

AIRO

Associazione Italiana Radioterapia Oncologica

Gruppo di Studio AIRO di Radioterapia Metabolica

Ottobre 2007

***RACCOMANDAZIONI SUL TRATTAMENTO RADIANTE
DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE:
-RADIOTERAPIA METABOLICA
-RADIOTERAPIA ESTERNA***

Coordinatore:

-Renzo Mazzarotto

(U.O. Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova)

Vice-Coordinatore:

-Fabio Monari

(U.O. Radioterapia, Ospedale Bellaria, Bologna)

Consiglieri:

-Annabella Blotta

(U.O. Radioterapia, Ospedale S. Orsola-Malpighi, Bologna)

-Carlo Gobitti

(U.O. di Oncologia Radioterapica, CRO, IRCCS, Aviano)

-Federica Vianello

(U.O. Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto, IRCCS, Padova)

Comitato di Revisione e Consenso

-Paolo Frata

(U.O. Radioterapia, Brescia)

-Vincenzo Tombolini

(U.O. Radioterapia, L'Aquila)

Indice

1.	INTRODUZIONE	5
	1.a Nota informativa	5
	1.b Utilità e Obiettivi di Raccomandazioni sul Trattamento Radiante dei DTC	5
	1.c Team multidisciplinare	6
2.	EPIDEMIOLOGIA	7
3.	FATTORI PROGNOSTICI E SISTEMA TNM	8
	3.a Il Sistema TNM	8
	3.b Classificazione TNM	9
	3.c Stadiazione TNM	10
	3.d Score prognostici basati sul TNM	12
4.	CLASSI DI RISCHIO ALTERNATIVE AL TNM	13
	4.a) Scoring System alternativi al TNM	13
	4.a1 AMES (Scoring System per il carcinoma papillare e follicolare)	
	4.a2 AGES (Scoring System per il carcinoma papillare)	
	4.a3 MACIS (Scoring System per il carcinoma papillare)	
	4.a4 Clinical Class Classification (Scoring System per il carcinoma papillare e follicolare)	
	4.a5 OHIO Classification (Scoring System per il carcinoma papillare e follicolare)	
	4.a6 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Classification (Risk groups per il carcinoma papillare e follicolare)	
	4.b) Score prognostici alternativi al TNM	15
	4.b1 Basato sul sistema AMES	
	4.b2 Basato sul sistema in uso all'Università di Chicago	
	4.b3 Basato sul sistema adottato dall'Università dell'Ohio	
	4.b4 Basato sul sistema adottato dal Memorial Sloan-Kettering Cancer Center	
5.	TRATTAMENTO ABLATIVO CON 131I	17
	5.a Definizione	17
	5.b Obiettivi dell'ablazione	17
	5.c Tempi dell'ablazione	17
	5.c1 Procedura in ipotiroidismo	
	5.c2 Procedura in eutiroidismo	
	5.d Preparazione al trattamento	18
	5.e Indagini preliminari	19
	5.f Attività somministrata	19
	5.g Modalità di somministrazione del radiofarmaco	20
	5.h WBS dopo dose terapeutica	21
	5.i Verifica dell'efficacia del trattamento ablativo	21

6.	TRATTAMENTO DELLA PERSISTENZA E/O RECIDIVA DI MALATTIA DOPO TIROIDECTOMIA	22
	6.a Introduzione	22
	6.b Malattia loco-regionale	22
	6.b1 La chirurgia	22
	6.b1a) Recidiva o persistenza di malattia in loggia tiroidea	
	6.b1b) Recidiva linfonodale	
	6.b2 Il trattamento con 131I	23
	6.b2a) Recidiva locoregionale operata	
	6.b2b) Recidiva locoregionale non operabile	
	6.b3 Wait&Watch	24
	6.b4 La radioterapia esterna	24
	6.b4a) Indicazioni alla Radioterapia Esterna	
	6.b4b) Volumi della Radioterapia Esterna	
	6.b4c) Dosi della Radioterapia Esterna	
	6.b4d) Tecniche della Radioterapia Esterna	
	6.c Malattia a distanza	26
	6.c1 La chirurgia	26
	6.c2 La Radioterapia metabolica con 131I	27
	6.c2a) RTM nelle metastasi polmonari	
	6.c2b) RTM nelle metastasi ossee	
	6.c2d) RTM nelle metastasi cerebrali	
	6.c3 L'associazione al 131I di Litio o Acido Retinoico	28
	6.c4 La Radioterapia esterna	28
	6.c4a) RTE nelle metastasi ossee	
	6.c4b) RTE nelle metastasi cerebrali	
	6.c4c) RTE nelle metastasi polmonari	
	6.c4 La Chemioterapia	29
	6.d Malattia biumorale	30
7.	IL FOLLOW UP	32
	7.a Introduzione	32
	7.b La terapia ormonale TSH soppressiva	32
	7.c Il dosaggio della tireoglobulina sierica	33
	7.d La scintigrafia total body con 131I (dxSTB)	35
	7.e Ecografia del collo e altre tecniche di imaging radiologico	35
	7.f La ¹⁸F-DG-TC-PET	36
	7.g Modalità e tempi del follow-up	37
	7.h L'utilizzo del TSH umano ricombinante	38
8.	EFFETTI COLLATERALI DELLA RADIOTERAPIA METABOLICA CON 131I NEI DTC	40
	8.a Tiroidite da radiazioni	40
	8.b Sialoadenite	40
	8.c Alterazione del gusto	40
	8.d Sintomi gastrointestinali	40
	8.e Funzione testicolare e fertilità maschile	40
	8.f Funzione ovarica e fertilità femminile	40

8.g Effetti sul Midollo Osseo	41
8.h Fibrosi Polmonare	41
8.i Alterazioni della lacrimazione	41
8.l Seconde Neoplasie	41
9. DTC E GRAVIDANZA	42
9.a Nodo tiroideo sospetto in gravidanza	42
9.b Diagnosi di carcinoma tiroideo in gravidanza	42
9.c Gravidanza dopo RT metabolica con 131-I	43
9.d Terapia ormonale TSH soppressiva in gravidanza	43
9.e Contraccezione orale e rischio di recidiva	43
10. DTC IN ETA' PEDIATRICA	44
10.a Epidemiologia	44
10.b Trattamento	44
10.c Follow-up	45
11. LA DIETA IODIOCARENTE	46
12. INFORMAZIONI PER I PAZIENTI	47
12.a Come agisce lo iodio radioattivo?	47
12.b Perché le è stata prescritta la terapia con 131 iodio?	47
12.c Come viene eliminato lo iodio radioattivo?	47
12.d Come può proteggere le persone vicine?	48
12.e Si può continuare l'allattamento?	48
12.f Può concepire un figlio in condizioni di sicurezza?	48
12.g Come deve comportarsi in casa?	48
12.h Come deve comportarsi per il lavoro?	48
12.i Come deve comportarsi fuori casa?	49
12.l Come deve comportarsi se viaggia?	49
13. BIBLIOGRAFIA	50

1.

