

# Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Carcinoma Tiroideo

## Edizione 2021



Antonio Cardarelli  
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE



Azienda Ospedaliera Universitaria  
Seconda Università degli Studi di Napoli



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO  
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE



Azienda Ospedaliera Universitaria  
OO.RR. San Giovanni di Dio  
e Ruggi d'Aragona  
SALERNO



Azienda Ospedaliera  
di Caserta  
Sant'Anna  
e San Sebastiano  
di rilievo nazionale  
e di alta specializzazione



OSPEDALI DEI COLLI  
MONALDI - COTUGNO - C.T.O.  
"AZIENDA OSPEDALIERA  
SPECIALISTICA DEI COLLI"  
Monaldi - Cotugno - C.T.O.



Azienda Ospedaliera  
G. Rummo - Benevento



Integrata con il Servizio Sanitario Regionale



Ospedale del mare  
al lavoro per la tua salute

In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UO) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza e che costituiscono il

### GOM TIROIDE

|   |  |  |
|---|--|--|
| ACCOGLIENZA   | Case Manager   | Identificato nell'Ambito del GOM                       |
|   | Medico   | Medico specialista di una delle unità afferenti al GOM |
|   |  | Servizio civile  |
|   |  | Associazioni volontariato                              |
| PRESA IN CARICO<br>(Core Team)                              | Oncologi Medici  | UOC Oncologia Medica                                   |
|   | Chirurghi Oncologi   | UOC Chirurgia  |
|   | Medici Nucleari  | UOC Medicina Nucleare                                  |
|   | Radioterapisti   | UOC Radioterapisti                                     |
| ASSISTENZA<br>(Extended Team)                               | Oncologi Medici  | UOC Oncologia Medica                                   |
|   | Chirurghi Oncologi   | UOC Chirurgia  |
|   | Medici Nucleari  | UOC Medicina Nucleare                                  |
|   | Radioterapisti   | UOC Radioterapisti                                     |
|   | Ortopedici   | UOC Ortopedia  |
|   | Genetisti  | UOC Genetica Medica                                    |
|   | Patologi clinici   | UOC Patologia clinica                                  |
|   | Biologi Molecolari   | UOC Biologia Molecolare                                |
|   | Anatomopatologi  | UOC Anatomia Patologica                                |
|   | Otorinolaringoiatri  | UOC ORL  |
|   | Radiologi  | UOC Radiodiagnostica                                   |
|   | Medici del dolore  | UO Terapie Palliative                                  |
|   | Dermatologi  | UOC Dermatologia                                       |
|   | Cardiologi   | UO Cardiologia   |
|   | Psicologi  | UO Psicologia  |
| Nutrizionisti   | UO Nutrizione  |  |
| Personale infermieristico                                   |  |  |
| Farmacisti  | UO Farmacia  |  |
| Personale Infermieristico e/o Tecnici di laboratorio medico | Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA) |  |

## CARCINOMA DELLA TIROIDE

### Brevi note epidemiologiche

#### Fattori di rischio<sup>1</sup>

Il carcinoma della tiroide è oggi uno dei tumori più frequenti in Italia; in particolare, nelle donne giovani < 40 anni, è al secondo posto dopo il carcinoma della mammella. Dal punto di vista morfologico il 90% dei tumori tiroidei è rappresentato dal carcinoma papillare e follicolare; i tumori midollari rappresentano meno del 5% del totale ed i carcinomi poco differenziati o anaplastici costituiscono la forma più rara (1-2% del totale) ma anche la più severa in quanto, diffondendosi velocemente sia a livello locale che per via linfatica ed ematica, risultano molto spesso letali.

Un aspetto rilevante dell'epidemiologia del tumore tiroideo è rappresentato dal rapido e progressivo incremento della sua incidenza: l'aumento di incidenza dei tumori della tiroide è risultato più marcato rispetto a quanto registrato per qualsiasi altra neoplasia, con incidenza in alcuni Paesi ad alto reddito raddoppiata in meno di 10 anni, con un picco di incidenza nelle classi di età centrali (40-50 anni).

Solo una quota minore di tale incremento è spiegato da fattori di rischio (esposizione individuali e/o ambientali) per i quali esiste una dimostrazione consistente di associazione con i tumori della tiroide. Tra questi il principale è rappresentato dall'esposizione a radiazioni ionizzanti durante l'infanzia e l'adolescenza; è debole l'associazione tra indice di massa corporea e rischio di sviluppare tumori della tiroide anche se alcuni studi suggeriscono che circa il 10% dei casi di tumori della tiroide possano essere attribuiti, oltre che all'esposizione a radiazioni ionizzanti, anche al sovrappeso. Tuttavia, stimare la quota di tumori della tiroide attribuibile a questi due fattori resta complesso in quanto tale frazione (rischio attribuibile) è dipendente sia dai livelli di esposizione che dalla forza dell'associazione (rischio relativo) tra esposizione e tumore, variabili tra aree e nel tempo. Un ulteriore fattore di rischio per i tumori follicolari ed anaplastici della tiroide è rappresentato dalla carenza di iodio; in Italia, tuttavia, non ci sono evidenze di un aumento della carenza di iodio negli ultimi decenni. La suscettibilità genetica è ritenuta responsabile di circa un quarto dei tumori midollari della tiroide, quindi non più dell'1% di tutti i tumori totali della tiroide. Un possibile legame tra suoli vulcanici e tumori della tiroide, è stato suggerito da alcuni studi italiani, sia nell'area Etna che in quella Vesuviana, tuttavia, appare poco probabile che le importanti variazioni nel tempo dell'incidenza dei tumori della tiroide siano spiegabili con altrettanto repentini cambiamenti di esposizioni ad inquinanti in quelle stesse aree. Infine, nessuno

---

<sup>1</sup> I numeri del cancro in Italia 2019 – AIOM-AIRTUM

dei fattori di rischio noti ha mostrato un aumento così marcato nel tempo, nè una variabilità geografica tale da poter spiegare, almeno in parte, il quadro epidemiologico documentato in Italia.

Gran parte dell'aumento delle incidenze nel tempo e le grandi differenze geografiche in Italia ed in altri Paesi sembra essere legata ad una maggiore pressione diagnostica, e quindi, ad una sovra-diagnosi. L'incidenza dei tumori della tiroide è più che raddoppiata in un decennio nelle classi di età centrali (45-54 anni). In particolare, la sovra-diagnosi ha superato l'80% (4 casi su 5) tra le donne sotto i 55 anni di età e si sono registrate sostanziali variazioni di sovra-diagnosi tra le regioni italiane, anche se la percentuale stimata a livello nazionale è superiore al 60% per le donne e al 50% per gli uomini. Le pazienti con tumori della tiroide (prevalenti) rappresentano ormai il quarto gruppo più frequente di donne italiane che hanno avuto una diagnosi di tumore. Ma nonostante incidenze triplicate nelle donne e trattamenti simili nei due sessi, si osservano tassi di mortalità praticamente uguali nelle donne e negli uomini. Per definizione, i pazienti sovra-diagnosticati sono anche da considerarsi 'guariti', dal punto di vista epidemiologico, visto che non hanno alcun eccesso di rischio di morte rispetto alla popolazione generale sana. Nonostante ciò, la maggior parte dei pazienti viene sottoposta a tiroidectomia totale e, spesso, ad altri trattamenti associati ad effetti collaterali anche severi (dissezione dei linfonodi, radioterapia). Inoltre, gli effetti a lungo termine della diagnosi e delle terapie hanno un impatto negativo sulla qualità di vita, oltre che un costo rilevante per il sistema sanitario.

Fra le forme differenziate, solo per il carcinoma papillare si è registrato un progressivo incremento di incidenza, mentre le altre istologie più rare, come il carcinoma follicolare, non sembrerebbero seguire il trend di incidenza del carcinoma papillare. Tale dato epidemiologico sta determinando, sia a livello nazionale che internazionale, un aumento di studi osservazionali in cui il microcarcinoma papillare, una volta diagnosticato, viene semplicemente monitorato e non trattato chirurgicamente, a meno di una progressione di malattia. Questo comportamento è sostenuto dall'opportunità di evitare i costi diretti e indiretti (assunzione permanente di una terapia ormonale sostitutiva, impatto sulla qualità di vita) legati a procedure chirurgiche inutili, che peraltro non impattano sulla storia naturale della malattia.

Le evidenze epidemiologiche spingono, quindi, a ridiscutere le pratiche diagnostiche correnti, come riconosciuto dalle società scientifiche nazionali ed internazionali, scoraggiando le prescrizioni indiscriminate di accertamenti ecografici o agobiottici in pazienti asintomatici; andrebbe inoltre considerata, in accordo con i pazienti stessi, la possibilità di sorveglianza attiva per malattie raramente letali (quali i tumori papillari).

## **Incidenza**

La stima al 2020 dei nuovi casi di tumori della tiroide in Europa<sup>2</sup> è di un ASR di 5,5 per 100.000 nei maschi e 17,2 per 100.000 nelle donne con un numero di casi atteso di 87.162 (19.354 uomini e 67.817 donne). In Italia<sup>2</sup> gli equivalenti dati stimati al 2020 indicano un ASR di 11,0 per 100.000 nei maschi e 24,3 per 100.000 donne con una stima dei casi attesi nel 2020 di 12.288 (3.453 uomini e 8.835 donne). La stima, invece, in Campania<sup>3</sup> al 2020 indica un ASR di incidenza di 7,8 per 100.000 negli uomini e 13,1 per 100.000 nelle donne, con un numero di 1.162 nuovi casi (294 uomini e 868 donne).

Sia in Italia che in Campania l'andamento temporale<sup>4</sup> è in incremento significativo sia negli uomini che nelle donne; a livello nazionale l'incremento negli uomini è del 4 % annuo con andamento bimodale: dal 2003 al 2011, l'incremento annuo è stato di circa il 4,8%, mentre dal 2011 al 2014 di circa l'1,7%; nelle donne l'incremento è del 2,5% all'anno nell'intero periodo 2003 - 2014, anche qui con un andamento bimodale: il 3,4% dal 2003 al 2009 ed il 1,4% successivamente; in Campania nel periodo 2003 – 2014 l'incremento è stato del 1,6 nei maschi e 1,6 nelle donne, valori entrambi statisticamente significativi.

## **Mortalità**

La stima al 2020 dei decessi per tumori della tiroide in Europa<sup>2</sup> è di un ASR di mortalità di 0,8 per 100.000 nei maschi e 0,9 per 100.000 nelle donne con un numero di decessi stimati di 6.399 (2.359 uomini e 4.040 donne). In Italia<sup>2</sup> gli equivalenti dati stimati al 2020 indicano un ASR di 0,7 per 100.000 nei maschi e 0,7 per 100.000 donne con una stima dei decessi nel 2020 di 526 (208 uomini e 318 donne). La stima, invece, in Campania<sup>3</sup> al 2020 indica un ASR di mortalità di 0,8 per 100.000 negli uomini e 0,9 per 100.000 nelle donne, con un numero stimato di 54 decessi (23 uomini e 31 donne).

---

<sup>2</sup> JRC-ENCR: ECIS - European Cancer Information System (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).  
<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

<sup>3</sup> Dati Registro Tumori Regione Campania (tassi standardizzati su popolazione europea 2013).

