



## 12° Congresso Nazionale AME

Associazione Medici Endocrinologi

## 6<sup>th</sup> Joint Meeting with AACE

American Association of Clinical Endocrinologists

## Update in Endocrinologia Clinica

7-10 novembre 2013

Bari, Sheraton Nicolaus Hotel & Conference Center



# Il Carcinoma tiroideo in progressione:

## Chirurgia della malattia localmente avanzata



Dott. Angelo CAMAIONI  
Direttore U.O.C.ORL  
Az. Osp. S.Giovanni-Addolorata, Roma





# I tumori maligni della tiroide



**Carcinomi tiroidei differenziati (DTC)**

Ca. papillare, Ca. follicolare

**Carcinoma Midollare (MTC)**

Ca. a cell. C, Ca midollare familiare non MEN, sporadico, MEN IIA, MEN IIB

**Carcinomi indifferenziati/anaplastici (UTC)**

**Carcinomi Insulari**

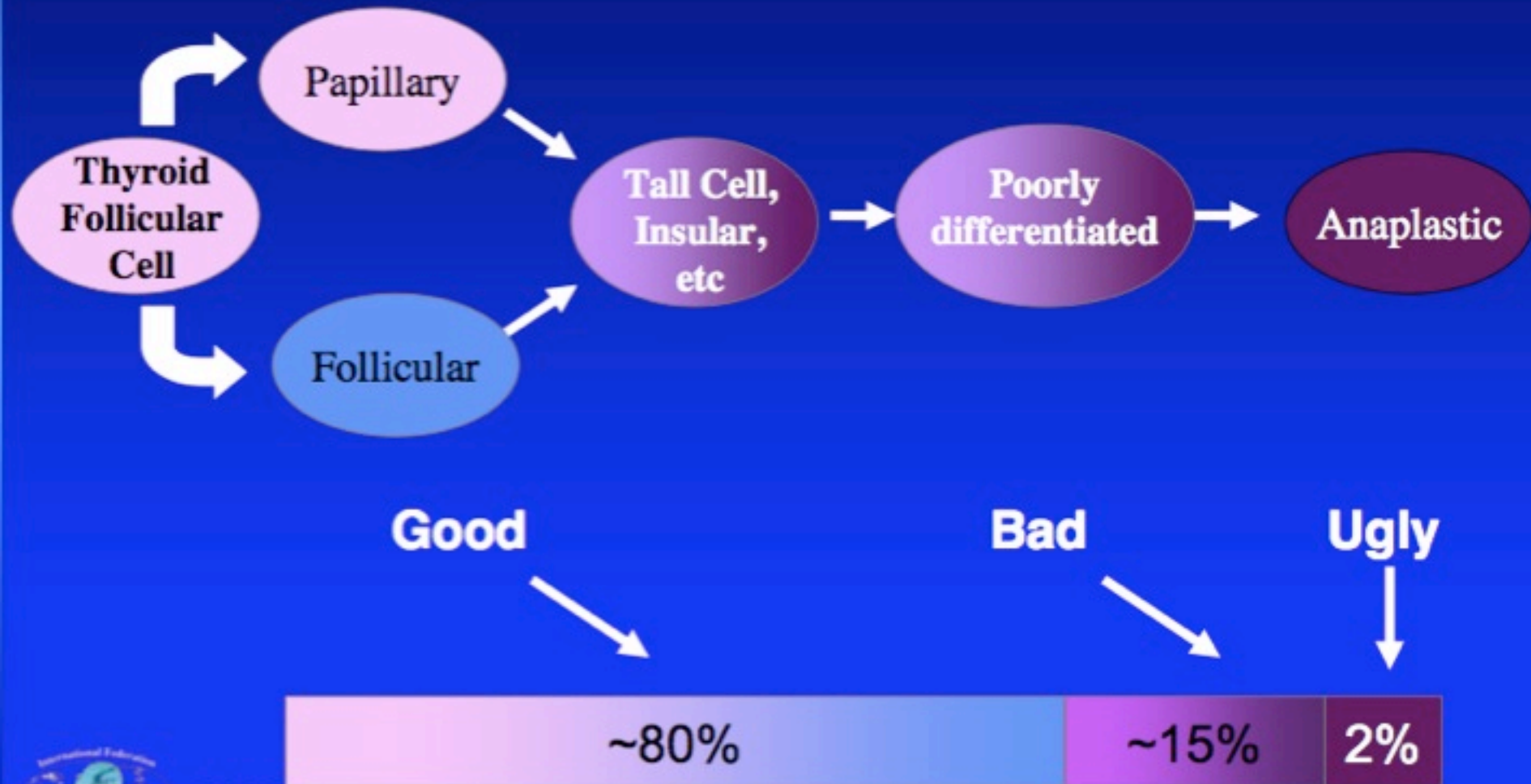
**Linfomi**

**Sarcomi e tumori metastatici**



# Pathology

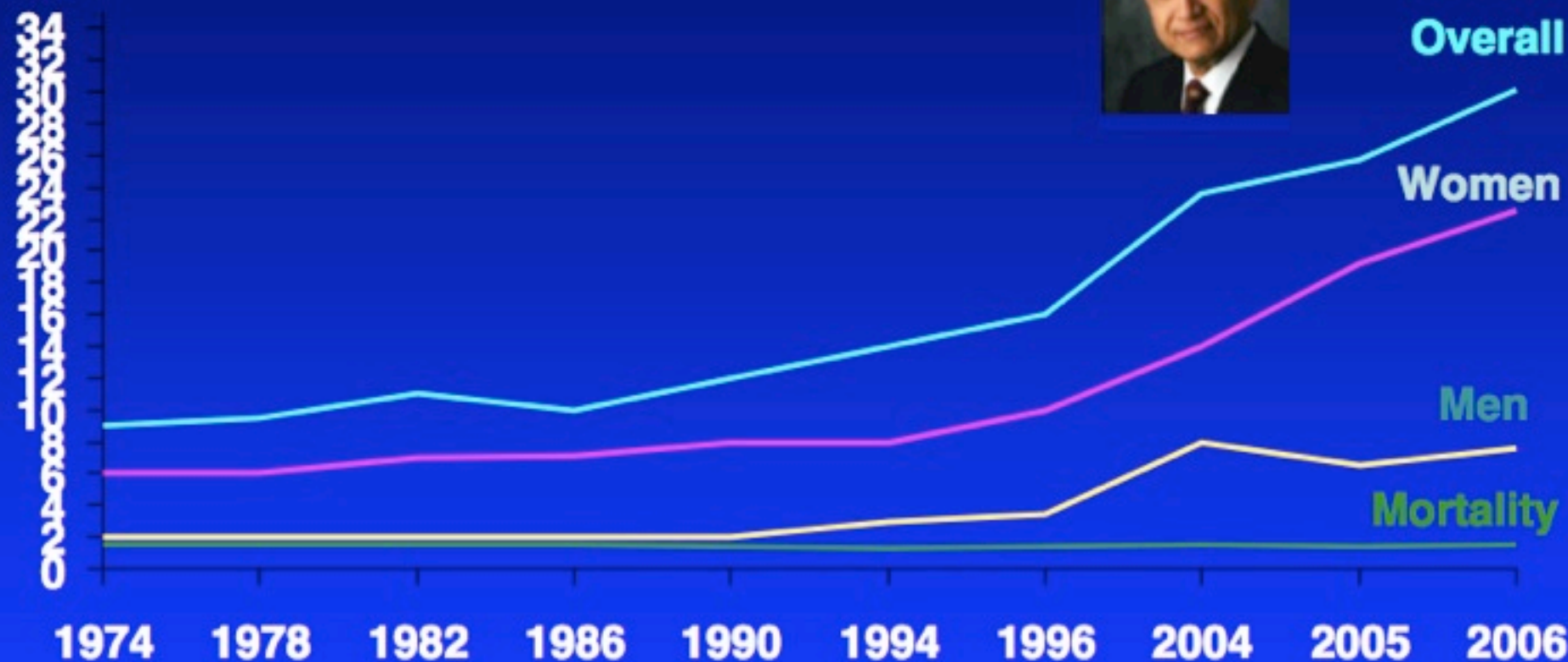
## Cancer of the Thyroid



# Thyroid Cancer – Incidence & Mortality 1974 to 2006



Thousands



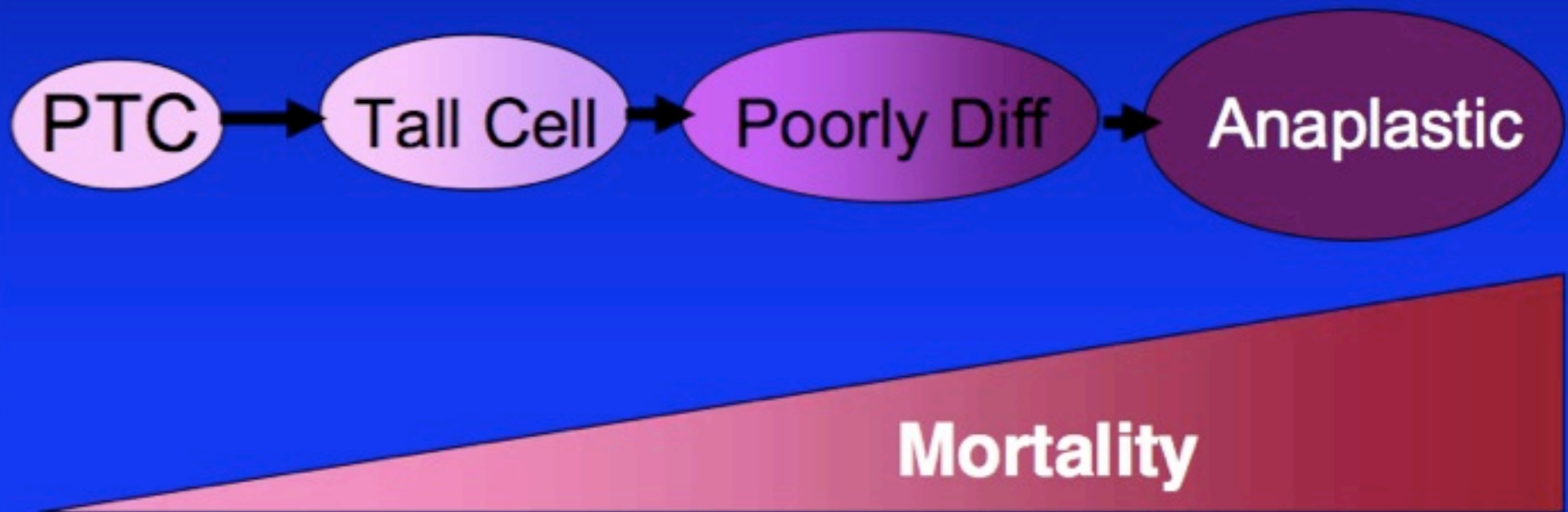
— Overall Incidence      — Incidence in Women  
— Incidence in Men      — Mortality



2008

# Prognosis in Thyroid Cancer

A very small proportion will undergo progression to aggressive variants



# Differentiated Cancer of the Thyroid Gland

## Treatment Paradigm

**Total or near total thyroidectomy**



**Radioiodine ablation**



**Radioiodine therapy**



**Follow up with TGB and ultrasound**

**If we  
follow  
this  
practice**

- **Majority get excessive treatment at great cost with little or no benefit**
  - **Some derive benefit**
- **Some have no impact on prognosis with treatment**



# Tumori differenziati della tiroide

- *12.000 Nuovi casi all'anno*
- *900 Morti per tumori avanzati*

*Weber RS : Annual Meeting AAO-HNS 1995*



# Tumori differenziati della tiroide

*Thyroid cancer is usually a "good" cancer; Locally Aggressive Thyroid Cancer is not a "good" cancer.*





*The presence of **extrathyroidal invasion** is the main risk factor for developing DTC recurrence and mortality from DTC*

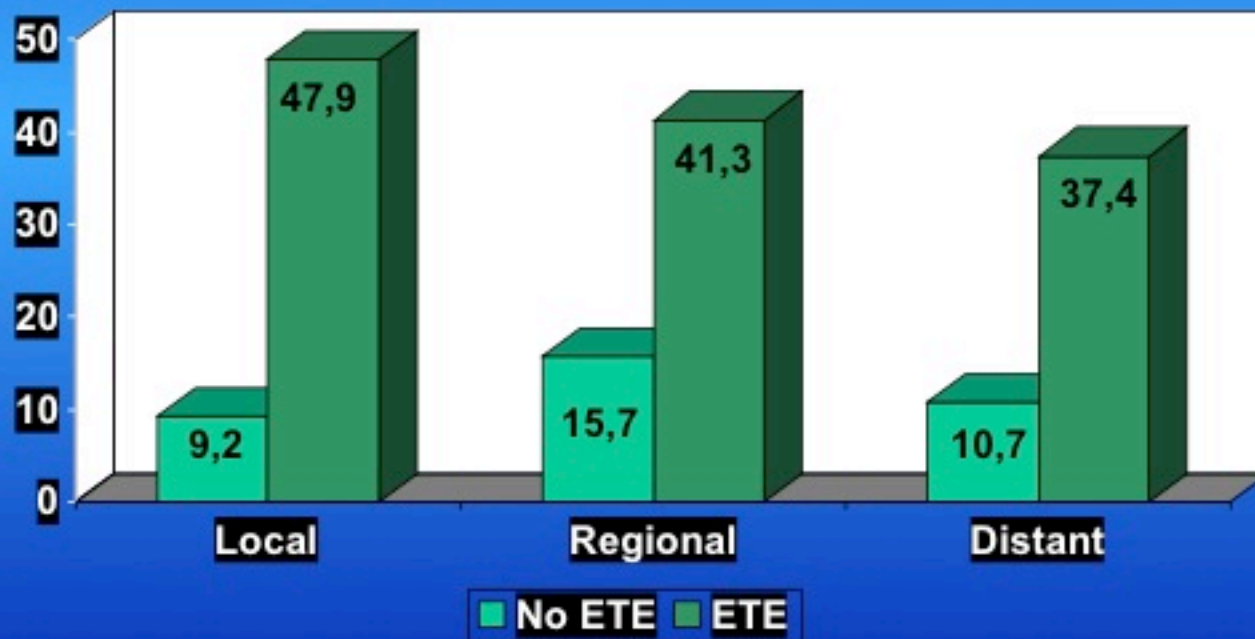


# Carcinomi tiroidei con estensione extratiroidea

## Treatment Failure

Percent

$p < 0.0001$





Quali possono  
considerarsi tumori  
"localmente avanzati"???





# "Tumore tiroideo avanzato" Di cosa stiamo parlando?

## Un carcinoma differenziato (papillare o follicolare)

- "avanzato" per fattori di rischio  
*(AMES, AGES, MACIS, GAMES, DAMES, EORTC ...)*
- "avanzato" per staging patologico  
*(T4, N1b, M1 al TNM 2010)*
- "avanzato" per comportamento clinico  
*(istologie aggressive: insulare, Hurtle, tall cells, sclerosi diffusa)*
- "avanzato" allo staging dopo PET con I-131  
*(residuo, T, N1, M1 alla PET con I-131)*



# "Tumore tiroideo avanzato" Di cosa stiamo parlando?

## Un carcinoma differenziato (papillare o follicolare)

- "avanzato" per fattori di rischio  
(*AMES, AGES, MACIS, GAMES, DAMES, EORTC ...*)
- "avanzato" per staging patologico  
(*T4, N1b, M1 al TNM 2010*)
- "avanzato" per comportamento clinico  
(*istologie aggressive: insulare, Hurtle, tall cells, sclerosi diffusa*)
- "avanzato" allo staging dopo PET con I-131  
(*residuo, T, N1, M1 alla PET con I-131*)



# Fattori prognostici del cancro tiroideo



## Patient factors:

Age  
Gender  
Previous RT

## Tumor factors:

Size  
Multicentricity  
Extracapsularity  
Nodal metastases  
Distant metastases  
Histology  
Grading  
DNA ploid

## Surgeon factors:

Completeness of resection

AGES

MACIS

AMES

GAMES

DAMES

EORTC

U of C (Univ. of Chicago)

OSU (Ohio State Univ.)

MSKCC

NTCTCS (National

Thyroid Cancer Treat

Cooperative Study)

# Profili di rischio



- RT no
- Age/gender 15 – 45/f
- Grading/histol. G1 / PTC
- Size <4 cm (T1-2)
- Extension intrathyroid
- N N0 / N1a
- M no

- RT yes
- Age/gender <15 >45/m
- Grading/histol. G2-3/FTC-HTC
- Size 4 cm (T3)
- Extension extrathyroid
- N N1 a/b
- M yes

***“basso rischio”***

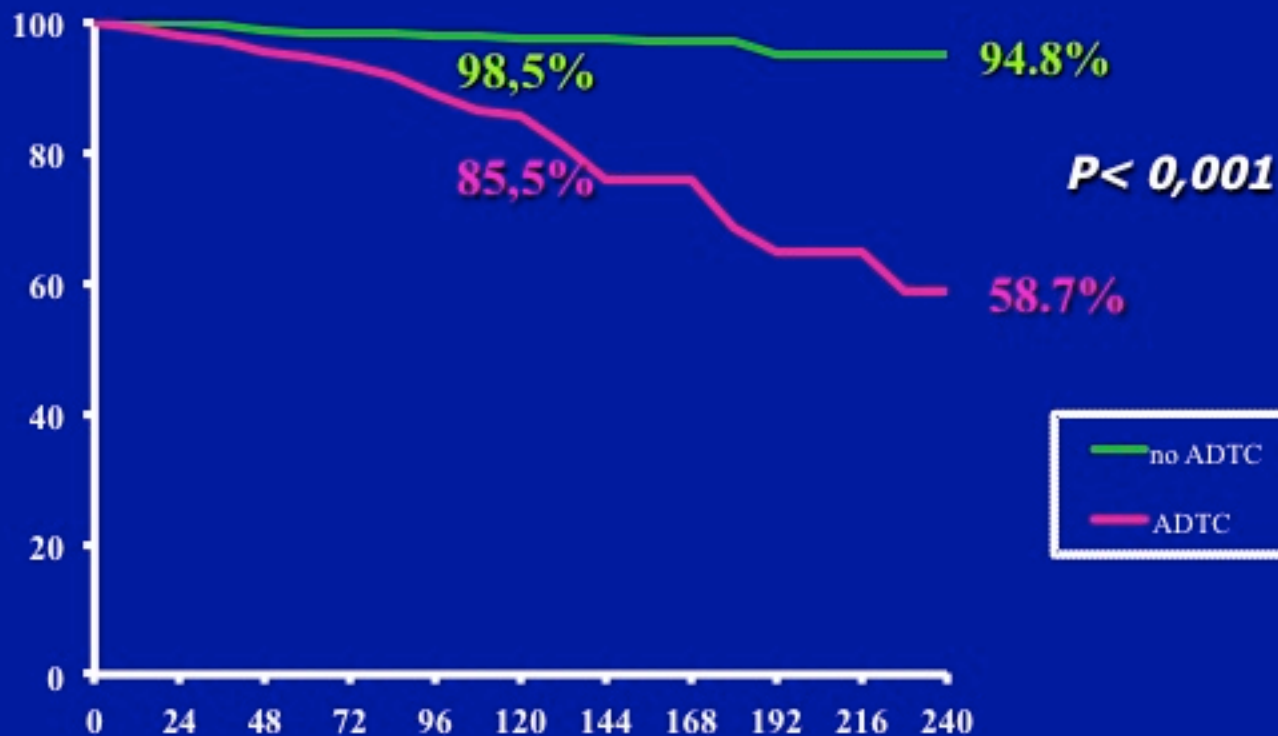
*sopravvivenza a 20 aa ~ 98%*

***“alto rischio”***

*sopravvivenza a 20 aa ~ 55%*

## Carcinomi tiroidei:

“basso rischio” VS “alto rischio”



**Kaplan-Meier specific survival at 10 and 20 ys**





# "Tumore tiroideo avanzato" Di cosa stiamo parlando?

## Un carcinoma differenziato (papillare o follicolare)

- "avanzato" per fattori di rischio  
*(AMES, AGES, MACIS, GAMES, DAMES, EORTC ...)*
- "avanzato" per staging patologico  
*(T4, N1b, M1 al TNM 2010)*
- "avanzato" per comportamento clinico  
*(istologie aggressive: insulare, Hurtle, tall cells, sclerosi diffusa)*
- "avanzato" allo staging dopo PET con I-131  
*(residuo, T, N1, M1 alla PET con I-131)*

### Stadiazione TNM 7<sup>a</sup> edizione (2010) Carcinoma Papillare e Follicolare della Tiroide

Tx	Tumore primitivo non valutabile
T0	Mancata evidenza di tumore primitivo
T1	Tumore con diametro massimo pari o inferiore a 2 cm, limitato alla tiroide
T2	Tumore con diametro massimo superiore a 2 cm ma inferiore a 4 cm, limitato alla tiroide
T3	Tumore con diametro massimo superiore a 4 cm, limitato alla tiroide
	Tumore di qualsiasi diametro con minima estensione extratiroidea (tessuti molli peritiroidei o muscolo sternocleidomastoideo)
T4a	Tumore di qualsiasi diametro con estensione oltre la capsula tiroidea ed invasione di tessuti molli sottocutanei, laringe, trachea, esofago o nervo laringeo ricorrente
T4b	Tumore che invade la fascia prevertebrale o ingloba l'arteria carotide o i vasi mediastinici

Nota: le categorie T1, T2 e T3 devono essere suddivise in (a) tumore singolo, (b) tumore multifocale (m). La lesione più grande determina la classificazione T.

Tutti i carcinomi anaplastici sono considerati tumori T4.

## Linfonodi Regionali

I linfonodi regionali sono costituiti dal compartimento centrale (VI), latero-cervicale (IV, III e II) e mediastinico superiore (VII).