INTRODUZIONE

1.a) Nota informativa:

Il **Gruppo di Studio AIRO di Radioterapia Metabolica** si è costituito nel 2003 e riunisce gli specialisti in Radioterapia Oncologica che in Italia si occupano di tale modalità di trattamento radioterapico.

La preparazione di **Raccomandazioni sul Trattamento Radiante dei Carcinomi Differenziati della Tiroide (DTC)**, la patologia più frequentemente trattata con RT metabolica nei nostri Centri, rappresenta una priorità.

Le presenti raccomandazioni si riferiscono esclusivamente al trattamento radiante esterno, radiometabolico ed al follow-up, dei pazienti con DTC, eseguiti presso i centri di radioterapia. Nessuna considerazione, con intento di raccomandazione, viene qui esposta sulle fasi diagnostiche e terapeutiche precedenti l'invio del paziente in ambiente radioterapico o su competenze relative ad altre branche specialistiche.

1.b) Utilità e Obiettivi di Raccomandazioni sul Trattamento Radiante dei DTC:

I DTC sono neoplasie che nella maggior parte dei casi hanno buona prognosi. I trattamenti disponibili consentono di ottenere la guarigione definitiva in un'ampia maggioranza di pazienti. Nei casi in cui la guarigione non può essere l'obiettivo, l'integrazione di chirurgia, radioterapia metabolica e radioterapia esterna spesso permette di ottenere palliazioni estremamente efficaci e di lunga durata.

Nonostante ciò, alcuni aspetti, anche sostanziali, del trattamento e del follow-up di questi pazienti sono tuttora oggetto di discussione. In particolare non vi è unanime accordo su quale debba essere l'estensione dell'intervento di tiroidectomia nei pazienti con DTC in stadio iniziale, sulla necessità e l'estensione della linfadenectomia, sul ruolo dell'ablazione con ^{131}I dei residui postchirurgici in particolare nei pazienti a basso rischio, sul grado di soppressione del TSH nelle diverse situazioni cliniche e su quali siano le indicazioni al trattamento radiante esterno. Inoltre, l'introduzione in commercio e nella pratica clinica del TSH ricombinante ha posto il problema dell'utilizzo razionale di questo farmaco non solo nel follow-up, ma anche nell'ablazione e nella terapia dei pazienti con DTC. Ciò è spiegabile con la scarsità di studi clinici prospettici randomizzati o controllati che confrontano l'efficacia di approcci terapeutici diversi. La bassa mortalità di queste neoplasie ed i lunghi periodi di comparsa della recidiva richiedono, infatti, casistiche sufficientemente numerose e tempi di follow-up molto lunghi prima di dimostrare la superiorità di un approccio terapeutico rispetto ad un altro.

Studi retrospettivi, basati solitamente sull'esperienza di grandi Istituti di cura, le cui conclusioni possono in parte differire anche significativamente, e l'esperienza propria di ciascun clinico rappresentano quindi i punti di riferimento per l'orientamento della decisione terapeutica nei pazienti con DTC.

In questa situazione di incertezza nuovi approcci terapeutici, proposti senza essere supportati da studi con follow-up di durata adeguata o privi di gruppi di controllo, devono essere valutati con estrema cautela.

Le presenti Raccomandazioni rappresentano un documento di consenso, non vincolante per il radioterapista, che ha l'obiettivo di aiutarlo nella scelta del percorso diagnostico-terapeutico e del follow-up nelle situazioni cliniche per le quali non è stato definito uno standard.

Le valutazioni espresse in questo documento sono state condivise da tutti i partecipanti al Gruppo.

1.c) Team multidisciplinare:

In tutte le realtà ospedaliere in cui ciò è possibile, è auspicabile la formazione di un team specialistico multidisciplinare costituito da figure professionali esperte nelle seguenti discipline: endocrinologia, endocrino-chirurgia e/o chirurgia ORL, anatomia patologica/citodiagnostica, radioterapia oncologica, medicina nucleare, oncologia medica, diagnostica per immagini, medicina di laboratorio.

Ogni team dovrebbe stilare dei propri percorsi diagnostico-terapeutici e di follow-up per i pazienti con DTC, periodicamente verificarne l'efficacia e la riproducibilità e, conseguentemente, modificarli o confermarli.

Le presenti Raccomandazioni si pongono anche l'obiettivo di servire da guida nell'elaborazione dei percorsi diagnostico-terapeutici dei singoli team, che le adegueranno alle proprie specifiche risorse, all'esperienza dei singoli componenti ed alle caratteristiche specifiche del singolo paziente.

I componenti del team dovrebbero riunirsi con regolarità per discutere almeno i casi più complessi e quindi concordare l'iter diagnostico-terapeutico di competenza dei diversi specialisti.

2.

EPIDEMIOLOGIA

Le valutazioni epidemiologiche sul carcinoma della tiroide sono spesso complicate ed approssimative, in relazione alle seguenti considerazioni.

I noduli tiroidei sono molto frequenti nella popolazione normale, ma solo una piccola percentuale di questi, intorno al 5-10%, è costituita da neoplasie maligne. In più, la malignità di alcuni noduli è spesso non facile da stabilire.

Dall'analisi della letteratura risulta che i DTC, follicolare e papillare, rappresentano circa l'1% delle neoplasie maligne. L'incidenza è compresa fra 0.5 e 10 casi anno per 100000 abitanti in relazione alla popolazione esaminata.

I DTC rappresentano la più frequente neoplasia endocrina, circa il 90%, e sono responsabili di oltre il 60% dei decessi per neoplasia endocrina. Hanno un importante impatto socio-sanitario se si considera la frequente giovane età dei soggetti colpiti e che la loro prevalenza è anche superiore a quella del Morbo di Hodgkin, del carcinoma dell'esofago e del laringe. Inoltre, nelle ultime decadi, si è assistito ad un costante incremento di queste neoplasie.

I dati sulla sopravvivenza sono in costante miglioramento, verosimilmente in conseguenza di diagnosi più precoci e di più efficaci protocolli multidisciplinari di cura.