<sup>4</sup> I Tumori in Italia – Trend 2003/2014 – AIRTUM 2019

## **Sopravvivenza**

La sopravvivenza in Italia per tumore della tiroide<sup>5</sup> a 5 anni dalla diagnosi è pari al 90% negli uomini e 95 % nelle donne; la Campania presenta una sopravvivenza in linea con i dati nazionali, per entrambi i generi.

## **Percorsi diagnostico clinici dei pazienti residenti in Regione Campania**

Nel triennio 2016/2018 sono stati trattati chirurgicamente per tumore della tiroide 2.756 pazienti residenti in Campania; di tali pazienti 2.009 (72,9% della casistica) sono stati trattati in 61 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 747 (27,1 % della casistica) sono stati trattati in ulteriori 85 diverse strutture extraregionali. La Rete Oncologica Regionale ha fin qui strutturato, e decretato<sup>6</sup>, un PDTA Regionale specifico per la gestione dei tumori della tiroide sul territorio regionale; è di imminente definizione la mappa regionale delle strutture regionali da abilitare ad entrare in Rete per la chirurgia dei tumori della tiroide.

## **PERCORSO PER SEGMENTAZIONE**

- Percorso diagnostico-gestionale per persone con patologia tiroidea nodulare di recente scoperta
- Percorso terapeutico per persone con patologia tiroidea nodulare sospetta di malignità
- Percorso terapeutico per persone con cancro tiroideo avanzato

I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle principali linee guida nazionali (AIOM, SIE, SIUEC, AME) ed internazionali (ATA, ESMO, ASCO, NCCN) e saranno aggiornate nel tempo secondo la loro evoluzione.

## **PERCORSO DIAGNOSTICO-GESTIONALE PER PERSONE CON PATOLOGIA TIROIDEA NODULARE DI RECENTE SCOPERTA**

Donne ed uomini adulti, con recente scoperta di patologia tiroidea nodulare dovranno afferire autonomamente o opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale

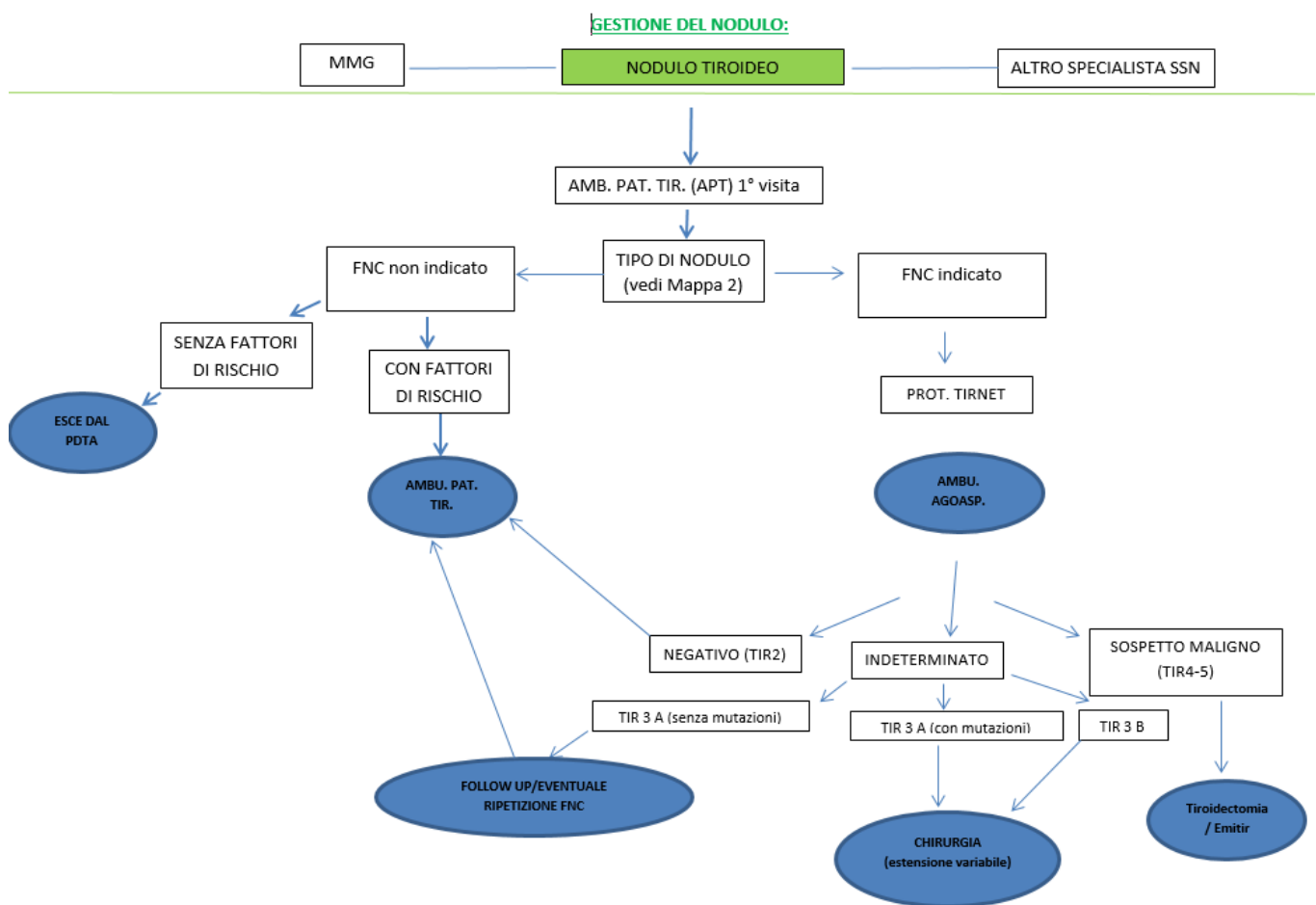
---

<sup>5</sup> La sopravvivenza per cancro in Italia – dati Airtum 2016

<sup>6</sup> DD 51 del 5/03/2020 – Implementazione Rete Oncologica regionale: adempimenti. Adozione ulteriori PDTA.

tiroidea. Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione. La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (endocrinologo, radiologo, anatomo-patologo, citopatologo, biologo molecolare, chirurgo endocrino, medico nucleare, oncologo, radioterapista, genetista e psiconcologo). L'infermiere *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della organizzazione e prenotazione degli esami e delle visite che si renderanno necessarie nell'iter diagnostico-gestionale. Tali esami/visite saranno effettuati nel contesto della Rete interna alla struttura o, su indicazione degli specialisti del GOM, presso le strutture della Rete Oncologica Regionale. L'iter diagnostico-gestionale della patologia nodulare tiroidea è riportato in Mappa 1.

Mappa n° 1



L'inquadramento diagnostico della patologia tiroidea nodulare prevede, in prima istanza, una corretta anamnesi ed un adeguato esame clinico. Questa fase è, infatti, cruciale per indirizzare le successive indagini laboratoristiche e strumentali.

Gli elementi anamnestici più rilevanti comprendono:

A. Esposizione a radiazioni ionizzanti in particolare durante l'infanzia o l'adolescenza (es. irradiazione cervicale o *total body* per trapianto di midollo o l'aver risieduto in zone interessate da incidenti nucleari);

B. Familiarità (parenti di I grado affetti) per carcinoma tiroideo (differenziato o midollare) ovvero per codificate sindromi ereditarie che includano il carcinoma della tiroide (es. sindrome di *Cowden*, poliposi adenomatosa familiare, complesso di *Carney*, MEN 2, sindrome di *Werner*, ecc.).

L'esame clinico include la palpazione del collo e la ricerca di sintomi/segni suggestivi di cancro tiroideo.

Gli elementi salienti da rilevare all'esame clinico sono i seguenti:

A. Palpabilità dei noduli;

B. Laddove palpabili, valutazione della consistenza e della mobilità rispetto alle strutture anatomiche circostanti;

C. Palpabilità di linfonodi latero-cervicali;

D. Presenza di raucedine (potenzialmente suggestiva di infiltrazione del nervo laringeo ricorrente);

E. Presenza di disfagia o "discomfort" alla regione anteriore del collo (potenzialmente suggestiva del carattere infiltrativo e quindi neoplastico del nodulo).

Altri elementi clinici da valutare:

A. Sesso: i maschi portatori di noduli tiroidei hanno rischio aumentato di cancro;

B. Età: il rischio di cancro è maggiore per le fasce "estreme" (<20 aa e >60 anni).

Anche la diagnostica di laboratorio svolge un ruolo cruciale:

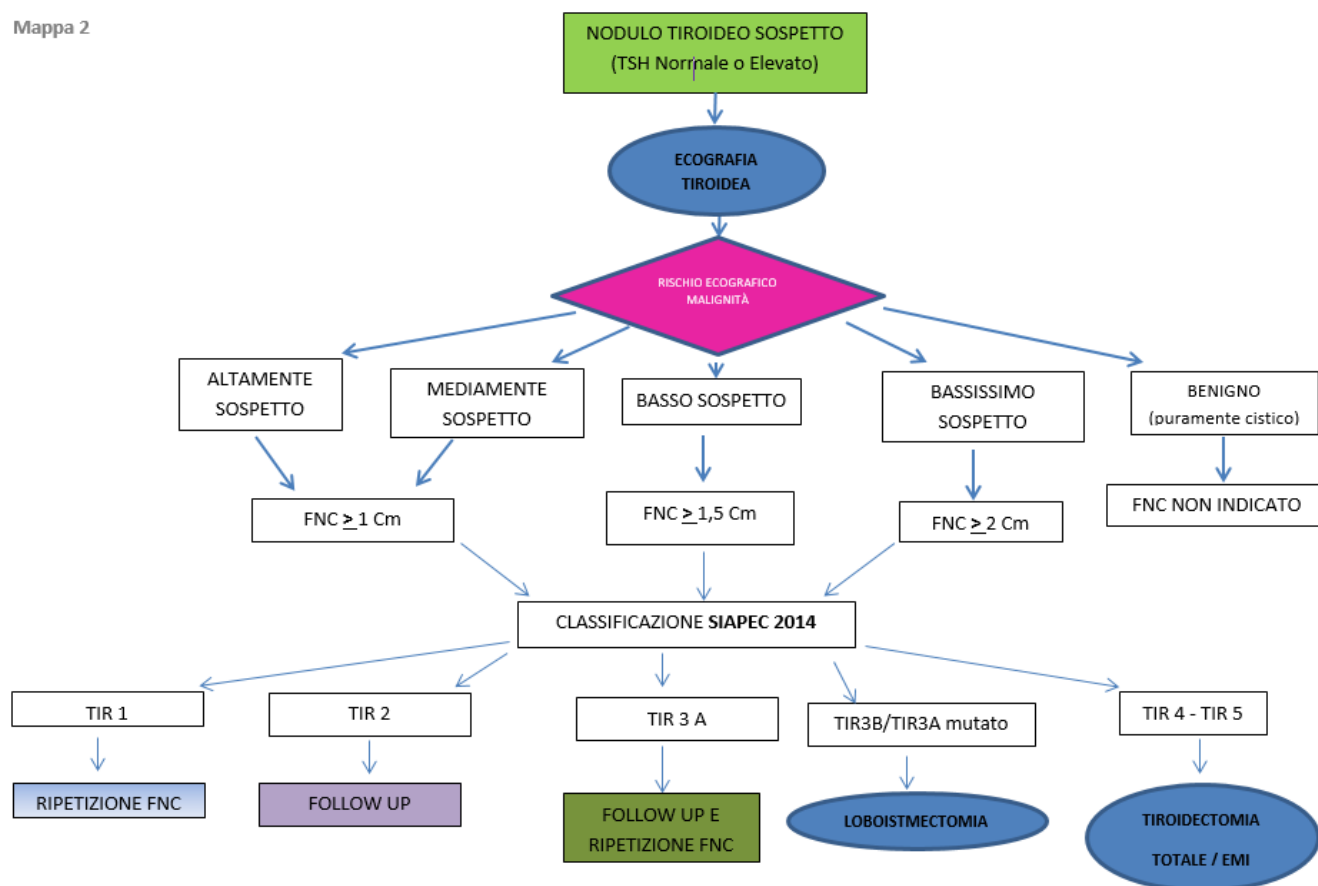
A. TSH. Il dosaggio del TSH è sempre indicato in pazienti portatori di noduli tiroidei. La metodologia praticata è quella cosiddetta TSH "reflex" per la quale, esclusivamente in caso di TSH alterato, il laboratorio di analisi eseguirà dosaggio di FT3 e FT4.

