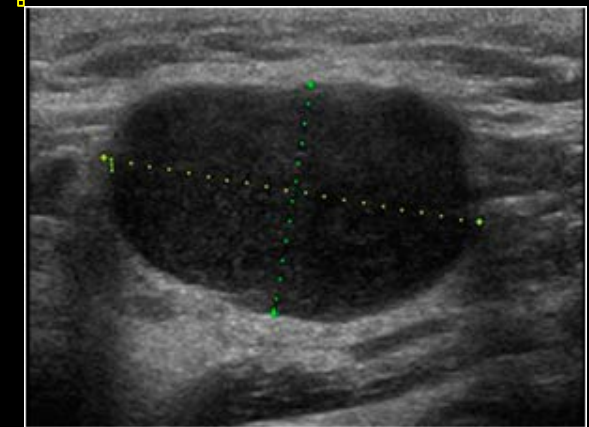


Bari,
7-10 novembre 2013

LINEE GUIDA Indicazioni alla linfadenectomia latero-cervicale bilaterale



- nei tumori **BILATERALI**
- se presenti immagini ecografiche sospette per metastasi linfonodali latero-cervicali confermate dalle indagini pre-operatorie





CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

Oncology **Review** **Oncology 2013;84:350–355**

Oncology 2013;84:350–355
DOI: [10.1159/000351148](https://doi.org/10.1159/000351148)

Received: February 9, 2013
Accepted after revision: April 3, 2013
Published online: May 14, 2013

Surgical Approach to the Management of Medullary Thyroid Cancer: When Is Lymph Node Dissection Needed?

Michael Stamatakos^a Panoraia Paraskeva^b Paraskevas Katsaronis^c
Georgia Tasiopoulou^a Konstantinos Kontzoglou^b

^aDepartment of Surgery, General Hospital of Karditsa, Karditsa, ^b2nd Propaedeutic Department of Surgery, Medical School, University of Athens, Laiko General Hospital, Athens, and ^cDepartment of Surgery, General Hospital of Hios, Hios, Greece

that MTC has often already spread to local lymph nodes at the time of presentation, most endocrine surgeons now advocate thyroidectomy and central lymph node dissection as the minimal initial operation. Some centers routinely add modified radical neck dissection when the primary tumor is palpable and/or lymph nodes are involved.



CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

REVIEW

current opinion in oncology Volume 25 • Number 1 • January 2013



Surgical management of the lateral neck compartment for metastatic thyroid cancer

Henning Dralle and Andreas Machens

Table 1. Indications for lateral neck dissection in papillary and medullary thyroid cancer

	Ipsilateral	Bilateral
PTC	Upper thyroid pole origin Extensive ipsilateral involvement of the central compartment	Extensive bilateral involvement of the central compartment
MTC	Preoperative basal calcitonin level: 20–200 pg/ml (normal range <10 pg/ml)	Preoperative basal calcitonin level: >200 pg/ml (normal range <10 pg/ml)

controversie ancora aperte tra orientamenti AGGRESSIVI...



CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

J Clin Endocrinol Metab 2013, 98: 3149-3164 SPECIAL FEATURE

Review

Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Familial Medullary Thyroid Carcinoma: An Update

Samuel A. Wells, Jr, Furio Pacini, Bruce G. Robinson, and Massimo Santoro

“in patients with tumor confined to the thyroid gland the standard operation is total thyroidectomy with resection of lymph nodes in the central zone of the neck”

“the neck dissection is more extensive in patients with EVIDENT cervical node metastases”