Complessivamente considerati i DTC sono 2-4 volte più frequenti nelle femmine rispetto ai maschi, sono rari nei soggetti di età inferiore ai 16 anni (incidenza compresa fra 0.02 e 0.3 casi per 100000 ragazzi) e sono eccezionali nei pazienti pediatrici di età inferiore a 10 anni.

Nelle femmine l'incidenza aumenta dai 16 ai 40 anni per poi raggiungere un plateau. Nei maschi, invece, l'incidenza continua ad aumentare fino ai 75 anni, quando diventa simile a quella delle donne.

Nella maggior parte delle casistiche l'età media alla diagnosi è compresa fra i 45 ed i 50 anni. Relativamente all'istologia, l'età media alla diagnosi è di circa 45 anni nelle forme papillari, 50 nelle forme follicolari e oltre 65 per i carcinomi anaplastici.

3.

FATTORI PROGNOSTICI E SISTEMA TNM

I DTC sono neoplasie normalmente considerate a buona prognosi, essendo la sopravvivenza libera da malattia di circa il 90% a 10 anni nei pazienti adulti. In realtà, il 5-20% dei casi può presentare persistenza di malattia o sviluppare recidive loco-regionali, mentre nel 10% dei pazienti possono manifestarsi metastasi a distanza. Circa il 5% dei pazienti muore a causa della malattia.

Allo scopo di identificare i soggetti ad alto rischio di recidiva o di mortalità tumore-specifica e di pianificare il trattamento ed il follow-up più idonei, vengono prese in considerazione le variabili indipendenti prognosticamente più significative: età, caratteri istologici ed estensione della neoplasia.

Età:

L'età, alla diagnosi di DTC, è un fattore prognostico fra i più importanti. I rischi di recidiva e di decesso aumentano con l'età, particolarmente dopo i 45 anni. Relativamente alle recidive regionali, i bambini e gli adolescenti sembrano avere un rischio più elevato degli adulti.

Istotipo:

La prognosi del carcinoma papillare viene considerata complessivamente migliore di quella del carcinoma follicolare. Ciò è principalmente in relazione all'età più avanzata e alla maggior diffusione della malattia dei carcinomi follicolari al momento della diagnosi.

Nell'ambito del carcinoma papillare, alcune varianti istologiche, quali la variante a cellule alte, la colonnare e quella sclerosante diffusa, si associano ad una prognosi più sfavorevole.

Nell'ambito del carcinoma follicolare, i carcinomi ad ampia invasività, a cellule di Hurthle e gli scarsamente differenziati o insulari, si associano ad una prognosi peggiore.

Estensione del Tumore:

I rischi di recidiva e di mortalità tumore-specifica correlano in maniera significativa con le dimensioni e l'estensione del tumore (T), la presenza di metastasi linfonodali (N) e a distanza (M).

Nei DTC i dati sull'estensione del tumore vengono prevalentemente ricavati dalla stadiazione post chirurgica che ha un ruolo fondamentale per:

1. analizzare e confrontare gruppi diversi di pazienti
2. fare una stima della prognosi
3. decidere i trattamenti adiuvanti (radioiodio, entità della TSH-soppressione, radioterapia esterna, ecc) in base al rischio di recidiva e mortalità di quel singolo paziente.
4. consente di decidere frequenza e intensità del follow-up, riservando le procedure diagnostiche più aggressive per i pazienti a maggior rischio di recidiva.
5. facilitare gli scambi di informazioni fra centri riducendo le ambiguità

3.a) Il Sistema TNM:

L'Unione Internazionale Contro il Cancro (UICC) e l'American Joint Committee on Cancer (AJCC) hanno messo a punto un ben noto sistema di stadiazione delle neoplasie, del quale riportiamo, in breve, alcuni concetti principali.

Questo sistema, che descrive fondamentalmente l'estensione anatomica della malattia, è basato su tre fondamentali elementi di valutazione:

- A. dimensioni ed estensione del tumore primitivo (T)
- B. presenza o meno di metastasi a carico dei linfonodi regionali (N)
- C. presenza o meno di metastasi a distanza (M).

La classificazione TNM può essere:

- **clinica (cTNM)**: basata sull'evidenza clinico-strumentale (obiettiva, di imaging, endoscopica, biptica) acquisita prima del trattamento iniziale. La cTNM è assegnata prima dell'inizio del trattamento e non è modificabile a seguito di informazioni successive.

- **patologica (pTNM)**: basata sui dati derivanti dall'esame isto-patologico integrati con le informazioni clinico-strumentali disponibili. La pTNM fornisce le basi per la definizione della prognosi e la attuazione di ulteriori interventi terapeutici.

- **ri-trattamento (rTNM)**: è assegnata quando un ulteriore trattamento (radio o chemioterapia, ad esempio) deve essere pianificato a seguito di una recidiva insorta dopo un periodo libero da malattia pari o superiore a 6 mesi. La conferma biptica è utile ma non indispensabile se l'evidenza clinico-strumentale è inoppugnabile.

- **autoptica (aTNM)**: formulata sulla base della valutazione post-mortem di un paziente senza malattia nota prima del decesso.

Nel caso delle neoplasie tiroidee, se viene eseguita una scintigrafia con ^{131}I , il TNM deve essere integrato con i risultati dell'esame scintigrafico post dose terapeutica (se eseguito entro sei mesi dalla chirurgia).

3.b) Classificazione TNM

Definizione di TNM per il Carcinoma Papillare e Follicolare della Tiroide. (6^a edizione - 2002)

Tumore primitivo (T):

Tx Tumore primitivo non valutabile.

T0 Mancata evidenza di tumore primitivo.

T1 Tumore con diametro massimo pari o inferiore a 2 cm, limitato alla tiroide.

T2 Tumore con diametro massimo superiore a 2 cm ma inferiore a 4 cm, limitato alla tiroide.

T3 Tumore con diametro massimo superiore a 4 cm, limitato alla tiroide.

Tumore di qualsiasi diametro con minima estensione extratiroidea (tessuti molli peritiroidei o muscolo sternocleidomastoideo).

T4a Tumore di qualsiasi diametro con estensione oltre la capsula tiroidea ed invasione di tessuti molli sottocutanei, laringe, trachea, esofago o nervo laringeo ricorrente.

T4b Tumore che invade la fascia prevertebrale o ingloba l'arteria carotide o i vasi mediastinici.

Nota: tutte le categorie devono essere suddivise in tumore singolo e tumore multifocale (m).