B. Calcitonina. Il dosaggio della calcitonina nei pazienti affetti da noduli tiroidei, praticato di routine in tutte le Strutture afferenti al GOM, ha il vantaggio di favorire la diagnosi precoce del carcinoma midollare della tiroide e, di conseguenza, di migliorare la sopravvivenza a 10 anni. In presenza di alterati valori della calcitonina basale è opportuno eseguire un test di stimolazione della calcitonina con calcio gluconato per la diagnosi differenziale tra iperplasia delle cellule C e carcinoma midollare della tiroide. Livelli di calcitonina stimolata  $\leq 100$  pg/ml non escludono, tuttavia, la diagnosi di carcinoma midollare della tiroide mentre in presenza di una calcitonina stimolata  $>100$  pg/ml la probabilità di un carcinoma midollare della tiroide è elevata. Nel caso di livelli di calcitonina stimolata  $>500$  pg/ml la diagnosi di carcinoma midollare della tiroide è, invece, quasi certa.



Nonostante l'importanza dei dati clinico-anamnestici e biochimici, l'ecografia rappresenta l'esame principe non solo per la diagnosi, ma anche per la caratterizzazione dei noduli tiroidei e, quindi, per la valutazione del rischio di malignità. In particolare, la valutazione ecografica consente di classificare i noduli in alto/medio/basso/bassissimo rischio di cancro in base ai seguenti criteri:

Mapa 2



- Microcalcificazioni
- Ipoeogenicità
- Margini irregolari
- Morfologia del nodulo (*Shape taller than wide*)
- Evidenza di estensione extracapsulare
- Vascolarizzazione intra-nodulare

Questo rappresenta uno snodo cruciale per la definizione dell'iter diagnostico (Mapa 2).

Molto importante è anche la ricerca di linfadenopatie laterocervicali sospette, potenziale sede di metastasi da carcinoma tiroideo.

Nel caso in cui l'ecografia ne certifichi l'indicazione, verrà quindi praticato l'esame citologico mediante agoaspirato (*Fine Needle Aspiration FNA*). La FNA rappresenta la tecnica più accurata ed efficace per la diagnosi di natura (benigna o maligna) dei noduli tiroidei in fase pre-chirurgica.

Il referto citologico deve essere descrittivo, e concludersi con l'attribuzione del citologico a una categoria diagnostica ben definita e identificabile con un codice numerico. La Consensus italiana SIAPEC 2014 ([www.siapec.it](http://www.siapec.it)), ad oggi applicata nelle Strutture afferenti al GOM, presenta una classificazione citologica caratterizzata da 5 categorie, per ciascuna delle quali è indicato un determinato tipo di approccio gestionale (Mappa 2). Lo studio citologico può essere integrato dall'impiego di marcatori immunocitochimici e/o genetico-molecolari. Per quanto riguarda i primi, Calcitonina e CEA sono impiegati nel sospetto di carcinoma midollare, mentre il PTH può identificare una lesione di pertinenza paratiroidea. Inoltre, il dosaggio della tireoglobulina e della calcitonina effettuato sul liquido di lavaggio dell'ago nel corso di agoaspirato su noduli tiroidei e/o su linfonodi del collo rappresenta una valida integrazione alla citologia convenzionale per la diagnosi dei tumori tiroidei primitivi o metastatici, soprattutto nei casi dubbi o non diagnostici. Per quanto riguarda i marcatori genetici, le Strutture afferenti al GOM sono coinvolte nel progetto regionale TIRNET per i test molecolari delle neoplasie della tiroide. Ciò implica che verrà eseguita la ricerca delle mutazioni del cosiddetto pannello a 7 geni su materiale genetico estratto da campione citologico allo scopo di rifinire la gestione dei noduli tiroidei con esame citologico indeterminato, con particolare riferimento alle categorie TIR3 A e B e TIR 4. Nello specifico, in caso di TIR3A, il riscontro di mutazioni associate ad alto rischio di malignità (mutazione BRAF riarrangiamenti RET/PTC1, RET/PTC3) induce un cambio della strategia, da non-chirurgica a chirurgica. In caso di TIR3B, invece, la positività del test permette di ottimizzare la strategia chirurgica (tiroidectomia parziale vs tiroidectomia totale). (mappa 2)

E' ovvio che se il paziente è portatore di una patologia nodulare in cui l'agoaspirato non è indicato e non vi siano fattori clinico strumentali di rischio, esce dal PDTA, e potrà seguito nell'ambito della Medicina Generale ovvero della Specialistica Territoriale.

La tab. 1 riassume gli esami di stadiazione per il carcinoma tiroideo non avanzato.

| TIPOLOGIA DI ESAME  | APPROPRIATEZZA                  |
|---|---------------------------------|
| Ecografia loggia tiroidea delle stazioni linfonodali del collo                    | Appropriata                     |
| Valutazione calcitonina sierica   | Appropriata                     |
| Fibrolaringoscopia  | Appropriata                     |
| Esame spirometrico  | Appropriata                     |
| Agoaspirato ecoguidato linfonodi del collo con dosaggio HTG/calcitonina su eluito | Appropriata in casi selezionati |

La tab. 2 riassume gli esami di stadiazione per il carcinoma tiroideo localmente avanzato e/o metastatico

| TIPOLOGIA DI ESAME                             | APPROPRIATEZZA                  |
|--|---------------------------------|
| Ecografia delle stazioni linfonodali del collo | Appropriata                     |
| TAC Total-body con e senza mdc                 | Appropriata                     |
| Fibrolaringoscopia                             | Appropriata                     |
| Esame spirometrico                             | Appropriata                     |
| Valutazione EGA                                | Appropriata                     |
| Valutazione endoscopica VADS                   | Appropriata                     |
| Ecografia addome                               | Appropriata in casi selezionati |
| PET-TAC total-body con FDG                     | Appropriata in casi selezionati |
| PET-TAC total-body con L-DOPA                  | Appropriata in casi selezionati |
| RM del collo e mediastino con mdc              | Appropriata in casi selezionati |
| Scintigrafia ossea                             | Appropriata in casi selezionati |
| RX scheletro in toto                           | Appropriata in casi selezionati |

## **PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON PATOLOGIA TIROIDEA NODULARE SOSPETTA DI MALIGNITÀ**

Pazienti con patologia tiroidea nodulare sospetta per malignità (categorie citologiche TIR3B, TIR4, TIR5, TIR3A portatori di mutazioni genetiche al pannello a 7 geni) saranno sottoposti a trattamento chirurgico. L'intervento sarà praticato in uno dei Centri di Chirurgia Endocrina delle Strutture afferenti al GOM.

Le modalità ed i tempi di ammissione alla terapia chirurgica sono i seguenti:

- **Classe di priorità A (ricovero entro 30 gg dalla diagnosi/prenotazione)**

Pazienti con carcinoma anaplastico (immediato, entro qualche gg dalla diagnosi);

Pazienti della categoria TIR 5 con citologia coerente con carcinoma Midollare (TIR 5 MID) (qualsiasi T);

Pazienti con carcinoma papillare o follicolare che presentino alla diagnosi metastasi locoregionali o a distanza;

Pazienti con citologia delle categorie TIR 5 - T3-T4

Pazienti con citologia delle categorie TIR 4 - T3-T4

- **Classe di priorità B (ricovero entro 60 gg dalla diagnosi/prenotazione)**

Pazienti con citologia delle categorie TIR 5 - T2

Pazienti con citologia delle categorie TIR 4 - T2

- **Classe di priorità C (ricovero entro 180 gg dalla diagnosi/prenotazione)**

Pazienti con citologia delle categorie TIR 5 T1 microcarcinomi ( $\leq 1$  cm)

Pazienti con citologia delle categorie TIR 4 T1

Pazienti con citologia delle categorie TIR 3 B qualsiasi T

Pazienti con citologia TIR3 A (con mutazione) T2-T3-T4

- **Classe di priorità D (ricovero entro 1 anno dalla diagnosi/prenotazione)**

Pazienti con citologia TIR3 A (senza mutazione) T2-T3-T4

## **CHIRURGIA**

L'estensione dell'atto chirurgico (tiroidectomia totale/lobo-istmectomia; linfectomia dei compartimenti centrali e laterali) sarà modulata in base alle caratteristiche del paziente seguendo le più aggiornate linee guida. La tiroidectomia totale è l'intervento di scelta in caso di noduli di dimensioni maggiori ai 4 cm, riscontro pre o intra operatorio di linofadenopatie laterocervicali sospette o di estensione extra tiroidea, e di malattia metastatica a distanza. In soggetti con patologia confinata alla tiroide, la lobo-istmectomia è indicata in caso di micro-carcinomi localizzati ad un singolo lobo e può essere effettuata per tumori del diametro compreso fra 1 e 4 cm, laddove monolobari. La linfectomia dei linfonodi sede di malattia dimostrata o sospetta è sempre indicata. I benefici della linfectomia profilattica dei linfonodi del compartimento centrale è attualmente ancora oggetto di dibattito ed è effettivamente indicata solo in presenza di metastasi linfonodali laterocervicali.

Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 15/30 giorni dall'intervento. Esso è necessario per la stratificazione prognostica dei pazienti, dalla quale dipende la necessità di praticare o meno la terapia radio-metabolica. Se l'intervento chirurgico è condotto internamente al centro di II livello, sarà cura del *Case Manager* prenotare al momento della disponibilità dell'esame istologico definitivo una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up. In caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico presso strutture esterne al Centro di II livello, la Presa in Carico verrà comunque garantita entro 7 giorni dal primo contatto presso un GOM della Rete.