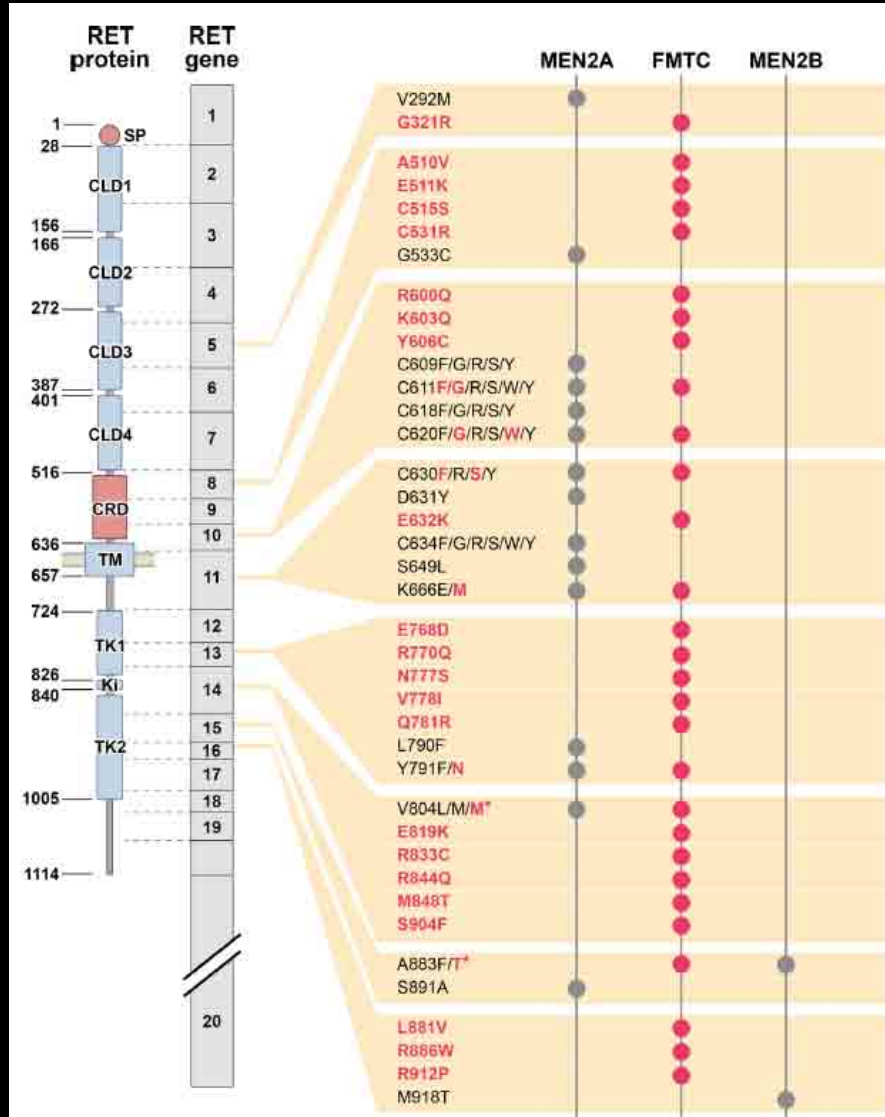
...ed indirizzi più **CONSERVATIVI**



CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013



SPECIAL FEATURE
Review
Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Familial Medullary Thyroid Carcinoma: An Update
Samuel A. Wells, Jr, Furio Pacini, Bruce G. Robinson, and Massimo Santoro

mutazioni del
protoncogene RET
nel MTC familiare



CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

tiroidectomia profilattica

obiettivo

**intervento prima che si sia sviluppata
la progressione**

iperplasia delle cellule C



carcinoma midollare



CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

tiroidectomia profilattica

indicazione alla

**TIROIDECTOMIA
MININVASIVA**

riduzione del dolore
post-operatorio

vantaggio estetico





CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

tiroidectomia profilattica

Table 1. Guidelines for Timing Prophylactic Thyroidectomy in Hereditary MTC

Consensus Document: 7 th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia(1)	American Thyroid Association(5)	The North American Neuroendocrine Tumor Society(7)	National Cancer Centers Network(6)
RISK LEVEL	RISK LEVEL		RISK LEVEL
3 (highest) Thyroidectomy within the first months, preferably within the first month of life, in patients with MEN2B and/or RET mutations in codons: 883, 918, or 922	D (highest) Thyroidectomy in the first year of life in patients with RET mutations in codons: M918T, A883F, and the compound heterozygous RET mutations V804M+E805K, V804M+Y806C, and V804M+S904C	C (higher) Thyroidectomy before 5 years of age in patients with RET mutations in codons: C634F/G/R//S/W/Y	3 (highest) Thyroidectomy, preferably in the first months of life in patients with RET mutations in codons: 883, 918, 922
2 (high) Thyroidectomy before 5 years of age in patients with RET mutations in codons: 611, 618, 620, or 634	B (high) Thyroidectomy may be delayed beyond 5 years of age in the setting of a normal annual basal and stimulated serum calcitonin, normal annual neck ultrasound, and less aggressive MTC family history, and family preference. This includes patients with RET mutations in codons: C609F/G/R/S/Y, C611F/G/R/S/W/Y, C618F/G/R/S/Y, C620/F/G/R/S/W/Y, C630F/R/S/Y, D631Y, 633/9 base pair duplication, 634/12 base pair duplication, and V804+V7881 double mutation.	A (least high) Thyroidectomy may be delayed beyond 5 years of age in the setting of a normal annual basal and stimulated serum calcitonin, normal annual neck ultrasound examination, less aggressive MTC family history, and family preference. This includes patients with RET mutations in codons: G321R, C515S, G533C, R600Q, K603Q, Y606C, S649L, K666E, E768D, N777S, L790F, Y791F, V804L, V804M, E819K, R833C, R844Q, R886W, S891A, and R912P, and the 531/9 base pair duplication, and the 532 duplication,	2 (higher) Thyroidectomy by age 5 years in patients with RET mutations in codons: 611, 618, 620, 634
1 (least high) Thyroidectomy between 5-10 years of age, or as indicated by Calcitonin testing in patients with RET mutations in codons 609, 768, 790, 791, 804, and 891			1 (high) Thyroidectomy by 5 or 10 years of age in patients with RET mutations in codons: 609, 630, 768, 790, 791, 804, and 891
			Thyroidectomy by 5 years of age in patients with MEN2A or FMTC and RET mutations in codons: 609, 611, 618, 620, 630, 634,
			Annual basal calcitonin testing and ultrasound are recommended; total thyroidectomy and central node dissection may be deferred if these tests are normal, there is no family history of aggressive MTC, and the family agrees. Patients with RET mutations in codons: 768, 790, 791, 804, 891

