

Επιλογή Θεραπείας του Καρκίνου του Θυρεοειδούς από τον ενδοκρινολόγο βάσει της ταξινόμησης

Άννα Γαρίδου MD PhD

Ενδοκρινολόγος

Αλλαγή τοπίου στον καρκίνο θυρεοειδούς την τελευταία 20ετία

Statements



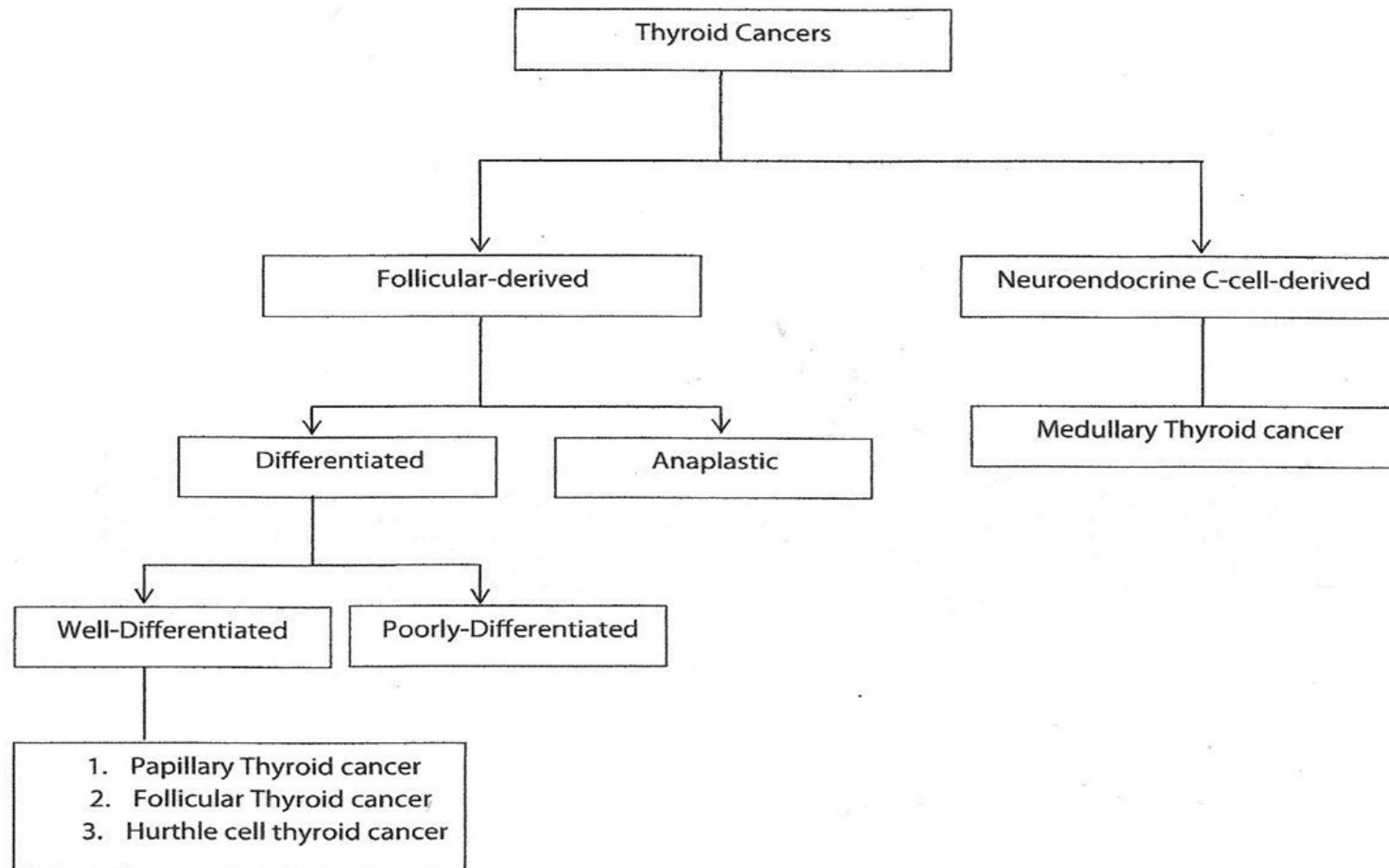
- Με την αυξανόμενη απεικόνιση του θυρεοειδούς αδένος (υπερηχογράφημα, CT, MRI) ανευρίσκονται μη ψηλαφητοί όζοι τυχαία και χωρίς συμπτωματολογία, ενώ πρώτα ξεκινούσαμε από κάποια ψηλαφητή μάζα.
- Επίσης, ολοένα και περισσότεροι ασθενείς επιζητούν την υπερηχογραφική εξέταση του θυρεοειδούς και έτσι εξηγείται η δραματική αύξηση του καρκίνου του θυρεοειδούς.
- Έτσι, έχει αυξηθεί η συχνότητα του ενδοθυρεοειδικού καρκινώματος του θυρεοειδούς
 - Με μη ειδική της νόσου θνησιμότητα
 - Χαμηλό ρυθμό ανάπτυξης
 - Χαμηλή δυνατότητα μεταστατικής διασποράς

Αλλαγή τοπίου στον καρκίνο θυρεοειδούς την τελευταία 20ετία

Statements



- Η παραδοσιακή αντιμετώπιση με
 - Ολική θυρεοειδεκτομή
 - Εκτομή τραχηλικών λεμφαδένων
 - Ραδιενεργό Ιώδιο
 - Θεραπεία με καταστολή της TSHφαίνεται να αποτελεί **overtreatment** σ' αυτές τις περιπτώσεις
- Έτσι, οι κλινικοί ιατροί δεν είναι σίγουροι ως προς το ποιοι είναι ασθενείς χαμηλού κινδύνου ούτε για το πότε θα δώσουν θεραπεία με Ιώδιο, ή πότε θα κάνουν υφολική θυρεοειδεκτομή.
- Οι Οδηγίες **guidelines της ATA 2015** για τη διαχείριση του καρκίνου του θυρεοειδούς, αναγνωρίζει ότι το χαμηλού κινδύνου Καρκίνωμα του Θυρεοειδούς διαφέρει ως προς την πρόγνωση από αυτό του ενδιαμέσου ή του υψηλού κινδύνου



Classification of thyroid malignancies.

Thyroid Cancers diagram +

Ταξινόμηση
καρκίνων
θυρεοειδούς

ATA 2015

Διαφοροποιημένοι καρκίνοι θυρεοειδούς

Αναπλαστικό

Καλώς
διαφοροποιημένοι
Καρκίνοι θ.

Χαμηλής
διαφοροποίησης
καρκίνοι

Μυελοειδές
καρκίνωμα

(Medullary thyroid cancer)

1. Θηλώδες [Papillary Thyroid Cancer]
2. Θυλακιώδες [Follicular Thyroid Cancer]
3. Hurthle Cell Thyroid Cancer

Διαφοροποιημένοι καρκίνοι θυρεοειδούς

Αναπλαστικό

Καλώς
διαφοροποιημένοι
Καρκίνοι θ.

Χαμηλής
διαφοροποίησης
καρκίνοι

Μυελοειδές
καρκίνωμα

(Medullary thyroid cancer)

1. Θηλώδες [Papillary Thyroid Cancer]
2. Θυλακιώδες [Follicular Thyroid Cancer]
3. Hurthle Cell Thyroid Cancer

Θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς [Papillary Thyroid Cancer]

Papillary Thyroid



- Είναι ο συνηθέστερος τύπος καρκίνου θυρεοειδούς (70-85%)
- Έχει την καλύτερη πρόγνωση
- Στατικοί ή Δυναμικοί προγνωστικοί παράγοντες επηρεάζουν την πρόγνωση και την επιλογή της θεραπείας
- Οι Στατικοί παράγοντες ταξινομούνται σε 3 χρόνους: Πριν, κατά και μετά την επέμβαση
- Οι Δυναμικοί παράγοντες βασίζονται στις αλλαγές της Θυρεοσφαιρίνης (Tg) του ορού και στα αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα

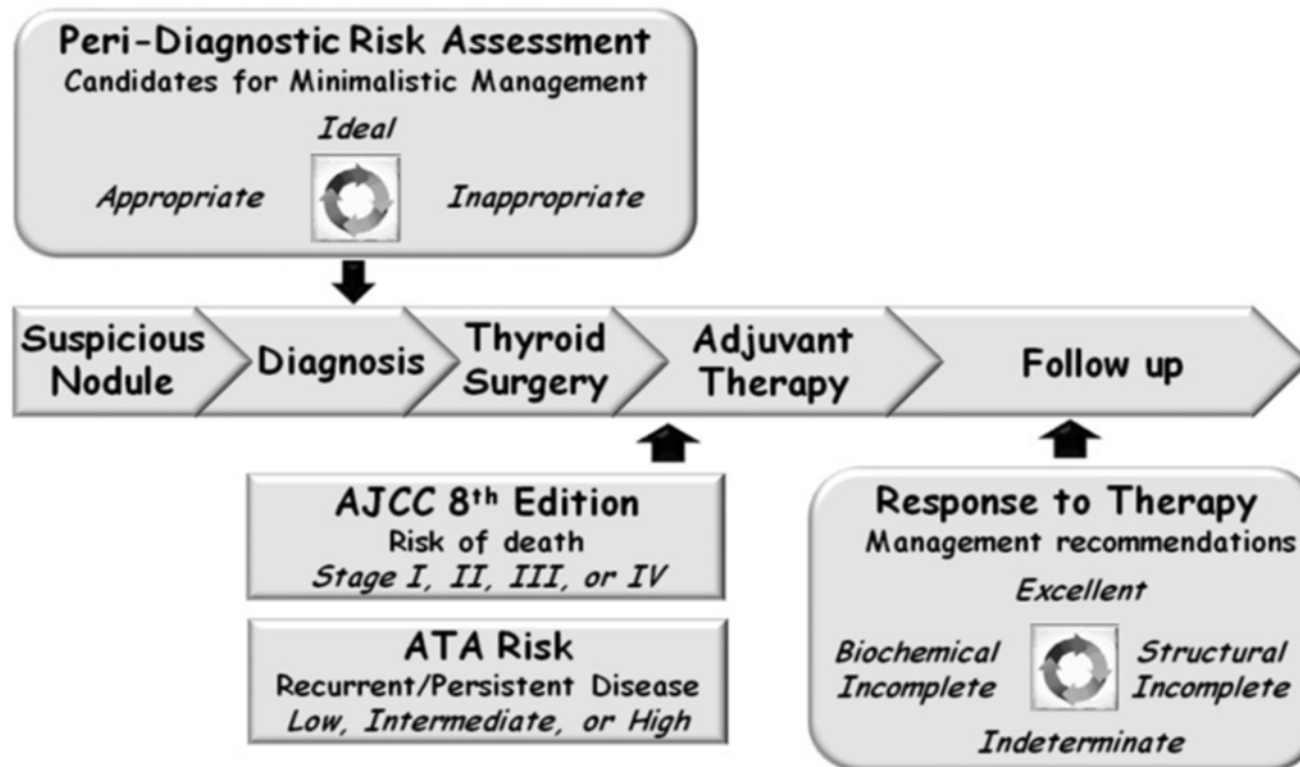
Κανόνες Θεραπείας καλά διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδούς

+

1. Βελτίωση επιβίωσης
2. Μείωση του κινδύνου υποτροπής της νόσου
3. Ακριβής σταδιοποίηση (**staging**) και διαστρωμάτωση κινδύνου (**stratification risk**) προκειμένου να επιλεγεί η θεραπεία, η παρακολούθηση και ο προσδιορισμός του κινδύνου μετά την αρχική θεραπεία
4. Ελαχιστοποίηση των παρενεργειών της θεραπείας και επιλογή της ελάχιστης αναγκαίας και ικανής θεραπείας

Risk Stratification in Thyroid Cancer

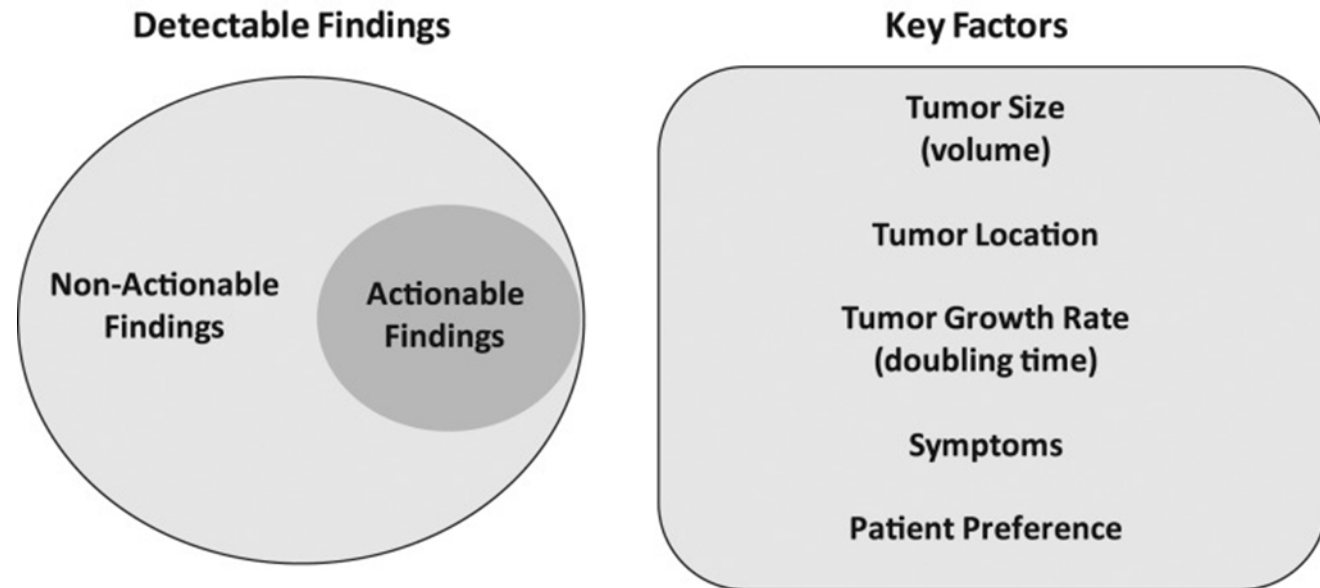
A dynamic, iterative, active process



Στατικοί
παράγοντες

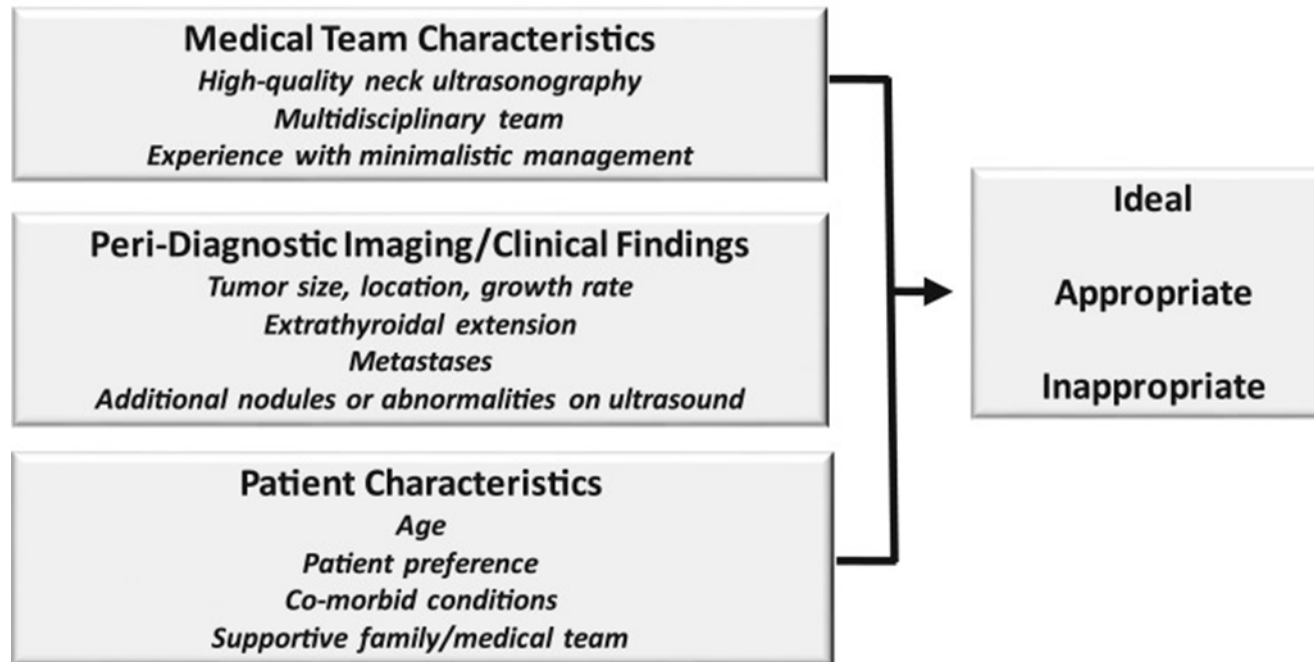
Differentiating “Detectable Findings” from “Actionable Findings”