Nx	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Assenza di metastasi linfonodali
N1	Metastasi nei linfonodi regionali
N1a	metastasi al livello VI (linfonodi pretracheali, paratracheali e prelaringei)
N1b	metastasi omolaterali, controlaterali o bilaterali ai linfonodi cervicali o mediastinici superiori

## Metastasi a Distanza

Mx	Metastasi a distanza non valutabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

**TNM 7<sup>a</sup> edizione (2010)**  
**Carcinoma Papillare e Follicolare della Tiroide**

età minore di 45 anni

età pari o superiore a 45 anni

Stadio	T	N	M	T	N	M
I	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M0	T1	N0	M0
II	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	T2	N0	M0
III				T3	N0	M0
				T1 – T3	N1a	M0
IVA				T4a	N0	M0
				T4a	N1a	M0
				T1 – T4a	N1b	M0
IVB				T4b	Qualsiasi N	M0
IVC				Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1



# "Tumore tiroideo avanzato" Di cosa stiamo parlando?

## Un carcinoma differenziato (papillare o follicolare)

- "avanzato" per fattori di rischio  
*(AMES, AGES, MACIS, GAMES, DAMES, EORTC ...)*
- "avanzato" per staging patologico  
*(T4, N1b, M1 al TNM 2010)*
- "avanzato" per comportamento clinico  
*(istologie aggressive: insulare, Hurtle, tall cells, sclerosi diffusa)*
- "avanzato" allo staging dopo PET con I-131  
*(residuo, T, N1, M1 alla PET con I-131)*



# Varianti istologiche "aggressive"

## Follicolare

Diffusamente invasivo  
Con invasione vascolare  
A cellule di Hurthle  
Insulare

## Papillare

Solido  
Sclerosi diffusa  
Cellule alte  
Cellule colonnari



Carcinoma scarsamente differenziato

Papillare  
Follicolare



Scarsamente  
differenziato



Anaplastico

Il tumore diventa  
vecchio e cattivo

ETÀ

CAPELLI NERI



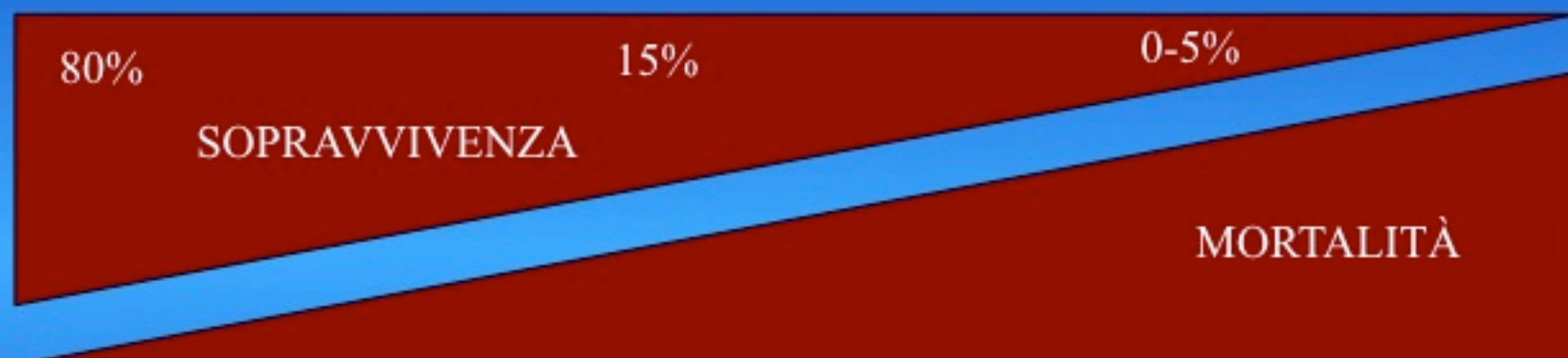
Papillare  
Follicolare



Scarsamente  
differenziato



Anaplastico







Papillare  
Follicolare



Scarsamente  
differenziato



Anaplastico

STABILITÀ DEL GENOMA

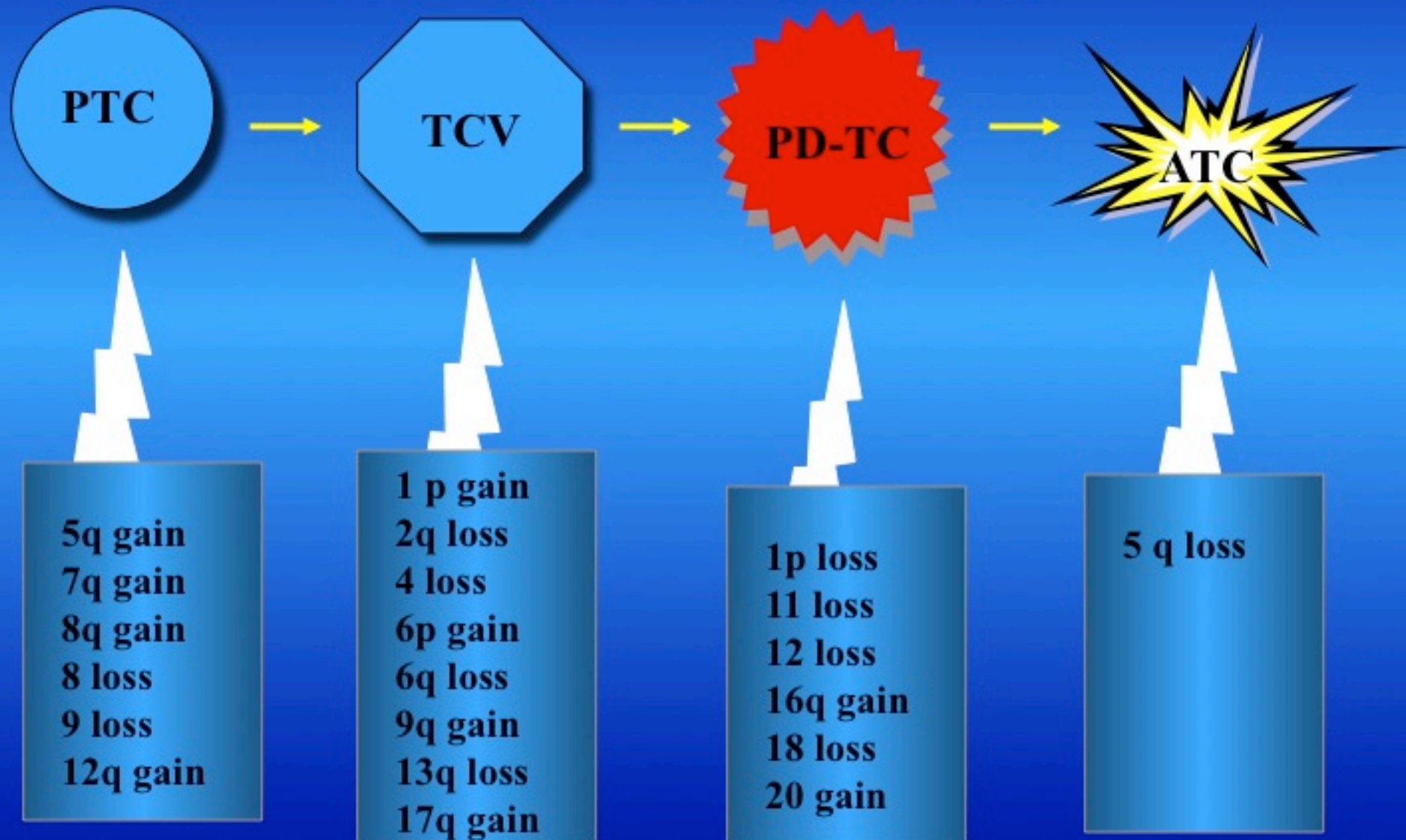
13 loss  
17 gain  
19 loss

1p gain  
6 loss

5q loss

DIMENSIONE, EXTRACAPSULARE, M+

# Progressione genetica dei tumori tiroidei





# "Tumore tiroideo avanzato" Di cosa stiamo parlando?

## Un carcinoma differenziato (papillare o follicolare)

- "avanzato" per fattori di rischio  
*(AMES, AGES, MACIS, GAMES, DAMES, EORTC ...)*
- "avanzato" per staging patologico  
*(T4, N1b, M1 al TNM 2010)*
- "avanzato" per comportamento clinico  
*(istologie aggressive: insulare, Hurtle, tall cells, sclerosi diffusa)*
- "avanzato" allo staging dopo PET con I-131  
*(residuo, T, N1, M1 alla PET con I-131)*



# Fattori prognostici del cancro tiroideo



## Patient factors:

Age  
Gender  
Previous RT

## Tumor factors:

Size  
Multicentricity  
Extracapsularity  
Nodal metastases  
Distant metastases  
Histology  
Grading  
DNA ploid

## Surgeon factors:

Completeness of resection

AGES

MACIS

AMES

GAMES

DAMES

EORTC

U of C (Univ. of Chicago)

OSU (Ohio State Univ.)

MSKCC

NTCTCS (National  
Thyroid Cancer Treat  
Cooperative Study)

# Chirurgia dei tumori tiroidei localmente avanzati

## Razionale della chirurgia:

- Rimozione completa del tumore
- Preservazione delle strutture non coinvolte

**N.B. Se necessario usare l'istologia estemporanea**

*I risultati oncologici dipendono dalla radicalità chirurgica:*

*"The patients with completely resected invasive cancers had a significantly better survival rate than did the patients with microscopic residual disease"*

# Chirurgia dei tumori tiroidei localmente avanzati

*Il tumore localmente avanzato  
invade le strutture vicine  
(per contiguità o per invasione linfonodale)*

## Comparto centrale

- Muscoli nastriformi
- Nervo ricorrente
- Trachea
- Laringe
- Ipofaringe, esofago

## Comparto laterale

- Arteria carotide
- Vena giugulare interna
- Nervi
- Muscolo SCM

## Mediastino

- Trachea toracica
- Esofago
- Sterno
- Grossi vasi



- Sintomi e segni (massa dura e fissa, disfonia, dispnea, disfagia)
- Laringoscopia diretta
- FNAC
- TC/RMN del collo (evitare i mezzi di contrasto iodato)
- TC del torace (studio metastasi polmonari)
- Broncoscopia ed esofagoscopia (invasione intraluminale)
- Scintigrafia total-body (valutazione metastasi a distanza)
- Scansioni PET (Se il tumore non cattura più lo iodio)

# Muscoli nastriformi

## Incidenza

### *Coinvolgimento muscolare*

- 22.1% (McCaffrey, 1994)
- 21% (Martins AS, 2001)

### *Coinvolgimento muscolare in caso di recidiva*

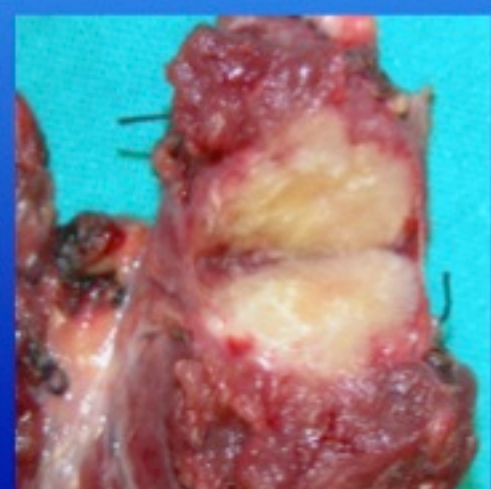
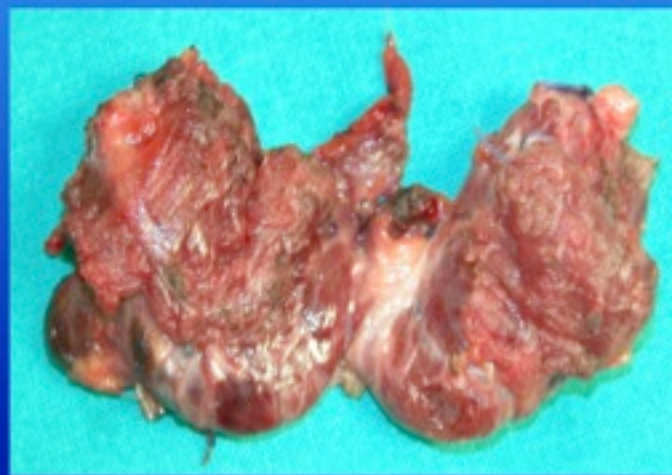
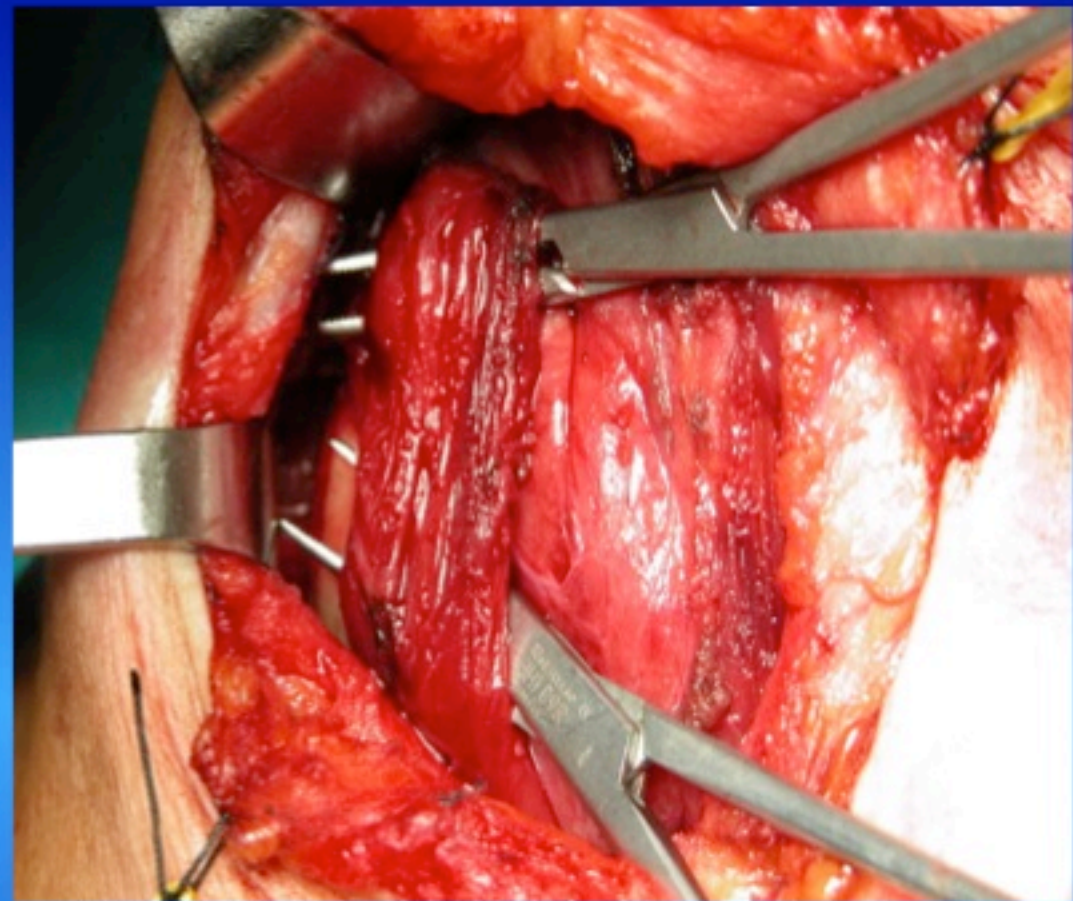
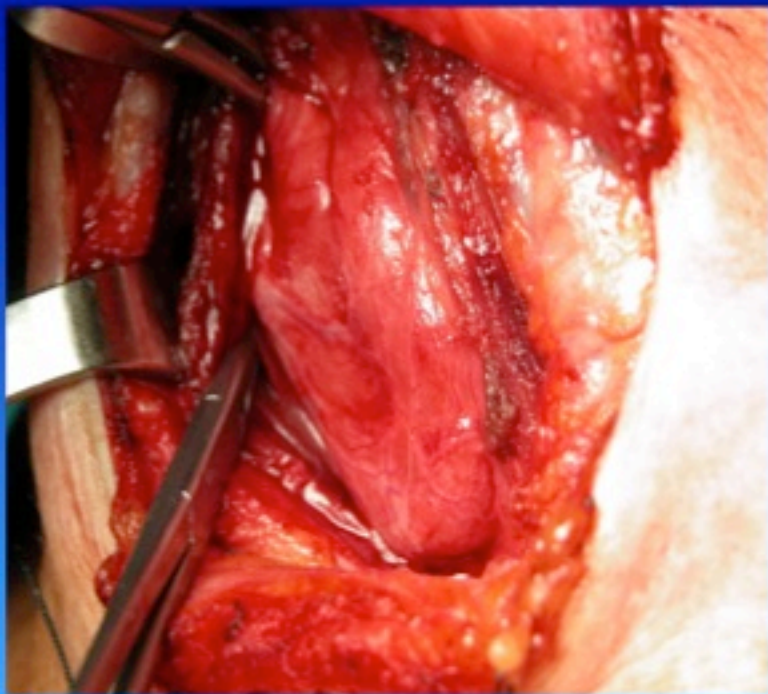
- fino al 70% (Nishida T, 1997)

## Impatto sulla sopravvivenza

*Non significativo*

{  
Cody e Shah, 1991  
McCaffrey, 1994  
Czaja, 1997





# Invasione del ricorrente

Può avvenire per invasione diretta o per estensione extranodale dai linfonodi del comparto centrale

## **Shaheen O.H. 1993:**

*"...recommended careful dissection of the tumor off the nerve, realizing that disease is left behind and relying on **post-operative irradiation to sterilize the residual tumor**"*

## **Netterville J .L. 1993:**

*"...leaving residual disease in the neck is directly related to **increased rate of tumor recurrence as well as tumor-related death**".*

## **Shaha A.R. 2005**

*"if preservation of the nerve requires **leaving gross tumor behind, than the nerve should be sacrificed**"....."if preservation of the nerve requires leaving microscopic disease, than the nerve should be spared".*

# Invasione del ricorrente



# Invasione del ricorrente

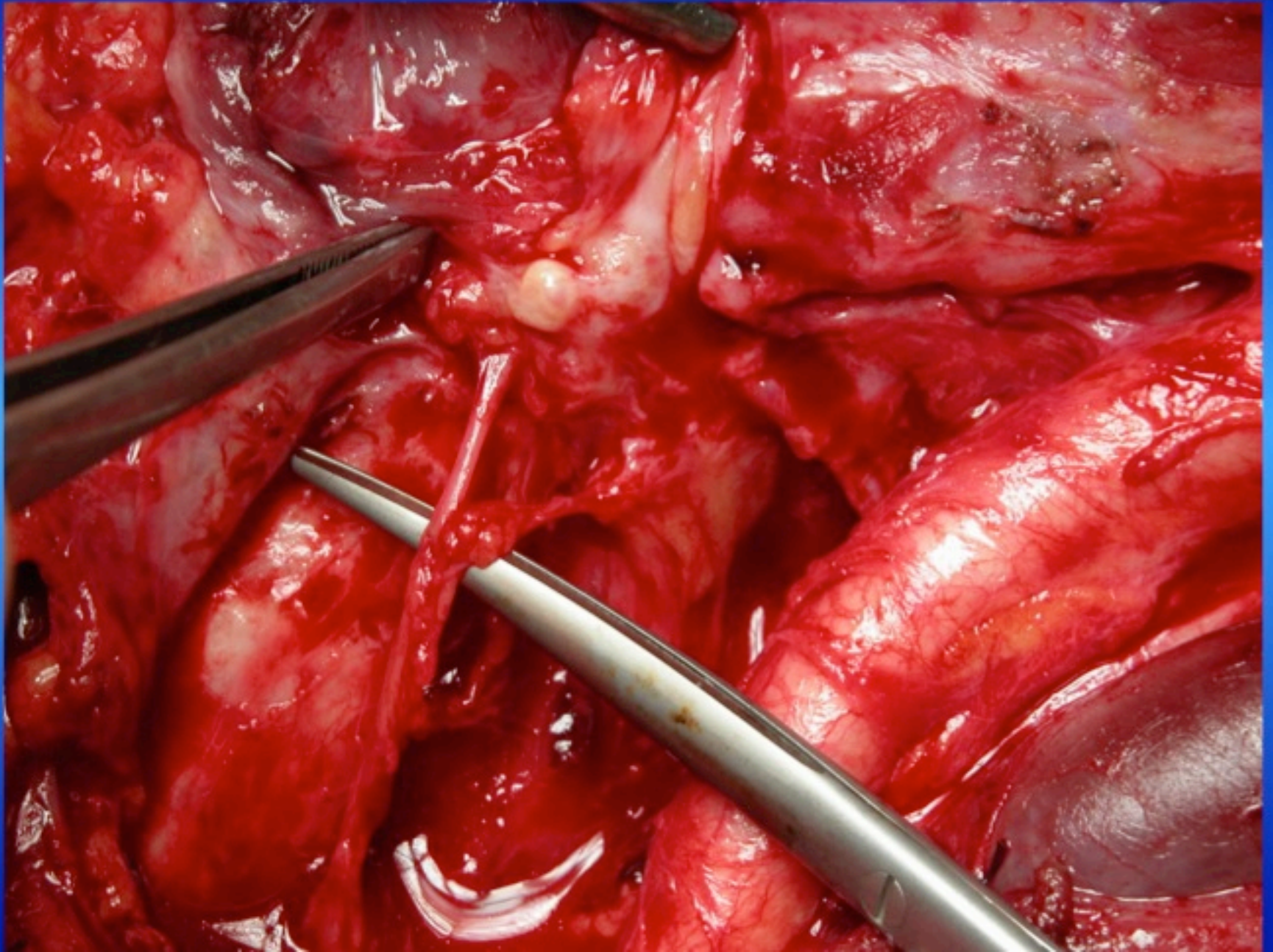
## Razionale della chirurgia

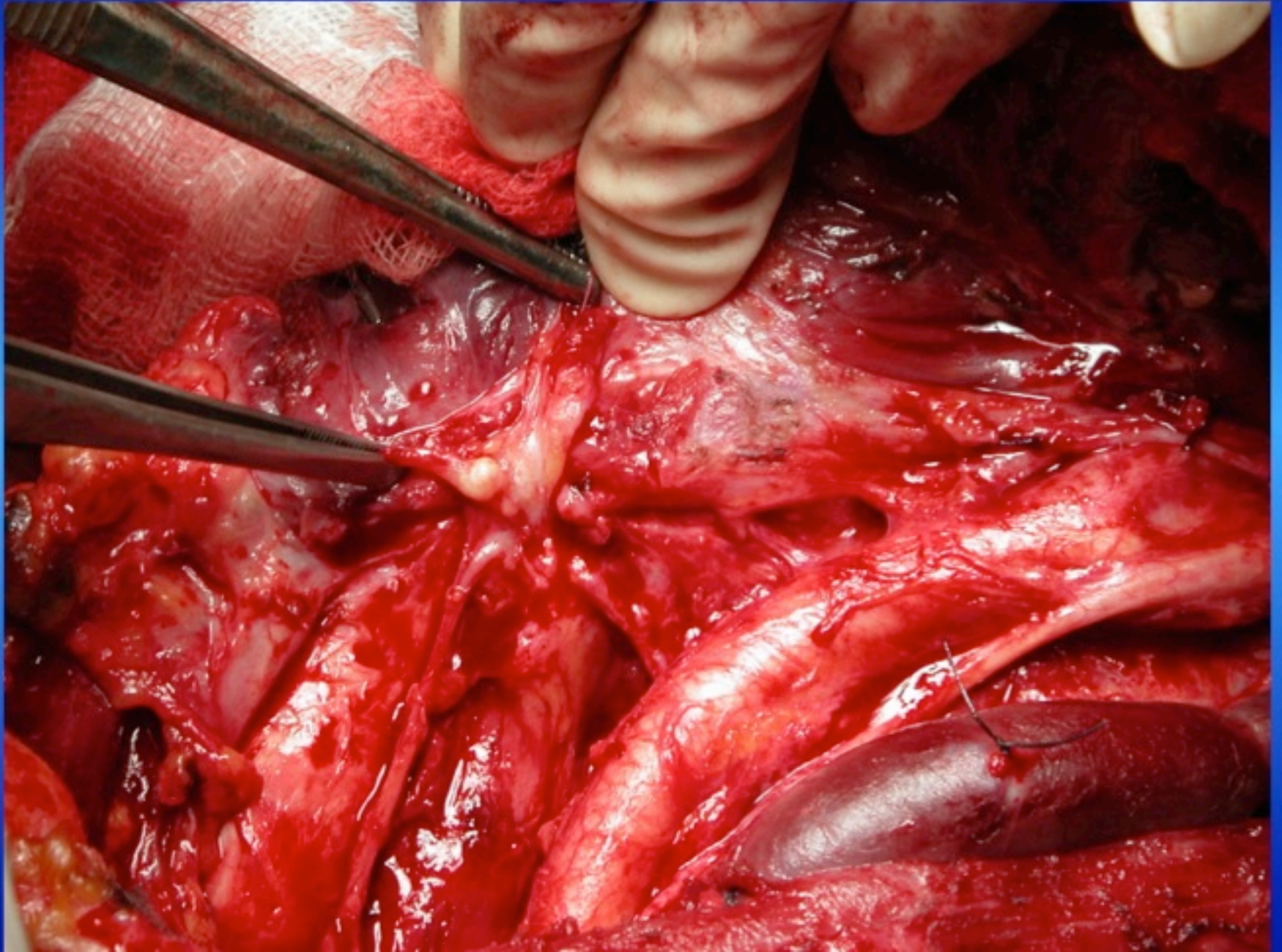
1. Completa resezione del tumore
2. Tentativo, se possibile, di conservare il nervo