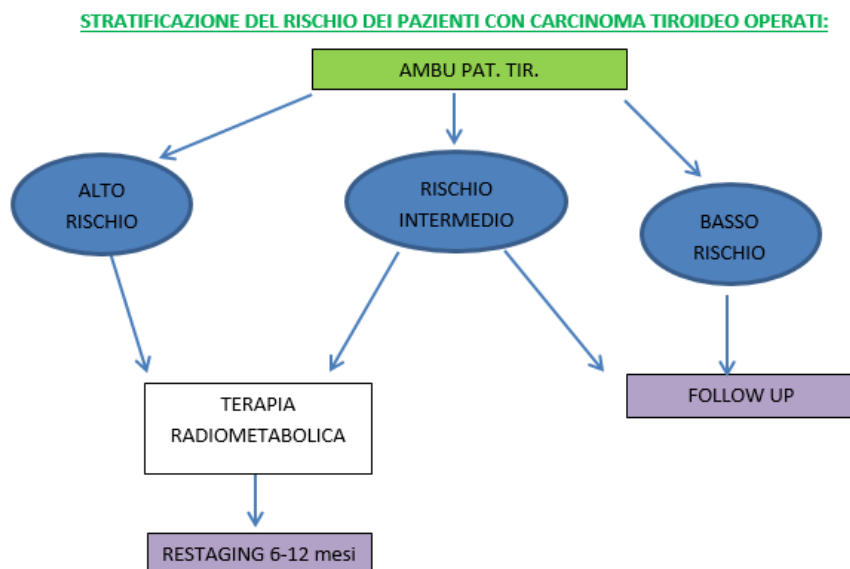
La gestione post-chirurgica (follow-up oncologico ed eventuali ulteriori approcci terapeutici) andrà effettuata nei centri di I, II e III livello, su indicazione del GOM responsabile della Presa in Carico. Il ricorso ad ulteriore terapia (chirurgica, medico-nucleare, farmacologica) dovrà avvenire in tempi e con le modalità previste dalle più aggiornate linee guida del settore.

Nei pazienti sottoposti a lobectomia sarà indicata la totalizzazione del precedente intervento se i carcinomi presentano dimensioni  $>4$  cm o estensione extratiroidea, variante istologica aggressiva e/o evidenza istologica di linfonodi sede di metastasi.

I pazienti a basso rischio includono i casi di tumore primitivo  $\leq 4$  cm (pT1-2) con patologia confinata alla tiroide (assenza di coinvolgimento del tessuto peritiroideo e delle strutture cervicali e di metastasi a distanza), assenza di linfadenopatie laterocervicali metastatiche o quando presenti di numero  $<5$  e micrometastasi ( $<0.2$  cm) ed in assenza di caratteristiche istologiche sfavorevoli (varianti aggressive ed evidenza di invasione vascolare). Per questa tipologia di pazienti la terapia radio-metabolica non è indicata. Per i pazienti a rischio intermedio (istologia aggressiva, coinvolgimento linfonodale per un numero di linfonodi  $>5$  con dimensioni comprese tra 0.2 e 3 cm, invasione microscopica dei tessuti peritiroidei, presenza di mutazione BRAF v600E) e ed alto rischio (tumore primitivo  $>4$  cm, invasione macroscopica dei tessuti peritiroidei, presenza di metastasi linfonodali  $>3$  cm e/o di metastasi a distanza) sussiste invece indicazione a praticare terapia radio-metabolica (Mappa 3).

La terapia radio-metabolica, laddove indicata, sarà praticata in centri di II-III livello afferenti al GOM secondo le modalità e le tempistiche approvate dalle più recenti linee guida.

Mappa 3



AMBULATORIO PLURIDISCIPLINARE PER CASI COMPLESSI (TMD)

(Chirurghi Tir., ORL, Endocrinologo, Oncologo Medico, Medico Nucleare, Anatomo Patologo, Radiologo; Radioterapista, Ortopedico, Case Manager)

## **PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON CANCRO TIROIDEO AVANZATO**

Nel 10-15% dei pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato (papillifero e follicolare), la forma di gran lunga più frequente di cancro tiroideo, si sviluppa una malattia avanzata, loco-regionale e/o metastatica a distanza. In circa la metà di questi pazienti la neoplasia perde la sensibilità al radio-iodio, rendendo inefficace la terapia radio-metabolica. Il carcinoma differenziato tiroideo iodo-refrattario rappresenta un'entità clinica indipendente con una prognosi sfavorevole, infatti, i tassi di sopravvivenza a 10 anni sono del 10% ed il tempo di sopravvivenza mediano è di 2.5-3.5 anni. Fino a pochi anni fa il carcinoma differenziato iodo-refrattario veniva trattato unicamente con polichemioterapia o monochemioterapia, impiegando regimi contenenti antracicline (cisplatino-doxorubicina) o taxani (carboplatino-paclitaxel), ottenendo una percentuale di risposte obiettive variabile dal 5 al 15%. Data la sostanziale chemioresistenza di tale patologia, negli ultimi 5-10 anni sono stati disegnati ed espletati diversi studi clinici con terapie a bersaglio molecolare specifico, allo scopo di migliorare l'efficacia della terapia sistemica e di ottenere un miglior tasso di risposte obiettive. Ad oggi, 2 farmaci, gli inibitori tirosino-chinasici sorafenib e lenvatinib, sono stati approvati per il trattamento dei carcinomi tiroidei differenziati (papillifero e follicolare) iodo-refrattari in fase avanzata. Tali farmaci sono inibitori, non selettivi, di diversi enzimi esercitanti attività tirosin-kinasica, fortemente coinvolti nell'incremento dell'attività proliferativa delle cellule tumorali. Pertanto, tali farmaci esercitano, in ultima analisi, un'attività antiproliferativa. Essi, in particolare, inibiscono l'azione di tirosin kinasi quali *B-RAF*, *Raf-1*, *RET*, *c-kit*, *Flt-3*. Il più recente dei suddetti farmaci (il lenvatinib) ha uno spettro d'azione più ampio, essendo capace di inibire anche *RET* e *c-Kit*. Sia il sorafenib che il lenvatinib esercitano inoltre attività anti angiogenica, inibendo la neoformazione di capillari e vasi intratumorali (che "nutrono" il tumore) attraverso il blocco dei recettori del *VEGF* e del recettore beta del *PDGF*. Suddetti farmaci vanno impiegati in caso di comprovata iodo-refrattarietà (somministrazione pregressa di 600 mCi di Iodio-131, assenza di fissazione del radio-iodio da parte di una o più metastasi radiologicamente evidenti, progressione di malattia nei 6-12 mesi dopo la somministrazione del radio-iodio) ed in presenza di documentata progressione radiologica o clinica di malattia.

Il 4-17% dei pazienti con carcinoma midollare tiroideo presenta metastasi a distanza già al momento della diagnosi, il 18-38% sviluppa patologia metastatica dopo avere ottenuto remissione chirurgica. I pazienti aventi diagnosi di malattia metastatica presentano una prognosi sfavorevole, con una percentuale di sopravvissuti a 10 anni del 10%. Negli ultimi anni, due farmaci inibitori tirosino-chinasasi con attività non selettiva sono stati approvati anche per il trattamento delle forme metastatiche di carcinoma midollare, il vandetanib ed il cabozantinib. Entrambi agiscono inibendo la chinasi *RET* ed i recettori del *VEGF*; il cabozantinib ha come ulteriore bersaglio la chinasi *c-MET*.

Tali farmaci andrebbero utilizzati solamente in presenza di patologia in evidente progressione radiologica e/o clinica, in presenza di grosso volume tumorale (tumor burden) e soprattutto, in pazienti con progressione di malattia sintomatica.

La gestione di questi sottogruppi di pazienti sarà effettuata all'interno di Centri selezionati del GOM, con comprovata esperienza nella gestione di questo tipo di terapie e nella valutazione con Team multidisciplinare (TMD).

Un cenno a parte merita il carcinoma anaplastico della tiroide, il quale sebbene molto raro (1 caso su milione di abitanti) rappresenta anche la forma più grave. Il carcinoma anaplastico della tiroide insorge generalmente nell'anziano, con storia di Gozzo Multinodulare di lunga data, e si manifesta con sintomi acuti e rapidamente evolutivi dovuti all'infiltrazione/pressione della massa tumorale sulle strutture vascolari e/o anatomiche del collo. Sintomi d'esordio più frequenti sono la compressione tracheale con dispnea rapidamente ingravescente, sanguinamento e massa palpabile rapidamente evolutiva. Non di rado, alla diagnosi, il carcinoma anaplastico si presenta metastatico. Il trattamento di tali forme di tumore tiroideo è multidisciplinare, dal momento che dati estrapolati da letteratura scientifica hanno evidenziato un incremento della sopravvivenza in pazienti trattati con tutte e tre le metodiche terapeutiche disponibili, ossia la chirurgia seguita da radioterapia a fasci esterni a scopo adiuvante associata indi a chemioterapia. Attualmente non esistono farmaci a bersaglio molecolare specifico attivi nei confronti del carcinoma anaplastico e gli unici regimi in grado di ottenere una seppur minima citoriduzione sono quelli contenenti antracicline (cisplatino-doxorubicina) e taxani (carboplatino- taxolo). In caso di malattia localmente avanzata o metastatica l'esecuzione di un test genetico somatico esteso, soprattutto in relazione a mutazioni di BRAF e riarrangiamenti di ALK, è fortemente consigliata. Mutazioni di BRAF (V600E principalmente) sono riportate in circa il 28% dei pazienti, con tassi di riduzione tumorale del 69% nei pazienti trattati con la combinazione target Dabrafenib più Trametinib. Per questi pazienti è sempre indicato, per quanto attiene alla terapia medica-oncologica, l'inserimento in trials clinici sperimentali.

### **Valutazione multidisciplinare (VM)**

Il GOM deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: chirurgo (con esperienza nel trattamento chirurgico del carcinoma tiroideo), endocrinologo, medico nucleare, radiologo, patologo, oncologo medico, radioterapista e case manager. La VM è indicata nel caso di CDT nei casi avanzati, complessi e/o recidivi e/o metastatici.

Il case manager garantisce il rispetto delle tempistiche pianificate/previste nel PDTA in tutte le varie fasi della malattia, ed è punto di riferimento per il paziente. Il meeting è il momento in cui

avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici riferiti dai diversi centri della ROC, con l'intento di definire la diagnosi e lo stadio della malattia, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche con valutazione della relativa risposta, sugli eventuali approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise. Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta dei medici curanti.

Gli incontri multidisciplinari, la cui frequenza deve essere almeno mensile, prevedono l'utilizzo di un formato attraverso il quale condividere per via telematica le informazioni essenziali sul paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il data base di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via discussi in riunione multidisciplinare. Lo stesso database potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, delle unità operative di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, delle decisioni prese e dell'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente. Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente o del case manager, e comunicate al paziente e al medico curante.

## **RUOLO DELLA RADIOTERAPIA**

Il ruolo della Radioterapia è limitato ai pazienti ad alto rischio, e dipende dallo stadio clinico di malattia e dal tipo istologico, anche se il suo reale utilizzo rappresenta una problematica tutta da discutere.

Le principali linee Guida Internazionali concordano sul fatto che la Radioterapia adiuvante dovrebbe essere considerata nei seguenti casi:

- 1) Malattia localmente avanzata o con estensione extra tiroidea non sensibile alla terapia Radio metabolica
- 2) Malattia residua
- 3) Tumori recidivi non sensibili alla terapia Radio metabolica e dove un ulteriore intervento chirurgico sarebbe inefficace o troppo demolitivo.
- 4) Ruolo palliativo (sanguinamenti locoregionali, metastasi a distanza).