Risk Stratification Decision-Making Framework



Peri-Diagnostic Risk Stratification

Selecting Candidates for Minimalistic Initial Management Options



Risk of Structural Disease Recurrence

(In patients without structurally identifiable disease after initial therapy)

High Risk
*Gross extrathyroidal extension,
incomplete tumor resection, distant metastases,
or lymph node > 3 cm*

Intermediate Risk
*Aggressive histology, minor extrathyroidal
extension, vascular invasion,
or > 5 involved lymph nodes (0.2-3 cm)*

Low Risk
*Intrathyroidal DTC
≤ 5 LN micrometastases (< 0.2 cm)*



FTC, extensive vascular invasion (≈ 30-55%)
pT4a gross ETE (≈ 30-40%)
pN1 with extranodal extension, >3 LN involved (≈ 40%)
PTC, > 1 cm, TERT mutated ± BRAF mutated* (> 40%)
pN1, any LN > 3 cm (≈ 30%)
PTC, extrathyroidal, BRAF mutated* (≈ 10-40%)
PTC, vascular invasion (≈ 15-30%)
Clinical N1 (≈ 20%)
pN1, > 5 LN involved (≈ 20%)
Intrathyroidal PTC, < 4 cm, BRAF mutated* (≈ 10%)
pT3 minor ETE (≈ 3-8%)
pN1, all LN < 0.2 cm (≈ 5%)
pN1, ≤ 5 LN involved (≈ 5%)
Intrathyroidal PTC, 2-4 cm (≈ 5%)
Multifocal PTMC (≈ 4-6%)
pN1 without extranodal extension, ≤ 3 LN involved (2%)
Minimally invasive FTC (≈ 2-3%)
Intrathyroidal, < 4 cm, BRAF wild type* (≈ 1-2%)
Intrathyroidal unifocal PTMC, BRAF mutated*, (≈ 1-2%)
Intrathyroidal, encapsulated, FV-PTC (≈ 1-2%)
Unifocal PTMC (≈ 1-2%)

+

Στατικοί παράγοντες

Μετά την επέμβαση

Παρατηρείται αύξηση του κινδύνου
κατά «συνεχή» τρόπο

Θεραπεία θηλώδους καρκινώματος θυρεοειδούς

+

Οι συστάσεις ATA 2015 είναι πιο συντηρητικές από ό,τι παλαιότερα. Σύμφωνα με αυτές:

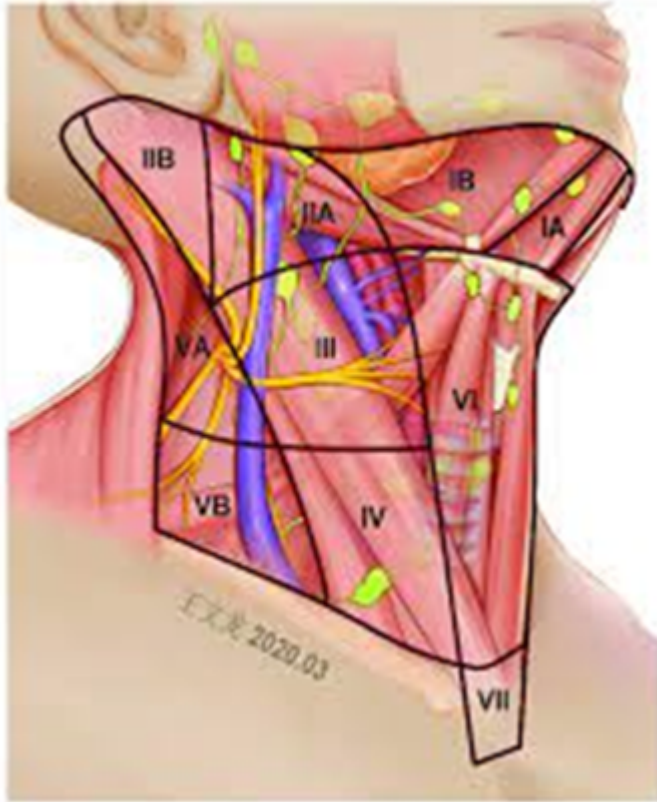
1. Δίνεται η δυνατότητα παρακολούθησης χωρίς χειρουργική αντιμετώπιση σε ασθενείς πολύ χαμηλού κινδύνου
2. Μονήρεις όζοι χωρίς εξωθυρεοειδική επέκταση ή μεταστατικούς λεμφαδένες μπορεί να αντιμετωπισθούν μόνο με λοβεκτομή.

Θεραπεία θηλώδους καρκινώματος θυρεοειδούς

+

Για ασθενείς **πολύ χαμηλού κινδύνου (very low risk)** με όζο υψηλής υποψίας θηλώδους καρκίνου $< 1\text{cm}$, οι οδηγίες ATA 2015 προκειμένου να αποφευχθεί η υπερδιάγνωση μεθοδεύει μελέτες χωρίς FNA και μόνο με παρακολούθηση U/S δίνοντας στους ασθενείς αυτή την εναλλακτική αντιμετώπιση:

- *U/S* κάθε 6 μήνες για 2 χρόνια και μετά κάθε 1 χρόνο για 5 χρόνια
- *TSH* κάτω από 3 mU/L και όχι καταστολή.



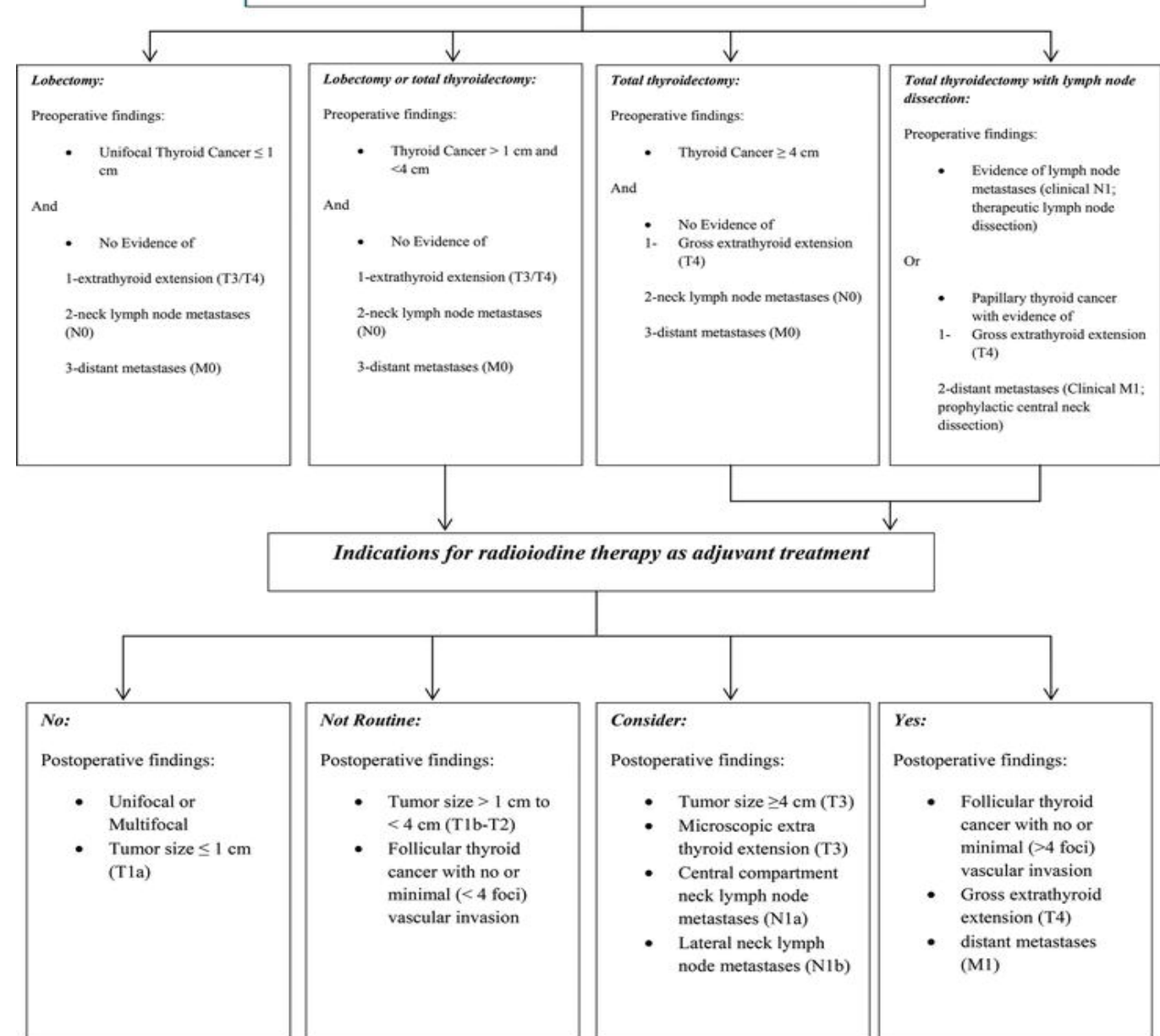
Χειρουργική αντιμετώπιση Κ.Θ.

Surgery

The procedure for differentiated thyroid cancer

The procedure of choice +

Surgery: The procedure of choice for differentiated thyroid cancer

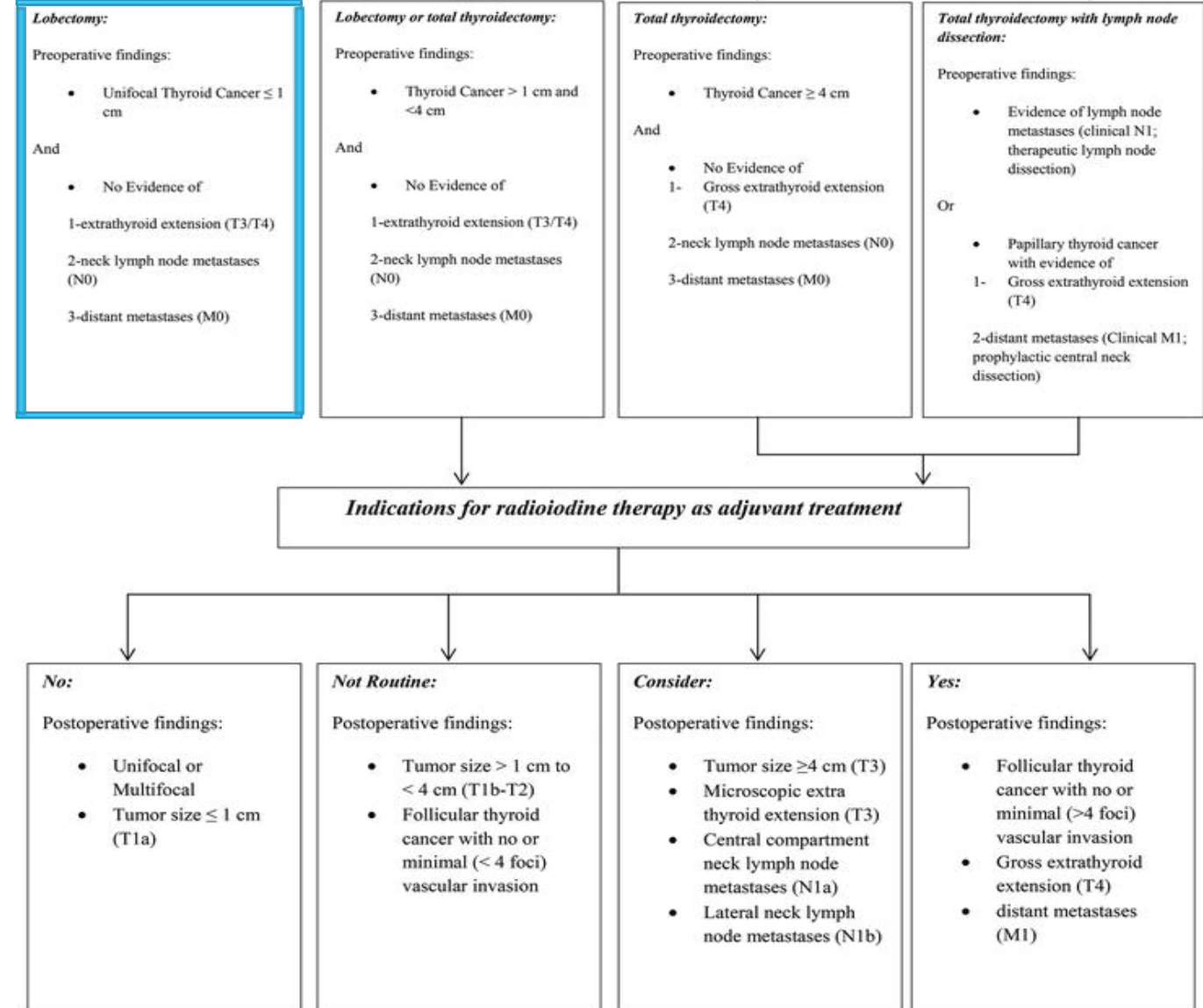


Surgery

The procedure for differentiated thyroid cancer

The procedure of choice +

Surgery: The procedure of choice for differentiated thyroid cancer



Lobectomy

#1

+

Lobectomy:

Preoperative findings:

- Unifocal Thyroid Cancer ≤ 1 cm

And

- No Evidence of
 - 1-extrathyroid extension (T3/T4)
 - 2-neck lymph node metastases (N0)
 - 3-distant metastases (M0)

Λοβεκτομή (αντί ολικής θυρεοειδεκτομής) αποφασίζεται:

- - Σε θυλακιώδεις βλάβες απροσδιορίστου σημασίας
- - Σε θυλακιώδη νεοπλάσματα
- - Σε Hurthle Cell νεοπλάσματα (βάσει FNA)
- - Σε **θυρεοειδικά καρκινώματα** καλά διαφοροποιημένα σε αρκετές περιπτώσεις χαμηλού και ενδιάμεσου κινδύνου

Βασίζεται σε:

- - FNA αποτελέσματα
- - Παράγοντες κινδύνου
- - Προεγχειρητική απεικόνιση

Η ιστολογική διάγνωση θα επισφραγίσει την επιλογή και αν χρειάζεται αγωγή μετά την εκτομή



Lobectomy

- Στο παρελθόν γινόταν ολική θυρεοειδεκτομή και στη συνέχεια ablation με ραδιενεργό ιώδιο σε όλους τους ασθενείς.
- Τώρα το ιώδιο ^{131}I δίνεται σε **όλους** τους ασθενείς **υψηλού κινδύνου** και σε
- **μερικούς ενδιάμεσου κινδύνου** υποτροπής
- Βάσει οδηγιών (guidelines) ATA και NCCN **λοβεκτομή** γίνεται στους περισσότερους ασθενείς με χαμηλό και σε επιλεγμένους ασθενείς με ενδιάμεσο κίνδυνο υποτροπής



Lobectomy

- Σε κλασσικό θηλώδες καρκίνωμα και σύμφωνα με την ATA, η λοβεκτομή περιορίζεται σ' αυτούς που δεν έχουν λεμφαδενικές μεταστάσεις στον προεγχειρητικό έλεγχο και όπου ο άλλος λοβός είναι χωρίς όζους.
- Ποσοστό 4-5% των ασθενών αυτών μπορεί στο μέλλον να εμφανίσει και στον άλλο λοβό κακοήθεια λόγω της ύπαρξης μικροσκοπικών εστιών, αλλά και σ' αυτή την περίπτωση μπορεί και πάλι να διενεργηθεί λοβεκτομή όσος χρόνος και αν έχει περάσει.
- Κάποιοι ασθενείς προτιμούν την επιθετική αντιμετώπιση, ενώ άλλοι την διατήρηση της λειτουργίας του άλλου λοβού.
- Λοβεκτομή συνιστάται σε μη διηθητικό εγκαψωμένο θηλώδες καρκίνωμα θυλακιώδους ποικιλίας.



Lobectomy

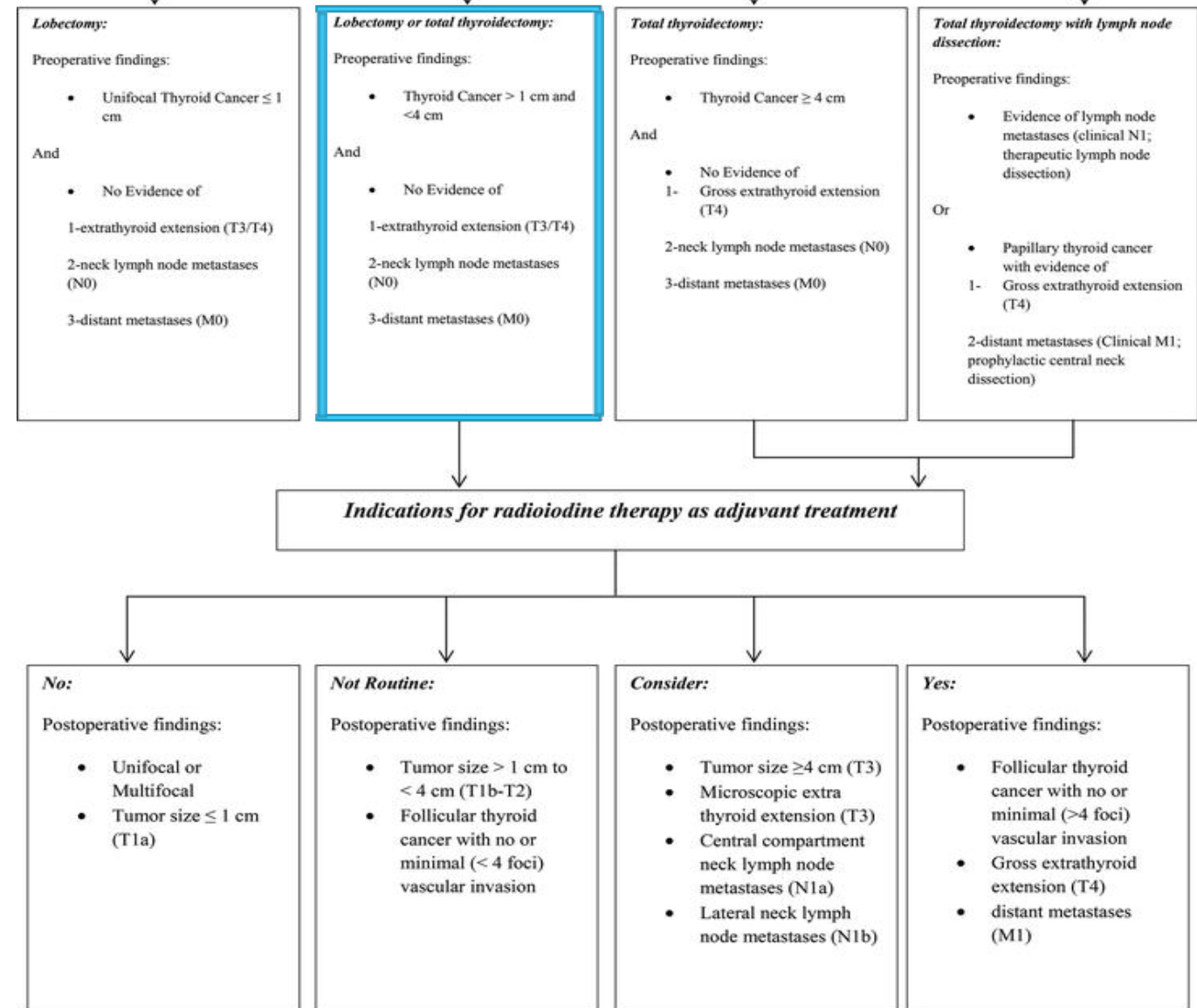
- Για το καλώς διαφοροποιημένο θυλακιώδες Κ.Θ. με ελάχιστη αγγειακή διήθηση συνιστάται ολική θυρεοειδεκτομή.
- Σε μια πρόσφατη μελέτη του 2016 (Nikiforov et al. JAMA Oncol.) προτείνεται η μετονομασία του εγκαψωμένου μη διηθητικού θηλώδους καρκινώματος θυλακιώδους ποικιλίας σε «μη διηθητικό θυλακιώδες νεόπλασμα με εικόνα θηλώδους πυρήνα», το οποίο θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει προκαρκινωματώδη βλάβη κατά τη μετάβαση από καλοήθη προς κακοήθη φαινότυπο και χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερα καλά αποτελέσματα μετά την εκτομή.

Surgery

The procedure for differentiated thyroid cancer

The procedure of choice +

Surgery: The procedure of choice for differentiated thyroid cancer



Lobectomy or total thyroidectomy

#2

+

Lobectomy or total thyroidectomy:

Preoperative findings:

- Thyroid Cancer > 1 cm and <4 cm

And

- No Evidence of

1-extrathyroid extension (T3/T4)

2-neck lymph node metastases (N0)

3-distant metastases (M0)

- Αν και θεραπεία εκλογής σε ενδιαμέσου κινδύνου Κ.Θ. αποτελεί η ολική θυρεοειδεκτομή με ή χωρίς λεμφαδενικό καθαρισμό, στους ασθενείς χαμηλού κινδύνου προσφέρεται η δυνατότητα της λοβεκτομής με εξαιρετικά αποτελέσματα.
- Στο παρελθόν εθεωρείτο ότι η ολική θυρεοειδεκτομή πλεονεκτούσε όσον αφορά στην επιβίωση έναντι της λοβεκτομής για διαφοροποιημένους καρκίνους >1cm.
- Εν τούτοις, πολλές δημοσιεύσεις τα τελευταία 10 χρόνια έχουν αποδείξει ότι η λοβεκτομή μπορεί να συσχετισθεί με εξαιρετικούς ρυθμούς επιβίωσης σε επιλεγμένους ασθενείς με καλά διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς έως και 4 cm.
- Προφανώς, η απόφαση να προχωρήσει κανείς στην λοβεκτομή έχει πολλαπλές δυσκολίες ως προς το follow up και την διαχείριση, οι κυριότερες των οποίων είναι η δυσκολία λήψης ιωδίου και η παρακολούθηση της Tg.

Lobectomy or total thyroidectomy

#2

+

Lobectomy or total thyroidectomy:

Preoperative findings:

- Thyroid Cancer > 1 cm and <4 cm

And

- No Evidence of
 - 1-extrathyroid extension (T3/T4)
 - 2-neck lymph node metastases (N0)
 - 3-distant metastases (M0)

- Ενθαρρύνουμε τους ασθενείς να επιλέξουν εξειδικευμένο στον καρκίνο του θυρεοειδούς χειρουργό ώστε ακόμα και την ώρα του χειρουργείου, ανάλογα με ευρήματα που μπορεί ο προ-εγχειρητικός έλεγχος να μην τα έχει αναδείξει (ποσοστό 6-20%), να πάρει απόφαση για ολική θυρεοειδεκτομή.
- Ο ασθενής πρέπει να πληροφορηθεί ότι υπάρχει πιθανότητα 5-10% στην μετά το χειρουργείο παρακολούθηση να χρειαστεί ολική θυρεοειδεκτομή.
- Μέγεθος (ATA & NCCN την προτείνουν σε όζους < 4cm χωρίς ύποπτα ευρήματα στον άλλο λοβό)

Surgery

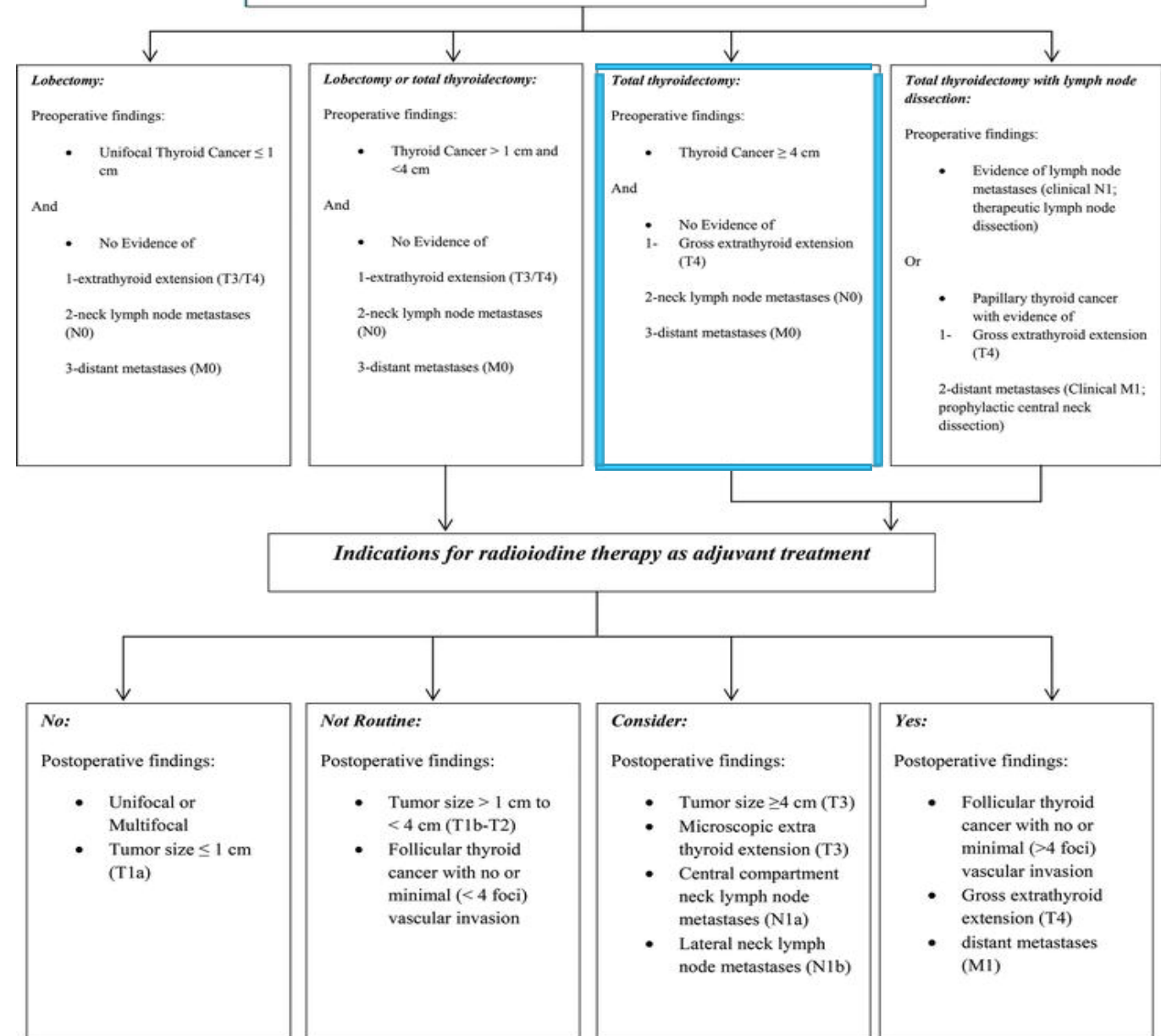
The procedure for differentiated thyroid cancer

The procedure of choice +

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Surgery: The procedure of choice for differentiated thyroid cancer



Total thyroidectomy

#3

+

Total thyroidectomy:

Preoperative findings:

- Thyroid Cancer ≥ 4 cm

And

- No Evidence of
1- Gross extrathyroid extension (T4)

2-neck lymph node metastases (N0)

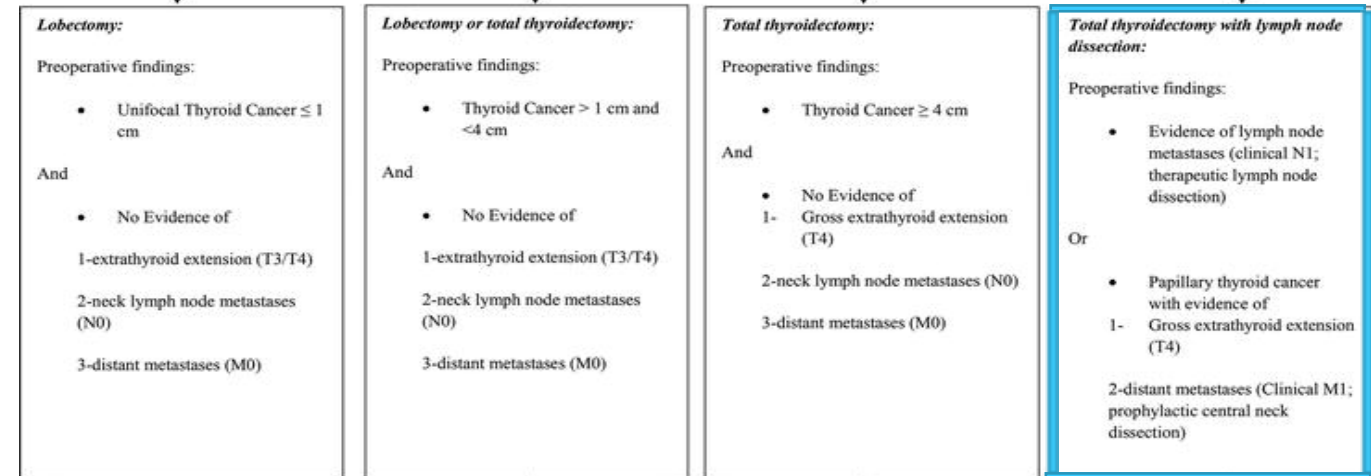
3-distant metastases (M0)