## Problema

*Funzione preoperatoria preservata con riscontro intraoperatorio di invasione del nervo*

**N.B.** Nei pazienti giovani si deve cercare di preservare il nervo poiché i tumori in questi pazienti sono generalmente responsivi allo iodio → **UTILITÀ DEL MONITORAGGIO**





# Invasione del ricorrente

## Possibilità terapeutiche!!!

### Intraoperatoria

1. Anastomosi termino-terminale
2. Graft

### Postoperatoria

1. Vox-implant
2. Tiroplastica
3. Riabilitazione

# Invasione del ricorrente

## Anastomosi e graft

### RISULTATI

Pro

1. P

n

2. P

3. M

Predominanza del movimento adduttorio con insorgenza anche di movimenti paradossi (chiusure glottiche inspiratorie)



Buon trofismo della corda, ma risultati sulla funzione abbastanza deludenti!!!

rici



:1)

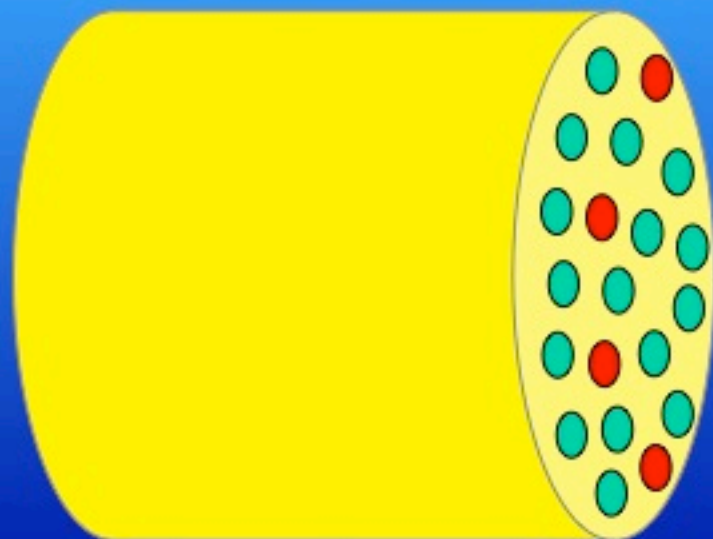
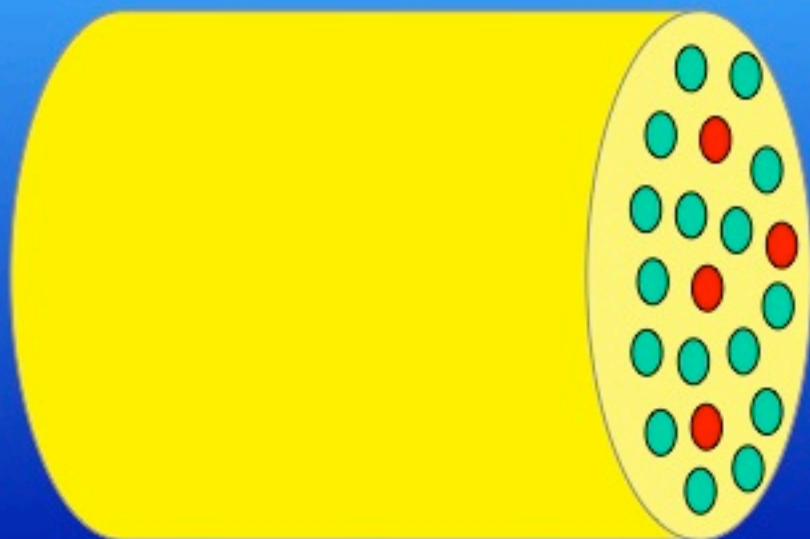
**N.B.** La neurorrafia primaria non preclude gli eventuali trattamenti statici glottici (tiroplastica e iniezioni cordali)



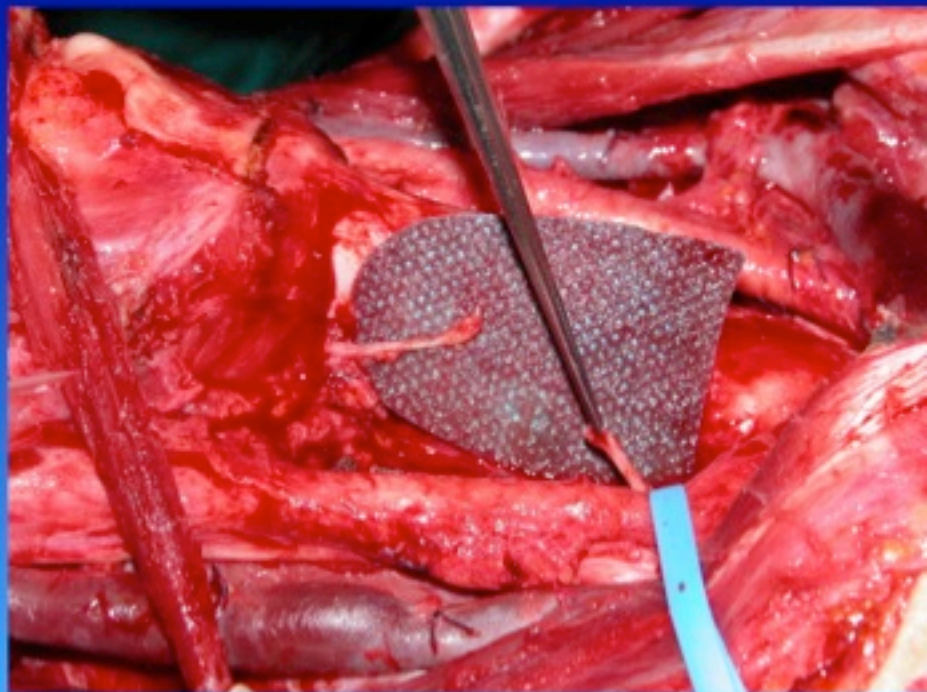
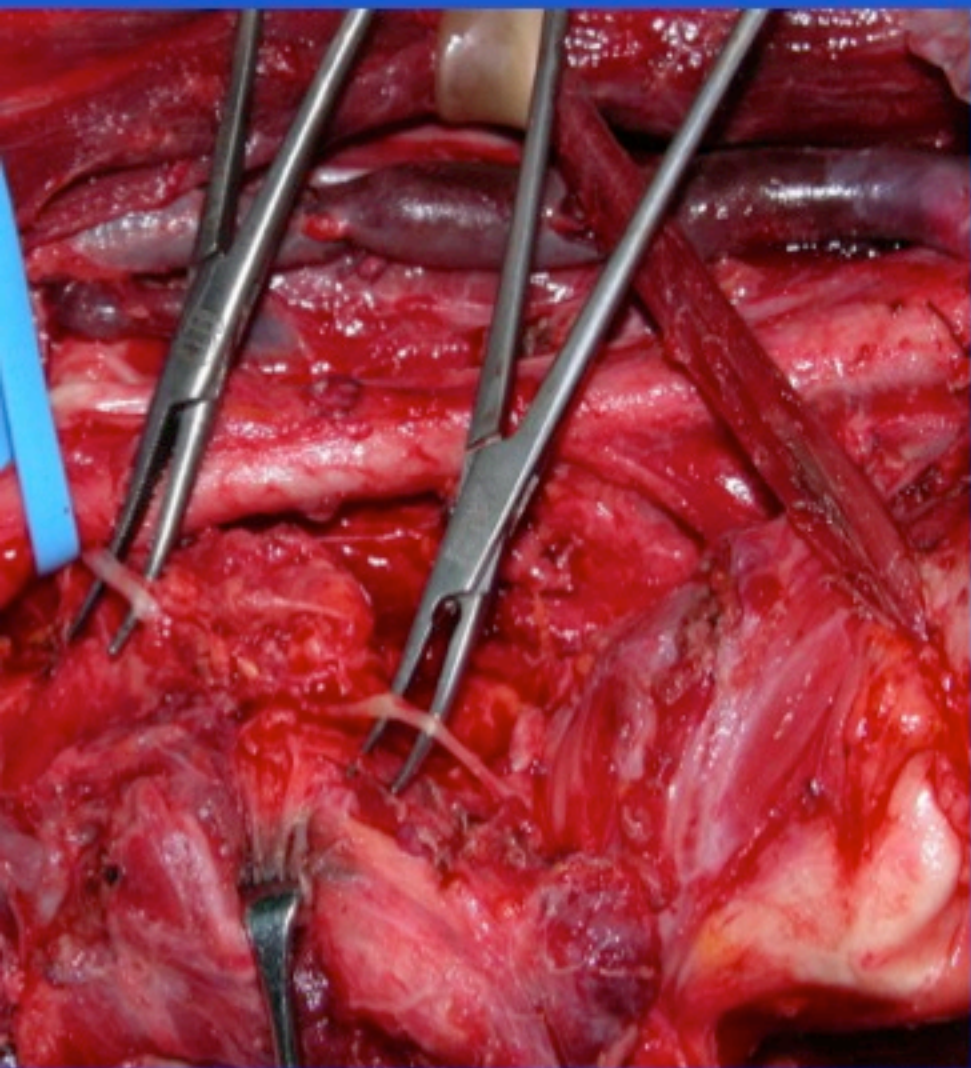
# Invasione del ricorrente

## Anastomosi e graft

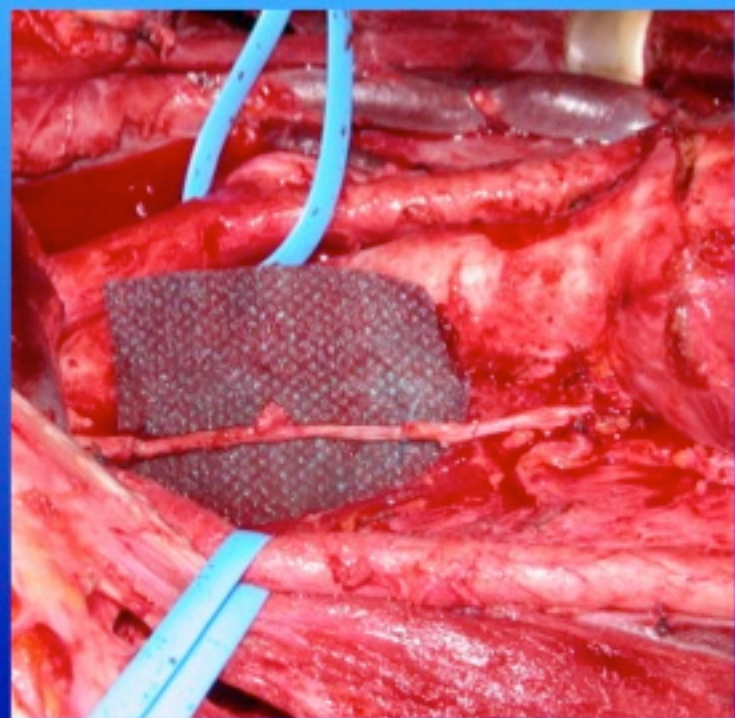
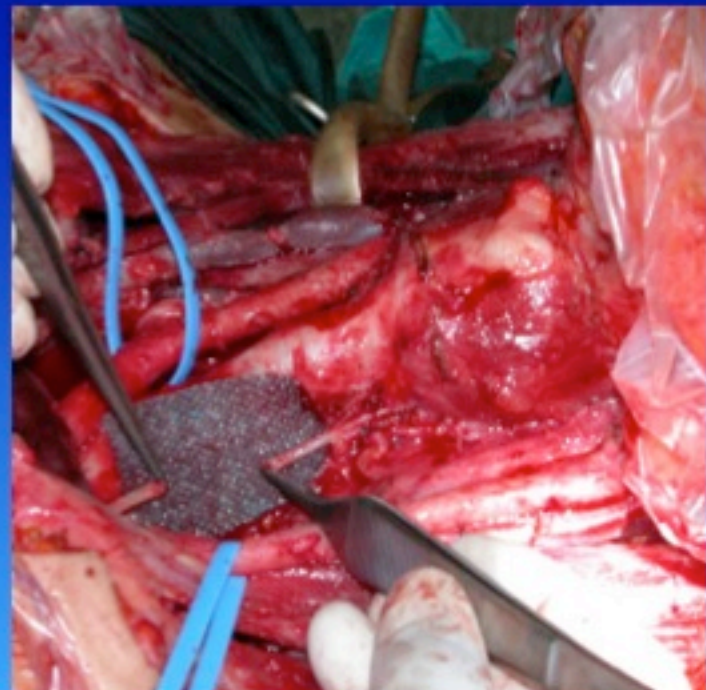
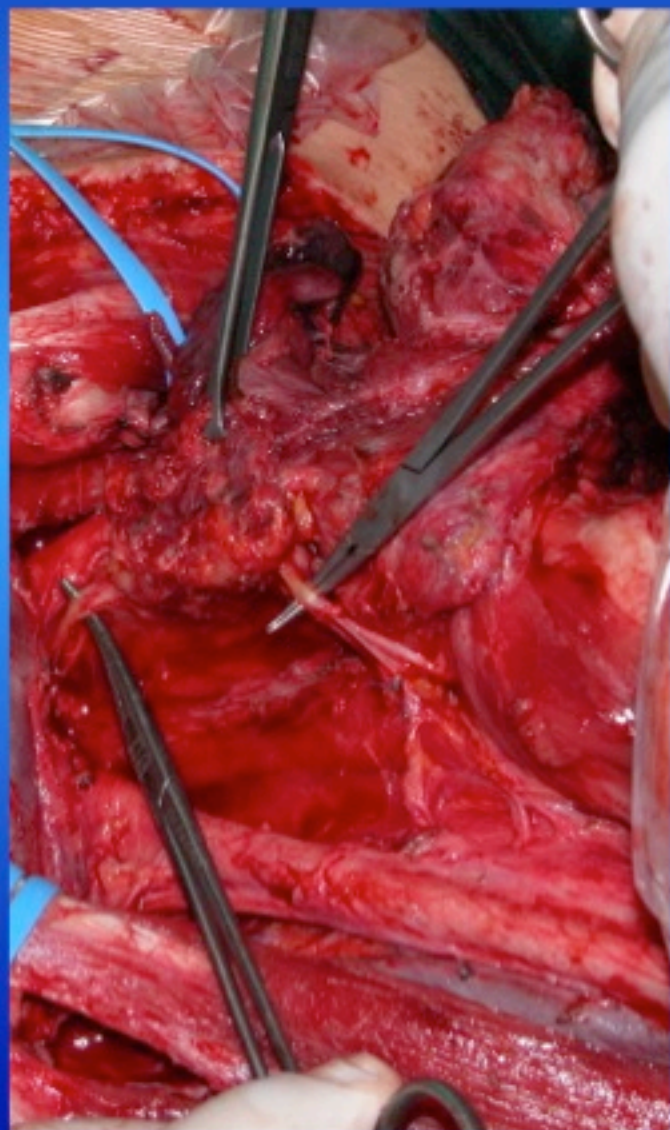
-  Fibre Adduttorie
-  Fibre Abduttorie



Nervo ricorrente dx:  
anastomosi termino-terminale



Nervo ricorrente sin:  
anastomosi termino-terminale



# Invasione della trachea

## Razionale della chirurgia

- COMPRESSIONE → Preservazione
- INVASIONE → Resezione

## Problema

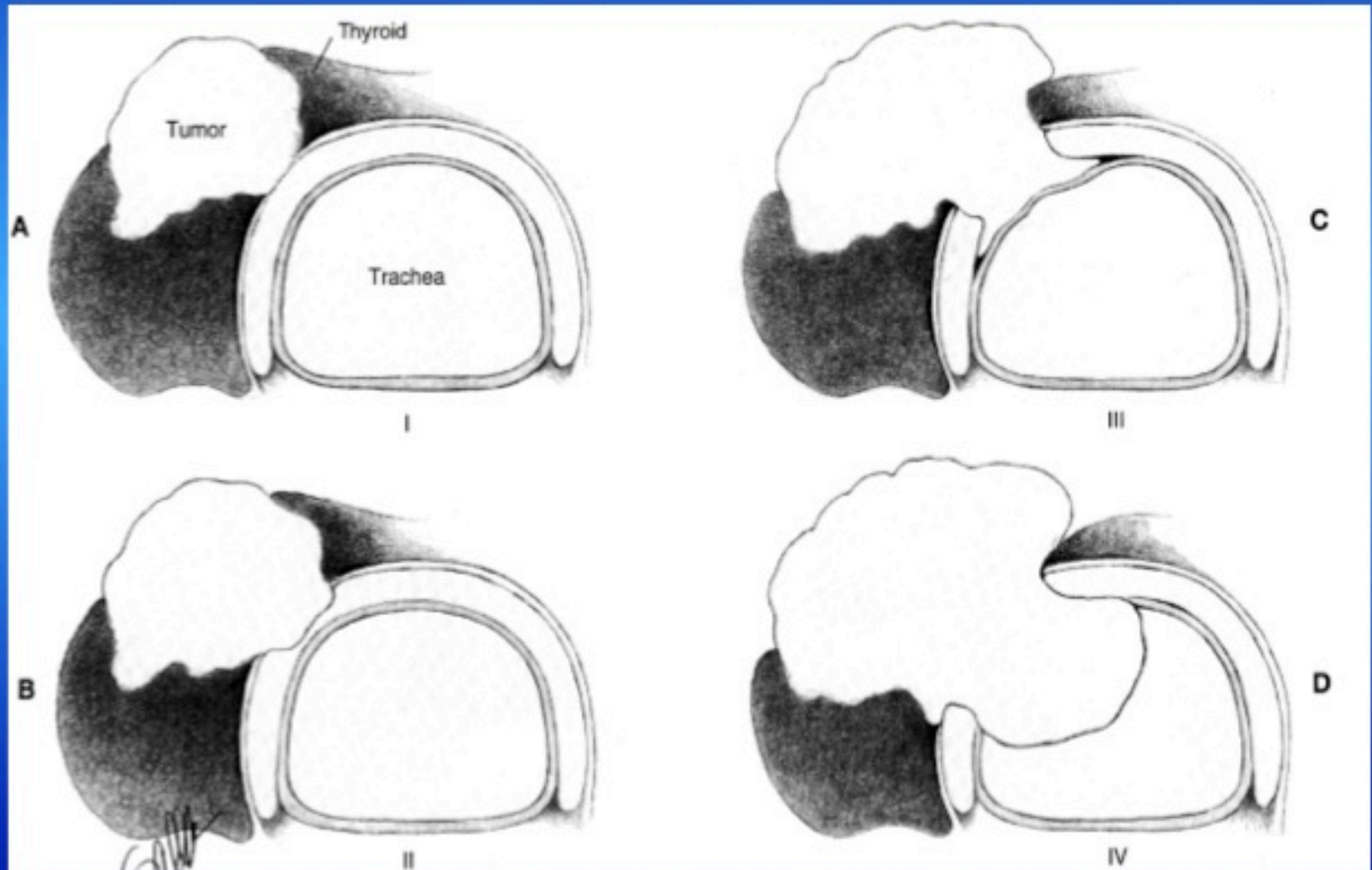
*Riscontro chirurgico di invasione della superficie esterna*

## Opzioni

1. Shaving off + RT
2. Exeresi

# Invasione della trachea

Staging of invasion of the trachea (Shin DH et al: Hum Patol 24, 1993)



# Invasione della trachea

## *A favore dello “Shaving-off”*

- Friedman M, Otolaryngol Clin North Am, 1990
- Park CS et al, Head & Neck, 1993
- Shin DH et al, Hum Pathol, 1993
- Ozaki O et al, Surgery 1995
- Grillo HC et al, Ann Thorac Surg, 1992