livelli di rischio e timing dell'intervento

SPECIAL FEATURE

Review

Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Familial Medullary Thyroid Carcinoma: An Update

Samuel A. Wells, Jr, Furio Pacini, Bruce G. Robinson, and Massimo Santoro



CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

tiroidectomia profilattica

**TIMING
dell'intervento**

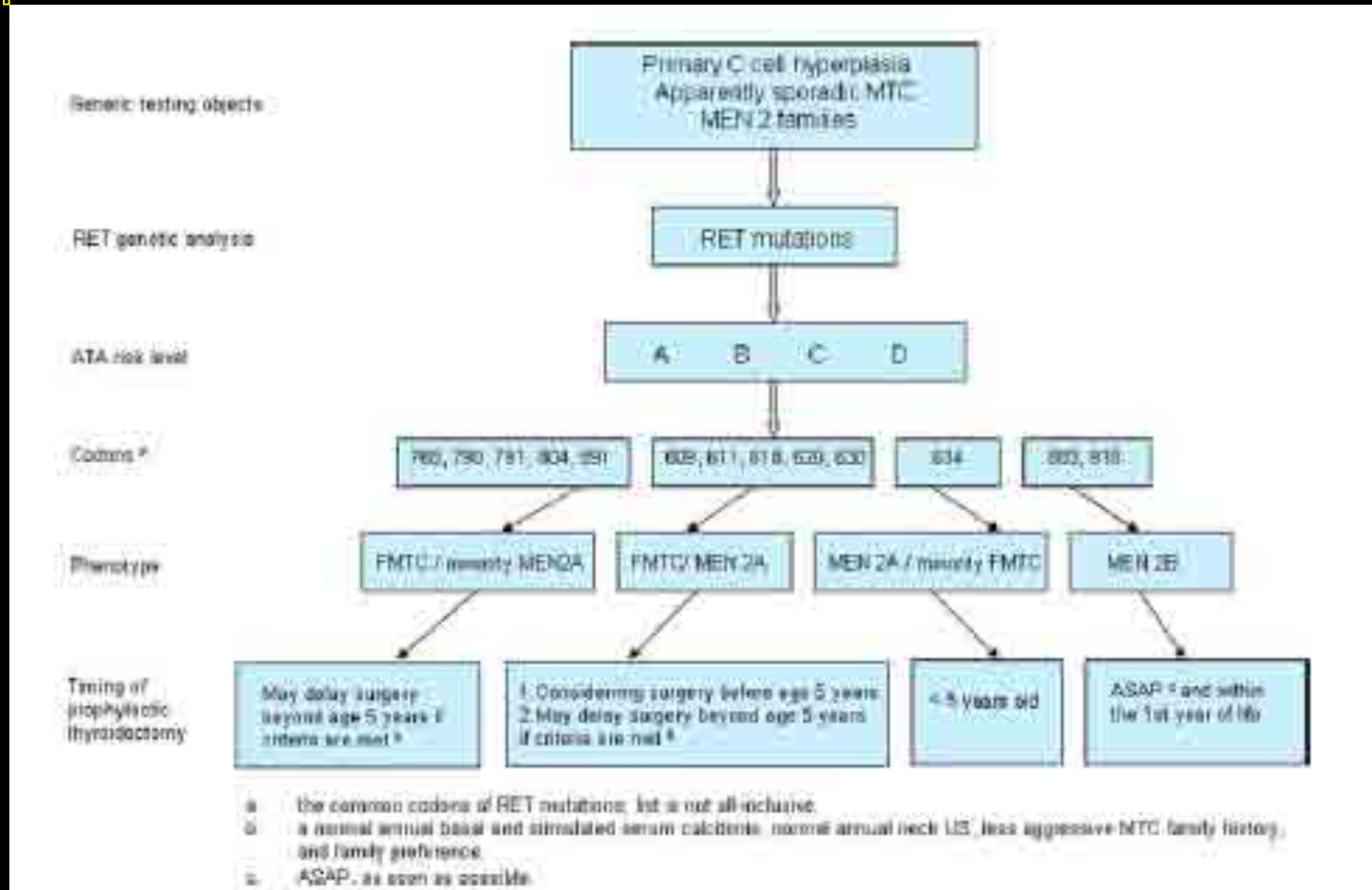


**correlato al livello
di rischio**

RET Mutations Associated With Hereditary MTC

Risk Level for MTC	Most Common Codon Mutations	Age at Prophylactic Surgery
Level 3 (highest)	883	Within first 6 mo of life (preferably in the first month)
	918	
Level 2 (higher)	922	By age 5 y
	611	
	618	
	620	
	634	
Level 1 (high)	609	By age 5–10 y
	630	
	768	
	790	
	791	
	804	
	891	

CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE

CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Infoadenectomia profilattica del comparto centrale

SI

- possibile presenza di N+ in pz con clinica - imaging negativi (6%)

**NO**

- N+ molto raro in pz di età < 10 aa se imaging NEG e calcitonina normale
- significativo rischio di ipoparatiroidismo definitivo

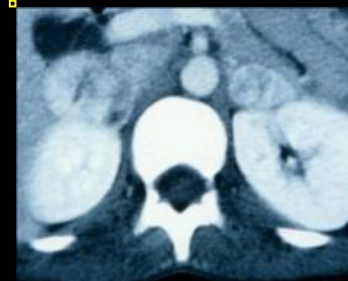
CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



FEOCROMOCITOMA associato a MEN 2

ATA 56-57

presente nel 50% dei casi,
in genere bilaterale, benigno



deve essere operato prima della tiroidectomia
previa adeguata preparazione (A)

intervento eseguito con tecnica
mininvasiva
“cortical-sparing”
con risparmio di una porzione
di corticale (C)





CARCINOMA MIDOLLARE FAMILIARE CHIRURGIA: tra certezze e controversie



Bari,
7-10 novembre 2013