Surgery

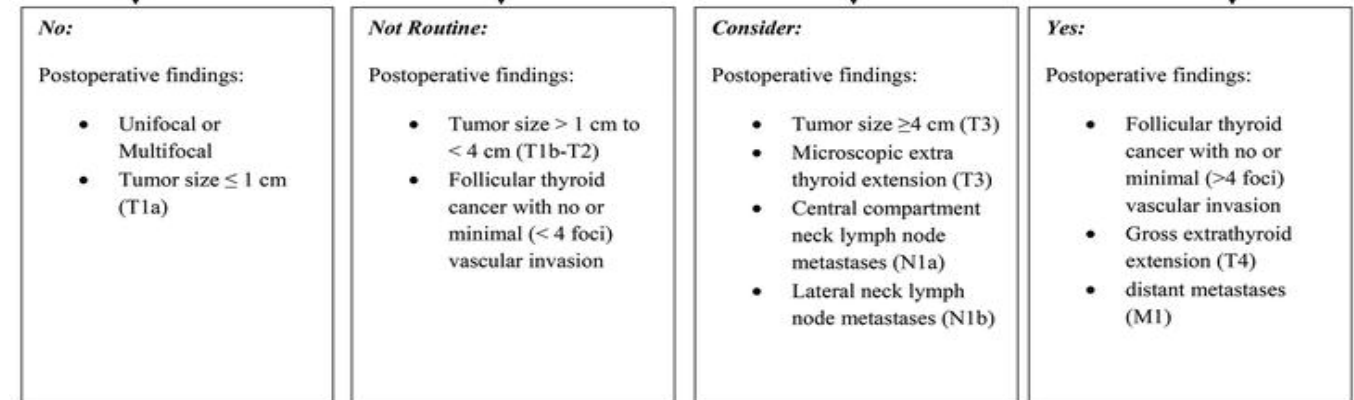
The procedure for differentiated thyroid cancer

The procedure of choice +

Surgery: The procedure of choice for differentiated thyroid cancer



Indications for radioiodine therapy as adjuvant treatment



Total thyroidectomy with lymph node dissection

#4

+

Total thyroidectomy with lymph node dissection:

Preoperative findings:

- Evidence of lymph node metastases (clinical N1; therapeutic lymph node dissection)

Or

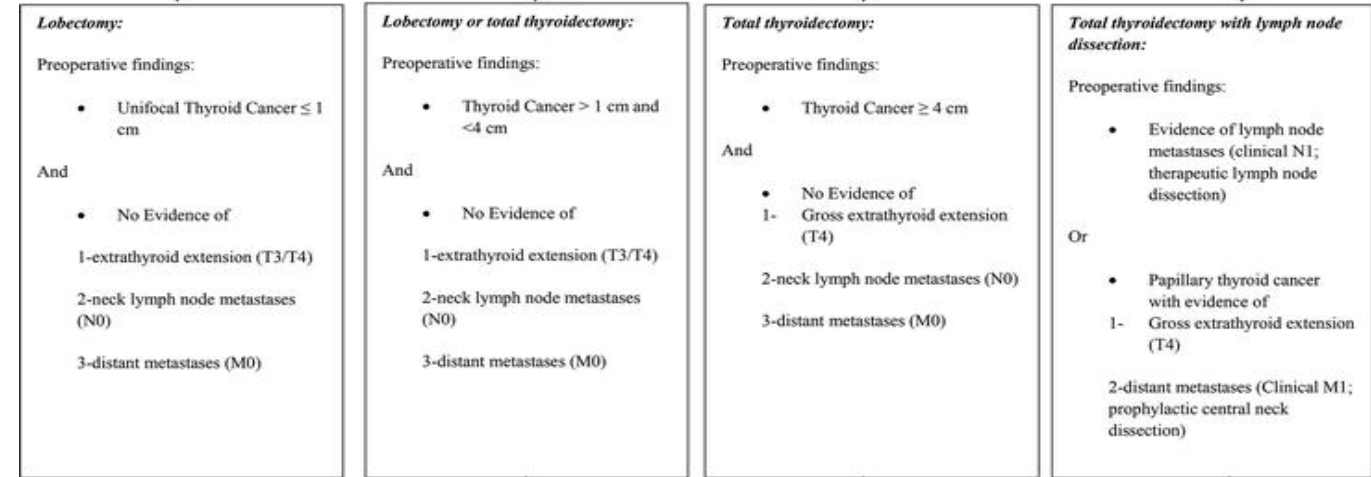
- Papillary thyroid cancer with evidence of
 - 1- Gross extrathyroid extension (T4)
 - 2-distant metastases (Clinical M1; prophylactic central neck dissection)

Surgery

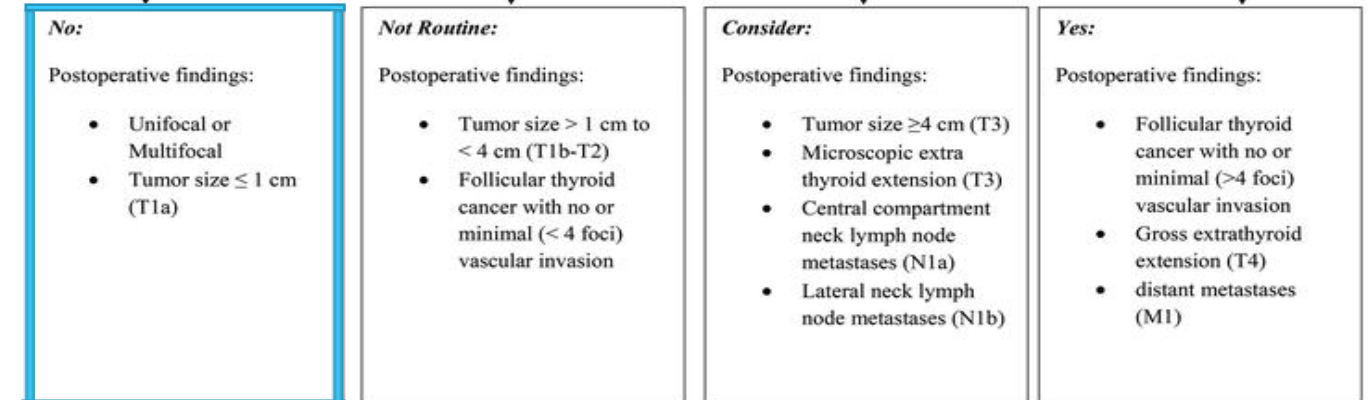
The procedure for differentiated thyroid cancer

The procedure of choice +

Surgery: The procedure of choice for differentiated thyroid cancer



Indications for radioiodine therapy as adjuvant treatment



Indications for radioiodine therapy as adjuvant treatment

#5

+

No:

Postoperative findings:

- Unifocal or Multifocal
- Tumor size ≤ 1 cm (T1a)

Surgery

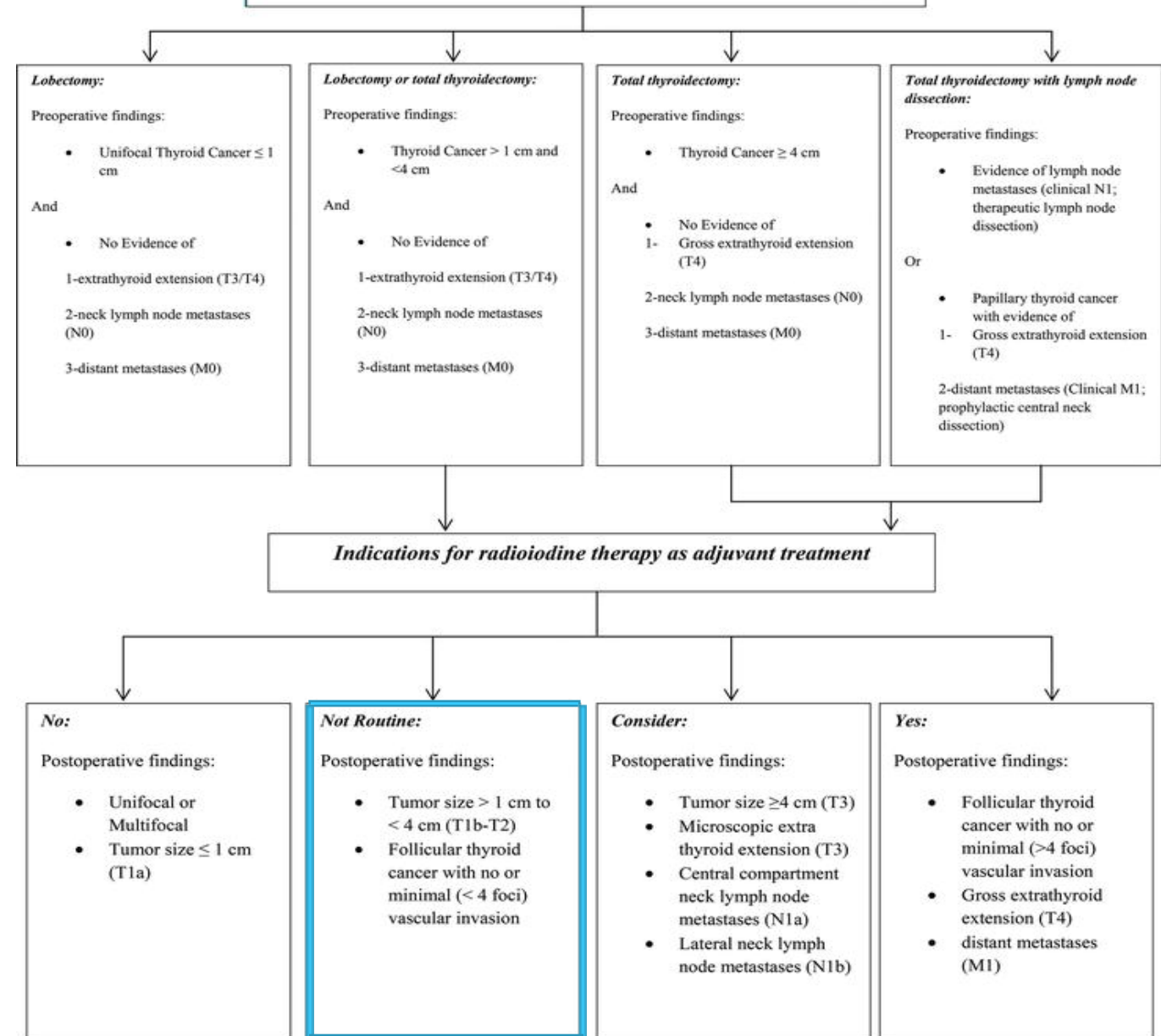
The procedure for differentiated thyroid cancer

The procedure of choice +

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Surgery: The procedure of choice for differentiated thyroid cancer



Indications for radioiodine therapy as adjuvant treatment

#6

+

Not Routine:

Postoperative findings:

- Tumor size > 1 cm to < 4 cm (T1b-T2)
- Follicular thyroid cancer with no or minimal (< 4 foci) vascular invasion

Surgery

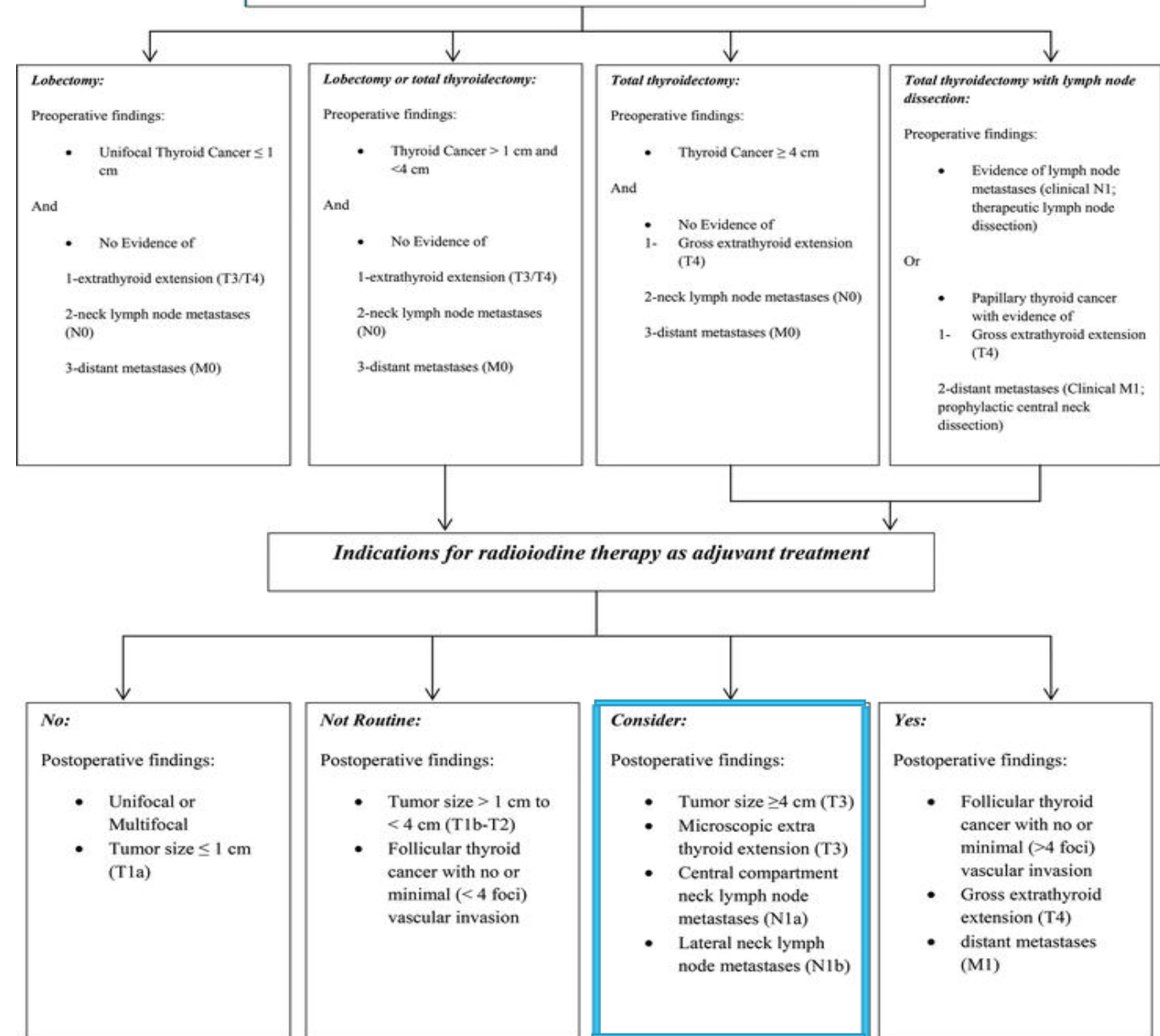
The procedure for differentiated thyroid cancer