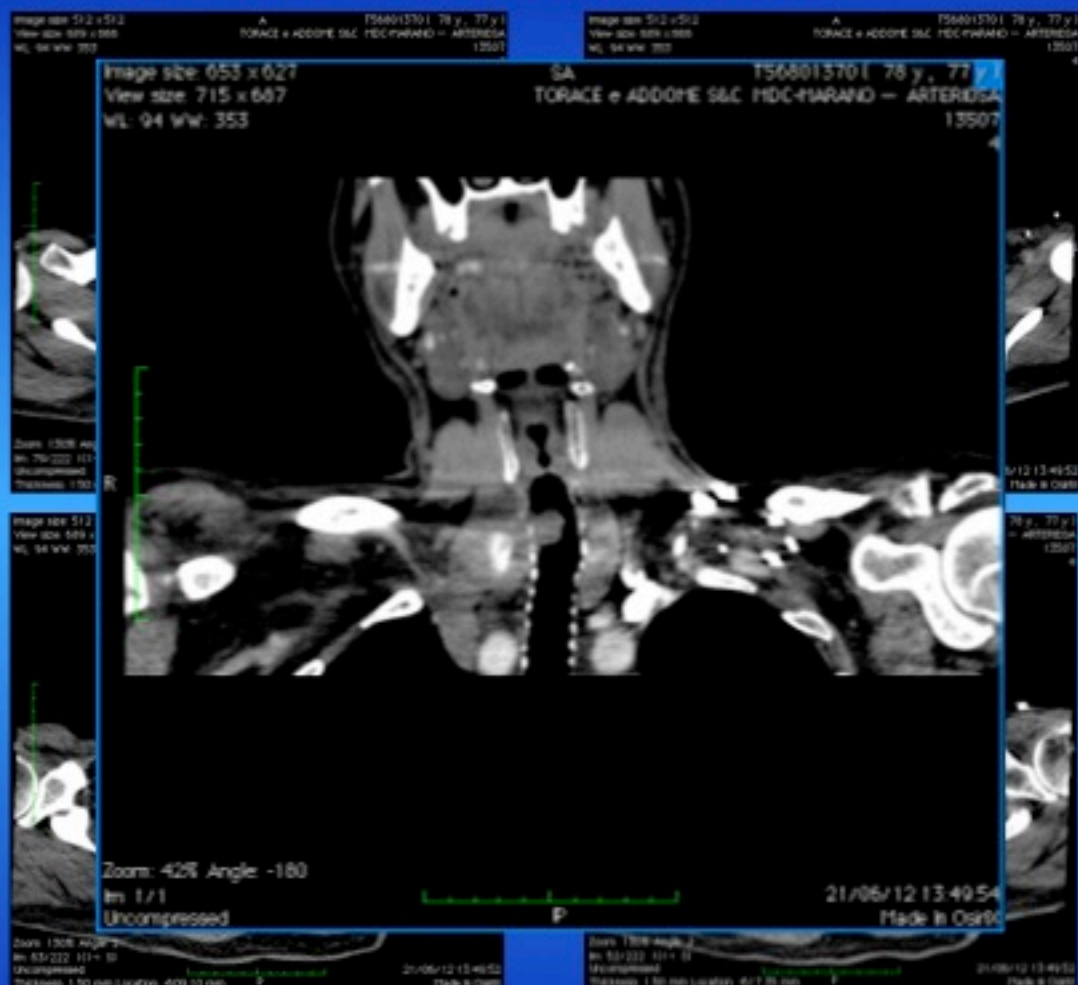
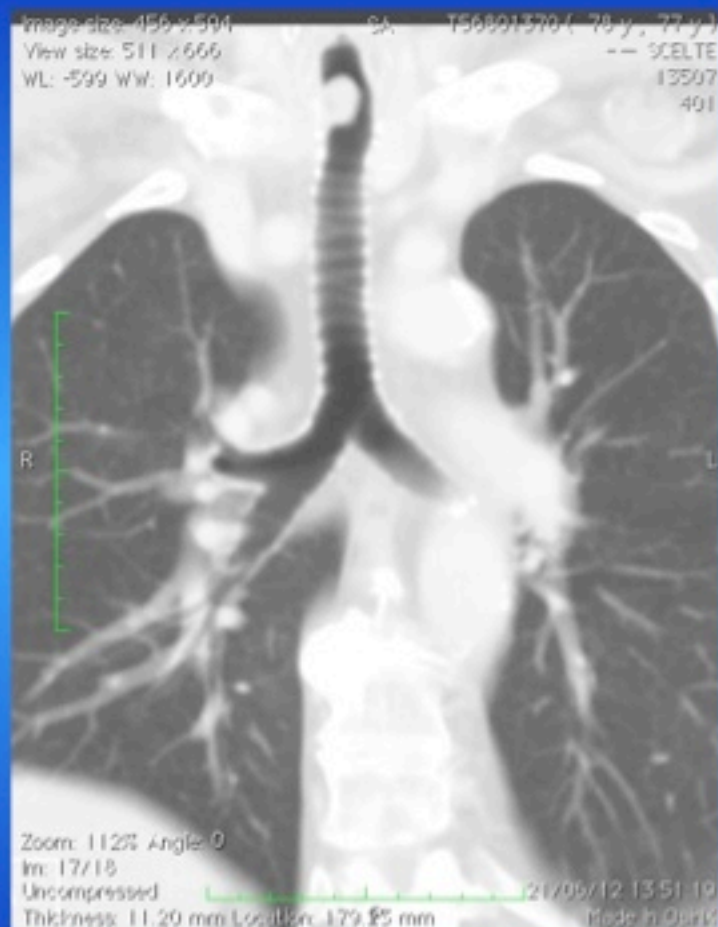
## *A sfavore dello “Shaving-off”*

- Breaux GP et al, Am J Surg, 1980
- Kowalsky LP et al, Head & Neck, 2002
- Tsang RW et al, Cancer 1998.

# Invasione della trachea algoritmo di trattamento

INVASIONE DEL LUME	ESTENSIONE LONGITUDINALE	ESTENSIONE CIRCONFERENZIALE	MODALITÀ DI RESEZIONE
Assente	< 1 anello	< 30%	ellittica
Assente	5 - 20 mm	< 30%	resezione a finestra + lembo
Presente	< 6 cm	> 30%	resezione + anastomosi termino-terminale

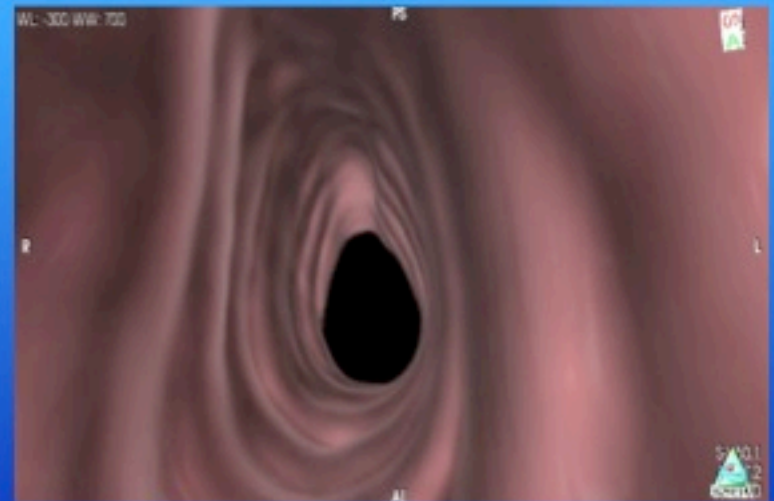
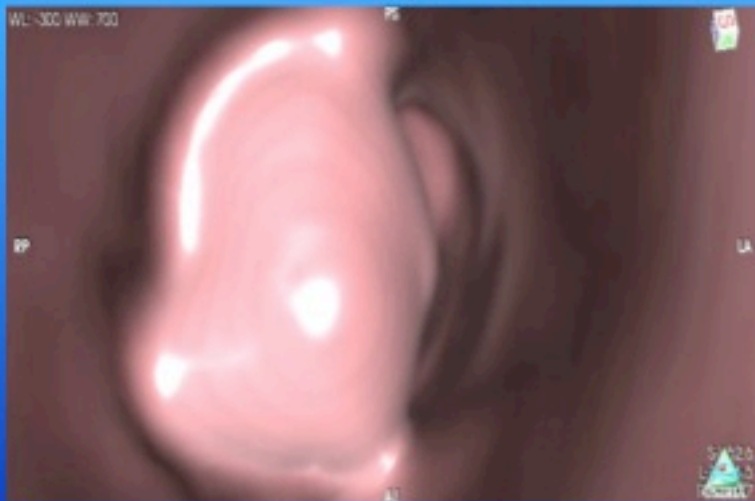
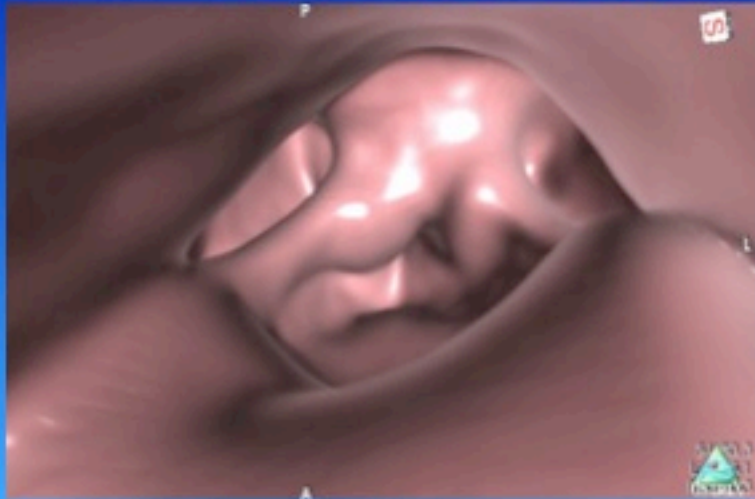
# Invasione della trachea



**Carcinoma papillare  
pT4a, pN0**

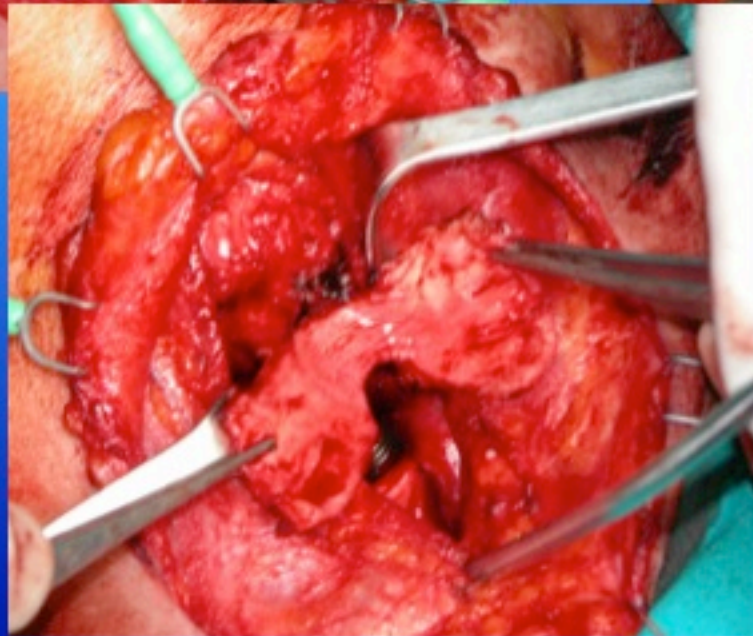
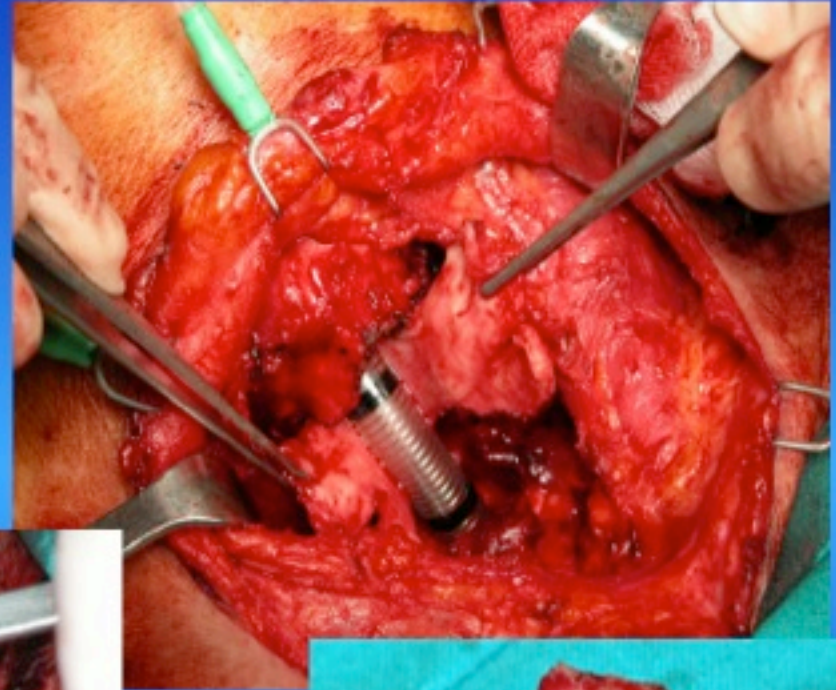
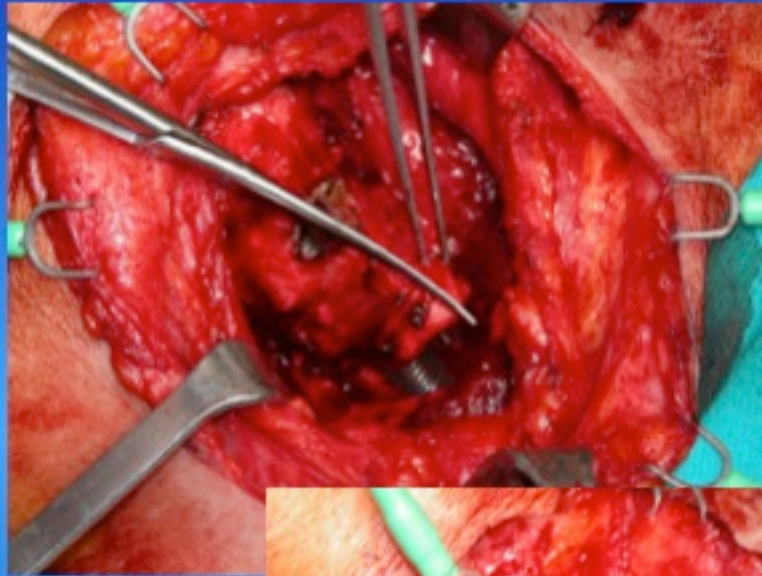


# Invasione della trachea

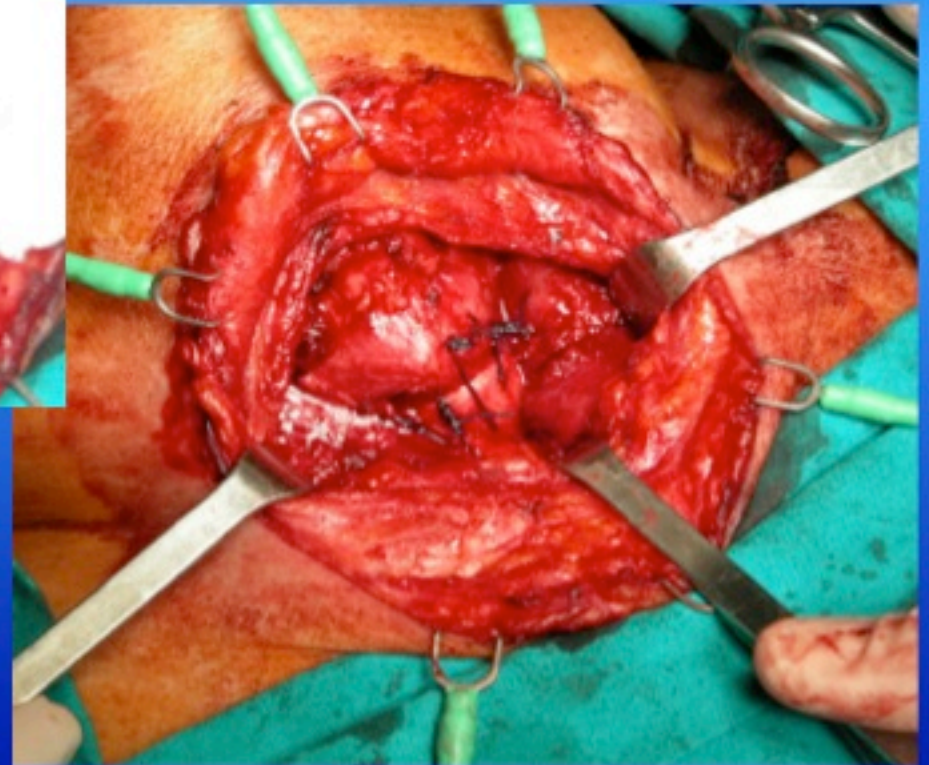
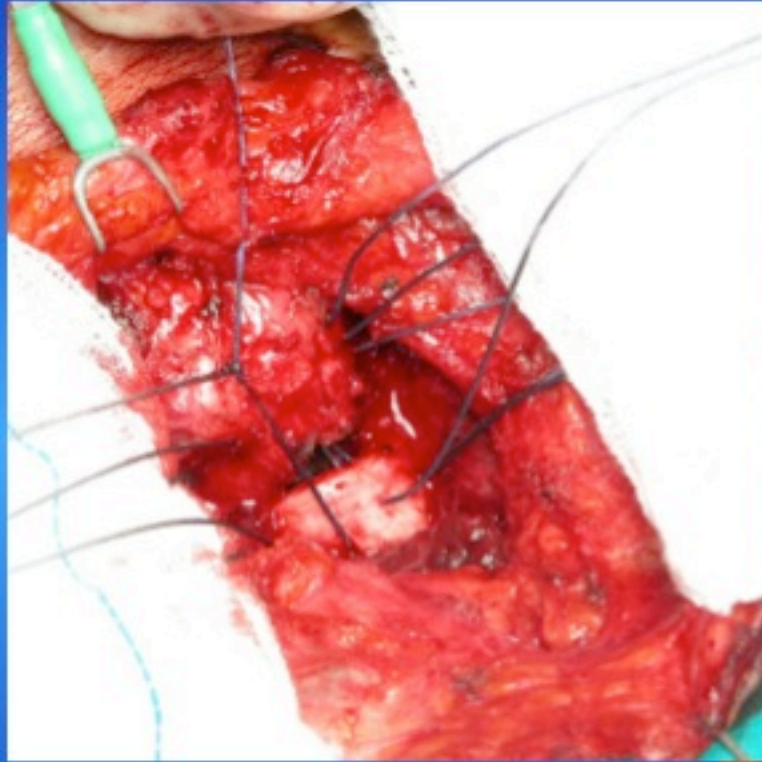


**Carcinoma papillare  
pT4a, pN0**

# Invasione della trachea



# Invasione della trachea



# Invasione della Laringe

## Razionale della chirurgia

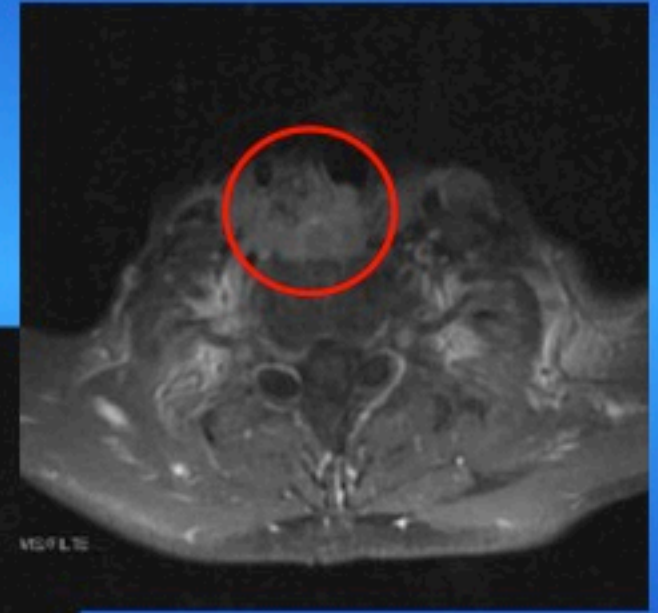
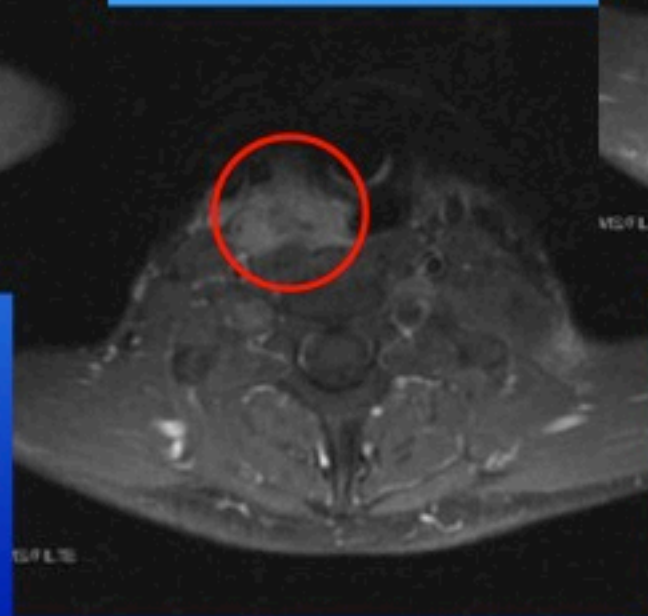
Completa rimozione del tumore preservando la porzione di laringe non coinvolta

## Opzioni terapeutiche

1. Resezione sub-pericondrale
2. Laringectomia ipoglottico-tracheale
3. Laringectomia glottico-ipoglottica
4. Emilaringectomia
5. Laringectomia totale
6. Laringectomia totale estesa

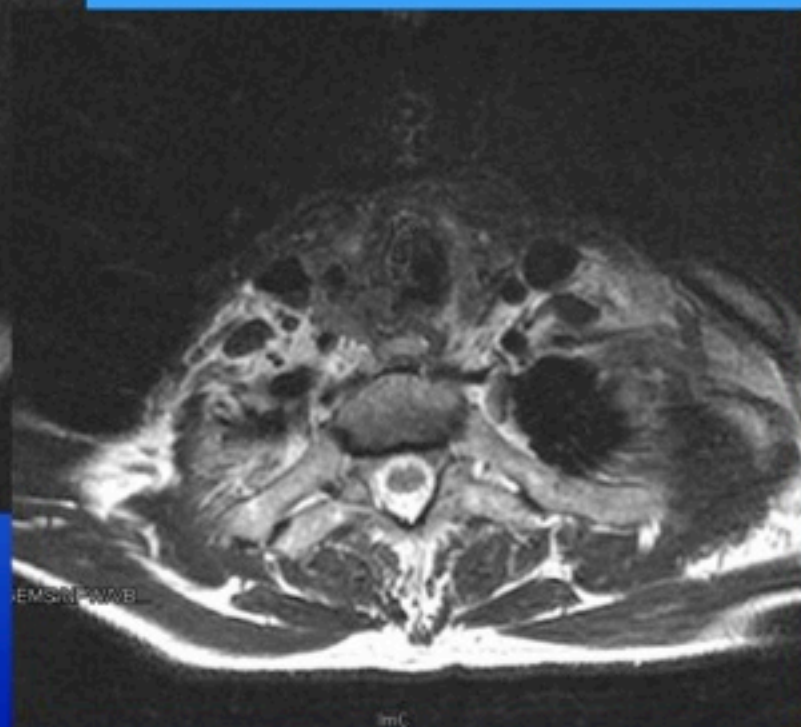
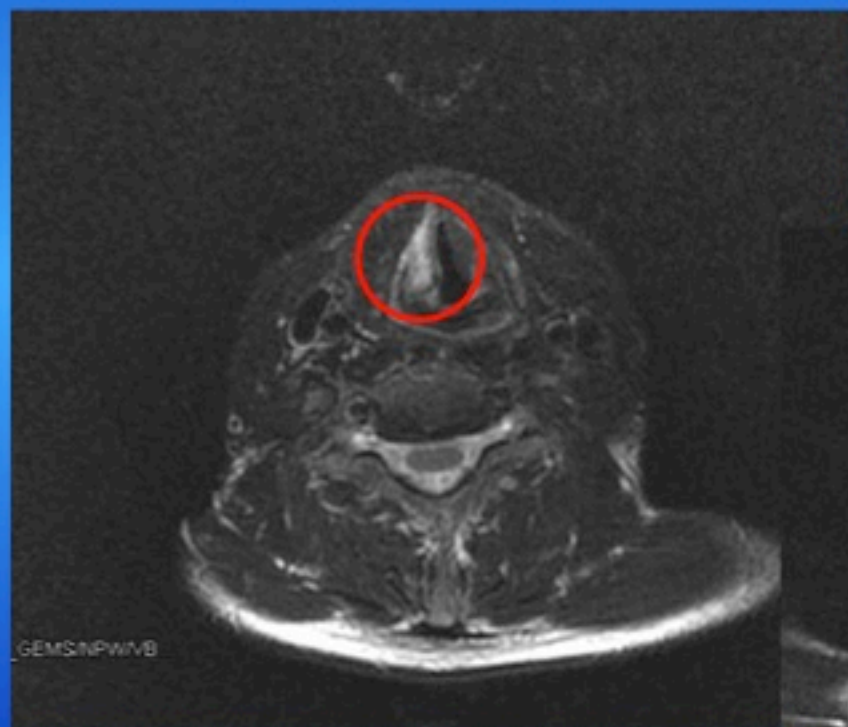
# Invasione della Laringe

RMN collo  
Scansioni assiali T1 con m.d.c.