In caso di multifocalità, la lesione più grande determina la classificazione T.

Linfonodi Regionali (N):

I linfonodi regionali sono costituiti dai seguenti compartimenti:

- centrale (livello VI),
- latero-cervicale (livelli IV, III e II)
- mediastinico superiore (livello VII).

Nx Linfonodi regionali non valutabili.

N0 Assenza di metastasi linfonodali.

N1 Metastasi ai linfonodi regionali.

N1a metastasi al livello VI (linfonodi pretracheali, paratracheali e prelaringei).

N1b metastasi omolaterali, controlaterali o bilaterali ai linfonodi cervicali o mediastinici superiori.

Metastasi a Distanza (M):

Mx Metastasi a distanza non valutabili.

M0 Assenza di metastasi a distanza.

M1 Presenza di metastasi a distanza.

3.c) Stadiazione TNM

Il TNM prevede, una volta assegnata la cT, cN e cM e/o la pT, pN e pM, anche un raggruppamento dei pazienti in stadi. La suddivisione dei pazienti in stadi deriva dall'osservazione che, solitamente, i tassi di sopravvivenza sono più alti nei pazienti con malattia localizzata rispetto a quelli con malattia diffusa.

Nel raggruppamento in stadi, le categorie della classificazione TNM possono essere ulteriormente suddivise in base ad altri parametri che sono riconosciuti influenzare in maniera significativa la prognosi di una specifica neoplasia.

Nel caso dei DTC il sistema TNM prende in considerazione anche l'età (< 0 o ≥ 45 anni).

TNM 6^a edizione (2002)
Carcinoma Papillare e Follicolare della Tiroide

Suddivisione in Stadi

Stadio	Età minore di 45 anni			Età pari o superiore a 45 anni		
	T	N	M	T	N	M
I	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M0	T1	N0	M0
II	Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1	T2	N0	M0
III				T3	N0	M0
IVA				T1 – T3	N1a M0	
				T4a	N0	M0
				T4a	N1a	M0
			T1 – T4a	N1b	M0	
IVB				T4b	Qualsiasi N	M0
IVC				Qualsiasi T	Qualsiasi N	M1

È opportuno che gli elementi non considerati dal TNM e ritenuti utili ai fini della individualizzazione del trattamento vengano identificati e segnalati, con particolare riferimento a:

- precedente irradiazione cervicale
- varianti istologiche più aggressive di DCT
- presenza di metastasi linfonodali ad accrescimento invasivo extracapsulare
- resezione incompleta della neoplasia.

Benché oltre al sistema TNM siano stati sviluppati altri criteri di stadiazione per individuare la classe di rischio in cui inserire il singolo paziente, si raccomanda che tutti i pazienti con DCT vengano studiati sul piano clinico e anatomo-patologico con il sistema TNM.

3.d) Score prognostici basati sul TNM

STADIO		MORTALITA' CANCRO CORRELATA A 10 aa.
I	<45 aa., T<1 cm, M0 ≥45 aa., T<1cm, N0, M0	1,7%
II	<45 aa., qualsiasi T, N, M ≥45 aa., T2-T3,N0,M0	15,8%
III	≥45 aa., T4, N0, M0 oppure ogni T, N1, M0	30%
IV	≥45 aa. M1 (qualsiasi T o N)	60,9%

4.

CLASSI DI RISCHIO ALTERNATIVE AL TNM

La classificazione TNM, pur raccomandata per la grande maggioranza dei tumori, nel caso del carcinoma della tiroide non tiene conto di diverse altre variabili prognostiche indipendenti e ciò può portare ad un inadeguato inquadramento del rischio per alcuni pazienti.

Nel corso delle ultime decadi sono stati sviluppati altri sistemi di classificazione del rischio, alcuni dei quali sono qui di seguito riportati.

Da analisi multivariate di studi retrospettivi i fattori considerati generalmente più predittivi sono la presenza di metastasi a distanza, l'età del paziente e l'estensione del tumore. Questi e altri fattori di rischio vengono pesati diversamente nei vari sistemi "alternativi" di classificazione del rischio a seconda della loro importanza nel predire l'outcome. Nonostante nessun sistema abbia dimostrato una chiara superiorità, ognuno permette una accurata identificazione della gran parte dei pazienti a basso rischio di mortalità consentendo quindi la scelta di strategie terapeutiche e di follow-up meno intense rispetto a una minoranza di pazienti (15-30%) a rischio più elevato che può beneficiare di atteggiamenti più aggressivi.

4.a) Scoring System alternativi al TNM

4.a1) AMES (Scoring System per il carcinoma papillare e follicolare)

Considera i seguenti fattori prognostici: età, metastasi a distanza, estensione extratiroidea, diametro di T.

Basso rischio:

- Assenza di metastasi a distanza
- Giovane età: maschi ≤ 40 aa, femmine ≤ 50 aa
- Maschi > 40 aa e femmine > 50 aa con:
 - . carcinoma papillare o follicolare con minima invasione capsulare
 - . T < 5 cm

Alto rischio:

- Pazienti con metastasi a distanza
 - Maschi > 40 aa, femmine > 50 aa con:
 - . carcinoma papillare o follicolare con invasione vascolare
 - . T ≥ 5 cm
-

4.a2) AGES (Scoring System per il carcinoma papillare)

Considera i seguenti fattori prognostici: età, grading, estensione extratiroidea, diametro di T.

Calcolo del rischio:

0.05 x età in aa (se età \geq 40) o + 0 (se età < 40 aa)
 + 1 (se grado 2) o + 3 (se gradi 3 o 4)
 + 1 (se tumore extratiroideo)
 + 3 (se metastasi a distanza)
 + 0.2 x diametro massimo di T espresso in cm

4.a3) MACIS (Scoring System per il carcinoma papillare)

Considera i seguenti fattori prognostici: metastasi a distanza, età, completezza della resezione chirurgica, invasione dei tessuti extratiroidei, diametro di T.

Calcolo del rischio:

3.1 (se età < 40 aa) o 0.08 x età (se \geq 40 aa)
 + 0.3 x diametro massimo di T espresso in cm
 + 1 (se resezione incompleta)
 + 1 (se invasione locale)
 + 3 (se metastasi a distanza)

4.a4) Clinical Class Classification (Scoring System per il carcinoma papillare e follicolare)

Suddivisione in classi in base all'estensione del tumore:

Classe I: Tumore intratiroideo
 Classe II: Metastasi linfonodali
 Classe III: Tumore extratiroideo
 Classe IV: Metastasi a distanza

4.a5) OHIO Classification (Scoring System per il carcinoma papillare e follicolare)

Considera i seguenti fattori prognostici: diametro di T (\leq 1.5 cm, $>1.5 \leq$ 4.4 cm, \geq 4.5 cm), metastasi linfonodali, multifocalità, estensione extratiroidea del tumore, metastasi a distanza.