L'uso della radioterapia adiuvante nei Tumori differenziati e midollari della Tiroide ha mostrato, in differenti studi clinici, un vantaggio nella PFS (Sopravvivenza Libera da progressione) a 4 anni in pazienti sottoposti a chirurgia non radicale o in stadio clinico avanzato rispetto ai pazienti non trattati con RT adiuvante.



Nei pazienti affetti da Ca anaplastico della tiroide inoltre vi è un notevole incremento della PFS con una tendenza alla sopravvivenza mediana superiore in pazienti sottoposti a EBRT a dosi superiori ai 30Gy.

Il trattamento radioterapico dovrebbe essere avviato nel più breve tempo possibile, rispettando almeno le due tre settimane successive all'intervento chirurgico.

I volumi da irradiare sono i seguenti:

CTV 1 aree ad alto rischio quindi letto operatorio, compartimento linfonodale coinvolto con coinvolgimento extracapsulare.

CTV 2 aree a rischio intermedio: letto chirurgico e aree linfonodali senza extracapsularità.

CTV 3 aree a basso rischio: livelli linfonodali II-VI omolaterali alla lesione o bilaterali se estensione della malattia a tutta la ghiandola.

I seguenti volumi vengono espansi di 3-5 mm in modo da ricavare i relativi PTV.

I piani di cura della moderna RT prevedono utilizzo di Tecniche IMRT/VMAT in modo da conformare al meglio i fasci di trattamento sulle aree bersaglio, riducendo al massimo la dose agli organi a rischio.

In pazienti con buon P.S. si possono effettuare trattamenti con frazionamento convenzionale che prevedono dosi di 2 Gy pro die per 5 frazioni settimanali, o metodiche di iperfrazionamento accelerato con dosi di 1.5-1.6 Gy 2 volte al die 5 volte alla settimana sino al raggiungimento di 50-60 Gy totali.

Nei pazienti che presentano una istologia aggressiva come le forme Anaplastiche, le dosi giornaliere possono essere più elevate a seconda della finalità con la quale si è data indicazione alla Radioterapia, e se non è stato effettuato l'intervento chirurgico.

In questo caso le dosi possono variare dai 2 sino ai 4 Gy giornalieri, con dosi totali che possono variare dai 60 Gy con frazionamento convenzionale ai 30 Gy sino ai 40 Gy per trattamenti ipofrazionati.

## **PERCORSO DI FOLLOW-UP POST-CHIRURGICO STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA INIZIALE**

Dopo l'intervento chirurgico, è necessario effettuare una stratificazione prognostica sulla base dei dati clinico-patologici disponibili in questa fase. Tale valutazione prognostica è essenziale soprattutto per valutare l'indicazione alla terapia radio-metabolica. La stadiazione AJCC/TNM (AJCC VIII edizione) è stata costruita per predire la sopravvivenza. La classificazione ATA è invece stata costruita per valutare il rischio di recidiva/persistenza di malattia. Data la bassa mortalità correlata a questo tipo di tumore, la classificazione ATA è universalmente considerata il

gold-standard per la classificazione prognostica iniziale. Tale sistema, come riportato nella tabella successiva, individua pazienti a rischio basso/intermedio/alto di ricorrenza/persistenza di malattia. Le variabili prese in considerazione sono l'estensione di patologia (confinata alla tiroide, estensione loco-regionale o metastasi a distanza), le caratteristiche istologiche (istotipo tumorale e grado di invasione vascolare), la presenza di malattia morfologica residua.

TABLE 11. ATA 2009 RISK STRATIFICATION SYSTEM WITH PROPOSED MODIFICATIONS

|                       |   |
|-----------------------|---|
| ATA low risk          | <p>Papillary thyroid cancer (with all of the following):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No local or distant metastases;</li> <li>• All macroscopic tumor has been resected</li> <li>• No tumor invasion of loco-regional tissues or structures</li> <li>• The tumor does not have aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)</li> <li>• If <sup>131</sup>I is given, there are no RAI-avid metastatic foci outside the thyroid bed on the first posttreatment whole-body RAI scan</li> <li>• No vascular invasion</li> <li>• Clinical N0 or ≤5 pathologic N1 micrometastases (&lt;0.2 cm in largest dimension)<sup>a</sup></li> </ul> <p>Intrathyroidal, encapsulated follicular variant of papillary thyroid cancer<sup>a</sup><br/>           Intrathyroidal, well differentiated follicular thyroid cancer with capsular invasion and no or minimal (&lt;4 foci) vascular invasion<sup>a</sup><br/>           Intrathyroidal, papillary microcarcinoma, unifocal or multifocal, including <i>BRAF</i><sup>V600E</sup> mutated (if known)<sup>a</sup></p> |
| ATA intermediate risk | <p>Microscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues<br/>           RAI-avid metastatic foci in the neck on the first posttreatment whole-body RAI scan<br/>           Aggressive histology (e.g., tall cell, hobnail variant, columnar cell carcinoma)<br/>           Papillary thyroid cancer with vascular invasion<br/>           Clinical N1 or &gt;5 pathologic N1 with all involved lymph nodes &lt;3 cm in largest dimension<sup>a</sup><br/>           Multifocal papillary microcarcinoma with ETE and <i>BRAF</i><sup>V600E</sup> mutated (if known)<sup>a</sup></p>   |
| ATA high risk         | <p>Macroscopic invasion of tumor into the perithyroidal soft tissues (gross ETE)<br/>           Incomplete tumor resection<br/>           Distant metastases<br/>           Postoperative serum thyroglobulin suggestive of distant metastases<br/>           Pathologic N1 with any metastatic lymph node ≥3 cm in largest dimension<sup>a</sup><br/>           Follicular thyroid cancer with extensive vascular invasion (&gt; 4 foci of vascular invasion)<sup>a</sup></p>  |

<sup>a</sup>Proposed modifications, not present in the original 2009 initial risk stratification system. See sections [B19]–[B23] and Recommendation 48B.

## ABLAZIONE TIROIDEA POST-CHIRURGICA CON RADIOIODIO: INDICAZIONI COMUNI E SELETTIVE

• L'indicazione all'ablazione post-chirurgica del residuo tiroideo con radioiodio va posta sia sulla base della stadiazione AJCC/UICC (VIII edizione), sia del Sistema di stratificazione iniziale del rischio proposto dall'ATA (utili rispettivamente per la previsione della mortalità per malattia e del rischio di recidiva e/o persistenza di malattia).

L'indicazione potrebbe anche basarsi sullo stato di malattia post-operatorio valutato attraverso il dosaggio della tireoglobulina (in corso di terapia con ormoni tiroidei) e della ecografia del collo.

In casi selezionati, possono trovare indicazione altre procedure di imaging.

- Nei pazienti a basso rischio ATA (T1a-b N0-X/M0-X), l'ablazione RAI del residuo non è generalmente raccomandata dopo la tiroidectomia. Tuttavia, in singoli casi, particolari aspetti clinici ed organizzativi potrebbero portare a considerare la possibilità di ablazione RAI del residuo tiroideo. In particolare, la RAI può essere raccomandata sulla base di fattori “locali” quali la qualità delle valutazioni ecografiche preoperatorie e postoperatorie, la disponibilità e la qualità delle misurazioni della hTg, l'esperienza del chirurgo e le preoccupazioni cliniche del team locale nella gestione del followup della patologia neoplastica tiroidea.
- Nei pazienti con rischio ATA intermedio o basso-intermedio (T1-2, N1a-N1b, M0-X) l'ablazione RAI del residuo dovrebbe essere generalmente considerata, in particolare in pazienti con caratteristiche sfavorevoli quali l'età avanzata, i tumori di grandi dimensioni, la presenza di linfonodi macroscopicamente o clinicamente evidenti, di estensione extralinfonodale, di istologia aggressiva o invasione vascolare.
- Nei pazienti ad alto rischio o rischio intermedio-alto (T3-4, qualsiasi N, qualsiasi M) la ablazione RAI è di regola raccomandata dopo la tiroidectomia totale.

Preparazione per l'ablazione con radioiodio

- Nei pazienti con DTC a rischio ATA basso e intermedio senza coinvolgimento estensivo dei linfonodi, la preparazione con stimolazione TSH umano ricombinante (rhTSH) è una valida alternativa alla sospensione del trattamento con ormone tiroideo (THW).
- Nei pazienti con DTC ad alto rischio ATA e ad alto rischio di mortalità e morbidità correlati alla malattia, sono necessari dati più controllati provenienti da studi a lungo termine per raccomandare l'uso routinario di rhTSH.
- Nei pazienti con DTC di qualsiasi livello di rischio che presentino una significativa comorbidità medica o psichiatrica che non possono tollerare l'ipotiroidismo o non sono in grado di ottenere un'elevazione di TSH in sospensione di terapia con L-tiroxina, la preparazione con rhTSH dovrebbe essere presa in considerazione.

## **SELEZIONE DELL'ATTIVITÀ PIÙ APPROPRIATA DI RADIOIO PER L'ABLAZIONE DEL RESIDUO**

Nei pazienti con carcinoma della tiroide a basso rischio, è generalmente utilizzata la ablazione del residuo con una bassa attività di radioiodio (30-50 mCi) essendo le basse attività efficaci quanto quelle più elevate nell'ottenere un'ablazione completa. La somministrazione di attività più elevate (100 mCi o più) dovrebbero essere considerate per i pazienti ad alto rischio di malattie persistente/ricorrente, quando la somministrazione è intesa in termini di terapia adiuvante o per pazienti non sottoposti a tiroidectomia totale.

Entro 7-8 giorni dopo la somministrazione di radioiodio a scopo ablativo/terapeutico i pazienti saranno inviati a praticare una scintigrafia total-body post terapia integrata, se disponibile, con acquisizione SPECT/TC nelle regioni di eventuali aree di accumulo dello Iodio radioattivo, a scopo stadiativo.

### **RI-STRATIFICAZIONE IN BASE ALLA RISPOSTA ALLA TERAPIA**

A distanza di 6-12 mesi dalla terapia iniziale (chirurgia con o senza terapia radio-metabolica) è necessario effettuare un re-staging prognostico basato sulla risposta al trattamento, come riportato nelle tabelle successive. Tale rivalutazione prognostica riconosce come indagini cardine: la valutazione (basale o eventualmente dinamica) dei marcatori tumorali Tg ed AbTg; la presenza di malattia morfologicamente evidente valutata, nella maggior parte dei casi, mediante ecografia collo ma anche attraverso scintigrafia diagnostica con I-131 e (nei pazienti classificati ad alto rischio di recidiva/persistenza secondo classificazione ATA) attraverso le varie metodiche di radiologia tradizionale (TAC, RMN) e medico-nucleare (Scintigrafia diagnostica con I-131, PET-18FDG).