# Invasione della Laringe

RMN collo  
Scansioni assiali T2



# Invasione della Laringe

RMN collo  
Scansioni coronali T1 con m.d.c.



# Invasione della Ipopofaringe-esofago

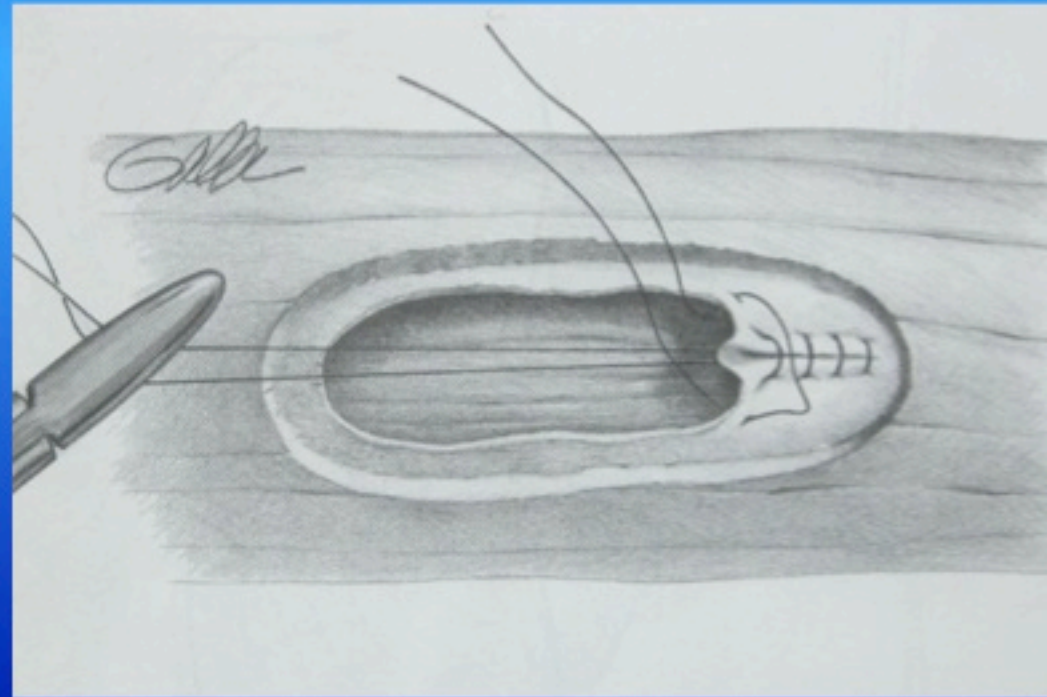
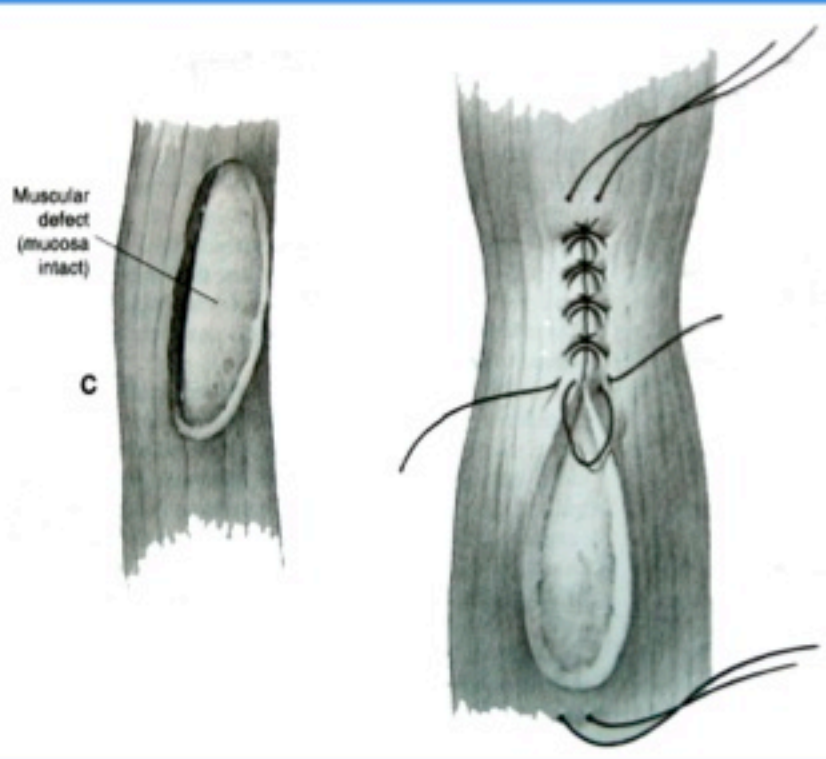
<b>Incidenza</b>	3,1%	Cody e Shah, 1991
	5,0%	McCaffrey, 1994

## Opzioni terapeutiche

1. Resezione extramucosa
2. Resezione parziale
3. Faringo-laringectomia totale
4. Esofagectomia segmentaria o totale

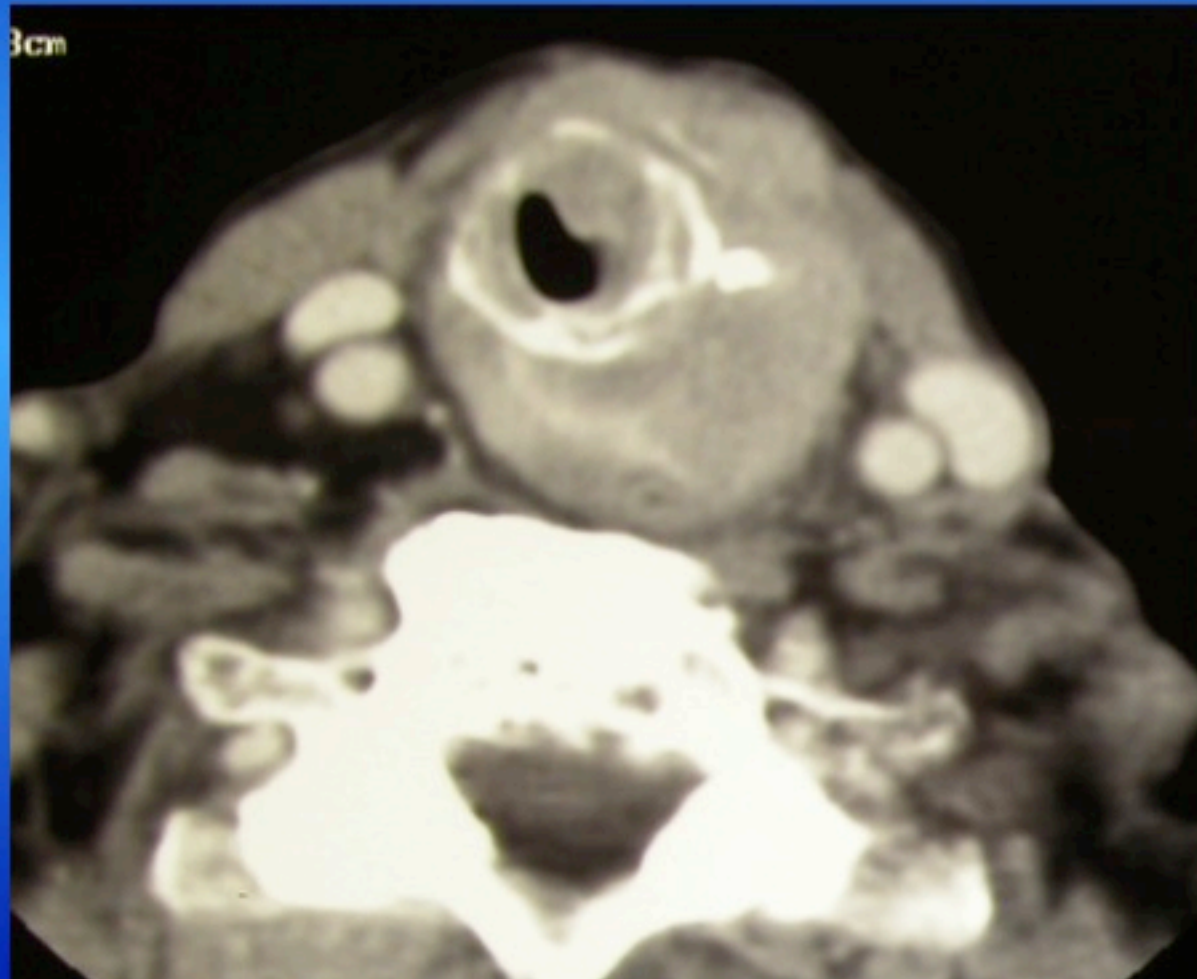


# Invasione della Ipofaringe-esofago



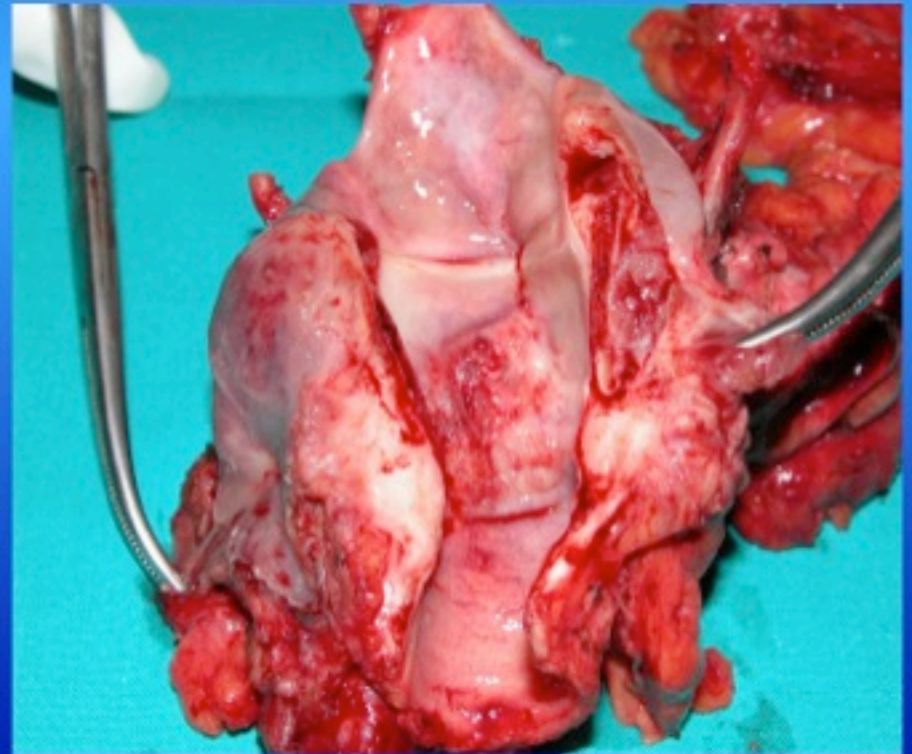
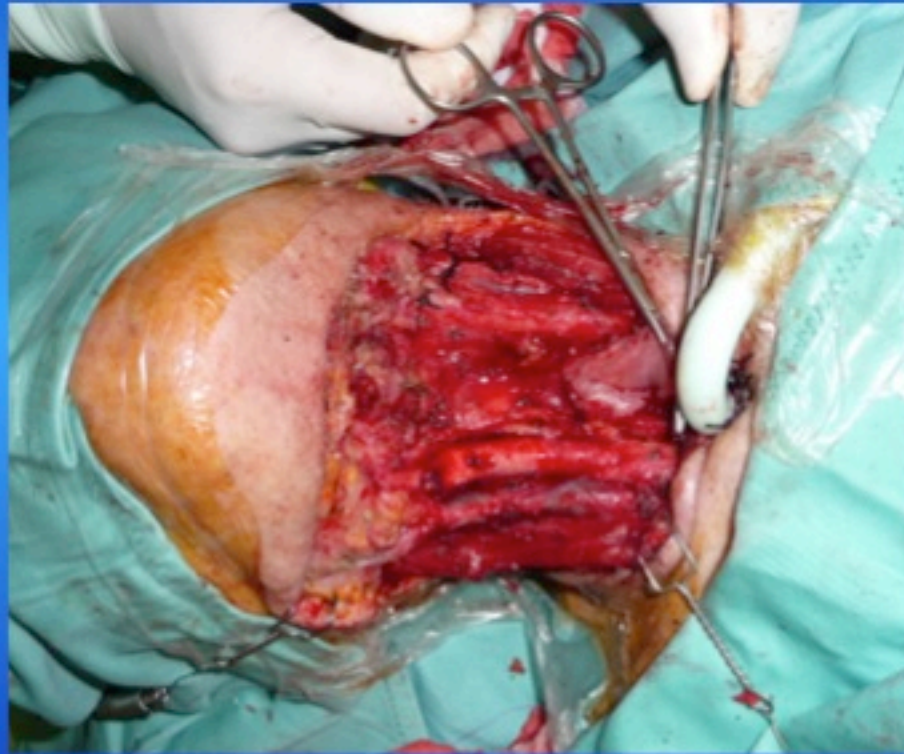
# Invasione ipofaringo-laringea

Recidiva dopo multipla chirurgia, ablazione con  
I-131 + RT



# Invasione ipofaringo-laringea

Recidiva dopo multipla chirurgia, ablazione con  
I-131 + RT



# Invasione ipofaringo-laringea

Recidiva dopo multipla chirurgia, ablazione con  
I-131 + RT



# Invasione dei grossi vasi

(carotide, giugulare interna, succlavia,  
vena anonima)

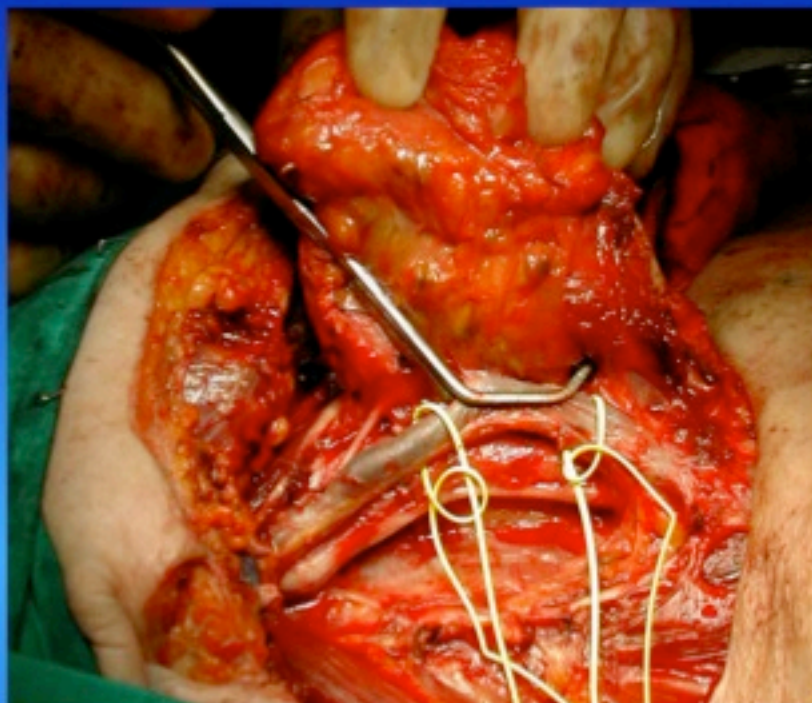
## Razionale della chirurgia

- Completa resezione delle strutture coinvolte
- Preservazione del lume vascolare

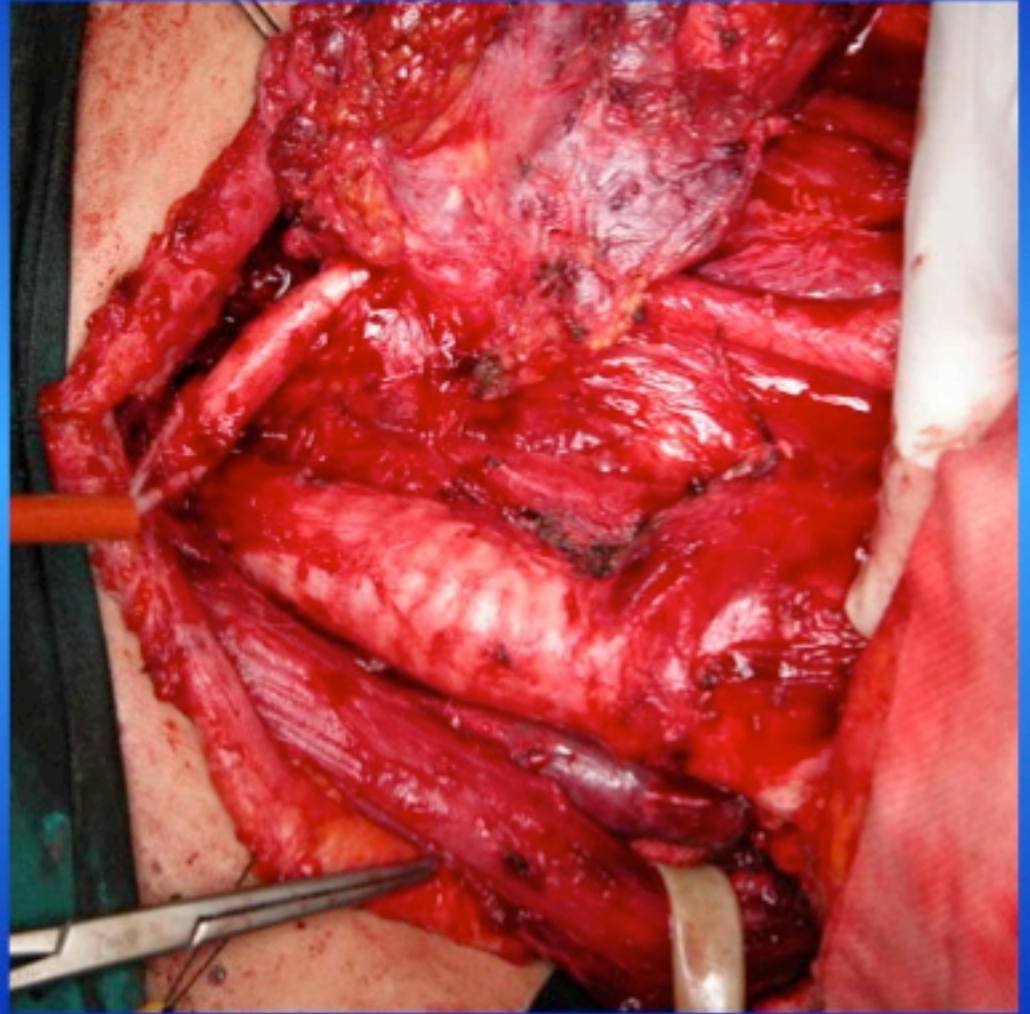
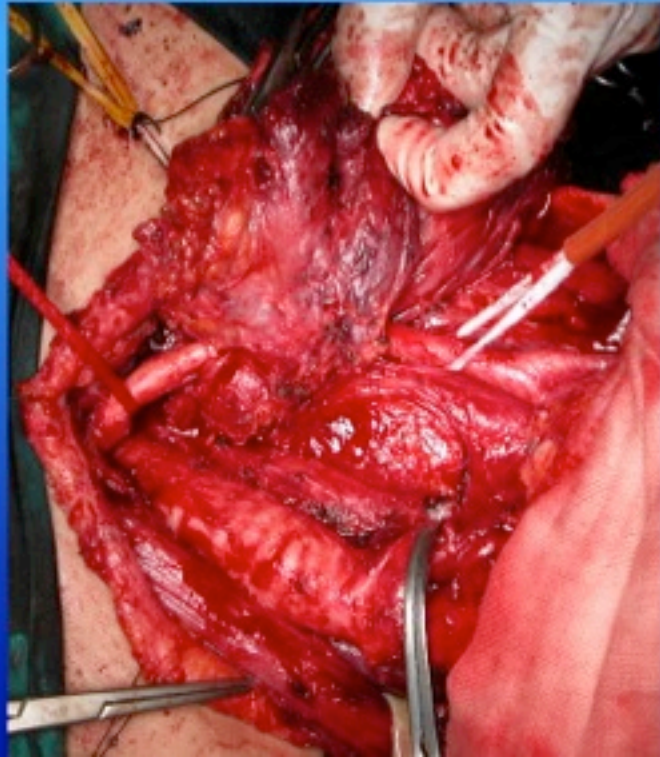
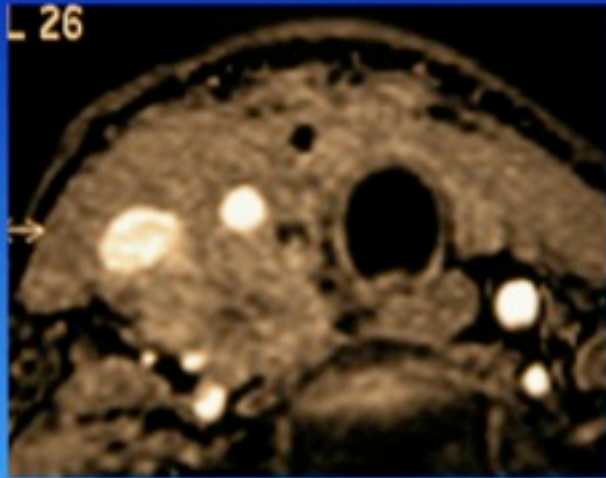
## Opzioni terapeutiche