CONCLUSIONI

REVIEW

Hereditary medullary thyroid carcinoma: the management dilemma

Ping Zhou · Jian Liu · Shao-Wen Cheng ·
Bing Wang · Rong Yang · Ling Peng

Familial Cancer (2012) 11:157–165

Difficoltà nella scelta

- del timing dell'intervento chirurgico
- dell'estensione della exeresi

ricerca di un giusto compromesso tra
la necessità di un intervento oncologicamente radicale
e l'attenzione al contenimento delle complicanze



Bari,
7-10 novembre 2013

Caso clinico 1

G.G. Uomo di 41 anni

Famiglia MEN 2A (padre e una sorella)

Screening genetico: mutazione RET c634, TGC->TTC, Cys->Phe

Normetanefrina UR superiore alla norma

TC addome superiore, formazione nodulare, di 1,2 cm al surrene sin

MIBG-scan: NEG

FDOPA-PET : captazione focale al surrene sin

Ecografia Collo: due millimetriche areole ipoecogene di 2 e 3 mm di diametro massimo al terzo medio lobo destro; non adenopatie

Ct base 9 pg/ml, dopo stimolo con pentagastrina 48 pg/ml

Come trattiamo questo paziente?



Bari,
7-10 novembre 2013

Caso clinico 2

G.P. Donna di 46 anni

Famiglia MEN 2A (padre e una sorella)

Screening genetico: mutazione RET c634, TGC->TTC, Cys->Phe

Normetanerfina UR superiore alla norma

TC addome superiore, formazione nodulare di 8 mm al surrene dx

MIBG scan negativo,

F-DOPA-PET: captazione a livello del nodo surrenalico dx

Calcitonina 82 pg/ml, CEA 7 ng/ml

Ecografia Collo: polo superiore lobo tiroideo sin, nodo di 10.3 mm, ipoecogeno, disomogeneo, margini sfumati, macrocalcificazione interna; non adenopatie

Citologia non diagnostica; Ct su liquido di lavaggio > 20.000 pg/ml

Quale intervento indicare per questa paziente?