The procedure of choice +

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

XXXXXXXXXXXXXXXXXX

Surgery: The procedure of choice for differentiated thyroid cancer



Indications for radioiodine therapy as adjuvant treatment

#7

+

Consider:

Postoperative findings:

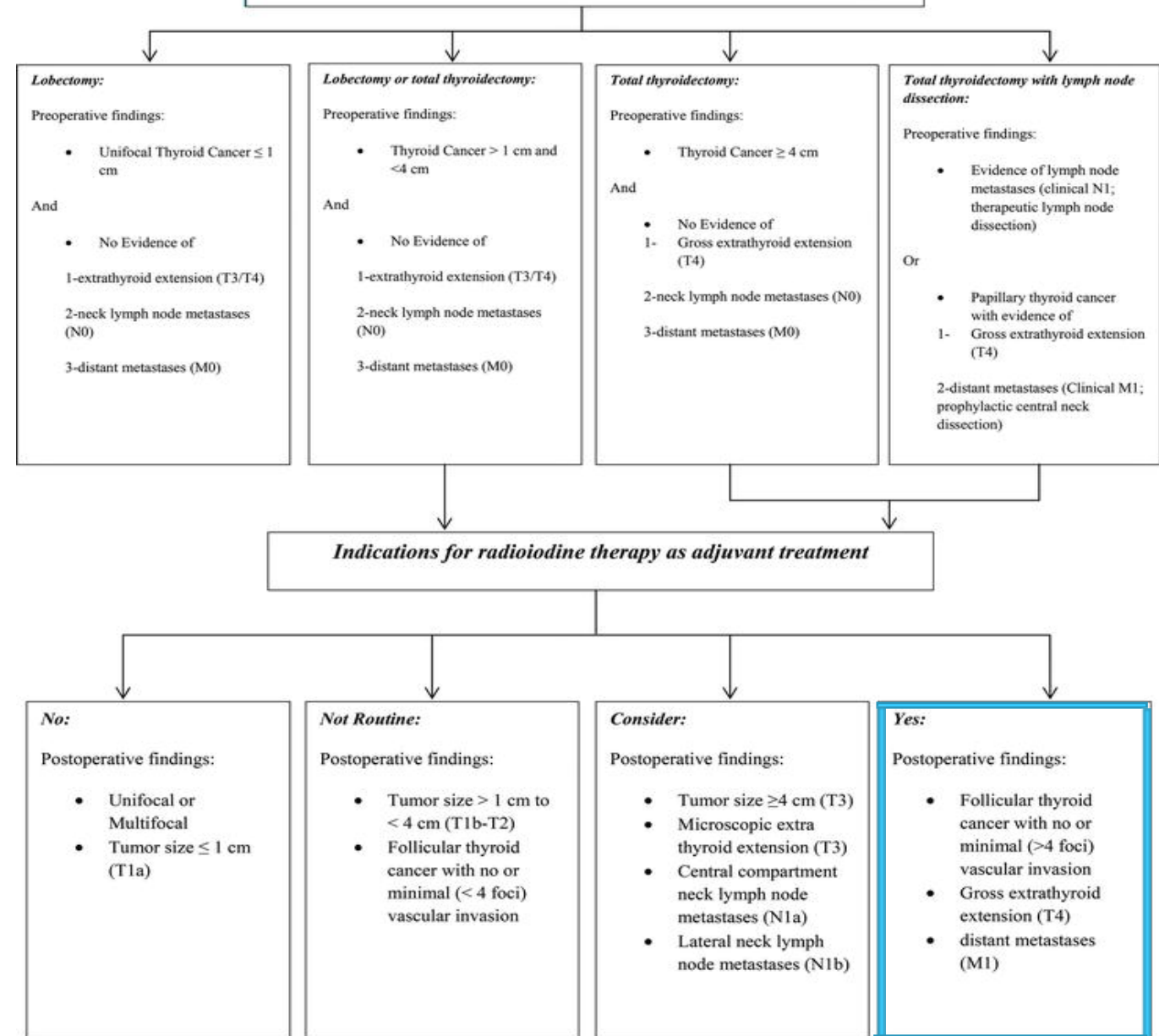
- Tumor size ≥ 4 cm (T3)
- Microscopic extra thyroid extension (T3)
- Central compartment neck lymph node metastases (N1a)
- Lateral neck lymph node metastases (N1b)

Surgery

The procedure for differentiated thyroid cancer

The procedure of choice +

Surgery: The procedure of choice for differentiated thyroid cancer



Indications for radioiodine therapy as adjuvant treatment

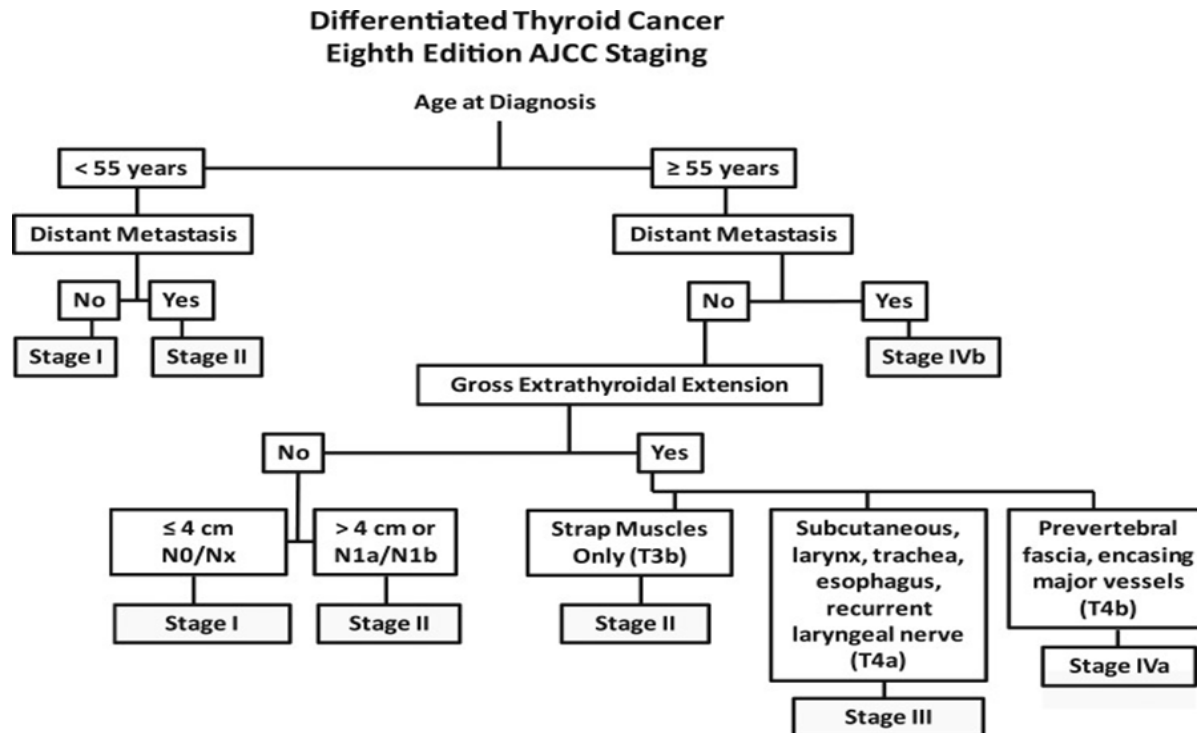
#8

+

Yes:

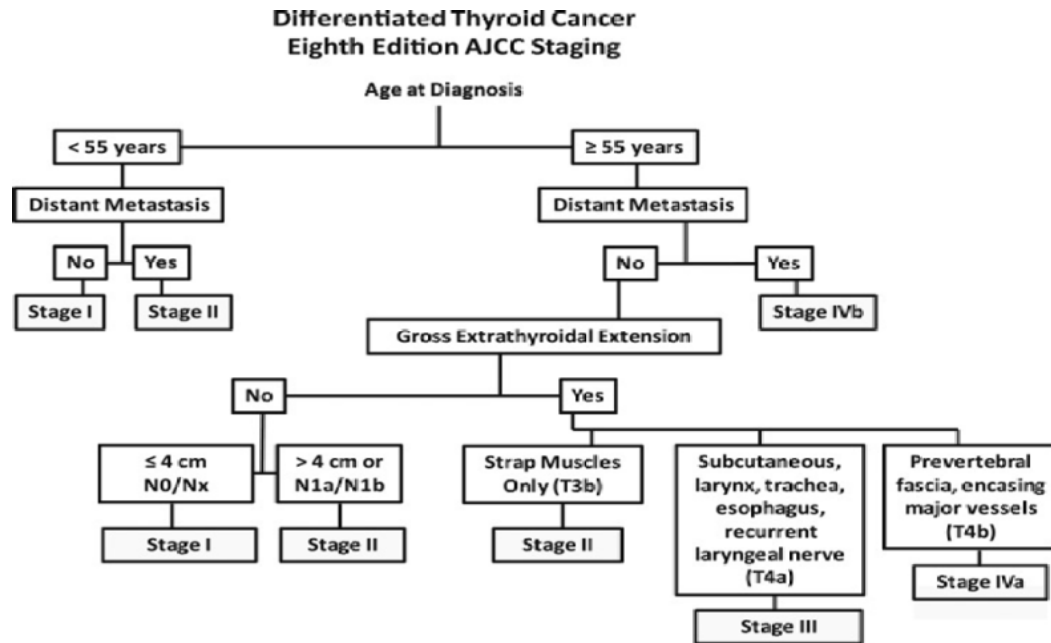
Postoperative findings:

- Follicular thyroid cancer with no or minimal (>4 foci) vascular invasion
- Gross extrathyroid extension (T4)
- distant metastases (M1)



Updated AJCC/TNM Staging System

Τον Οκτώβριο του 2016 δημοσιεύθηκε η όγδοη έκδοση του AJCC/TNM Staging System & τον Ιανουάριο 2018 άρχισε να χρησιμοποιείται. Υπάρχουν σημαντικές διαφορές σε σχέση με την 7^η έκδοση όσον αφορά το καλά διαφοροποιημένο καρκίνωμα, ενώ είναι σχεδόν το ίδιο για το μυελοειδές και αναπλαστικό.



Updated AJCC/TNM Staging System

1. Διαχωρισμός ως προς την ηλικία- **>55** αντί **>45**
2. Δεν υπάρχει η μικροσκοπική εξωθυρεοειδική επέκταση σαν παράγοντας σταδιοποίησης
3. Άτομα >55 ετών που έχουν λεμφαδένες ή μικροσκοπική επέκταση, δεν κατατάσσονται πλέον στο στάδιο 3.
4. Δημιουργία μιας νέας κατηγορίας **T3b** για όγκους οποιουδήποτε μεγέθους που έχουν σοβαρή εξωθυρεοειδική επέκταση στους γειτονικούς μυς.

Θεραπεία θηλώδους ΚΘ : Θεραπεία με ραδιενεργό Ιώδιο



- ✓ Σύμφωνα με τις οδηγίες της ATA 2015, σε low risk δεν προτείνεται η χορήγηση θεραπευτικού ιωδίου για **ενδοθυρεοειδικούς όζους < 1 cm**, ενώ προτείνεται για low risk περιπτώσεις με μεγαλύτερους όγκους και ιδιαίτερα σε όγκους > 4cm και σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς.
- ✓ Ο εκτιμώμενος κίνδυνος υποτροπής προσδιορίζει το εάν θα χορηγηθεί ιώδιο, καθώς και τη δόση ιωδίου. Σε όλες τις περιπτώσεις η χορήγηση RAI πρέπει να ακολουθηθεί από ολόσωμο σπινθηρογράφημα με ιώδιο (^{131}I) για σταδιοποίηση της νόσου.
- ✓ Για ablation χορηγούνται 30mCi 1,1 GBq
Για θεραπεία >100mCi 3,7 GBq

Θεραπεία θηλώδους ΚΘ : Θεραπεία με ραδιενεργό Ιώδιο

+

- ✓ Προετοιμασία για RAI
 - Παραδοσιακά περιλαμβάνει άδειασμα από ιώδιο σε συνδυασμό με αύξηση TSH. Μια χαμηλή σε ιώδιο δίαιτα μειώνει την απέκκριση και αυξάνει την πρόσληψη ιωδίου.
 - Μια μελέτη έδειξε έλλειψη συσχέτισης μεταξύ αποτελεσματικότητας της θεραπείας με ιώδιο και της απέκκρισης του ιωδίου.
- ✓ Πολλά δεδομένα δείχνουν ότι είτε η διακοπή θυροξίνης, είτε η ανασυνδυασμένη TSH μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την θεραπεία ablation των υπολειμμάτων και ότι αυτές οι μέθοδοι είναι ισοδύναμες και έχουν την ίδια αποτελεσματικότητας βάσει του ολόσωμου σπινθηρογράφηματος και της διέγερσης με θυρεοσφαιρίνη 8 έως 12 μήνες μετά τη λήψη θεραπευτικού Ιωδίου.
- ✓ Για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα

+

ATA 2009 Risk Stratification System with Proposed Modifications

ATA low risk	Papillary thyroid cancer (with all of the following): • No local or distant metastases; • All macroscopic tumor has been resected • No tumor invasion of loco-regional tissues or structures • The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) • If ^{131}I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan • No vascular invasion • Clinical N0 or ≤ 5 pathologic N1 micrometastases (< 0.2 cm in largest dimension)^a Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer^a Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (< 4 foci) vascular invasion^a Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including BRAF^{V600E} mutated (if known)^a
ATA intermediate risk	Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma) Papillary thyroid cancer with vascular invasion Clinical N1 or > 5 pathologic N1 with all involved lymph nodes < 3 cm in largest dimension^a Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and BRAF^{V600E} mutated (if known)^a
ATA high risk	Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE) Incomplete tumor resection Distant metastases Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥ 3 cm in largest dimension^a Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (> 4 foci of vascular invasion)^a

^aProposed modifications, not present in the original 2009 initial risk stratification system.

Τροποποιημένη
διαστρωμάτωση
κινδύνου
των διεθνών
οδηγιών
ATA 2009 DTC

Παρακολούθηση ασθενών μετά την αρχική θεραπεία

_____ +

- ✓ Στη συνέχεια, η παρακολούθηση του καλώς διαφοροποιημένου καρκίνου θυρεοειδούς συνίσταται σε - Απεικόνιση
- ✓ Tg ορού
- ✓ Μέτρηση T3, T4, TSH για την επίτευξη της βέλτιστης τιμής TSH

Δυναμικοί παράγοντες

+

- ✓ Οι δυναμικοί προγνωστικοί παράγοντες βασίζονται σε αλλαγές στη **θυρεοσφαιρίνη** ορού (Tg) και στο αντίσωμα **θυρεοσφαιρίνης (TgAb)** μετά από ολική θυρεοειδεκτομή, που βοηθούν τόσο στην εκτίμηση της υποτροπής όσο και της **cause specific survival (CSS)** σε ασθενείς με PTC.
- ✓ Ο χρόνος διπλασιασμού Tg (Tg-DT) θεωρείται από το 2015 ως δυναμικός προγνωστικός παράγοντας και ως ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας τόσο για DFS όσο και για CSS των ασθενών, ενώ ένας σύντομος χρόνος Tg-DT (λιγότερο από 1 έτος) είναι δείκτης κακής πρόγνωσης.
- ✓ Αναφέρθηκε ότι το Tg-DT συνδέεται αντιστρόφως με το Ki-67 LI και έτσι η μέτρηση του Ki-67 μπορεί να μας δώσει πληροφορίες για την μετεγχειρητική κατάσταση Tg, Tg- DT και για την πρόγνωση ασθενών .
- ✓ Προ- και μετεγχειρητικές τιμές του TgAb: Το Tg-DT δεν είναι χρήσιμο σε θετικούς ασθενείς σε TgAb, επειδή τα επίπεδα Tg στον ορό δεν είναι αξιόπιστα παρουσία TgAb.