1. Dissezione sub-avventiziale
2. Resezione parziale
3. Resezione senza ricostruzione
4. Resezione con ricostruzione

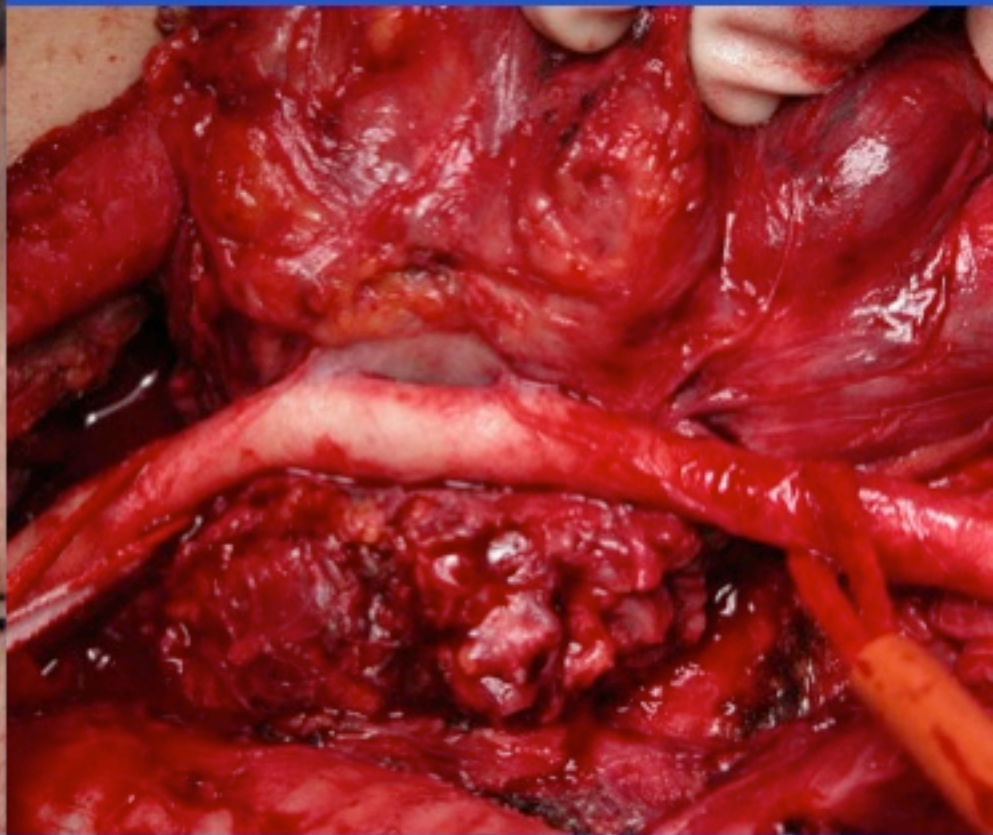
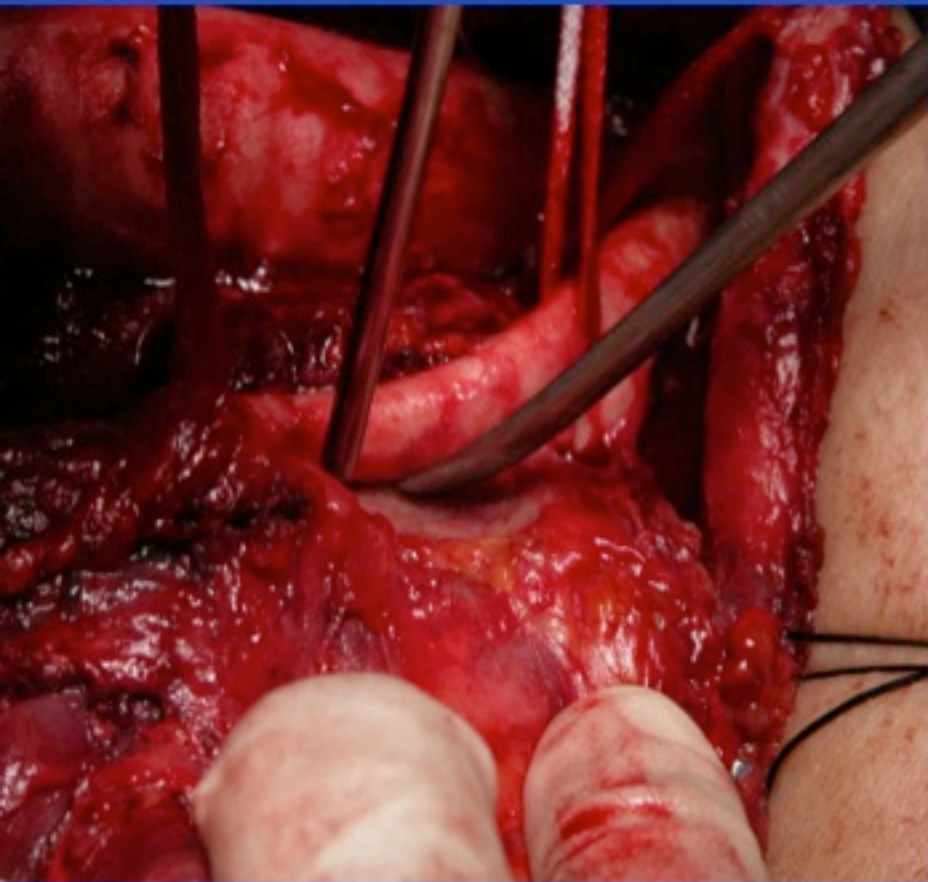
# Invasione della vena giugulare interna



# Invasione della arteria carotide comune

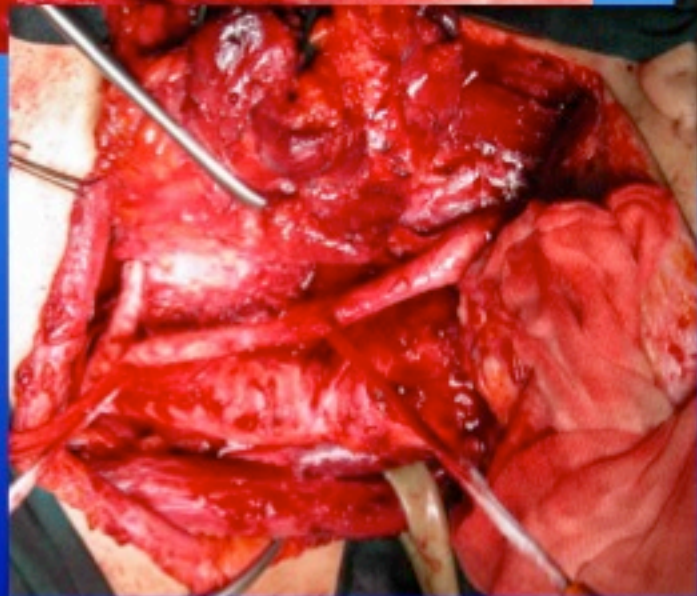
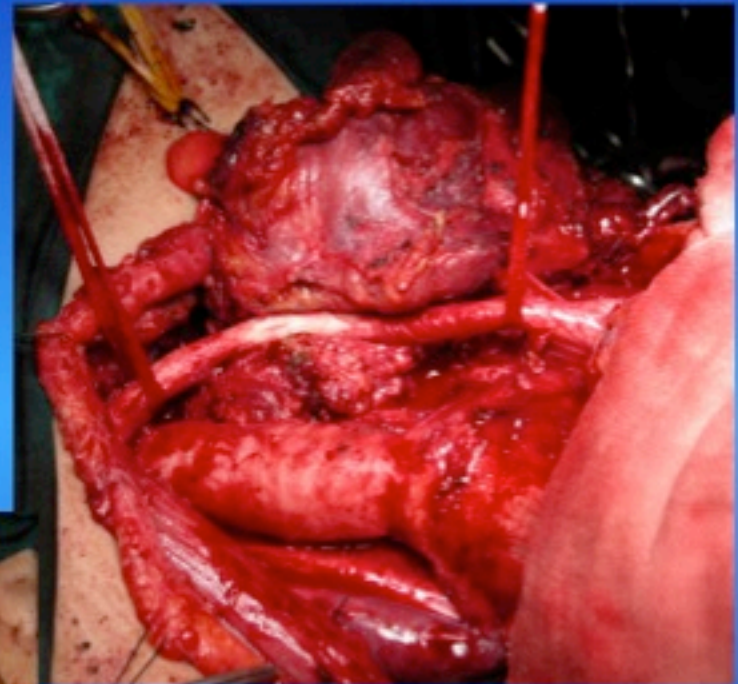
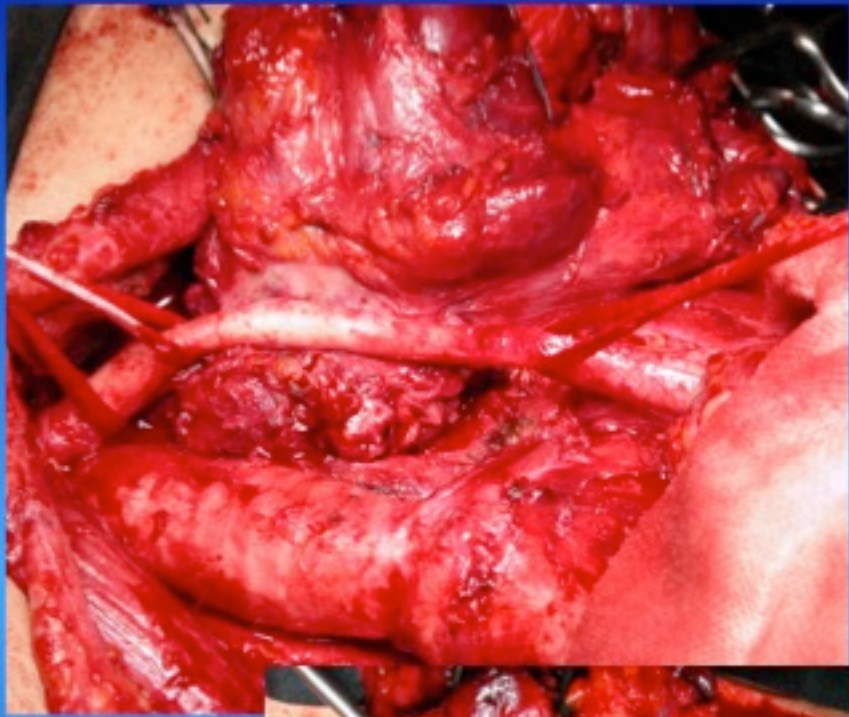


# Dissezione sub-avventiziale

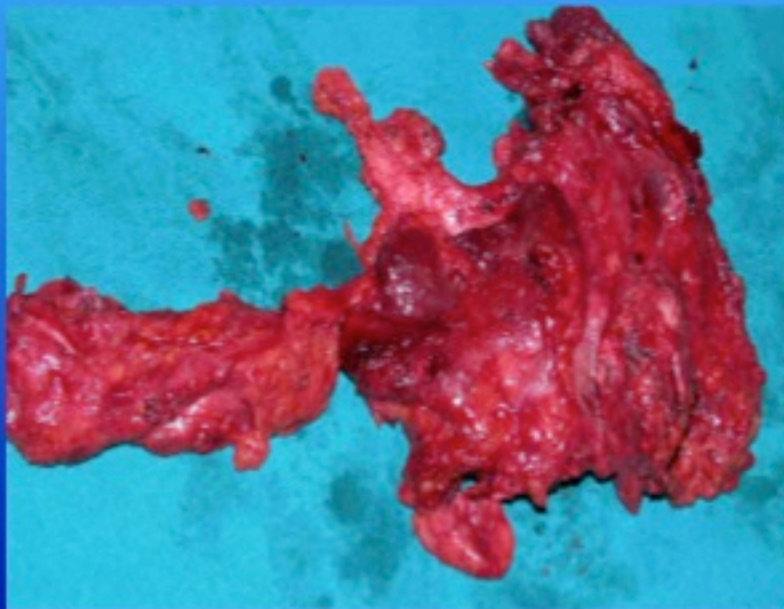
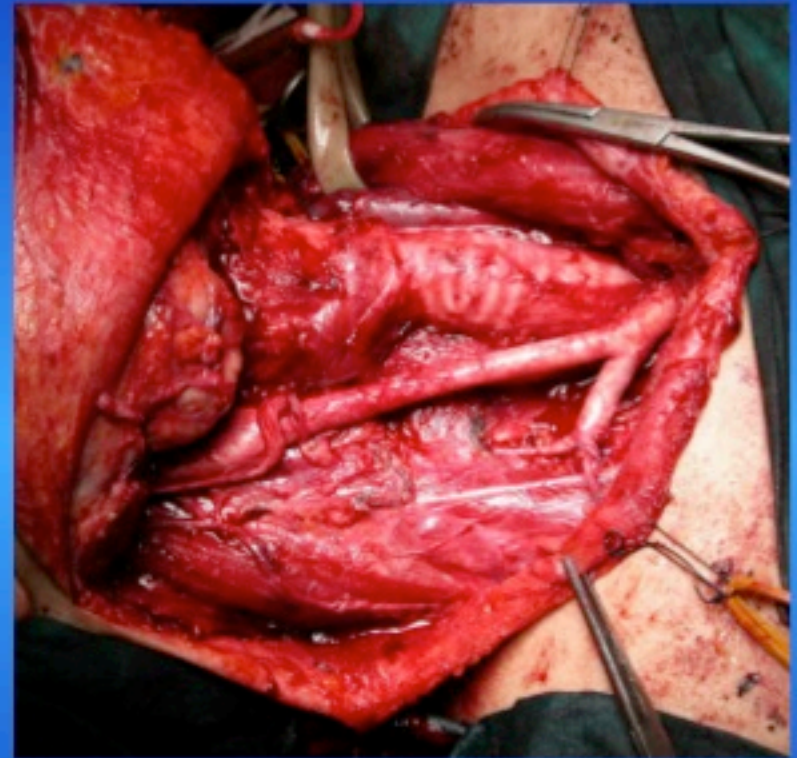
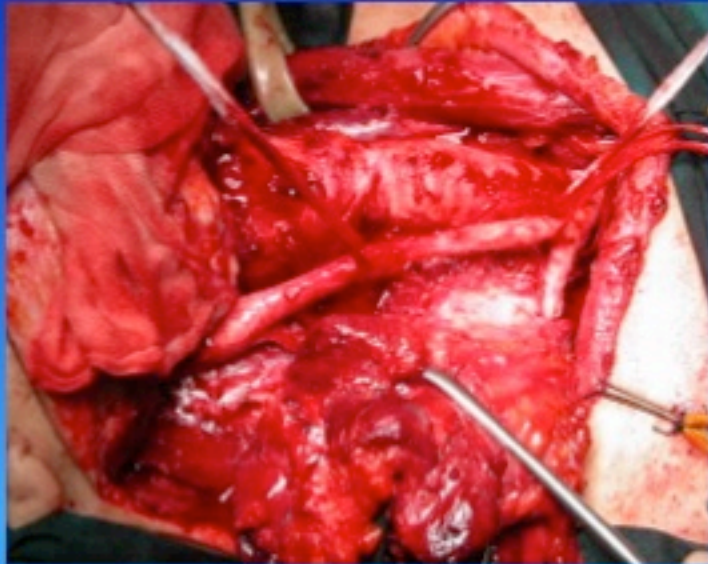




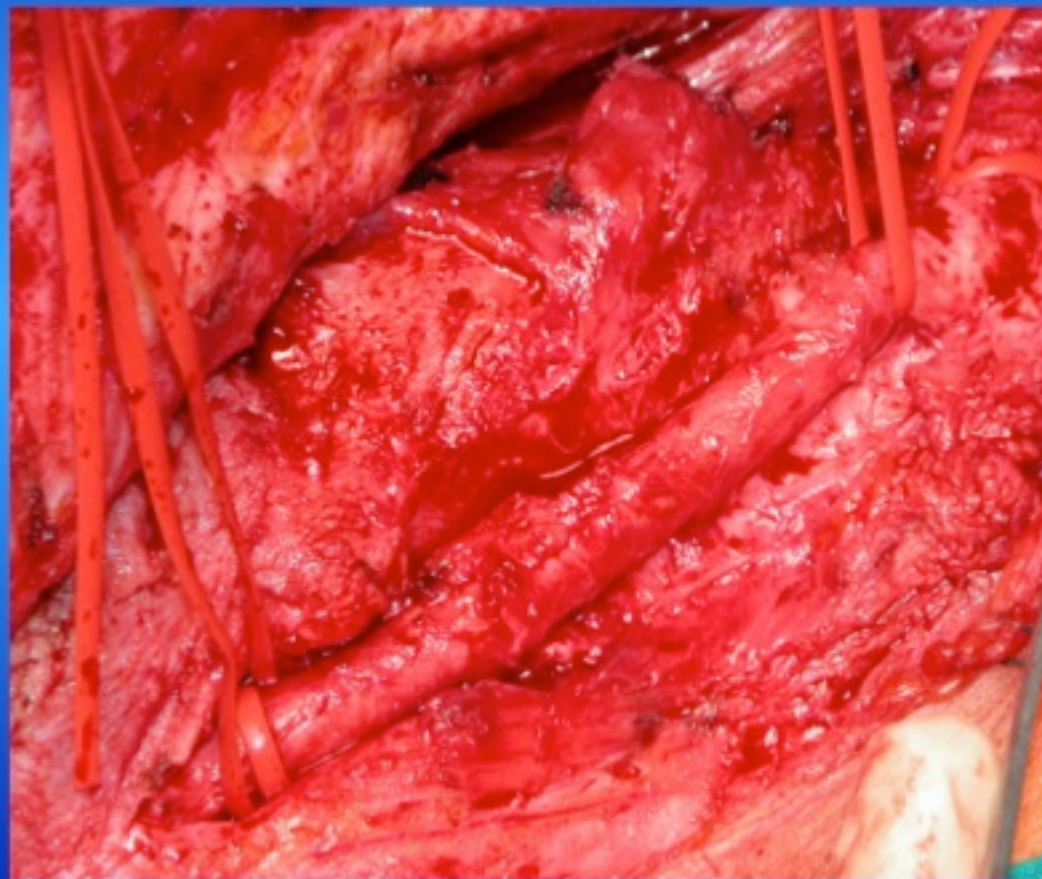
# Dissezione sub-avventiziale



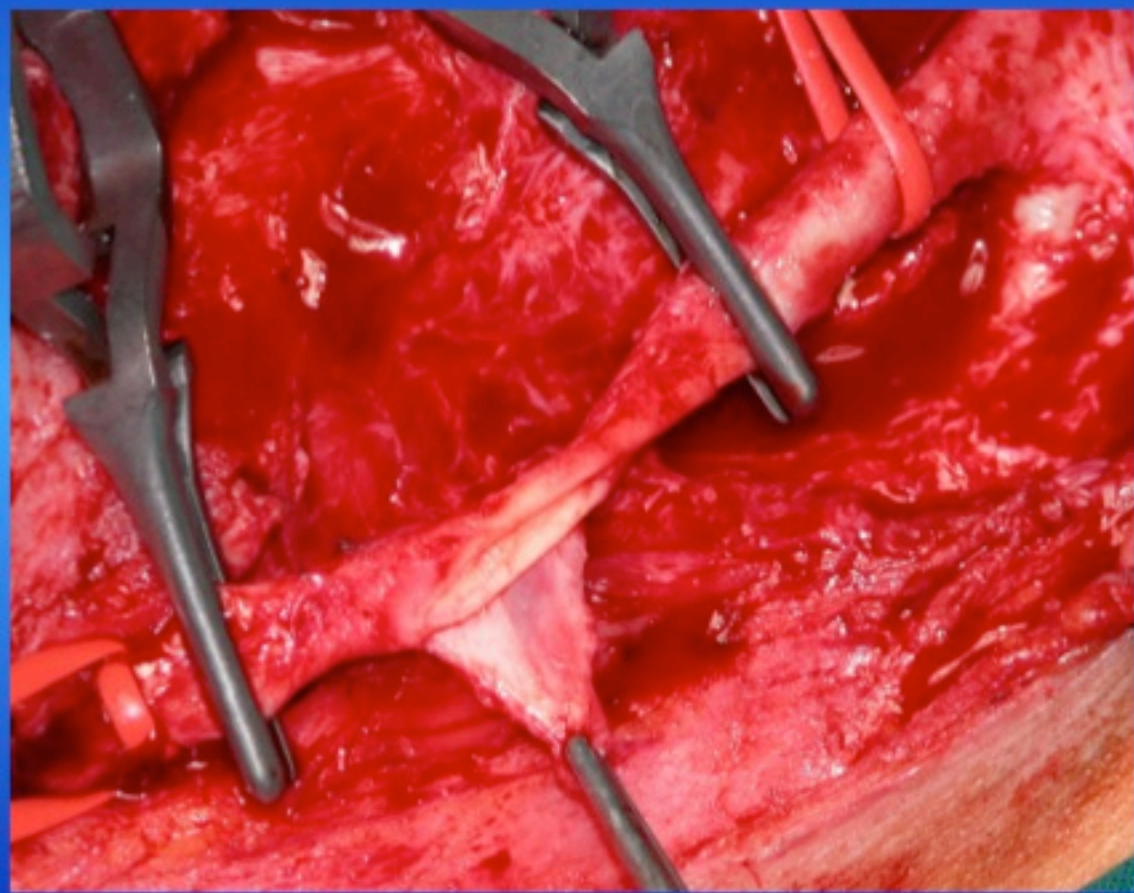
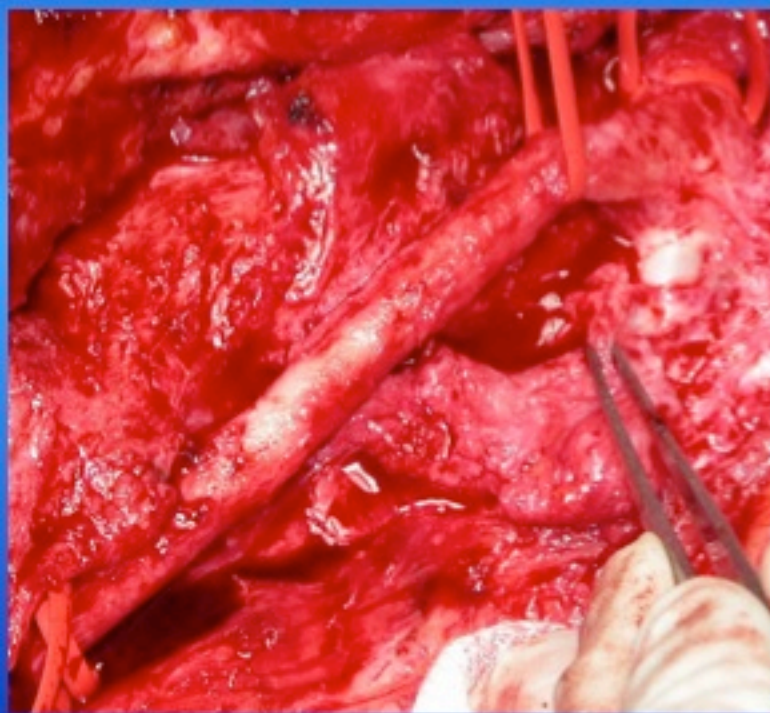
# Dissezione sub-avventiziale