**Response To Therapy Definitions Based On Initial Therapy**

|  | <b>Total Thyroidectomy and RAI Ablation</b>  | <b>Total Thyroidectomy Without RAI Ablation</b>  | <b>Lobectomy</b>   |
|--|--|--|--|
| <b>Excellent response</b>              | Nonstimulated Tg level <0.2 ng/mL <sup>a</sup><br>or<br>Stimulated Tg level <1 ng/mL <sup>a</sup><br>and<br>Undetectable TgAb<br>and<br>Negative imaging   | Nonstimulated Tg level <0.2 ng/mL <sup>a</sup><br>or<br>Stimulated Tg level <2 ng/mL <sup>a</sup><br>and<br>Undetectable TgAb<br>and<br>Negative imaging   | Stable, nonstimulated Tg level <30 ng/mL <sup>a</sup><br>and<br>Undetectable TgAb<br>and<br>Negative imaging   |
| <b>Biochemical incomplete response</b> | Nonstimulated Tg level >1 ng/mL <sup>a</sup><br>or<br>Stimulated Tg level >10 ng/mL <sup>a</sup><br>or<br>Increasing TgAb levels<br>and<br>Negative imaging  | Nonstimulated Tg level >5 ng/mL <sup>a</sup><br>or<br>Stimulated Tg level >10 ng/mL <sup>a</sup><br>or<br>Increasing Tg values over time with similar TSH levels<br>or<br>Increasing TgAb levels<br>and<br>Negative imaging  | Nonstimulated Tg level >30 ng/mL <sup>a</sup><br>or<br>Increasing Tg level values over time with similar TSH levels<br>or<br>Increasing TgAb levels<br>and<br>Negative imaging |
| <b>Structural incomplete response</b>  | Structural or functional evidence of disease regardless of Tg or TgAb  | Structural or functional evidence of disease regardless of Tg or TgAb  | Structural or functional evidence of disease regardless of Tg or TgAb  |
| <b>Indeterminate response</b>          | Nonspecific findings on imaging studies<br>or<br>Faint uptake in thyroid bed on RAI scanning<br>or<br>Nonstimulated Tg level 0.2–1 ng/mL <sup>a</sup><br>or<br>Stimulated Tg level 1–10 ng/mL <sup>a</sup><br>or<br>TgAb levels stable or declining in the absence of structural or functional disease | Nonspecific findings on imaging studies<br>or<br>Faint uptake in thyroid bed on RAI scanning<br>or<br>Nonstimulated Tg level 0.2–5 ng/mL <sup>a</sup><br>or<br>Stimulated Tg level 2–10 ng/mL <sup>a</sup><br>or<br>TgAb levels stable or declining in the absence of structural or functional disease | Nonspecific findings on imaging studies<br>or<br>TgAb levels stable or declining in the absence of structural or functional disease  |

Dalla combinazione fra valutazione prognostica iniziale e risposta alla terapia iniziale deriverà la modalità di follow-up (tempi ed esami diagnostici) ed anche il livello consigliato di soppressione del TSH, secondo gli schemi seguenti

Figure 5

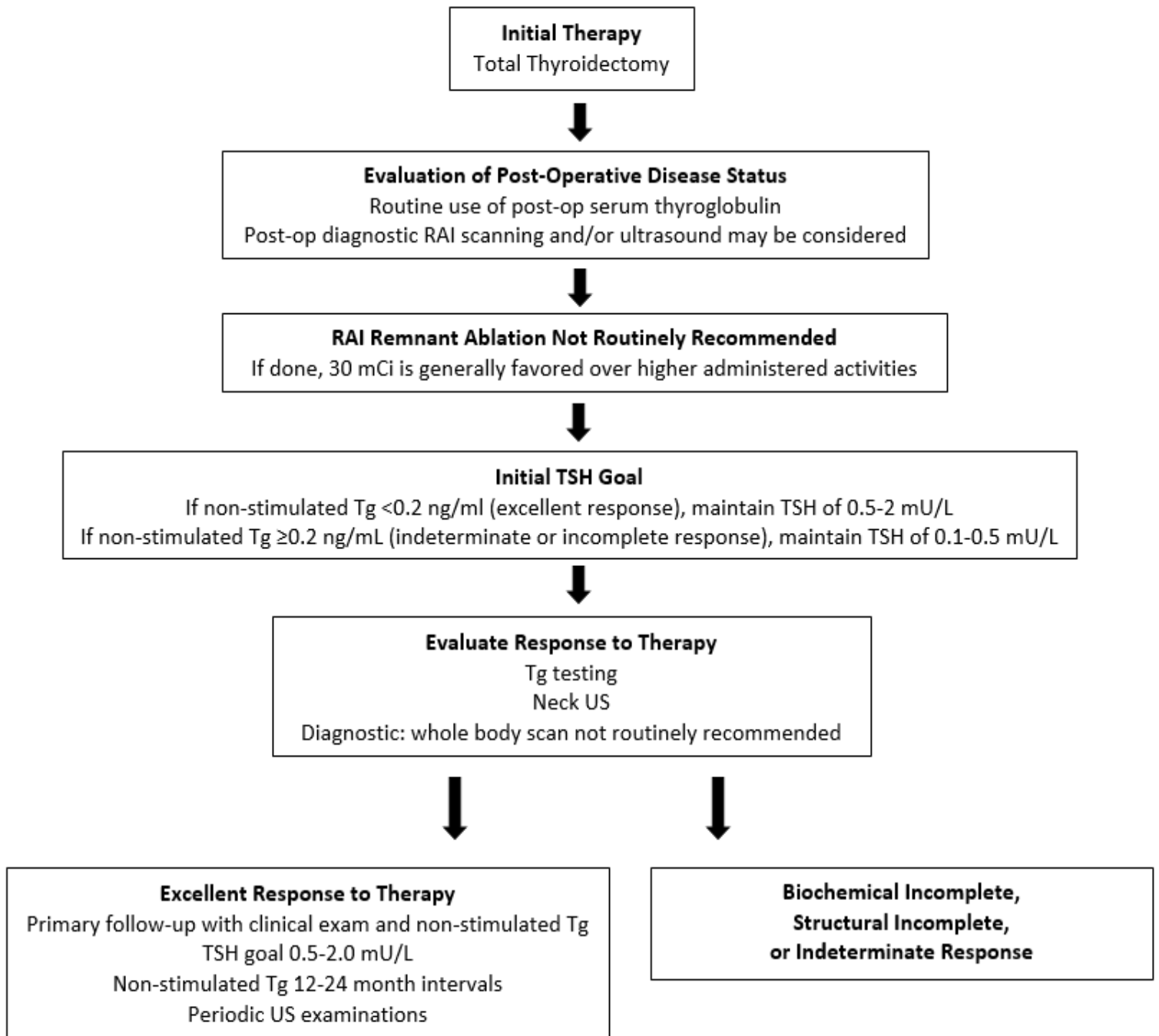


Figure 5. Clinical decision-making and management recommendations in ATA low risk differentiated thyroid cancer patients that have undergone total thyroidectomy. ATA guidelines, 2015.

Figure 6

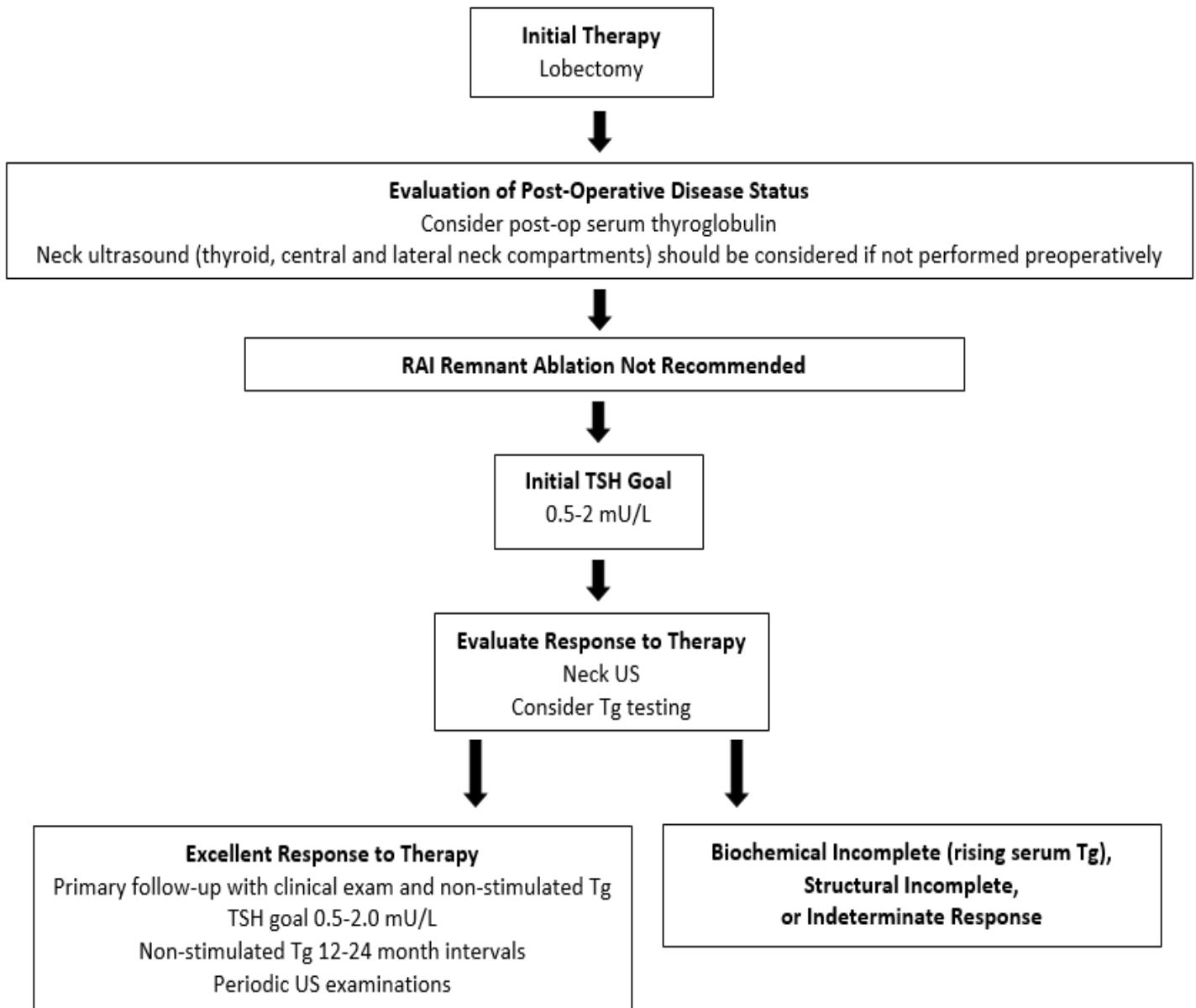


Figure 6. Clinical decision-making and management recommendations in ATA low risk differentiated thyroid cancer patients that have undergone less than total thyroidectomy (lobectomy or lobectomy with isthmusectomy). ATA guidelines, 2015