<u>Stadio</u>	<u>Diametro T cm</u>	<u>N+</u>	<u>Multifocalità>3</u>	<u>Invasione locale</u>	<u>M+</u>
I	<1.5	no	no	no	no
II	1.5-4.4	si	si	no	no
III	\geq 4.5	si/no	si/no	si	no
IV	qualsiasi	si/no	si/no	si/no	si

4.a6) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center Classification (Risk groups per il carcinoma papillare e follicolare)

Divide i fattori prognostici in: relativi al paziente (età, < o > di 45 anni, e sesso) e relativi al tumore (diametro di T, < o > di 4 cm, estensione extratiroidea, grade, metastasi a distanza).

<u>Gruppo</u>	<u>Tipo</u>
Rischio Basso	Paziente a basso rischio/ Tumore a basso rischio
Rischio Intermedio	Paziente a basso rischio/ Tumore ad alto rischio
Rischio Alto	Paziente ad alto rischio/ Tumore a basso rischio
	Paziente ad alto rischio/ Tumore ad alto rischio

4.b) Score prognostici alternativi al TNM

4.b1) Basato sul sistema AMES:

Questo sistema si basa su: età, presenza o meno di metastasi a distanza e dimensioni del tumore primitivo. Definisce due gruppi di pazienti con DTC ad alto e a basso rischio di mortalità.

(A) ALTO RISCHIO (46% di mortalità cancro correlata)

1- Con metastasi a distanza senza distinzione di età

2- Maschi >40 aa e femmine >50 aa con:

- Tumore esteso oltre la capsula tiroidea
- Tumore di diametro >5 cm

(B) BASSO RISCHIO (1,8% di mortalità cancro correlata)

1- Maschi di età \leq 40 aa., e donne di età <50 aa.

2- Pazienti piu' anziani, ma con T <5 cm e confinato alla tiroide

4.b2) Basato sul sistema in uso all'Università di Chicago:

Questo sistema tiene conto esclusivamente dell'estensione del T e si applica solo ai carcinomi papillari.

CLASSE	MORTALITA' % a 12 aa	RECIDIVE % a 12 aa
I Tumori intratiroidici	0,8%	9,3%
II Metastasi linfonodali	3,4%	23,6%
III Tumore esteso oltre la tiroide	13,8%	89,5%
IV Metastasi a distanza	70 %	90%

4.b3) Basato sul sistema adottato dall'Università dell'Ohio:

Questo sistema è basato sui risultati ottenuti su 1000 pazienti con DTC. Stadia i pazienti in base a: dimensioni di T, presenza o meno di metastasi al collo, multifocalità, invasione locale e presenza di metastasi a distanza.

STADIO	RISULTATI A 30 anni	
	Recidive (%)	Mortalità (%)
I - Tumore unico, <1,5 cm, M0	8	0
II -Tumore $\geq 1,5$ e $\leq 4,4$ cm, anche multifocale N1, M0, senza estensione extratiroidica	31	6
III -Tumore >4,4 cm, invasione locale e M0	36	14
IV –Metastasi a distanza	62	65

4.b4) Basato sul sistema adottato dal Memorial Sloan-Kettering Cancer Center:

Rischio	Età (anni)	Metastasi a distanza	Diametro tumore	Istologia e Grade	Sopravvivenza (%)	
					a 5 anni	a 20 anni
Basso	< 45	M0	T1, T2 (<4 cm)	Papillare	100	99
Intermedio	< 45	M+	T3, T4 (>4 cm)	Follicolare e/o alto grado	96	96
Intermedio	> 45	M0	T1, T2 (<4 cm)	Papillare	96	85
Alto	> 45	M+	T3, T4 (>4 cm)	Follicolare e/o alto grado	72	57

5.

TRATTAMENTO ABLATIVO CON ^{131}I **5.a) Definizione**

Per trattamento ablativo con radioiodio si intende l'eliminazione mediante somministrazione di ^{131}I , di residui micro o macroscopici di tessuto tiroideo, ipoteticamente non neoplastici, che possono essere presenti dopo l'intervento di tiroidectomia totale o quasi totale (near total).

5.b) Obiettivi dell'ablazione

5.b.1 L'eliminazione dei residui tiroidei consente di eseguire, nel follow-up, scintigrafie diagnostiche maggiormente sensibili ed dosaggi della Tireoglobulina più specifici per la diagnosi di persistenza o recidiva di malattia.

5.b.2 L'entità della dose di ^{131}I somministrata per l'ablazione consente di eseguire una scintigrafia ad elevata sensibilità diagnostica (Whole Body Scan, WBS). La scintigrafia va eseguita entro 3-7 giorni dalla somministrazione della dose di ^{131}I .

5.b.3 La distruzione di eventuali foci neoplastici presenti nel tessuto tiroideo residuo, con riduzione delle probabilità di recidiva e di mortalità cancro specifica.

In realtà, l'indicazione al trattamento ablativo con ^{131}I è almeno in parte controversa. Mancano, infatti, studi prospettici randomizzati che consentano di avere evidenze di livello I o II sull'impatto di questa modalità terapeutica nel ridurre le recidive e la mortalità. Differenze significative sull'indicazione al trattamento ablativo sono inoltre riscontrabili nelle linee guida elaborate da società scientifiche di diversi paesi.

In base ai dati della letteratura e all'esperienza dei singoli operatori, sembra razionale porre l'indicazione al trattamento ablativo con ^{131}I basandosi sui principali fattori di rischio.

L'ablazione viene raccomandata per pazienti con:

- A) Stadio III e IV (AJCC 6^a edizione)
- B) Tutti i pazienti in stadio II di età inferiore a 45 anni
- C) La maggior parte dei pazienti in stadio II di età ≥ 45 anni
- D) Pazienti selezionati in stadio I (in particolare quelli con malattia multifocale, metastasi linfonodali, invasione extratiroidea o vascolare, istologia aggressiva)

5.c) Tempi dell'ablazione.

I tempi del trattamento ablativo vengono solitamente decisi tenendo conto del rischio del paziente e delle frequenti liste d'attesa del centro di cura. Il tempo minimo tra la chirurgia e l'ablazione è quello necessario per la preparazione del paziente ed in letteratura non è stabilito un tempo massimo oltre quale non vi è più indicazione.