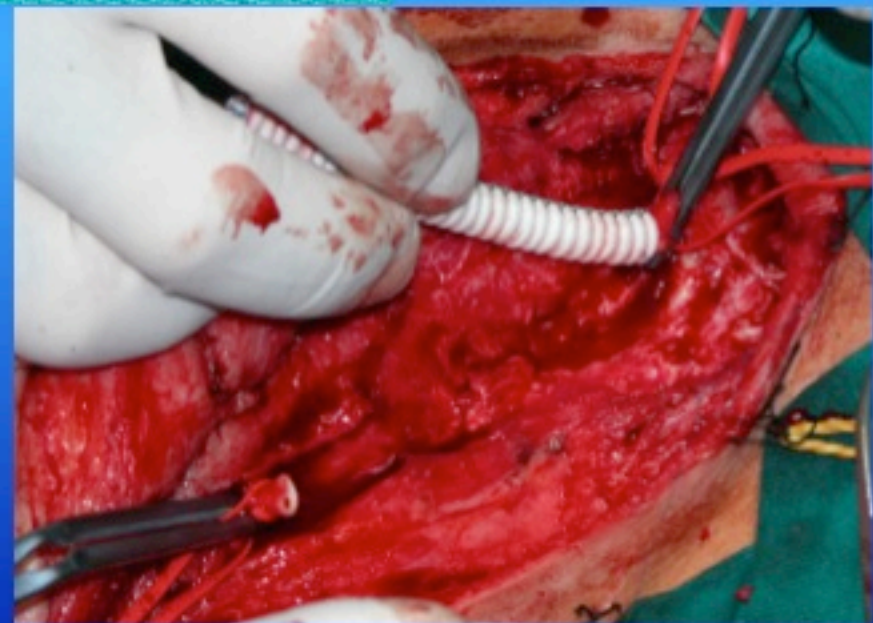
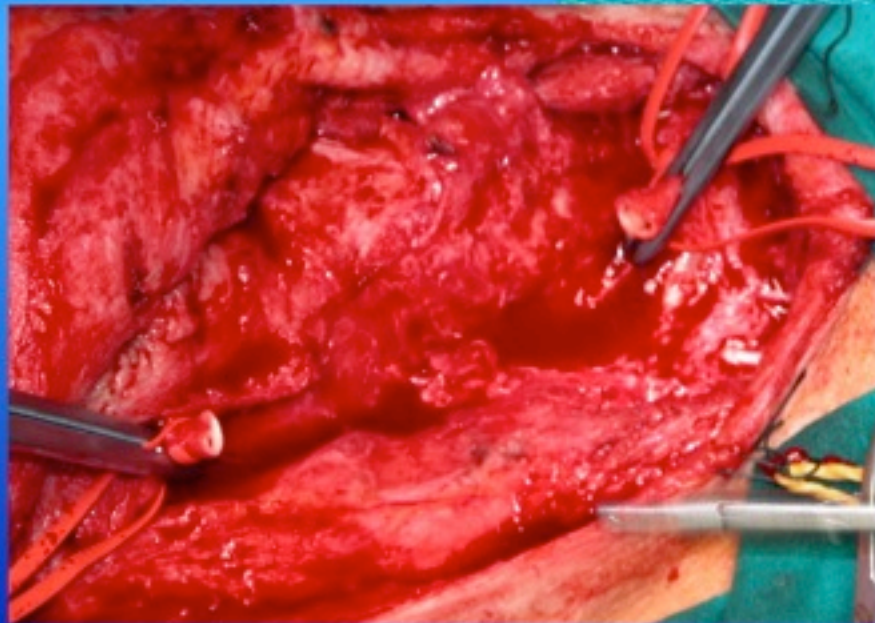
# Resezione dell'arteria carotide comune e ricostruzione con protesi



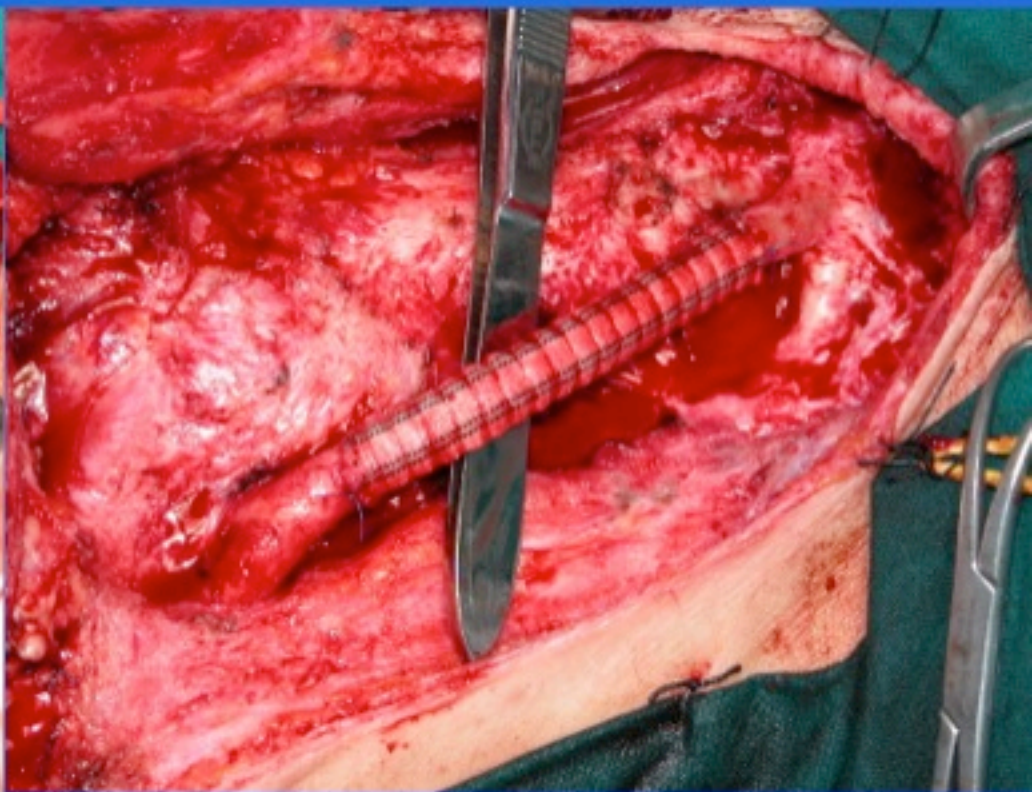
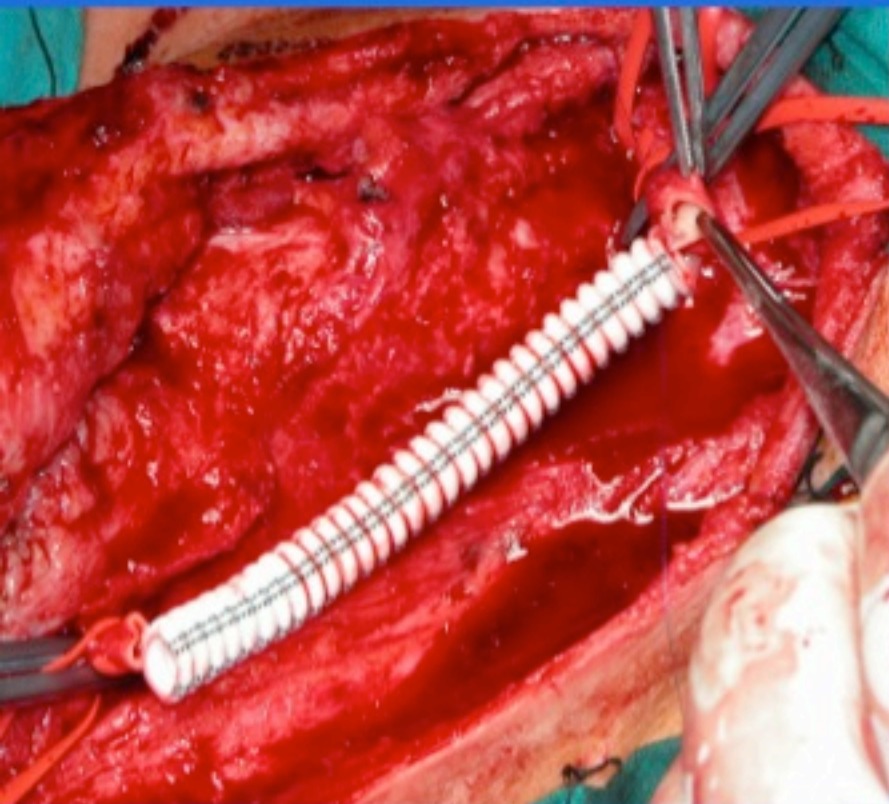
# Resezione dell'arteria carotide comune e ricostruzione con protesi



# Resezione dell'arteria carotide comune e ricostruzione con protesi



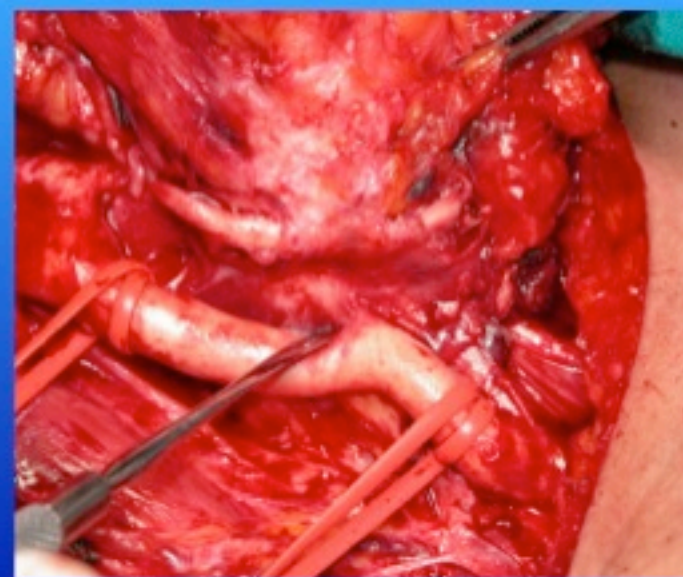
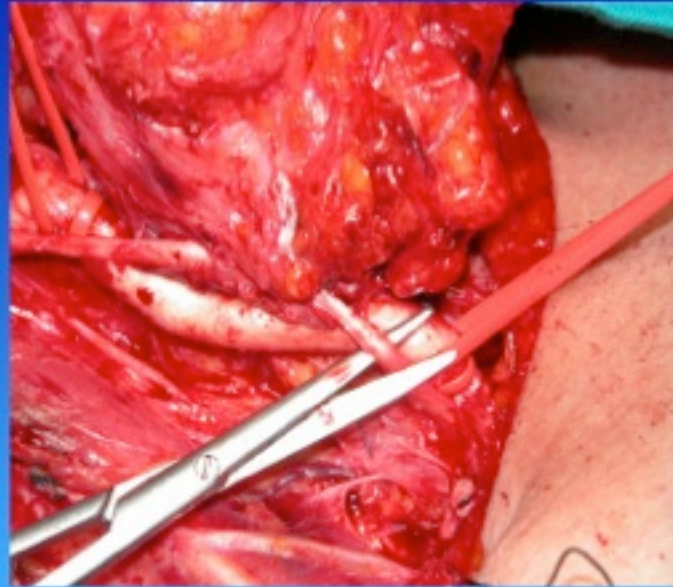
# Resezione dell'arteria carotide comune e ricostruzione con protesi



# Altri siti di possibile invasione

- **Nervi** (vago, frenico, ipoglosso, catena del simpatico cervicale, plesso brachiale)
- **Ossa** (Colonna cervicale, sterno)
- **Pleura**
- **Apici polmonari**
- **Mediastino**

# Invasione del nervo vago

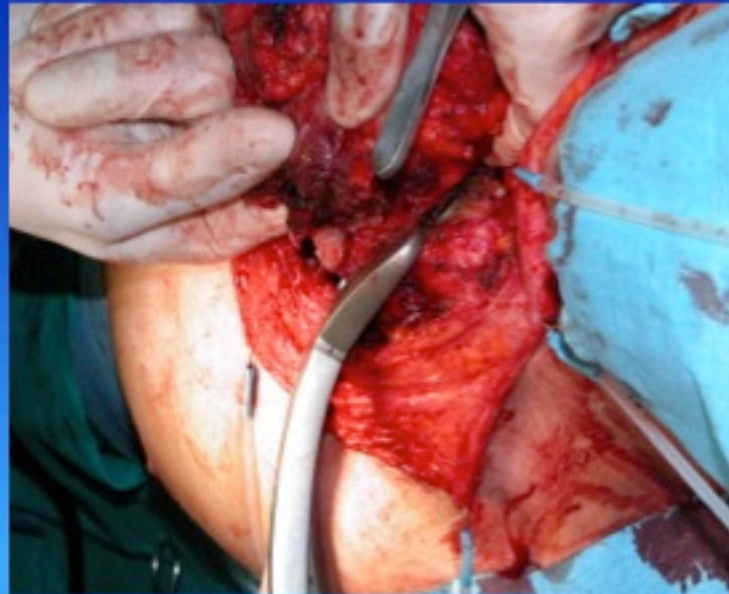
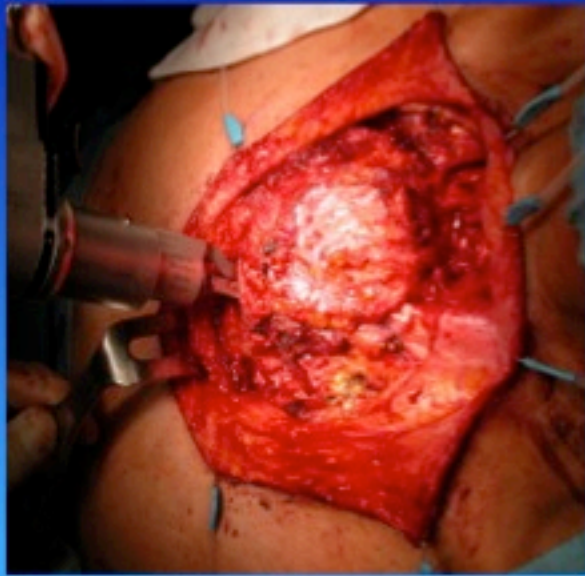




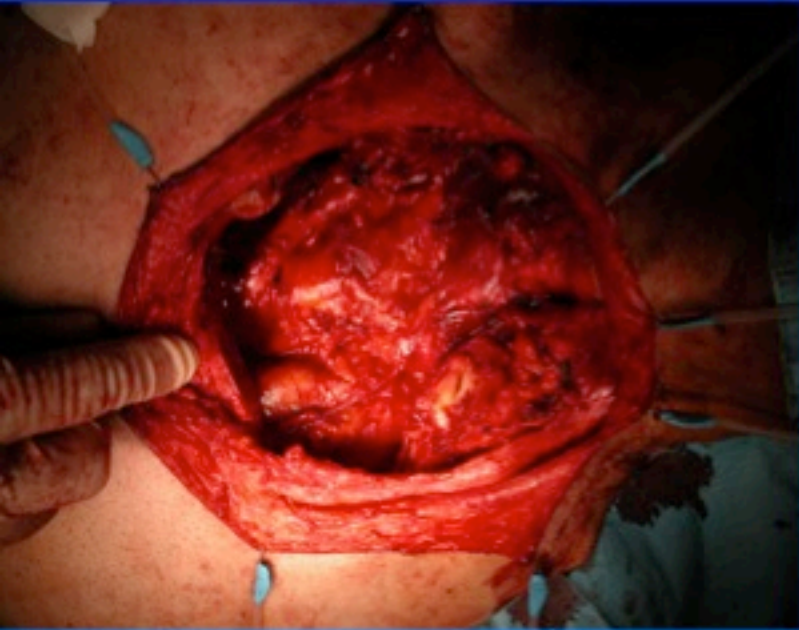
# Invasione dello sterno



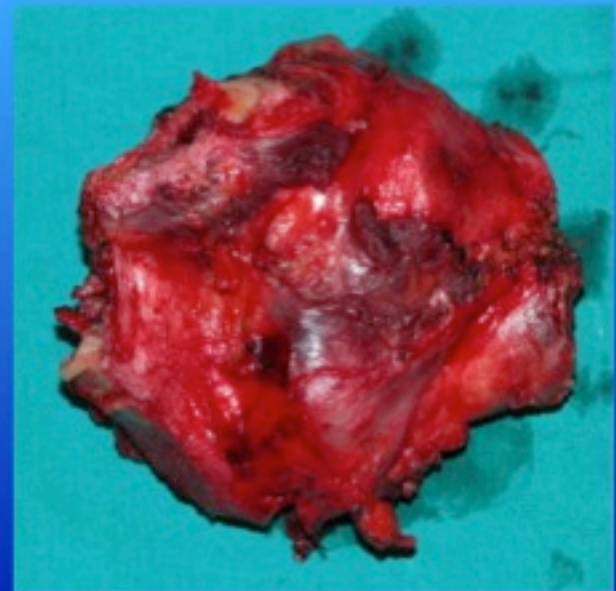
# Invasione dello sterno



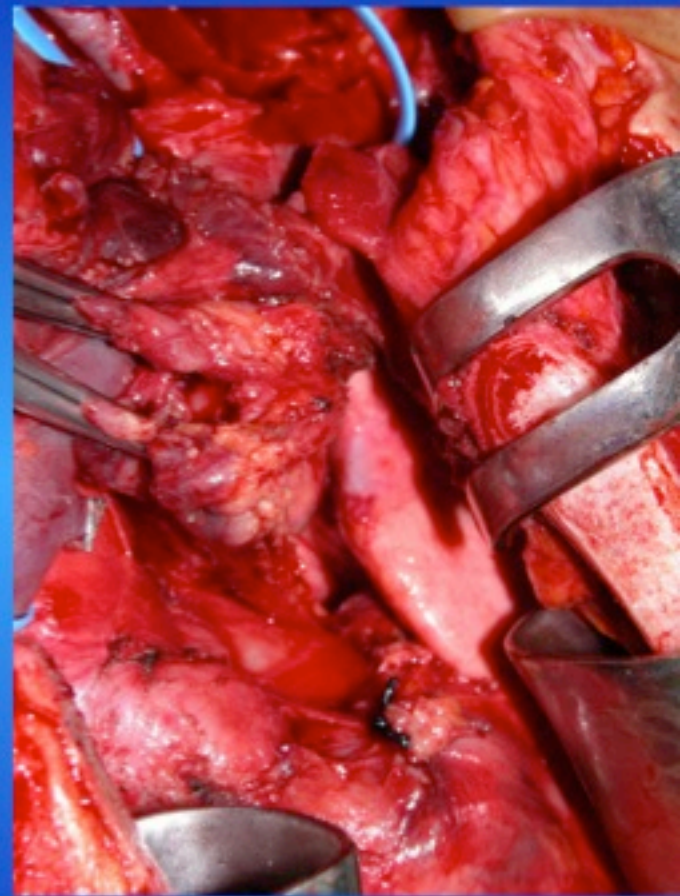
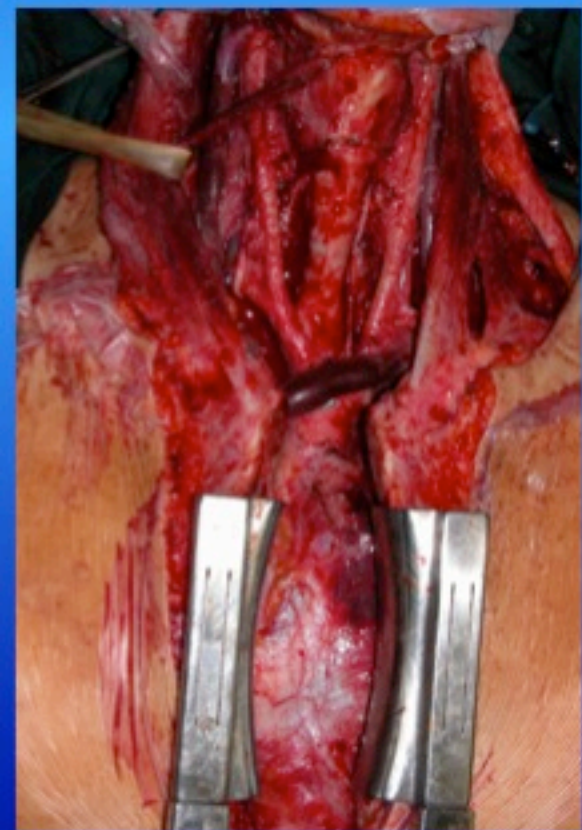
# Invasione dello sterno



NED 2 aa



# Invasione dello pleura da carcinoma midollare

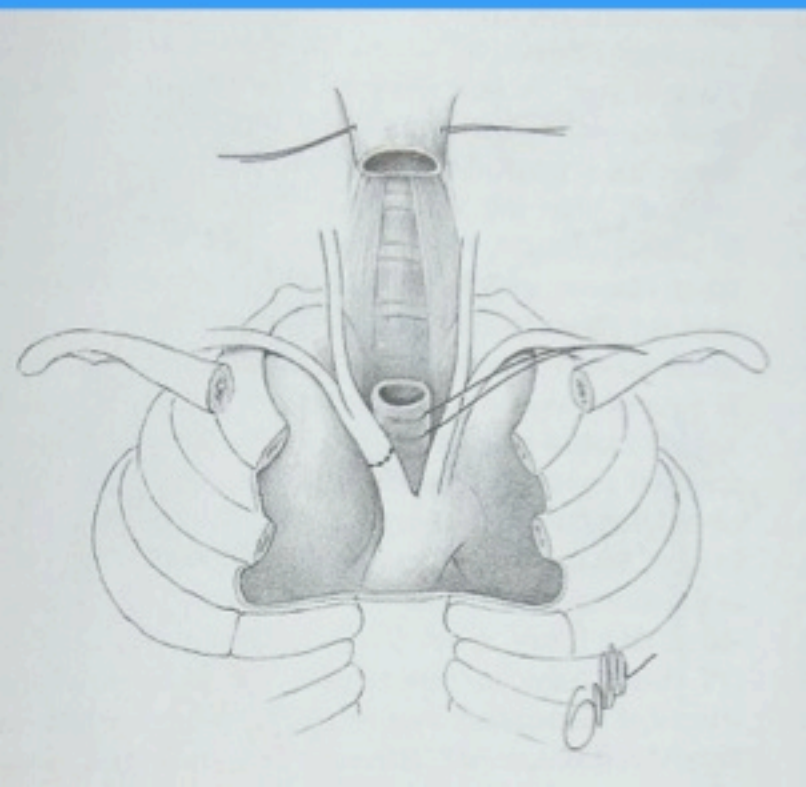


# Invasione mediastinica

Opzioni chirurgiche

Pull-up gastrico  
(open VS endo)