Δυναμικοί παράγοντες

+

- ✓ Μέτρηση **Tg** 4-6 εβδομάδες μετά το χειρουργείο ώστε να ενταχθεί ο ασθενής μετά βεβαιότητας στον χαμηλό κίνδυνο όταν φυσικά δεν υπάρχει τραχηλική ή απομακρυσμένη μετάσταση.
- ✓ Η τιμή της **Tg** εξαρτάται από την έκταση της εκτομής.
- ✓ Χωρίς διέγερση (με **TSH**;), μετά από λοβεκτομή αναμένεται τιμή 5-10 ng/ml, ενώ μετά ολική εκτομή αναμένεται < 1-2 ng/ml.
- ✓ Καταστολή της **TSH** δεν χρειάζεται σε χαμηλού κινδύνου ασθενείς.
- ✓ Σύμφωνα με τις οδηγίες της ATA 2015 συνιστάται η παραμονή της **TSH** μεταξύ 0,5 – 2 mU/L σε ασθενείς με λοβεκτομή και μετά από λοβεκτομή παραμένουν χωρίς αγωγή όταν έχουν **TSH** 1-2 mU/L.
- ✓ Σε **low risk** ασθενείς με ολική θυρεοειδεκτομή και ablation με ¹³¹I η **TSH** πρέπει να κυμαίνεται και πάλι μεταξύ 0,5 – 2 mU/L επί **Tg**<0,1, είτε μεταξύ 0,1 και 0,5 (για μεγαλύτερες τιμές **Tg**). Ανάλογα ισχύουν και για αυτούς που δεν πήραν ¹³¹I μετά από ολική θυρεοειδεκτομή.
- ✓ Ο αρχικός κίνδυνος (low, high κλπ) αποτελεί γνώμονα για την ένταση και παρακολούθηση των ασθενών (ATA 2015).
- ✓ Ο ακρογωνιαίος λίθος είναι το υπερηχογράφημα και η τιμή της **Tg**. Πρώτη μέτρηση **Tg** 4-6 εβδομάδες μετά το χειρουργείο και μετά 6 μήνες έως 1 χρόνο.
- ✓ Εάν η τιμή παραμένει σταθερή χωρίς διέγερση, μετράμε κάθε 1-2 χρόνια.

Clinical Implications of Response to Therapy Reclassification in Patients with Differentiated Thyroid Cancer Treated with Total Thyroidectomy and Radioiodine Remnant Ablation

Category	Definitions	Clinical outcomes	Management implications
Excellent response	Negative imaging <i>and either</i> Suppressed Tg <0.2 ng/mL <i>or</i> TSH-stimulated Tg <1 ng/mL	1%–4% recurrence <1% disease specific death	An excellent response to therapy should lead to an early decrease in the intensity and frequency of follow up and the degree of TSH suppression
Biochemical incomplete response	Negative imaging <i>and</i> Suppressed Tg ≥ 1 ng/mL <i>or</i> Stimulated Tg ≥ 10 ng/mL <i>or</i> Rising anti-Tg antibody levels	At least 30% spontaneously evolve to NED 20% achieve NED after additional therapy 20% develop structural disease <1% disease specific death	If associated with stable or declining serum Tg values, a biochemical incomplete response should lead to continued observation with ongoing TSH suppression in most patients. Rising Tg or anti-Tg antibody values should prompt additional investigations and potentially additional therapies.
Structural incomplete response	Structural or functional evidence of disease With any Tg level With or without anti-Tg antibodies	50%–85% continue to have persistent disease despite additional therapy Disease specific death rates as high as 11% with loco-regional metastases and 50% with structural distant metastases	A structural incomplete response may lead to additional treatments or ongoing observation depending on multiple clinico-pathologic factors including the size, location, rate of growth, RAI avidity, ¹⁸ F-DG avidity, and specific pathology of the structural lesions.
Indeterminate response	Nonspecific findings on imaging studies Faint uptake in thyroid bed on RAI scanning Nonstimulated Tg detectable, but <1 ng/mL Stimulated Tg detectable, but <10 ng/mL <i>or</i> Anti-Tg antibodies stable or declining in the absence of structural or functional disease	15%–20% will have structural disease identified during follow-up In the remainder, the nonspecific changes are either stable, or resolve <1% disease specific death	An indeterminate response should lead to continued observation with appropriate serial imaging of the nonspecific lesions and serum Tg monitoring. Nonspecific findings that become suspicious over time can be further evaluated with additional imaging or biopsy.

Ταξινόμηση βάσει της ανταπόκρισης στη θεραπεία

Thyroglobulin Thresholds for Response to Therapy and TSH Targets for Each Category

Response to Therapy	Post Total Thyroidectomy + Radioactive Iodine	Post Hemithyroidectomy	TSH Goals
Excellent	Nonstimulated thyroglobulin <0.2 ng/mL (SI: <0.2 µg/L) Stimulated thyroglobulin <2 ng/mL (SI: <2 µg/L)	Nonstimulated thyroglobulin <30 ng/mL (SI: <30 µg/L)	0.5-2.0 mIU/L
Indeterminate	Nonstimulated thyroglobulin 0.2-1.0 ng/mL (SI: 0.2-1.0 µg/L) Stimulated thyroglobulin 2-10 ng/mL (SI: 2-10 µg/L)	Stable or declining thyroglobulin antibody levels	0.1-0.5 mIU/L
Biochemically Incomplete	Nonstimulated thyroglobulin >1.0 ng/mL (SI: >0.1 µg/L) Stimulated thyroglobulin >10 ng/mL (SI: >10 µg/L)	Nonstimulated thyroglobulin >30 ng/mL (SI: >30 µg/L)	0.1-0.5 mIU/L
Structurally Incomplete	Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies do not define; based on imaging	Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies do not define; based on imaging	<0.1 mIU/L

Δυναμικός
Παράγοντας
εκτίμησης
της νόσου

At the time of primary treatment

(1) ATA low risk ($\leq 5\%$ recurrence)

Papillary thyroid cancer

- Intrathyroid tumor
- Clinical N0 or five or fewer lymph node micrometastases (≤ 0.2 cm in largest diameter)
- V600EBRAF-mutated microcarcinoma

Follicular thyroid cancer

- Intrathyroid tumor
- Capsular invasion and no or minimal (<4 foci) vascular invasion

(2) ATA intermediate risk (5–20% recurrence)

Papillary thyroid cancer

- Minimal extrathyroid extension
- Aggressive histology
- Vascular invasion
- Clinical N1 or more than five lymph node metastases (≤ 3 cm in largest diameter)
- V600EBRAF-mutated, intrathyroid, 1–4 cm, primary tumor
- V600EBRAF-mutated microcarcinoma, multifocal with extrathyroid extension

(3) ATA high risk ($>20\%$ recurrence)

Papillary thyroid cancer

- Gross extrathyroid extension
- Distant metastases
- Lymph node metastasis at least 3 cm in largest diameter

Follicular thyroid cancer

- >4 foci of vascular invasion



Σταδιοποίηση κινδύνου υποτροπής
κατά το χρόνο της αρχικής θεραπείας
(I)

During follow-up

(1) Excellent response (1–4% recurrence)

- Imaging negative for disease recurrence
- Serum thyroglobulin concentration lower than 0.2 ng/mL basal or higher than 1 ng/mL TSH stimulated

(2) Indeterminate response (15–20% recurrence)

- Nonspecific findings on imaging studies
- Serum thyroglobulin 0.2–1 ng/mL basal or 1–10 ng/mL TSH stimulated, or thyroglobulin antibodies stable or decreasing

(3) Biochemical incomplete response (20% recurrence)

- Imaging negative for disease recurrence
- Serum thyroglobulin concentration higher than 1 ng/mL basal or higher than 10 ng/mL TSH stimulated, or increasing thyroglobulin antibody concentrations

(4) Structural incomplete response (50–85% recurrence)

- Structural (neck ultrasound, CT, or MRI) or functional (whole-body scan or ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET) evidence of disease in imaging studies

Σταδιοποίηση κινδύνου υποτροπής
κατά το χρόνο της αρχικής θεραπείας
(II)

Διαφοροποιημένοι καρκίνοι θυρεοειδούς

Αναπλαστικό

**Καλώς
διαφοροποιημένοι
Καρκίνοι θ.**

**Χαμηλής
διαφοροποίησης
καρκίνοι**

**Μυελοειδές
καρκίνωμα**

(Medullary thyroid cancer)

1. Θηλώδες [Papillary Thyroid Cancer]
2. Θυλακιώδες [Follicular Thyroid Cancer]
3. Hurthle Cell Thyroid Cancer



Θυλακιώδες

[Follicular Thyroid Cancer]

Αναλύθηκε μαζί με ⁺ το θηλώδες
Έχει ίδια θεραπευτική αντιμετώπιση

Διαφοροποιημένοι καρκίνοι θυρεοειδούς

Αναπλαστικό

Καλώς
διαφοροποιημένοι
Καρκίνοι θ.

Χαμηλής
διαφοροποίησης
καρκίνοι

Μυελοειδές
καρκίνωμα
(Medullary thyroid cancer)

- 
1. Θηλώδες [Papillary Thyroid Cancer]
 2. Θυλακιώδες [Follicular Thyroid Cancer]
 3. Hurthle Cell Thyroid Cancer

Hurthle Cell Thyroid Cancer

Hurthle Cell Thyroid Cancer +

- Προέρχεται από ογκοκυτταρικά θυλακιώδη κύτταρα του θυρεοειδούς, γνωστά και ως κύτταρα Hurthle από τον Karl Hürthle που τα περιέγραψε πρώτος.
- Αυτά μπορεί να προκαλούν είτε (καλόηθες) αδένωμα είτε καρκίνωμα, η διάκριση των οποίων γίνεται βάσει ιστολογικής εξέτασης του χειρουργικού παρασκευάσματος.
- Εάν ο όγκος διηθεί την κάψα και τα επιχώρια αγγεία, τότε μιλάμε για καρκίνωμα από κύτταρα Hurthle (HCC), που αντιπροσωπεύει το 3% όλων των καρκίνων του θυρεοειδούς.

Hurthle Cell Thyroid Cancer

Hurthle Cell Thyroid Cancer +

- Υπάρχουν δύο τύποι HCC:
- ✓ Ελάχιστα διηθητικά, τα οποία είναι πλήρως εγκαψωμένα και στα οποία η διήθηση της κάψας και των επιχωρίων αγγείων διαπιστώνεται μικροσκοπικά (εστίες < 4)
- ✓ Πλήρως διηθητικά, με πάνω από 4 εστίες ευρεία διήθησε αγγείων και επέκταση εκτός θυρεοειδούς.

HCC Διαστρωμάτωση και Πρόγνωση

+

➤ Διαστρωμάτωση κινδύνου (βάσει ATA)

- Χαμηλού κινδύνου : Ελάχιστα διηθητικά ή ≤ 5 μεταστατικά λεμφογάγγλια, στα οποία οι μεταστατικές εστίες είναι $< 0,2$ cm.
- Ενδιάμεσου κινδύνου : Αγγειακή διήθηση, ελάχιστη εξωθυρεοειδική επέκταση ή > 5 μεταστατικά λεμφογάγγλια (0,2 – 2 cm)
- Υψηλού κινδύνου: Μακροσκοπική εξωθυρεοειδική επέκταση, ατελής εκτομή του όγκου, απομακρυσμένες μεταστάσεις ή μεταστατικά λεμφογάγγλια > 3 cm.

➤ Πρόγνωση

- Τα ελάχιστα διηθητικά HCC έχουν γενικά καλή πρόγνωση. Για τα πλήρως διηθητικά παρουσιάζεται μειωμένη επιβίωση, κυρίως σε ηλικιωμένα άτομα στα οποία δεν έχει γίνει θυρεοειδεκτομή και μάλιστα σε στάδια III – IV.
- Η σταδιοποίηση είναι παρόμοια με αυτήν των λοιπών διαφοροποιημένων καρκινωμάτων.

HCC Αντιμετώπιση - 1 (χειρουργική)

+

- Όπως και στις άλλες περιπτώσεις διαφοροποιημένων καρκίνων, η **χειρουργική** αποτελεί την κύρια αντιμετώπιση, η οποία επιπλέον είναι απαραίτητη και για την ίδια τη διάγνωση (ως καλοήθους ή κακοήθους).
- Ως πρώτο βήμα προτιμάται η **λοβεκτομή**, εκτός εάν υπάρχουν δεδομένα που συνηγορούν υπέρ της **ολικής θυρεοειδεκτομής**.
- Περαιτέρω ενδείξεις **ολικής εκτομής** είναι:
 - Παρουσία προεξάρχοντος λεμφαδένα ετερόπλευρα
 - Μέγεθος λεμφαδένα > 4 cm
 - Μειωμένη παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών προεγχειρητικά.

HCC Αντιμετώπιση - 2

+

- **Καταστολή TSH :**
- Το πλήρως εκτομημένο ελάχιστα διηθητικό HCC (χαμηλού κινδύνου) δεν απαιτεί θεραπεία καταστολής της TSH.
- Σε απελή ανταπόκριση στη θεραπεία θα πρέπει να έχουν επίπεδα TSH μικρότερα από 0,1 mU/L εκτός εάν υπάρχει αντένδειξη.
- Σε απελή βιοχημική ανταπόκριση στη θεραπεία ή HCC υψηλού κινδύνου και εξαιρετική ή απροσδιόριστη ανταπόκριση στη θεραπεία θα πρέπει να έχουν επίπεδα TSH μεταξύ 0,1 και 0,5 mU/L
- Λαμβάνεται υπόψη ο κίνδυνος καταστολής της TSH και η τάση των επιπέδων θυρεοσφαιρίνης με την πάροδο του χρόνου.

HCC Αντιμετώπιση - 3

+

➤ Θεραπεία με ραδιοϊώδιο (RAI Tx):

- ✓ το όφελος του RAI Tx παραμένει ως ερώτημα, επειδή ένας μικρός αριθμός μελετών έχει αξιολογήσει αυτή τη θεραπεία.
- ✓ γενικά, το RAI Tx δεν συνιστάται συνήθως για ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο υποτροπής.