5.c1) Procedura in ipotiroidismo

Idealmente il trattamento ablativo può essere eseguito dopo 4-5 settimane dall'intervento di tiroidectomia. Questo periodo è solitamente sufficiente per far seguire al paziente una dieta iodocarente adeguata e per lo sviluppo di uno stato di ipotiroidismo. Quest'ultimo viene ottenuto non instaurando una terapia ormonale sostitutiva, con conseguente aumento della produzione di

TSH endogeno: valori >30 mcU/ml sono considerati adeguati per un efficace trattamento con radioiodio.

In realtà nella maggior parte dei centri di cura sono presenti delle liste di attesa per cui può essere necessario dilazionare il trattamento ablativo. Per evitare lunghi periodi di ipotiroidismo, dopo l'intervento chirurgico, viene quindi solitamente instaurata una terapia ormonale sostitutiva TSH soppressiva.

Sinteticamente si possono così riassumere le diverse procedure dell'ablazione in ipotiroidismo in base alla lunghezza della lista d'attesa e all'urgenza del paziente:

1. Trattamento ablativo con ^{131}I eseguito entro 4-5 settimane dalla chirurgia:
non si instaura terapia ormonale sostitutiva.
2. Terapia ormonale con Tri-iodotironina e sua sospensione:
 - a-Trattamento ablativo con ^{131}I eseguito entro 60 giorni dall'intervento chirurgico: il paziente inizia terapia con Tri-iodotironina (L-T3) al dosaggio orientativo di 0.7-1 mcg/Kg/die, solitamente frazionato in tre dosi giornaliere. Tale trattamento sarà sospeso due settimane prima della data prevista per la somministrazione della dose ablativa.
 - b-Trattamento ablativo eseguito dopo 60 giorni dalla chirurgia: in questo caso è preferibile instaurare un trattamento con Levotiroxina (L-T4), da sostituire 5-7 settimane prima del trattamento con L-T3. La Tri-iodotironina andrà quindi sospesa due settimane prima della data di somministrazione del radiofarmaco.
3. Trattamento con Levotiroxina e sua sospensione:
Tale trattamento sarà sospeso almeno tre settimane prima della data prevista per la somministrazione della dose ablativa.

5.c2) Procedura in eutiroidismo

L'ablazione può anche essere effettuata in pazienti mantenuti in terapia ormonale soppressiva nei quali l'aumento del TSH viene ottenuto mediante somministrazione di TSH umano ricombinante (rh-TSH) o tireotropina alfa (Thyrogen). L'utilizzo di questa procedura è indicata per la stimolazione pre-terapeutica post-tiroidectomia solo in pazienti considerati a basso rischio e con l'utilizzo di attività fisse di ^{131}I di 3,7 GBq (100 mCi).

- Posologia e modo di somministrazione

La dose consigliata è di due dosi da 0,9 mg di tireotropina alfa, da somministrare mediante iniezione intramuscolare ogni 24 ore.

La somministrazione dello iodio radioattivo deve avvenire 24 ore dopo l'iniezione finale di Thyrogen.

5.d) Preparazione al trattamento.

Classicamente si considera che per eseguire un adeguato trattamento con radioiodio debbano essere soddisfatte due condizioni:

- a) riduzione dell'intake di Iodio così da ottenere, se possibile, una ioduria < 100 mcg/L.

Per tale motivo viene sconsigliata, se non strettamente necessaria, l'esecuzione prima e dopo la chirurgia, di indagini radiologiche con mezzi di contrasto iodati, e l'utilizzo, durante l'intervento e nel post-operatorio, di disinfettanti iodati. Viene inoltre instaurata una dieta iodocarente e raccomandata l'osservazione di alcune norme con l'obiettivo di ridurre l'assorbimento di iodio.

La riduzione del carico di iodio consente di ottimizzare la iodocaptazione da parte del tessuto tiroideo, normale o neoplastico, e di raggiungere un uptake anche doppio a parità di dose somministrata.

- b) Incremento del TSH sierico sino ad almeno >30 mcU/mL al momento del trattamento così da ottimizzare l'uptake dello iodio radioattivo da parte delle cellule tiroidee.

I livelli di TSH devono essere quindi valutati prima della somministrazione del radioiodio e, se inadeguati, il trattamento dovrebbe essere differito.

L'aumento del TSH può essere ottenuto con due modalità:

- 1) Stimolazione della produzione di TSH endogeno, secondo le procedure sopra descritte.
- 2) Somministrazione di rh-TSH.

5.e) Indagini preliminari

Prima della somministrazione del ^{131}I è indispensabile disporre, nei pazienti in cui è stata sospesa la terapia ormonale sostitutiva, di un recente dosaggio del TSH per verificarne l'adeguato innalzamento. Al momento del ricovero, per le donne in età fertile, deve essere verificata la negatività della Beta-HCG per escludere una gravidanza in atto e, in tutti i pazienti, devono essere eseguiti esami ematochimici di routine quali emocromo, SMAC, TSH, Tireoglobulina e Anticorpi anti-tireoglobulina.

Nei Centri dove è possibile effettuare la determinazione della ioduria, questa dovrebbe sempre essere eseguita, prima della somministrazione del radioiodio, come controllo dell'adeguatezza della preparazione al trattamento.

L'esame obiettivo generale deve sempre essere eseguito prima della somministrazione del radiofarmaco. In tutti i pazienti particolare attenzione deve essere posta alla ricerca di recidive loco-regionali e, in caso di dubbi, è indicata l'esecuzione di un'ecografia della loggia tiroidea e del collo con sonda ad alta risoluzione. I principali parametri cardiovascolari, in particolare nei pazienti a rischio di scompenso cardiaco durante l'ultima fase di ipotiroidismo, dovrebbero essere valutati prima della somministrazione del radioiodio.

In alcuni Centri viene eseguita una valutazione della iodocaptazione, ed un'eventuale scintigrafia cervicale, dopo somministrazione di basse dosi di ^{131}I , allo scopo di effettuare una stima del tessuto tiroideo residuo.