Trasposizione colica



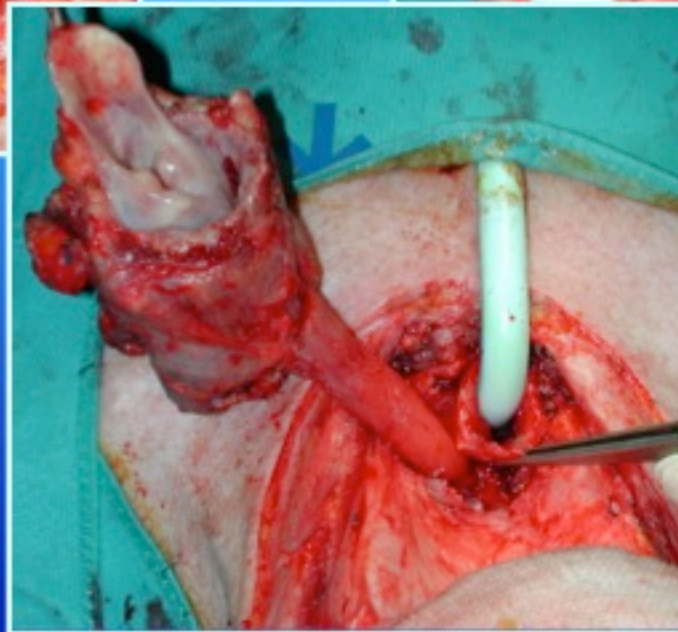
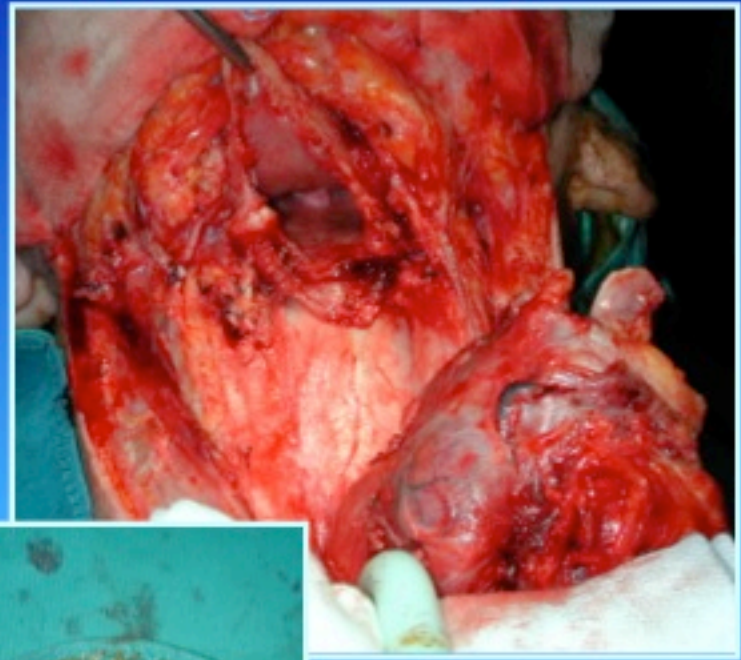
# Invasione esofago-laringea

CARCINOMA PAPILLARE  
var. Sclerosi diffusa

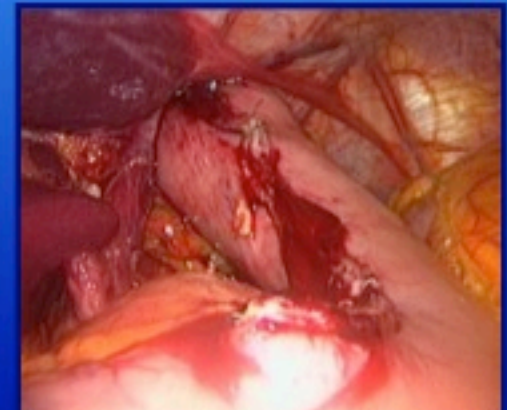
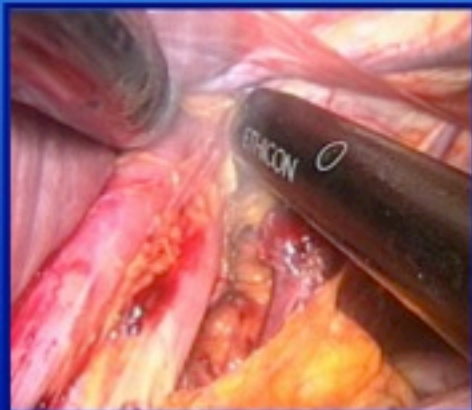
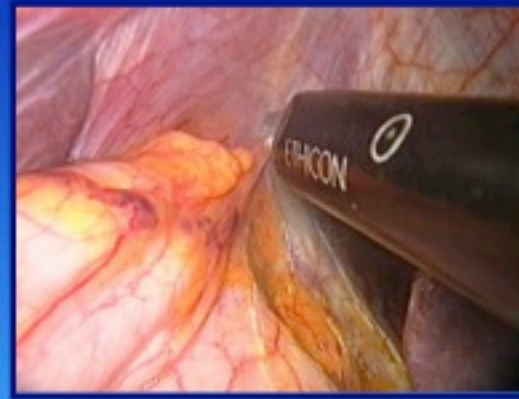
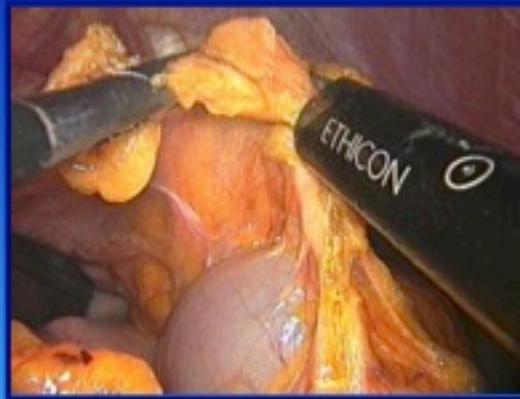
pT4a, pN1b



# Invasione esofago-laringea

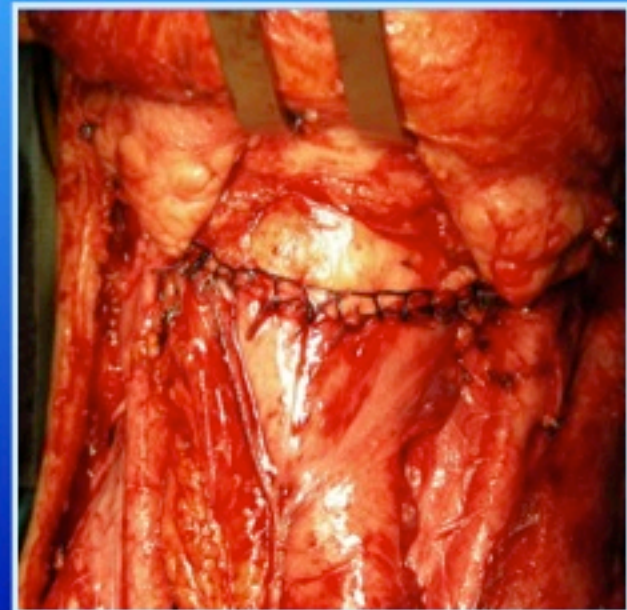
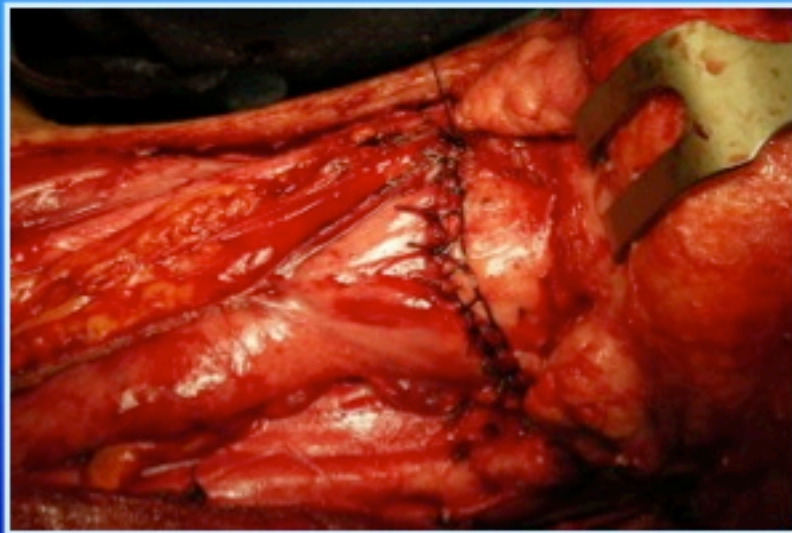
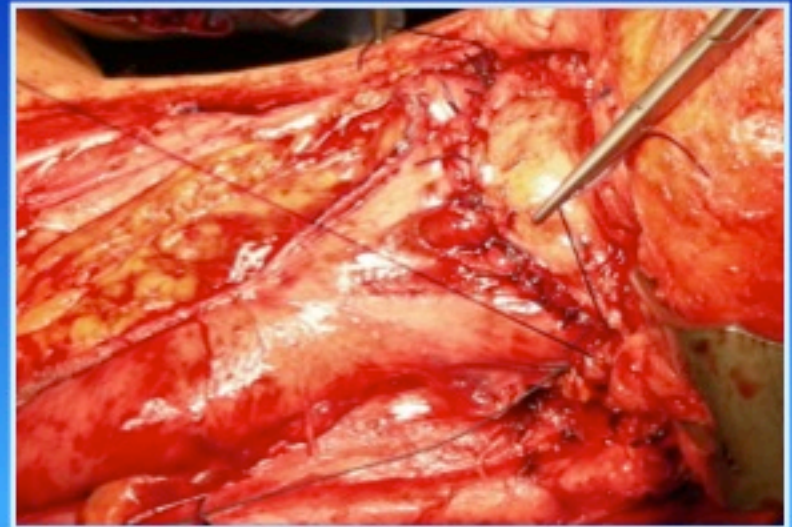
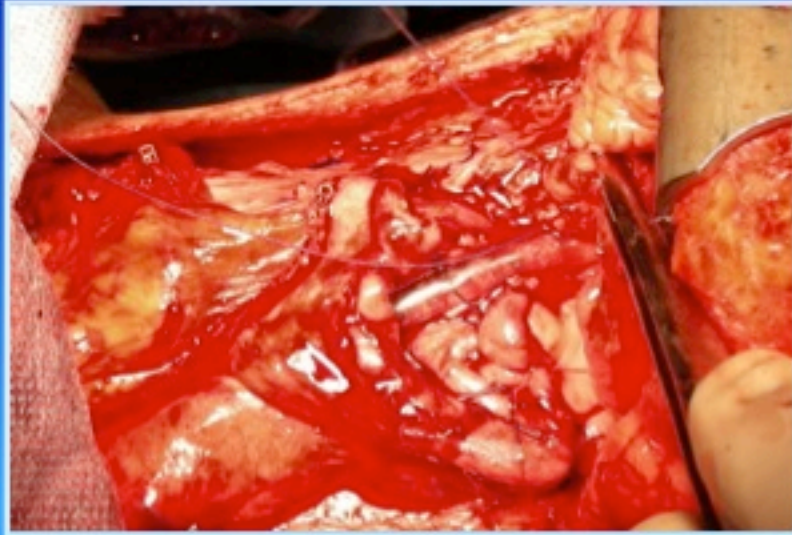


# Invasione esofago-laringea





# Invasione esofago-laringea



# Invasione esofago-laringea



# Interessamento linfonodale massivo

## Razionale della chirurgia

Rimozione completa di tutti i linfonodi interessati

## Fattori prognostici

Numero, disseminazione extracapsulare, livelli interessati

## Impatto prognostico

Recidive locali

Metastasi a distanza

# Interessamento linfonodale massivo

**Risultati di uno studio su metastasi linfonodali  
in 77 DTC dopo svuotamento per N1**

Numero di linfonodi coinvolti	1 - 43 (m 6.2)
Metastasi > 3 linfonodi	36 (46%)
N° livelli coinvolti	1 - 5 (m 2) > 1 61%
Disseminazione extracapsulare	17 (22%)

# Interessamento linfonodale massivo

## Risultati oncologici:

13 recidive su 77 casi

Recidive su N	5/77 (6%)
Tutte con > 2 livelli coinvolti	

Recidive su M	8/77 (10%)
(in 5/8 casi > 3 Infonodi positivi)	

# Interessamento linfonodale massivo

## Risultati oncologici:

13 recidive su 77 casi

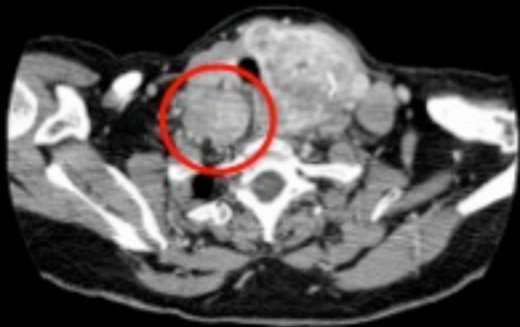
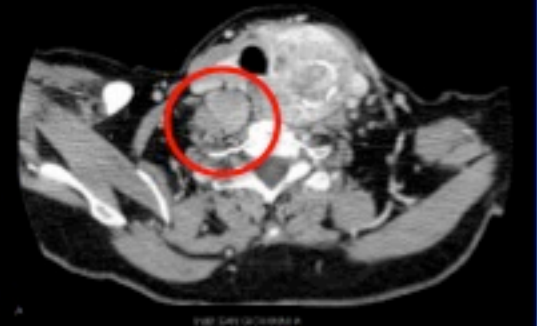
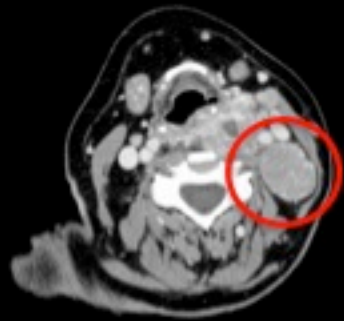
Recidive su N: 3/5 E.C.S.

Recidive su M: 7/8 E.C.S.

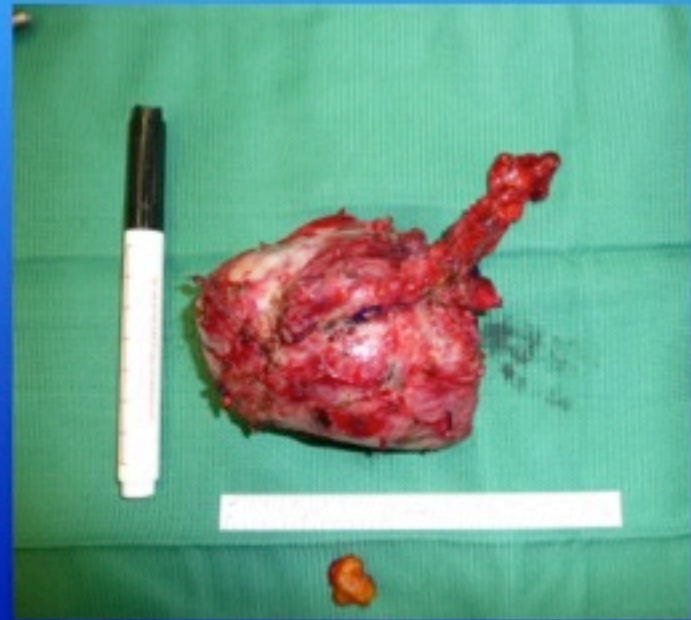
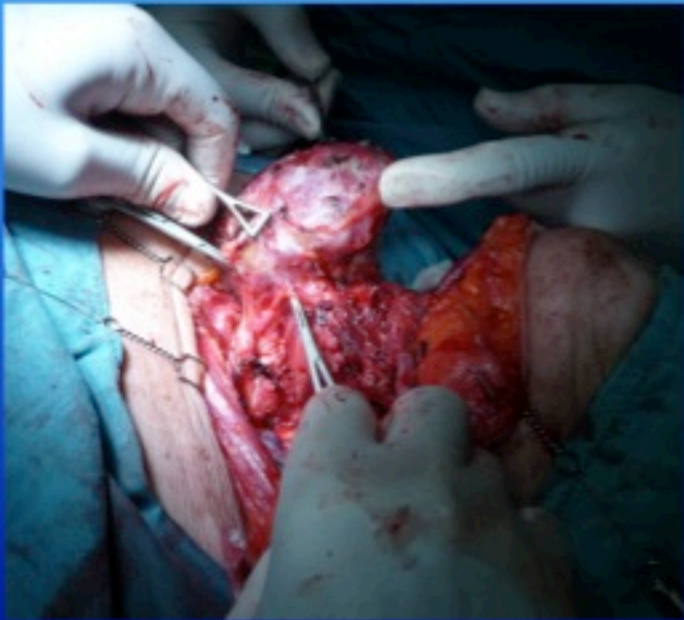
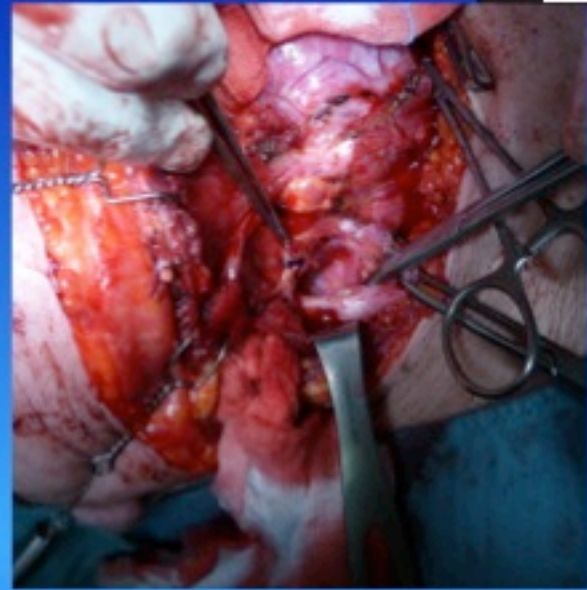
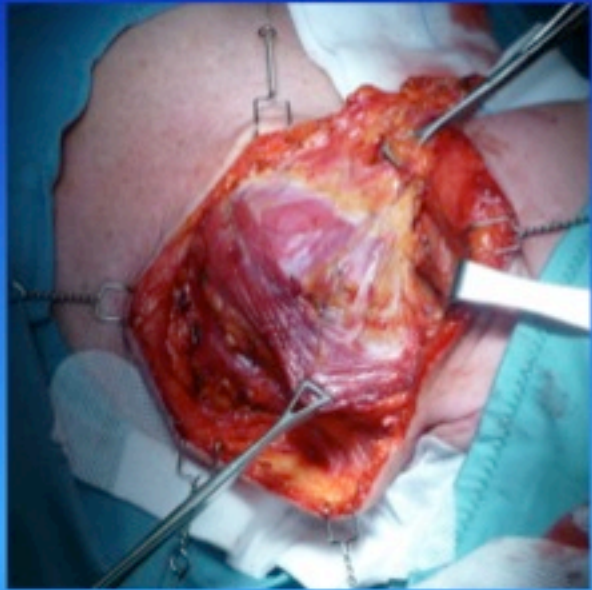
-----  
10/13 E.C.S. (77%)

Totale: 10 REC. N+M/17 casi con E.C.S. (59%)  $P < .0001$   
3 REC. N+M/60 senza E.C.S (5%)

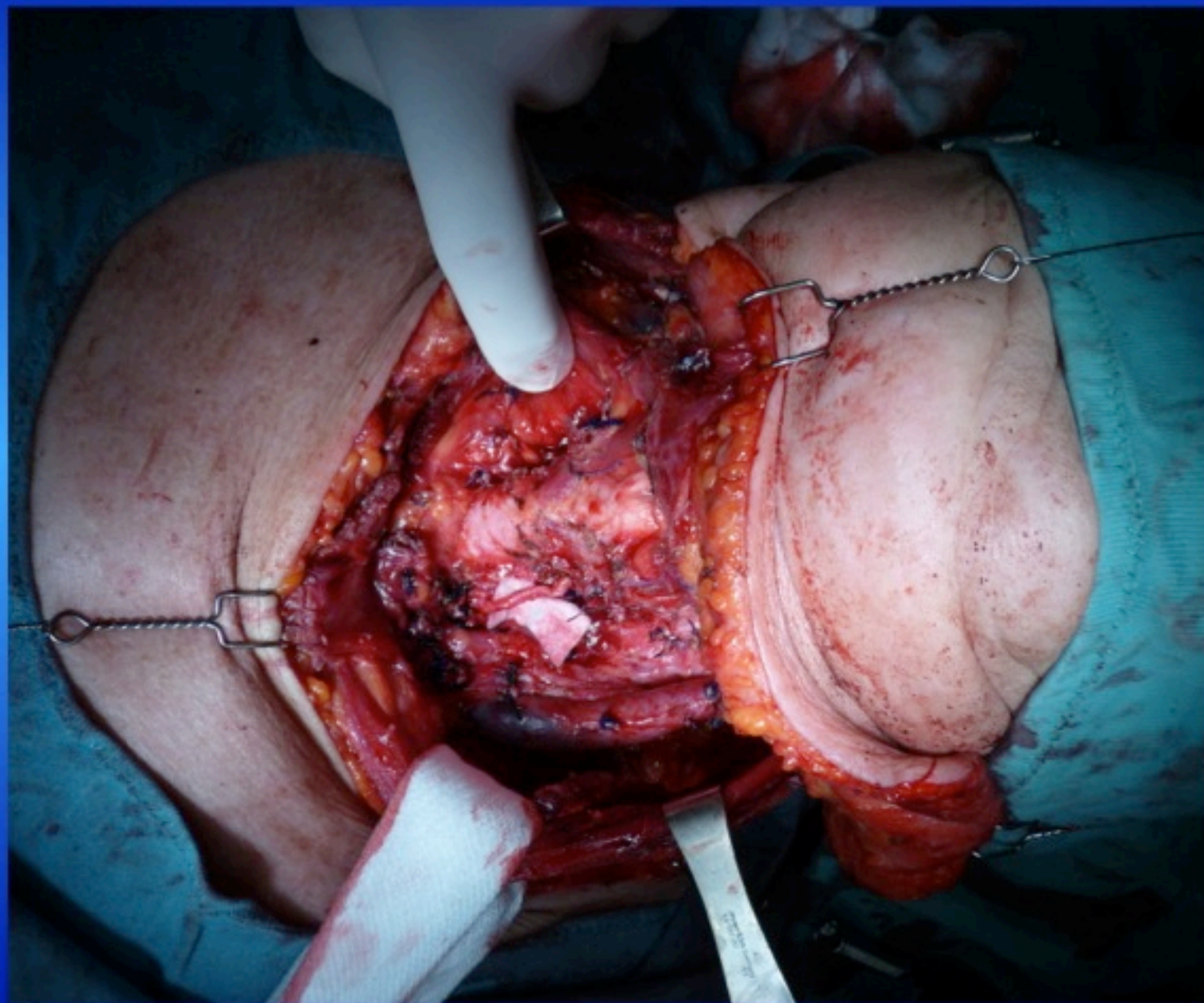
**B.A., anni 65  
donna**



**Carcinoma a cellule ossifile  
pT4a, pN1b - stadio IVA**







# CONCLUSIONE

*Per i tumori tiroidei localmente aggressivi il trattamento chirurgico radicale è raccomandato anche se richiede l'excresi di strutture del collo o limitrofe*



Grazie!!!