Figure 7

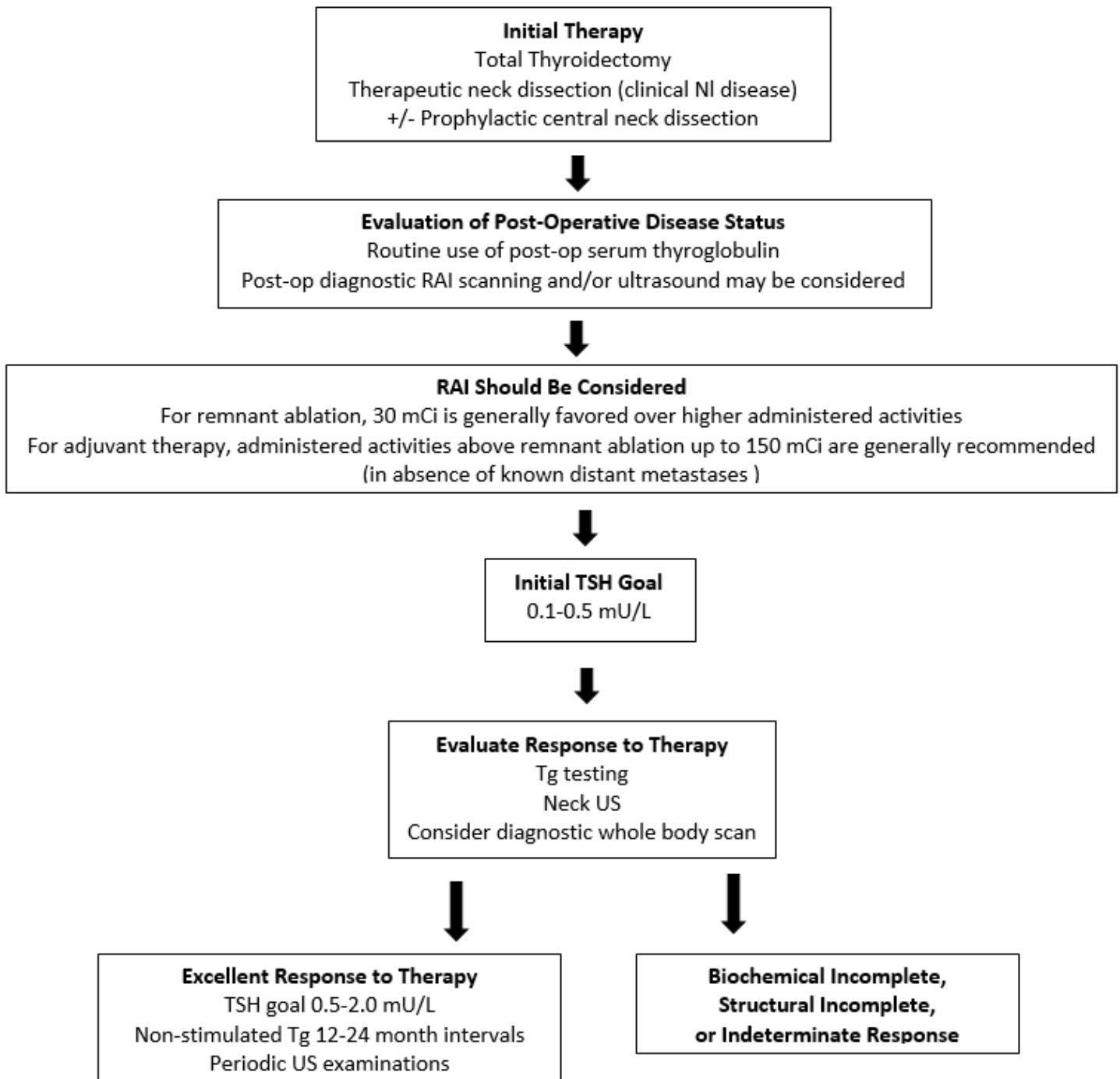
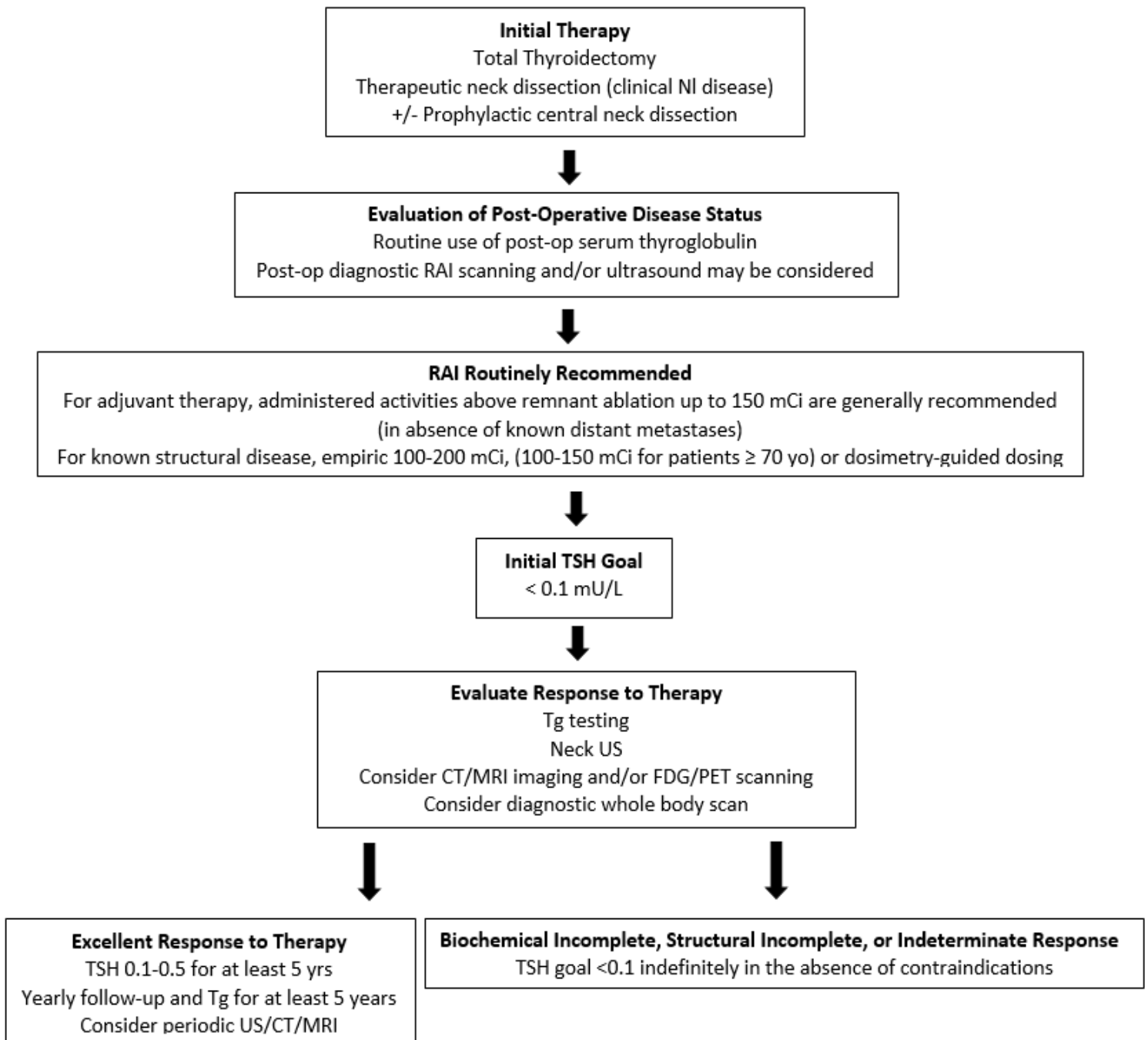


Figure 7. Clinical decision-making and management recommendations in ATA low risk differentiated thyroid cancer patients that have undergone total thyroidectomy. ATA guidelines, 2015



Figure 8



**Figure 8. Clinical decision-making and management recommendations in ATA low risk differentiated thyroid cancer patients that have undergone total thyroidectomy and have no gross residual disease remaining in the neck. ATA guidelines, 2015**

## **CURE PALLIATIVE**

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale palliativo entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente

È opportuno costituire un team cross-funzionale, costituito da oncologo medico, terapeuta del dolore ed attivare i servizi Cure Palliative, competenti territorialmente in base alla residenza del paziente e della famiglia attraverso la piattaforma ROC, per istruire l'iter di cure versus dolore e palliazione da terminalità.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale sono:

- **Terapeutico:** esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- **Clinico:** presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- **Prognostico:** previsione di sopravvivenza < 6 mesi

Quando la malattia è in fase terminale il Responsabile del Team Multidisciplinare Ospedaliero che comprende, tra gli altri, l'oncologo ed il palliativista detterà precise indicazioni affidando attraverso la piattaforma ROC il paziente ed il nucleo familiare all'U.O. Cure Palliative Domiciliari, competenti per territorio, per la presa in carico con programmi di assistenza domiciliare: disponendo il ricovero presso un Hospice per un programma di assistenza palliativa residenziale.

### **Procedura generale di funzionamento dei GOM**

#### **Le attività del GOM**

Le attività del GOM si basano sul principio della multidisciplinarietà ovvero quella di prevedere fin dall'inizio del percorso assistenziale il coinvolgimento di tutte le figure professionali competenti per quella patologia. In tal modo è possibile attuare una piena sinergia tra gli operatori, volta a definire in modo coordinato ed in un tempo unico il percorso ottimale per ogni singolo paziente.

I casi vengono discussi dai gruppi multidisciplinari in maniera sistematica e calendarizzata, al fine di delineare la miglior strategia terapeutica e le fasi della sua attuazione, alla luce dei Percorsi Diagnostico Terapeutici e Assistenziali (PDTA) più aggiornati (Delibera 50 e 51 del marzo 2020 della Regione Campania).

I pazienti che vengono discussi sono coloro che hanno una neoplasia con prima diagnosi o con sospetto diagnostico o che necessitano di ulteriori valutazioni nel corso dell'iter terapeutico.

I GOM creano percorsi dedicati per i pazienti GOM che necessitano di valutazione diagnostica al

fine di scegliere in breve tempo la miglior indicazione diagnostica-terapeutica.

Tra le varie attività del case manager su indicazione medica è possibile attivare l'Assistenza Domiciliare Integrata nelle fasi successive.

### **Diagnostica percorso GOM**

Il GOM ha organizzato degli slot per prestazioni diagnostiche ambulatoriali (con impegnativa) per i pazienti in valutazione GOM.

Le richieste vanno fatte solo dai case manager. Il case manager riceve la data e avverte il paziente.

La responsabilità delle richieste è del responsabile del GOM.

### **Prenotazione diagnostica GOM sulla piattaforma**

Il case manager su indicazione medica, con le proprie credenziali, prenota esami diagnostici necessari per la valutazione del paziente GOM utilizzando il percorso dedicato. Il case manager contatta il paziente per informarlo sulla data e sulle modalità che necessita l'esame richiesto (quale impegnativa, eventuale premedicazione ecc.).

### **Primo contatto con il paziente**

Come definito per tutta la Rete Oncologica regionale, nel sospetto clinico di patologia oncologica, i pazienti afferriranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG), da un medico di I livello di un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS) o medico dell'ASL.

L'invio del paziente ai GOM può avvenire a seguito di visita da parte di un medico del centro oncologico o direttamente da altri centri o dai medici del territorio. La visita sarà svolta entro sette giorni, Il case manager prenota la visita e avvisa il paziente. Sarà cura del GOM indirizzare il paziente alla fase di percorso diagnostico-terapeutico appropriata, in base alla tipologia di neoplasia ed alla stadiazione.

### **Presa in carico del paziente**

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti

Il case manager prenota la visita ed avvisa il paziente. La richiesta di visita al GOM per pazienti non afferenti al CORP/CORPUS di riferimento avviene attraverso la piattaforma della Rete Oncologica Campana. Il case manager del GOM prende in carico il paziente, verifica che i dati inseriti nella scheda paziente siano completi, lo conduce alla visita multidisciplinare e segue il

percorso diagnostico terapeutico come previsto dal PDTA regionale.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla segnalazione.