➤ Θεραπεία εξωτερικής ακτινοβολίας (EBRT) :

- Μπορεί να εξεταστεί ως ενδεχόμενη θεραπεία σε ασθενείς με κλινικά εμφανή οξεία εξωθυρεοειδική επέκταση της νόσου.
- Τα πιθανά οφέλη της ακτινοβολίας πρέπει να σταθμιστούν έναντι πιθανών επιπλοκών, όπως τερηδόνα, στένωση τραχείας, στένωση οισοφάγου, οστεονέκρωση, ίνωση και ξηροστομία

Διαφοροποιημένοι καρκίνοι θυρεοειδούς

Αναπλαστικό

**Καλώς
διαφοροποιημένοι
Καρκίνοι θ.**

**Χαμηλής
διαφοροποίησης
Καρκίνος θ.**

**Μυελοειδές
καρκίνωμα**

(Medullary thyroid cancer)

1. Θηλώδες [Papillary Thyroid Cancer]
2. Θυλακιώδες [Follicular Thyroid Cancer]
3. Hurthle Cell Thyroid Cancer

Χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνοι (poorly differentiated thyroid cancers (PDTC))

+

- Η ομάδα αυτή αντιπροσωπεύει έως και το 10% όλων των καρκίνων του θυρεοειδούς και αντιπροσωπεύει ενδιάμεση οντότητα της εξέλιξης του WDTC σε ATC.
- Τα PDTC έχουν πιο επιθετική συμπεριφορά από το τυπικό θηλώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς και έχουν υψηλά ποσοστά υποτροπής ποσοστό παρά την κατάλληλη θεραπεία.
- Τα PDTC είναι συνήθως σε προχωρημένο στάδιο, με εκτεταμένη τοπική διήθηση και συνήθως εξωθυρεοειδική επέκταση τη στιγμή της διάγνωσης
- Μπορούν να δώσουν μετάσταση σε επιχώρια λεμφογάγγλια (50-85%) και απομακρυσμένα (36-85%), πιο συχνά στον πνεύμονα (14-54%), και τα οστά
- Τα ποσοστά επιβίωσης είναι αξιοσημείωτα χαμηλότερα από ό,τι σε ασθενείς με WDTC

Καρκίνος θυρεοειδούς χαμηλής διαφοροποίησης – αντιμετώπιση

- Δεδομένου ότι τα PDTC είναι σπάνια, η καλύτερη θεραπευτική επιλογή για θεραπεία παραμένει ασαφής.
- Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν στην αναγκαιότητα για ολική θυρεοειδεκτομή, με λεμφαδενικό καθαρισμό λόγω της επιθετικής φύσεως αυτών των όγκων. Περισσότερο από το 50% των PDTC έχουν μετάσταση σε λεμφαδένες.
- Επιτελείται καθαρισμός του κεντρικού διαμερίσματος συνοδευόμενος από προσαρμοσμένη ανάλογα επέκτασή του σε άλλα σημεία του τραχήλου.
- Η εφαρμογή ραδιοϊωδοθεραπείας (RAI), καθώς και θεραπείας με εξωτερική ακτινοβολία (EBRT) ή/και χημειοθεραπείας παραμένουν αμφιλεγόμενες.

Διαφοροποιημένοι καρκίνοι θυρεοειδούς

Αναπλαστικό

Καλώς
διαφοροποιημένοι
Καρκίνοι θ.

Χαμηλής
διαφοροποίησης
Καρκίνος θ.

Μυελοειδές
καρκίνωμα
(Medullary thyroid cancer)

1. Θηλώδες [Papillary Thyroid Cancer]
2. Θυλακιώδες [Follicular Thyroid Cancer]
3. Hurthle Cell Thyroid Cancer

Αναπλαστικός (αδιαφοροποίητης) Καρκίνος θυρεοειδούς (Anaplastic Thyroid Cancer)

- Ο αναπλαστικός καρκίνος του θυρεοειδούς (ATC) είναι μια σπάνια και θανατηφόρα μορφή καρκίνου, η οποία αποτελεί το 1,7-2% όλων των καρκίνων του θυρεοειδούς.
- Συνήθως αφορά ασθενείς στην έκτη ή έβδομη δεκαετία ζωής και έχει μέση επιβίωση 5 μήνες. Λιγότερο από το 20% των ασθενών είναι εν ζωή 1 έτος μετά τη διάγνωση.
- Θεωρείται ότι προέρχεται αρχικά από θυλακιώδη κύτταρα τα οποία στη συνέχεια υπέστησαν αποδιαφοροποίηση.
- Περίπου το 80% των περιπτώσεων ATC εμφανίζεται σε ασθενείς με μακροχρόνια βρογχοκήλη, η οποία πιθανώς αποτελούσε έναν καλά διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς, που είχε παραμείνει αδιάγνωστος με αποτέλεσμα να εξελιχθεί σε ATC [95].

Κλινική εικόνα και αντιμετώπιση ATC

+

- Στις περισσότερες περιπτώσεις, το ATC εμφανίζεται ως μια ταχέως μεγεθυνόμενη μάζα στον τράχηλο και τοπικά συμπτώματα όπως: πόνος, δυσφαγία, δύσπνοια και βραχνάδα [97].
- Κάποια συμπτώματα μπορεί να σχετίζονται με επέκταση του όγκου σε γειτονικές δομές όπως το παλίνδρομο λαρυγγικό νεύρο (RLN), η συμπαθητική αλυσίδα (προκαλώντας σύνδρομο Horner), ή ακόμα και οι καρωτίδες (προκαλώντας ισχαιμικό ΑΕΕ) .
- Περίπου στο 40% των ασθενών παρουσιάζεται με λεμφαδενοπάθεια ενώ έως και το 43% έχει απομακρυσμένη μετάσταση, πιο συχνά στον πνεύμονα ακολουθούμενο από οστά και εγκέφαλο κατά τη στιγμή της διάγνωσης [98].
- Για τη κακοηθέστατη αυτή μορφή καρκίνου, δεν υπάρχει προς το παρόν αποτελεσματική θεραπεία, αλλά μόνο παρηγορητική ανάλυση με τα εμφανιζόμενα συμπτώματα.
- Η πρόγνωση είναι χείριστη, ενώ δεν υπάρχουν καρκινικοί δείκτες, που να βοηθούν σε κάποια εκτίμηση της πορείας της νόσου προς την τελική έκβαση.

Διαφοροποιημένοι καρκίνοι θυρεοειδούς

Αναπλαστικό

Καλώς
διαφοροποιημένοι
Καρκίνοι θ.

Χαμηλής
διαφοροποίησης
Καρκίνος θ.

Μυελοειδές
καρκίνωμα
(Medullary thyroid cancer)

1. Θηλώδες [Papillary Thyroid Cancer]
2. Θυλακιώδες [Follicular Thyroid Cancer]
3. Hurthle Cell Thyroid Cancer



Μυελοειδές καρκίνωμα (Medullary thyroid cancer) (Myeloid Thyroid Cancer – MTC)

- 
- 
- Αντιπροσωπεύει το 1-2% όλων των καρκίνων του θυρεοειδούς.
 - Το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (Medullary Thyroid Cancer - MTC) προέρχεται από τα παραθυλακικά νευροενδοκρινικά κύτταρα (C-cells), σε αντίθεση με τον διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς.
 - Εμφανίζεται είτε σποραδικά (στο 75% των περιπτώσεων), είτε σε κληρονομική μορφή (πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία τύπου 2, MEN2), λόγω μεταλλάξεων της βλαστικής σειράς στο πρωτο-ογκογονίδιο RET.
 - Εμφανίζεται ως μονήρης όζος του θυρεοειδούς σε ασθενείς στην τέταρτη έως έκτη δεκαετία της ζωής.



Μυελοειδές καρκίνωμα (Medullary thyroid cancer) (Myeloid Thyroid Cancer – MTC)

- 
- 
- Λόγω της τάσης του για μεταστάσεις, η παρουσία λεμφαδενοπάθειας του τραχήλου αυχένα είναι πολλές φορές η πρώτη εκδήλωση.
 - Ένα οξύδιο του θυρεοειδούς που συνοδεύεται από έξαψη και διάρροια υποδηλώνει εκτεταμένη μεταστατική νόσο, μιας και ο 25% των περιπτώσεων MTC εμφανίζονται σε ασθενείς με κληρονομικό ιστορικό MEN2.

Βασικές αρχές θεραπείας MTC

+

- Η χειρουργική επέμβαση αποτελεί την βασική θεραπεία σε MTC.
- Πλήρης απεικονιστική διαγνωστική διερεύνηση και αξιολόγηση των καρκινικών δεικτών (καλσιτονίνης - Ctn και CEA) είναι απαραίτητα πριν την εγχείρηση.
- Επειδή η νόσος μπορεί να σχετίζεται με MEN 2, θα πρέπει ενδεχομένως να διενεργηθούν βιοχημικές εξετάσεις για τον αποκλεισμό του φαιοχρωμοκυτώματος ή του πρωτοπαθούς υπερπαραθυρεοειδισμού σε ασθενείς με MTC με άγνωστη κατάσταση ως προς την μετάλλαξη RET.
- Εάν ο ασθενής έχει πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, η ολική θυρεοειδεκτομή πρέπει να συμπεριλαμβάνει και παραθυρεοειδεκτομή
- Για ασθενείς με φαιοχρωμοκύτωμα, η επινεφριδεκτομή πρέπει να έχει προηγηθεί της θυρεοειδεκτομής.

Βασικές αρχές θεραπείας MTC

+

- Εάν τα προεγχειρητικά επίπεδα καλσιτονίνης είναι υψηλότερα από 146 pmol/L, θα πρέπει να γίνει έλεγχος για απομακρυσμένες μεταστάσεις . Περιλαμβάνει αξονική τομογραφία τραχήλου και θώρακα και μαγνητική τομογραφία τριών φάσεων του ήπατος με αντίθεση.
- Η αξονική ή μαγνητική τομογραφία του σκελετού προτείνεται για οστικές μεταστάσεις.
- Ολική θυρεοειδεκτομή με αμφοτερόπλευρο καθαρισμό της κεντρικής περιοχής του τραχήλου προτιμάται για ασθενείς χωρίς απομακρυσμένη μετάσταση.
- Λεμφαδενικός καθαρισμός πλάγιας τραχηλικής χώρας συνιστάται μόνο εάν υπάρχει υποψία μεταστατικής νόσου βάσει υπερηχογραφήματος το οποίο και επιβεβαιώθηκε από την κυτταρολογική εξέταση με FNA.
- Μετά την επέμβαση, οι ασθενείς χρειάζονται θεραπεία υποκατάστασης θυρεοειδικών ορμονών αλλά όχι καταστολή της TSH.

Βασικές αρχές παρακολούθησης MTC



- Όπως και στους διαφοροποιημένους καρκίνους του θυρεοειδούς υψηλού κινδύνου, η καλσιτονίνη (Ctn) και το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) θα πρέπει να ελέγχονται όχι νωρίτερα από 3 μήνες μετά την επέμβαση για να διαπιστωθεί εάν ο ασθενής έχει παραμένουσα ασθένεια.
- Η θεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία (EBRT) θα πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς με MTC, επειδή μπορεί να περιορίζει τις περαιτέρω χειρουργικές επεμβάσεις λόγω ίνωσης, καθώς και να επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με ενεργή παρακολούθηση τόσο με υπερηχογράφημα όσο και με παρακολούθηση και αξιολόγηση των ως άνω καρκινικών δεικτών για την καθοδήγηση περαιτέρω χειρουργικής θεραπείας.

Βασικές αρχές παρακολούθησης MTC



- Ασθενείς με φυσιολογικά επίπεδα καρκινικών δεικτών και καλή απεικονιστική εικόνα μετά την επέμβαση θα πρέπει να παρακολουθούνται ετησίως, ενώ εκείνοι με επίμονους καρκινικούς δείκτες θα πρέπει να παρατηρούνται πιο προσεκτικά.
- Ασθενείς με χρόνους διπλασιασμού καλσιτονίνης και CEA μικρότερους από 6 μήνες έχουν μικρότερο συνολικό χρόνο επιβίωσης.

Κατευθυντήριες γραμμές για MTC του εθνικού ολοκληρωμένου δικτύου για τον καρκίνο (national comprehensive cancer network (NCCN) συνιστούν:

+

- Ολική θυρεοειδεκτομή και αμφοτερόπλευρο λεμφαδενικό καθαρισμό της κεντρικής τραχηλικής χώρας (επίπεδο VI) για όλους τους ασθενείς με μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (MTC), με όγκο ≥ 1 cm ή που έχουν αμφοτερόπλευρη νόσο του θυρεοειδούς, καθώς και τα ακόλουθα:
- Θεραπευτικό ομόπλευρο ή αμφοτερόπλευρο προσαρμοσμένο καθαρισμό τροποποιημένη του τραχήλου για κλινικά ή ακτινολογικά αναγνωρίσιμη νόσο (επίπεδα II–V)
- Για μεγάλο όγκο ή σοβαρή νόσο εξετάζεται το ενδεχόμενο προφυλακτικού ομόπλευρου λεμφαδενικού καθαρισμού στις παρακείμενες περιοχές του τραχήλου.
- Συνιστάται ολική θυρεοειδεκτομή και εξετάζεται το ενδεχόμενο προφυλακτικού **ομόπλευρου λεμφαδενικού καθαρισμού για όγκους < 1 cm και μονόπλευρη εντόπιση.**

Κατευθυντήριες οδηγίες της ATA συνιστούν για MTC:

+

- Ολική θυρεοειδεκτομή και αφαίρεση των λεμφαδένων στο κεντρικό διαμέρισμα (επίπεδο VI) για ασθενείς με MTC και καμία ένδειξη λεμφαδενικών μεταστάσεων.
- Εκτομή των λεμφαδένων στα πλάγια διαμερίσματα (επίπεδα II–V) μπορεί να εξεταστεί με βάση τα επίπεδα καλσιτονίνης (Ctn) ορού σε ασθενείς με MTC και καμία ένδειξη τραχηλικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων.
- Ολική θυρεοειδεκτομή, λεμφαδενικός καθαρισμός της κεντρικής τραχηλικής χώρας (επίπεδο VI) και των συστοίχων πλευρικών τραχηλικών περιοχών (επίπεδα II–V) για ασθενή με MTC περιορισμένο στους λεμφαδένες του τραχήλου.

Κατευθυντήριες οδηγίες της ATA συνιστούν για MTC:

+

- Όταν η προεγχειρητική απεικόνιση είναι θετική στην ομόπλευρη πλάγια τραχηλική χώρα, αλλά αρνητική στην ετερόπλευρη, θα πρέπει να εξετάζεται και η ετερόπλευρος λεμφαδενικός καθαρισμός του τραχήλου, αν το προεγχειρητικό επίπεδο καλσιτονίνης ορού είναι μεγαλύτερο από 200 pg/mL
- Η θεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία (EBRT) αποτελεί θεραπευτική επιλογή στην περίπτωση απελούς εκτομής του όγκου όταν δεν είναι πλέον δυνατή η περαιτέρω χειρουργική εκτομή. Το EBRT μπορεί επίσης να εξεταστεί ως επικουρική θεραπεία για εξωθυρεοειδική επέκταση (T4a ή T4b).
- **Θεραπεία με ραδιενεργό Ιώδιο ¹³¹I δεν είναι αποτελεσματική.**

Προχωρημένη ή μεταστατική νόσος σε ΜΤC

+

- Για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά προχωρημένο/μεταστατικό ΜΤC έχουν εγκριθεί οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα-2 του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor receptor [VEGFR-2] βανδετανίμπη και καβοζαντινίμπη.
- Συγκεκριμένα έχουν εγκριθεί από τον FDA, τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) και περιλαμβάνεται η χρήση τους στις κατευθυντήριες γραμμές της European Society for Medical Oncology (ESMO), της ATA και του NCCN ως συστηματική θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο - εξελισσόμενο ΜΤC.