In alcuni Centri viene eseguita di routine, mentre in altri solo in casi selezionati, una scintigrafia total body dopo somministrazione di 74-185 MBq (2-5 mCi) di ^{131}I con l'intento di individualizzare il successivo trattamento in base non solo all'entità dei residui in loggia, ma anche all'eventuale presenza di malattia linfonodale e/o metastatica. L'obiezione da alcuni mossa a questo tipo di approccio è che la dose diagnostica favorirebbe il fenomeno dello "stunning" del tessuto tiroideo normale o neoplastico, con conseguente riduzione dell'efficacia della successiva dose terapeutica. Tale problema sembra in realtà non influenzare in maniera significativa il trattamento radiometabolico se la dose terapeutica viene somministrata entro 48-72 ore dalla dose diagnostica.

5.f) Attività somministrata

La scelta della quantità di radioiodio da somministrare nei trattamenti con intento ablativo è a tutt'oggi oggetto di controversie.

Sostanzialmente possono essere distinti due tipi di approcci:

1. Somministrazione di attività fisse, che a sua volta può prevedere la somministrazione di:
 - a) Attività basse, solitamente comprese fra 1.1 e 2.2 GBq (30-60 mCi)
 - b) Attività alte, ≥ 3.7 GBq (100 mCi)
2. Somministrazione di attività definite in base a dosimetria individuale.

In sintesi si ritiene che, affinché un trattamento con radioiodio con intento ablativo sia efficace, cioè abbia una probabilità di successo superiore all'80%, la dose assorbita dal tessuto tiroideo normale debba essere di circa 300 Gy. La quantità di radioiodio necessaria per ottenere un'irradiazione con dosi così elevate, è correlata alla quantità di ^{131}I assorbito dal tessuto bersaglio, alla capacità di questo di trattenerlo ed al volume di tessuto. La conoscenza di questi parametri permette di effettuare una stima della attività di radioiodio da somministrare per avere un'alta probabilità di eliminare i residui. Ciò consentirebbe di evitare sottodosaggi, con conseguente necessità di ripetere il trattamento, o sovradosaggi, con conseguente aumento degli effetti collaterali da irradiazione non necessaria dei tessuti sani. La dosimetria al bersaglio dovrebbe essere sempre integrata con una stima della dose agli organi critici.

In realtà una vera dosimetria per questi pazienti non è agevole da eseguire in quanto sono molte le variabili e gli inconvenienti che si presentano:

- la stima del volume bersaglio è solo approssimativa e, comunque, non può essere eseguita nei pazienti con metastasi troppo piccole per essere visualizzate con tecniche di imaging, come nel caso di alcune diffusioni polmonari.
- l'emivita biologica del ^{131}I , che è legata all'eliminazione del radioisotopo dal tessuto che lo ha captato, differisce da un paziente all'altro e perfino tra le diverse metastasi nello stesso soggetto. La stima dell'emivita richiede multiple misurazioni.
- la captazione dello iodio può differire tra i vari foci neoplastici ed anche all'interno dello stesso. Questo è stato evidenziato da studi PET con il ^{124}I , che permette anche una accurata determinazione del volume di ogni localizzazione tumorale e dimostra le notevoli differenze nella dose assorbita tra i vari foci.
- la cinetica del ^{131}I dopo dosi elevate, ad esempio 3.7 GBq (100 mCi) può essere diversa da quella di dosi diagnostiche, ad esempio 37-185 MBq (1-5 mCi).

I vantaggi di questo approccio terapeutico vengono da alcuni contestati dati gli alti costi di queste metodiche, anche nelle loro versioni più semplificate, e a causa della possibile imprecisione del calcolo dosimetrico.

5.g) Modalità di somministrazione del radiofarmaco

Il radiofarmaco utilizzato e registrato per la terapia del carcinoma differenziato della tiroide è il ^{131}I nella forma di ioduro di sodio. Il ^{131}I è disponibile per somministrazione orale sia in soluzione liquida che in capsule e viene rapidamente assorbito nella parte alta dell'intestino. L'uso endovenoso viene solitamente riservato ai pazienti che non sono in grado di ingerire liquidi o capsule ad esempio pazienti non collaboranti o con disfagia assoluta e privi di gastrostomia.

Le capsule sono generalmente preferite alla forma liquida in quanto più sicure dal punto di vista radioprotezionistico poiché rilasciano meno radioattività nell'ambiente al momento della somministrazione e perché riducono l'irradiazione della mucosa orale. La simultanea ingestione di abbondanti quantità di liquidi riduce la dose di radiazioni che può essere assorbita dalla parete gastrica prima dello scioglimento della capsula.

5.h) WBS dopo dose terapeutica

La scintigrafia total body post terapeutica deve essere sempre effettuata, preferibilmente 3-7 giorni dopo la somministrazione del ^{131}I .

L'esecuzione della WBS dopo dose terapeutica permette di individuare anche eventuali zone di iodiofissazione non fisiologiche, al di fuori della loggia tiroidea, che potrebbero suggerire la presenza di malattia metastatica. Tale scintigrafia ha una elevata sensibilità diagnostica ed è di fondamentale importanza per impostare il successivo iter diagnostico e/o terapeutico del paziente.

Esistono zone di fisiologica o parafisiologica captazione del radioiodio che devono essere distinte da localizzazioni secondarie. Frequente è la captazione a livello delle ghiandole salivari, dell'esofago (come conseguenza della deglutizione di saliva radioattiva), del timo, della mammella in alcune donne, del fegato, dello stomaco, del colon e della vescica.

5.i) Verifica dell'efficacia del trattamento ablativo

Storicamente la verifica dell'efficacia del trattamento ablativo viene effettuata dopo 8-12 mesi mediante scintigrafia con ^{131}I e dosaggio della tireoglobulina eseguiti con TSH endogeno o esogeno elevato. L'ablazione completa del tessuto tiroideo residuo viene confermata dall'indossabilità della Tireoglobulina sierica e dalla negatività della scintigrafia.

Secondo alcuni Autori la rilevazione scintigrafica di aree di minima captazione residua in loggia tiroidea non assume rilevanza clinica.

In realtà, in questi ultimi anni, l'importanza della scintigrafia di controllo a basse dosi, sembra aver perso almeno parte della sua importanza in favore dell'uso dell'ecografia associata al dosaggio della tireoglobulina dopo stimolo con TSH esogeno.

L'assenza di malattia metastatica alla scintigrafia dopo dose terapeutica, associata ad un'ecografia del collo negativa e a una tireoglobulina non dosabile sono considerati segni prognostici molto favorevoli.

Diversi lavori raccomandano un test di stimolo con rhTSH ad un anno dalla terapia per la diagnosi di malattia occulta. Se la tireoglobulina dopo stimolo non è dosabile, il rischio di recidiva pare essere inferiore allo 0.5%. Una scintigrafia diagnostica nei pazienti con tireoglobulina non dosabile dopo rhTSH spesso non viene considerata necessaria in quanto virtualmente tutti i pazienti con metastasi dovrebbero avere livelli dosabili di tale marcatore.