### **La riunione multidisciplinare**

La riunione multidisciplinare del GOM avviene in maniera sistematica (una volta a settimana o ogni quindici giorni) e calendarizzata (sempre la stessa ora e giorno della settimana). Il GOM prima della pandemia avveniva raggruppando i membri del Core Team ed il case manager in una stanza adibita per il GOM, ora la discussione avviene in molti casi in maniera telematica

### **Comunicazione al paziente**

La comunicazione al paziente ha un ruolo fondamentale. Il case manager avvisa e spiega le modalità per le visite e gli eventuali esami diagnostici richiesti dal GOM, informa il paziente della data visita post-GOM e comunica con il medico l'indicazione diagnostica-terapeutica data dal GOM.

### **Verbali**

Il referto del GOM è un documento che attesta dopo la valutazione del gruppo multidisciplinare la miglior indicazione diagnostico-terapeutica. Il verbale è composto dall'anagrafica, patologie concomitanti, terapie in corso ed anamnesi oncologica del paziente compilati dal case-manager o dal medico proponente. Durante il GOM vengono segnalati nel referto le valutazioni, l'indicazione e il programma. Una volta completato il referto con l'effettiva indicazione terapeutica, viene stampato e firmato dai membri che hanno discusso il caso (o per centri che effettuano riunioni telematiche per problematiche COVID viene stampato e firmato dal coordinatore del GOM e dal case-manager). Il case manager dopo la conclusione carica il referto sulla piattaforma della Rete Oncologica Campana per renderli disponibili per i MMG e medici invianti

### **Chiusura scheda - piattaforma ROC**

La scheda della Rete Oncologica Campana di ogni paziente deve essere chiusa con l'indicazione finale del GOM che è possibile scegliere tra i diversi tipi di completamento presenti in piattaforma ROC. Il case manager ha il ruolo di chiuderla e di compilare gli indicatori richiesti.

Aperta la schermata e selezionata la voce "chiusura" il case manager procede alla compilazione degli indicatori richiesti.

**Visita GOM:** si intende la prima discussione multidisciplinare del paziente

**Fine stadiazione:** si inserisce la data di esami diagnostici richiesti dal GOM, se non sono stati richiesti esami la data della fine stadiazione corrisponde alla data della visita GOM.

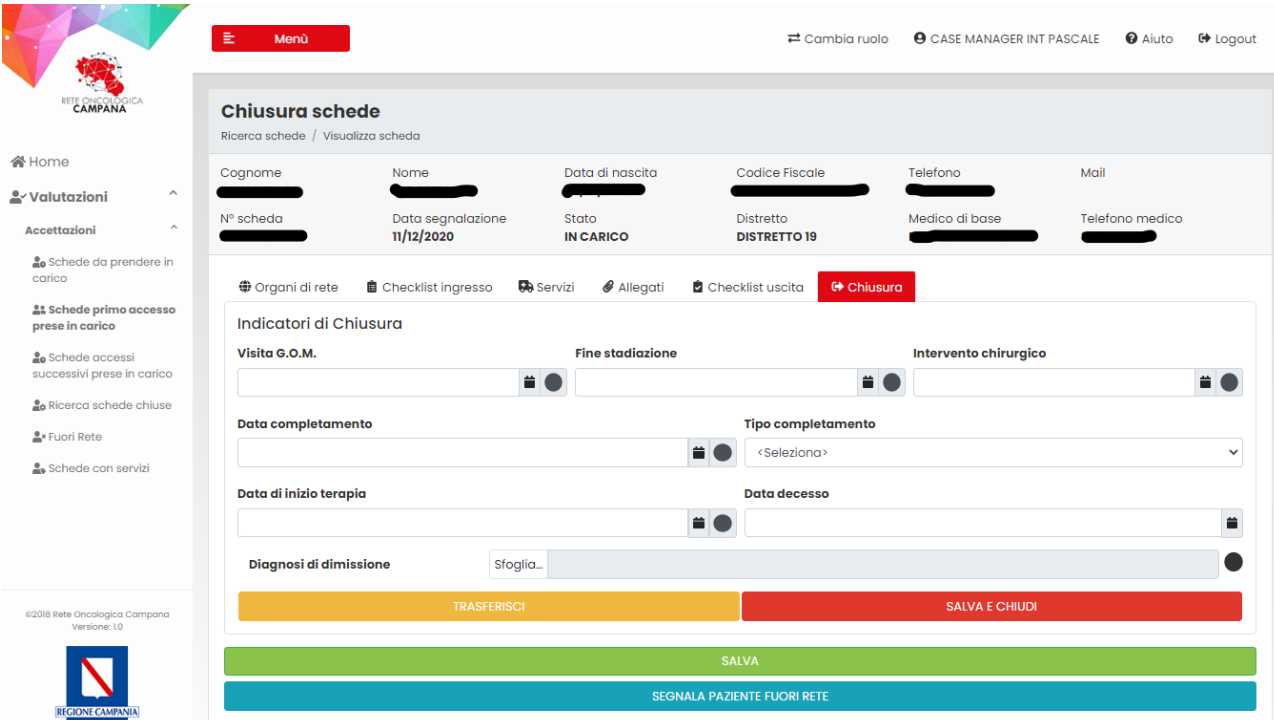
**Intervento chirurgico:** è necessario compilarla solo con i pazienti con indicazione a chirurgia con la data dell'intervento.

**Data completamento:** è la data dell'ultima visita GOM dove è stata decisa l'indicazione terapeutica.

**Tipi di completamento:** bisogna selezionare l'indicazione data tra i campi della piattaforma.

**Data di inizio terapia:** la data in cui i pazienti inizia il trattamento

**Data decesso:** la data del decesso del paziente avvenuta prima dell'indicazione del GOM.



The screenshot displays the 'Chiusura schede' (Closing forms) page. At the top, there's a navigation bar with 'Menù', 'Cambia ruolo', 'CASE MANAGER INT PASCALE', 'Aiuto', and 'Logout'. The main content area is titled 'Chiusura schede' and includes a search bar. Below this, there's a table with patient information: Cognome, Nome, Data di nascita, Codice Fiscale, Telefono, Mail, N° scheda, Data segnalazione (11/12/2020), Stato (IN CARICO), Distretto (DISTRETTO 19), Medico di base, and Telefono medico. A toolbar contains icons for 'Organi di rete', 'Checklist ingresso', 'Servizi', 'Allegati', 'Checklist uscita', and a red 'Chiusura' button. The 'Indicatori di Chiusura' section includes: 'Visita G.O.M.' with a calendar icon; 'Fine stadiazione' and 'Intervento chirurgico' with calendar icons; 'Data completamento' and 'Tipo completamento' (dropdown menu); 'Data di inizio terapia' and 'Data decesso' with calendar icons; and 'Diagnosi di dimissione' (text input). At the bottom, there are four action buttons: 'TRASFERISCI' (yellow), 'SALVA E CHIUDI' (red), 'SALVA' (green), and 'SEGNALA PAZIENTE FUORI RETE' (blue). The footer shows '©2018 Rete Oncologica Campana Versione: 1.0' and the 'REGIONE CAMPANIA' logo.

Per chiudere la scheda dopo la compilazione degli indicatori di chiusura, è obbligatorio caricare nella Diagnosi di dimissione il referto della discussione GOM in formato pdf e solo dopo procedere alla chiusura della scheda.

## Attivazione ADI - piattaforma ROC

Il case manager su indicazione medica può richiedere l'attivazione dell'Assistenza Domiciliare Integrata (ADI) tramite la piattaforma ROC. È un'attività fondamentale per ridurre la frammentazione dell'assistenza ed aumentare l'integrazione ospedale-territorio. I pazienti che necessitano dell'attivazione dell'ADI sono segnalati come accessi successi. I servizi domiciliari che possono essere richiesti variano in base all'ASL e il Distretto del paziente. Tramite la piattaforma c'è la possibilità di controllare quando sia stata fatta la richiesta di attivazione e quando la richiesta sia stata effettivamente visionata dal Territorio.

### **Tempi di presa in carico (in giorni lavorativi)**

- Il primo accesso al GOM per patologia tiroidea nodulare di recente scoperta avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- In caso di indicazione alla valutazione citologica, la definizione diagnostica della patologia nodulare sarà completata **entro ulteriori 45 giorni** dalla prima visita.
- Nei casi di sospetta malignità, l'intervento chirurgico sarà espletato secondo le tempistiche già riportate nella sezione apposita, dipendenti dalle caratteristiche di malattia.
- Il referto istologico, necessario per la stratificazione prognostica, sarà disponibile **entro 15/30 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM insieme ad un medico si occuperà della consegna dell'esame istologico, ricorrendo alle risorse interne aziendali. Il *Case Manager* provvederà ad organizzare le visite successive indirizzando il paziente, su indicazione degli specialisti del GOM, presso una delle Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Al completamento della fase chirurgica il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- Laddove indicato, il paziente praticherà terapia radio-metabolica per uno dei Centri di Medicina Nucleare del GOM secondo le modalità e tempistiche delle più recenti linee-guida.
- Il follow-up sarà effettuato presso uno dei Centri facenti parte del GOM ed in caso di nuovi presidi terapeutici (atti chirurgici, terapia radio-metabolica, terapia medica), questi saranno praticati in Centri selezionati del GOM.

## Piano di revisione del PDTA

|                              |  |
|------------------------------|--|
| Coordinamento piano PDTA ROC | Sandro Pignata   |
| Primi estensori              | F pezzullo, A Colao, B Daniele, S De Placido, Scavuzzo, S Buonopane  |
| Seconda valutazione          | Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL   |
| Terza valutazione            | Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC               |
| Note Epidemiologiche a cura: | M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania   |
| Associazioni pazienti        | FAVO   |
| Società Scientifiche         | Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G. Colantuoni |

**Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA**

|                            |  |
|----------------------------|--|
| <p><b>PDTA Tiroide</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Si auspica la piena l’attuazione del percorso della R.O.C. con la costituzione della commissione del “MolecularTumor Board” regionale, con ampia rappresentanza dei diversi stakeholders, al fine di regolamentare l’impiego dei test genomici per la medicina di precisione.</li> <br/> <li>- Si auspica la creazione di un gruppo di lavoro con l’obiettivo di rendere omogenei i servizi di continuità territoriale attivabili attraverso la piattaforma della ROC nelle 7 ASL, al fine di evitare diseguaglianze basate sulla territorialità</li> <br/> <li>- si auspica la presenza delle organizzazioni di volontariato in oncologia, iscritte nei registri nazionali/regionali degli ETS, ed in accordo con i criteri di accreditamento al momento vigenti nei CORPUS/CORP, AA.SS.I.L. ed Hospice pubblici</li> <br/> <li>- si suggerisce di includere nei PDTA, la mappa dei GOM istituiti in ogni CORPUS/CORP, e di garantire al pubblico l’accesso all’elenco dei membri nominati, e delle associazioni di volontariato presenti.</li> <br/> <li>- Si auspica che con il completamento del rilascio delle credenziali per la piattaforma ROC ai MMG si possa nella procedura GOM utilizzare impegnative dematerializzate che evitino al paziente di dover recarsi allo studio del MMG per raccogliere la prescrizione necessaria per il percorso diagnostico</li> <br/> <li>-Si auspica il pieno coinvolgimento del MMG nelle attività del GOM</li> </ul> |
|----------------------------|--|