Προχωρημένη ή μεταστατική νόσος σε MTC

+

I. Για ασυμπτωματικά υποτροπιάζοντα ή μεταστατικά MTC, το NCCN συνιστά τις ακόλουθες θεραπευτικές επιλογές:

- ✓ Ενεργό επιτήρηση
- ✓ Εκτομή εάν είναι δυνατόν ή θεραπεία με εξωτερική ακτινοβολία (EBRT) ή βανδετανίμπη ή καβοζαντινίμπη, εάν δεν μπορεί να εξαιρεθεί και εξελίσσεται.

II. Για συμπτωματικό ή εξελισσόμενο υποτροπιάζον ή μεταστατικό MTC, το NCCN συνιστά τις ακόλουθες θεραπευτικές επιλογές:

- ✓ Βανδετανίμπη ή καβοζαντινίμπη ή κλινική δοκιμή με άλλους αναστολείς κινάσης, ή χημειοθεραπεία με βάση την δακαρβαζίνη (DTIC)
- ✓ Θεραπεία εξωτερικής ακτινοβολίας (EBRT)/Ρυθμιζόμενης έντασης ακτινοθεραπεία (IMRT) για τοπικά συμπτώματα

Προχωρημένη ή μεταστατική νόσος σε MTC

+

- Για τις **οστικές μεταστάσεις**, οι οδηγίες NCCN και ATA συνιστούν θεραπεία με **διφωσφονικά ή δενοσουμάμπη**.
- Οι οδηγίες της ATA περιλαμβάνουν σύσταση για διενέργεια **απεικονιστικών εξετάσεων εγκεφάλου** σε ασθενείς με μεταστατικό MTC που έχουν **νευρολογικά συμπτώματα** ή που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. Οι ασθενείς με μεμονωμένες εγκεφαλικές μεταστάσεις είναι υποψήφιοι για χειρουργική εκτομή ή EBRT (συμπεριλαμβανομένης της στερεοτακτικής ακτινοχειρουργικής). Το EBRT ολόκληρου του εγκεφάλου ενδείκνυται για πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις.

Ενεργός επιτήρηση σε MTC

Ενεργός επιτήρηση βάσει NCCT

+

Εάν, 2-3 μήνες μετά την εγχείρηση τα (βασικά) επίπεδα καλσιτονίνης παραμένουν μη ανιχνεύσιμα και αυτά του CEA παραμένουν εντός φυσιολογικών ορίων, το **NCCN** συνιστά τα ακόλουθα:

- Μέτρηση καλσιτονίνης και CEA κατ' έτος
- Υπερηχογραφικό έλεγχο τραχήλου (όποτε κρίνεται χρήσιμο)
- Δεν απαιτείται πρόσθετος απεικονιστικός έλεγχος εάν τα επίπεδα Ctn και CEA παραμένουν στάσιμα
- Πρόσθετο ή συχνότερο έλεγχος απαιτούνται αν τα ως άνω επίπεδα αυξάνονται σημαντικά
- Σε περιπτώσεις MEN2A και MEN2B να γίνεται ετήσιος βιοχημικός έλεγχος για φαιοχρωμοκύττωμα και υπερπαραθυρεοειδισμό (σε MEN2A)

Ενεργός επιτήρηση σε MTC

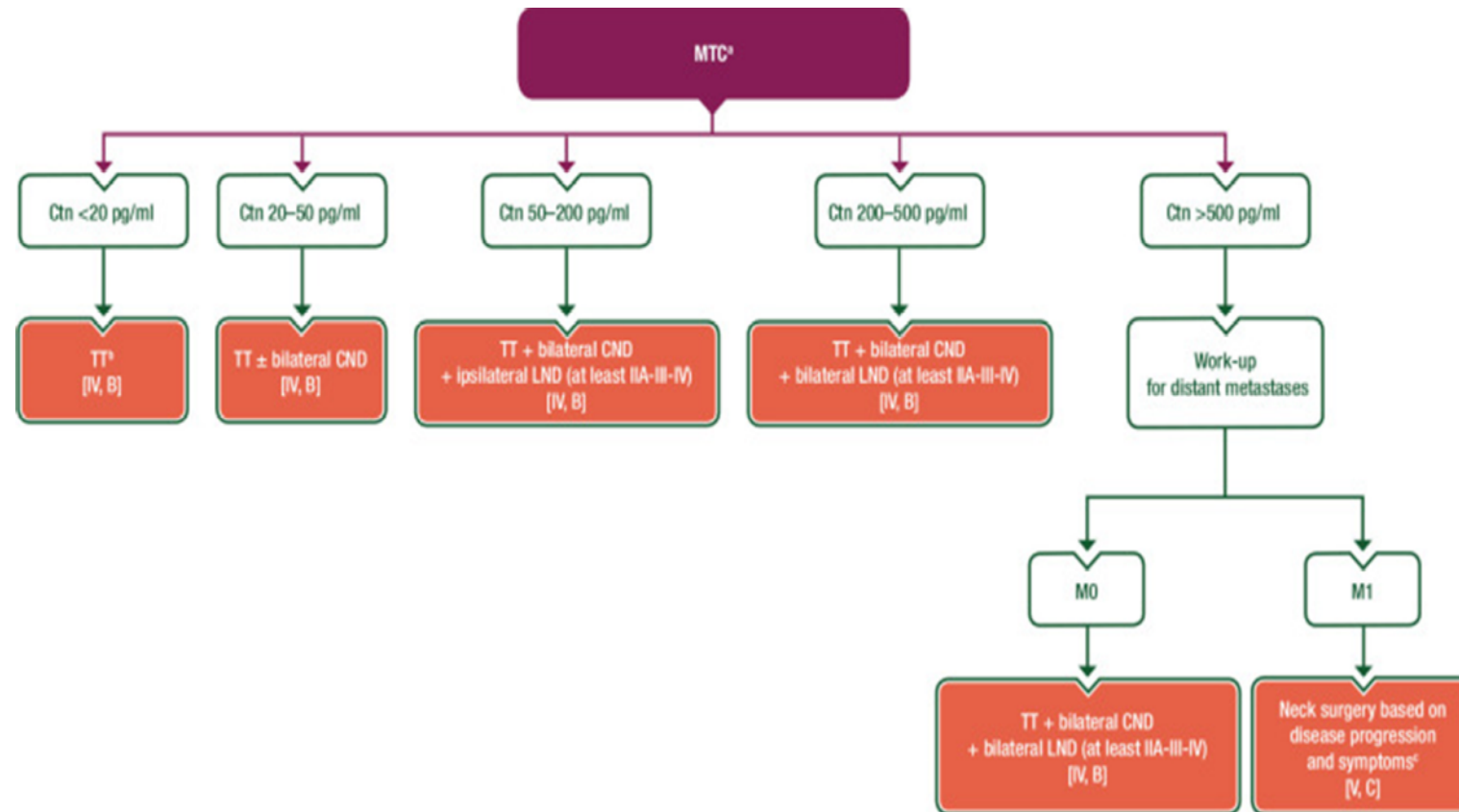
Ενεργός επιτήρηση βάσει ESMO



Συνιστάται μετεγχειρητική αξιολόγηση 30-60 ημέρες μετά την επέμβαση με προσδιορισμό Ctn και CEA καθώς και U/S τραχήλου. Αναλόγως έχουμε:

- **Εξαιρετική ανταπόκριση:** Ctn και CEA μη ανιχνεύσιμα ή εντός φυσιολογικού εύρους, χωρίς απεικονιστικές ενδείξεις ασθένειας: Μετράμε Ctn ορού κάθε 6 μήνες για 1 χρόνο, στη συνέχεια ετησίως. Υπερηχογράφημα σε αυξημένες τιμές.
- **Βιοχημική ατελής ανταπόκριση:** Ανιχνεύσιμη Ctn και μη φυσιολογικό CEA, αλλά όχι απεικονιστικά στοιχεία ασθένειας: Ctn και CEA κάθε 3 έως 6 μήνες για τον προσδιορισμό των χρόνων διπλασιασμού (ο διπλασιασμός των τιμών σε λιγότερο από 24 μήνες σχετίζεται με προοδευτική νόσο). U/S τραχήλου κάθε 6-12 μήνες καθώς και άλλοι τρόποι απεικόνισης ανάλογα με τα επίπεδα Ctn και CEA και τους χρόνους διπλασιασμού.
- **Απεικονιστικά ατελής ανταπόκριση:** Απεικονιστικές ή μακροσκοπικές ενδείξεις ασθένειας, ανεξάρτητα από τα επίπεδα Ctn και CEA:
- Εάν η νόσος είναι σταθερή, ό,τι κάναμε στην προηγούμενη περίπτωση.
- Σε προοδευτική συμπτωματική νόσο, τοπική θεραπεία σε μεμονωμένη βλάβη, ή συστηματική θεραπεία με καβοζαντινίμη ή βανδετανίμη εάν υπάρχουν πολλαπλές βλάβες.

Σταδιοποίηση μυελοειδούς κατά ESMO



Προχωρημένη ή μεταστατική νόσος σε MTC

+

- Πέραν της χειρουργικής θεραπείας, που αποτελεί την αντιμετώπιση εκλογής για το μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, έχουν εγκριθεί από την FDA κάποια φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των Αναστολέων της Τυροσινικής Κινάσης (tyrosine kinase inhibitors -TKIs). Σε αυτά περιλαμβάνονται οι **TKIs πολλαπλών στόχων vandetanib and cabozantinib**, καθώς και ο **αναστολέας της τυροσινικής κινάσης για το ογκογονίδιο RET seliparitinib**.
- Η βανδετανίμπη (vandetanib) αποτελεί ισχυρό αναστολέα της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα-2 του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (vascular endothelial growth factor receptor [VEGFR-2], επίσης γνωστού ως kinase insert domain containing receptor [KDR]), του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor [EGFR]) και του ογκογονιδίου RET. Αναστέλλει επίσης τον VEGFR-3. Η βανδετανίμπη αναστέλλει τη μετανάστευση, τον πολλαπλασιασμό και την επιβίωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, καθώς και το σχηματισμό νέων αιμοφόρων αγγείων, που διεγείρονται από το VEGF, σε in vitro μοντέλα αγγειογένεσης. Επιπλέον, αναστέλλει την επαγόμενη από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF) τυροσινική κινάση του υποδοχέα EGF σε καρκινικά και ενδοθηλιακά κύτταρα.

Προχωρημένη ή μεταστατική νόσος σε MTC

+

- Η καβοζαντινίμπη (cabozantinib) είναι επίσης ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης που αναστέλλει τη δραστηριότητα των κινασών τυροσίνης VEGFR-1, -2 and -3, KIT, TRKB, FLT-3, AXL, RET, MET, and TIE-2.
- Η δακαρβαζίνη (dacarbazine) είναι ένα κυτταροστατικό φάρμακο που αναστέλλει ταυτόχρονα τη σύνθεση του DNA όπως οι αντιμεταβολίτες και συνδέεται με το DNA που έχει ήδη παραχθεί όπως οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, αφού προηγουμένως ενεργοποιηθεί από τα ένζυμα του ήπατος.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ - 1

+

- ✓ Ο καρκίνος του θυρεοειδούς αποτελεί μια μορφή κακοήθειας, η οποία είναι ιάσιμη στη μεγάλη πλειοψηφία των περιπτώσεων.
- ✓ Οι μέθοδοι αντιμετώπισης εξαρτώνται από τον τύπο του καρκίνου και τη σταδιοποίηση της νόσου και περιλαμβάνουν:
 - 1) Χειρουργική θεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις, η οποία ξεκινάει από απλή λοβεκτομή και μπορεί να φθάσει σε ολική θυρεοειδεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό σε μικρότερες ή ευρύτερες περιοχές του τραχήλου.
 - 2) Θεραπευτική χρήση ραδιενεργού Ιωδίου ¹³¹I (RAI Tx)
 - 3) Θεραπεία εξωτερικής ακτινοβολίας (EBRT)
 - 4) Θεραπεία καταστολής της TSH
 - 5) Αγωγή με αντινεοπλασματικά φάρμακα όπως είναι οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του (VEGFR- ή κλασσικά κυτταροστατικά.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ - 2



- ✓ Κατά τη διάρκεια των τελευταίων χρόνων, η αντιμετώπιση τείνει να είναι πιο συντηρητική για περιπτώσεις χαμηλού κινδύνου. Έτσι, όλο και συχνότερα συνιστάται πλέον η λοβεκτομή αντί της ολικής θυρεοειδεκτομής, ενώ υπάρχουν περιπτώσεις ενδοθυρεοειδικών όγκων, που αντιμετωπίζονται με απλή παρακολούθηση.
- ✓ Οι καλοήθεστοι καρκίνοι που απαιτούν ελάχιστη θεραπευτική παρέμβαση και έχουν την καλύτερη πρόγνωση είναι τα καλώς διαφοροποιημένα (θηλώδη, θυλακιώδη, Hurthle cells) καρκινώματα.
- ✓ Τα πτωχά διαφοροποιημένα και τα μυελοειδή καρκινώματα απαιτούν συνδυασμό πιο επιθετικών θεραπευτικών προσεγγίσεων και έχουν αβέβαιη πρόγνωση.
- ✓ Τέλος, τα ανασπλαστικά – αδιαφοροποίητα έχουν χειρίστη πρόγνωση και για αυτά καμία θεραπεία δεν έχει αποδειχθεί αποτελεσματική.
- ✓ Κατά τη διάγνωση και παρακολούθηση χρησιμοποιούνται τόσο απεικονιστικές μέθοδοι (U/S, CT, MRI), όσο και καρκινικοί δείκτες όπως είναι (κατά περίπτωση) η Tg, Ctn και το CEA.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

+

- ✓ Τα τελευταία χρόνια έχουμε αλλαγή στη θεραπεία των καρκίνων του θυρεοειδούς, ιδιαίτερα των καλώς διαφοροποιημένων.
- ✓ Έτσι έχουμε λιγότερες ολικές θυρεοειδεκτομές και λιγότερο συχνή χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου.
- ✓ Λαμβάνουμε σοβαρά υπόψιν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του ασθενούς και όπου υπάρχει δυνατότητα δίνουμε επιλογές.
- ✓ Πρωταρχικής σημασίας είναι η επιλογή εξειδικευμένου χειρουργού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer.** Haugen BR et al., *Thyroid* 2016; 26(1):1-133.
2. **Thyroid Cancers: Considerations, Classifications and Managements.** Khosravi MH, et al. *InTech*. 2017; <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.70128>
3. **Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance.** Tuttle RM, et al. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 143(10):1015–1020.
4. **Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** Filetti S. et al. *Annals of Oncology* 2019; 30:1856–1883.
5. **2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer.** Bible KC et al. *Thyroid* 2021; 31(3):337-386.
6. **Current Guidelines for Management of Medullary Thyroid Carcinoma.** Kim M, Kim BH. *Endocrinol. Metab.* 2021; 36:514-524.



Σας ευχαριστώ
για την προσοχή σας!