In circa il 15-20% dei pazienti, la tireoglobulina dopo stimolo diventa invece dosabile. Il significato di bassi valori dopo stimolo è in realtà attualmente motivo di dibattito. Il follow-up di questi pazienti ha mostrato come tali valori di tireoglobulina dopo rhTSH possano decrescere nel corso di mesi o anni e diventare poi indossabili in circa due terzi dei pazienti. Si ipotizza che in questi pazienti la tireoglobulina sia prodotta da cellule irradiate che muoiono tra una stimolazione e l'altra. Nell'altro terzo dei pazienti, la tireoglobulina sierica invece progressivamente aumenta, e si va incontro a recidiva.

Risulta evidente come sia l'andamento della tireoglobulina sierica ad essere molto più informativo di ogni singolo dosaggio.

6.

TRATTAMENTO DELLA PERSISTENZA E/O DELLA RECIDIVA DI MALATTIA DOPO TIROIDECTOMIA

6.a) Introduzione

La diagnosi di carcinoma differenziato della tiroide è correlata con una probabilità di sopravvivenza fra le più alte in ambito oncologico. Tuttavia una sensibile percentuale di pazienti sottoposti a trattamento con intento radicale va incontro a recidiva di malattia. Circa il 5-20% dei pazienti sviluppa recidive locoregionali mentre circa il 10% manifesta metastasi a distanza. La gran parte delle recidive si manifesta nei primi anni dalla diagnosi ed il rischio di recidiva è maggiore in presenza di elementi prognostici sfavorevoli quali l'estensione del tumore alla diagnosi, l'età del paziente e la variante istologica della neoplasia. La diagnosi precoce e il trattamento adeguato e tempestivo delle recidive è di cruciale importanza in quanto può consentire uno o più dei seguenti obiettivi: guarigione definitiva, prolungamento della sopravvivenza, miglioramento della qualità di vita alleviando o ritardando i sintomi conseguenti alla recidiva.

Le principali opzioni terapeutiche sono rappresentate da: escissione chirurgica, terapia con ^{131}I , radioterapia esterna, chemioterapia e terapie sperimentali. In casi selezionati di pazienti con malattia stabile e asintomatica è possibile un atteggiamento di "wait&watch".

Tutti pazienti con recidiva o persistenza di malattia dovrebbero essere mantenuti in terapia ormonale con l-tiroxina mirata a tenere il TSH endogeno a valori vicini all'indossabilità, e comunque inferiori a 0.1 mU/ml. Vi sono studi che hanno dimostrato che una aumentata soppressione del TSH è associata ad un incremento della sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con carcinoma papillare ad alto rischio.

Distinguiamo in questa sezione:

- malattia locoregionale
- malattia a distanza
- malattia bioumorale

6.b) Malattia locoregionale

La malattia locoregionale va considerata sempre potenzialmente guaribile, soprattutto se aggredibile chirurgicamente e se ha mantenuto la capacità di captare lo iodio. La prima e fondamentale raccomandazione è di ristadiare accuratamente il paziente per valutare l'estensione locale di malattia ed escludere l'eventuale presenza di metastasi a distanza ricorrendo a seconda del caso a ecografia, Risonanza Magnetica, TC senza mezzo di contrasto, tracheobroncoscopia, esofagoscopia o qualsiasi altro esame che possa essere ritenuto utile. Sia a scopo di stadiazione che per valutare la capacità di iodiofissazione della recidiva può essere utile eseguire una scintigrafia diagnostica con ^{131}I . Importanti valutazioni sulla diffusione della malattia e sulla sua aggressività possono essere fornite dalla TC-PET (vedi paragrafo 7f.).

6.b1) La chirurgia

Il reintervento chirurgico va considerato come prima scelta terapeutica nel caso la recidiva sia confermata come solo locoregionale: letto tiroideo e/o linfonodi regionali. In seguito alla valutazione da parte del chirurgo si definiscono quindi sostanzialmente due possibilità: recidiva

locoregionale operabile e recidiva locoregionale non operabile per estensione locale, per comorbidità o per rifiuto del paziente.

6.b1a) Recidiva o persistenza di malattia in loggia tiroidea

Le persistenze o recidive nella loggia tiroidea possono rappresentare fino al 20% delle recidive totali e sono associate ad un trattamento iniziale incompleto, con persistenza di malattia dopo chirurgia.

In questi pazienti l'approccio terapeutico dovrebbe essere aggressivo, in particolare nel caso di istologia sfavorevole, in quanto la progressione locale può provocare il coinvolgimento dei tessuti molli limitrofi e di organi critici quali la laringe, la trachea, l'esofago o lo spazio retrofaringeo.

6.b1b) Recidiva linfonodale

Le recidive linfonodali locoregionali sono generalmente diagnosticate attraverso l'ecografia e si sviluppano nel 15-20% dei pazienti trattati per DTC. Quando la citologia da agoaspirato conferma la malignità, la terapia di scelta è quella chirurgica. Tuttavia, la sempre maggiore sensibilità degli ecografi può permettere di individuare linfonodi così piccoli da essere trattabili con radioiodio.

Non vi è in realtà unanime accordo su quale sia l'atteggiamento più adeguato da seguire, ma in genere si conviene che in caso di metastasi linfonodali multiple o di dimensioni superiori al centimetro, il primo approccio terapeutico dovrebbe essere chirurgico. E' stato dimostrato che il solo trattamento radiometabolico può essere efficace nelle lesioni secondarie iodocaptanti se di piccole dimensioni.

Prima dell'intervento chirurgico può essere utile eseguire una scintigrafia con ^{131}I ed un dosaggio della tireoglobulina dopo stimolo con rh-TSH. I vantaggi potrebbero essere molteplici:

- utile per una stadiazione prechirurgica
- valutazione dell'andamento della tireoglobulina dopo stimolo, prima e dopo la chirurgia
- valutare la captazione dello ^{131}I da parte delle metastasi, in vista di un eventuale trattamento con ^{131}I

6.b2) Il trattamento con ^{131}I :

6.b2a) Recidiva locoregionale operata

Nel caso sia stata eseguita una chirurgia con intento radicale il paziente dovrebbe essere ristadiato: ecografia del collo negativa, tireoglobulina non dosabile dopo stimolo ed una eventuale scintigrafia diagnostica con ^{131}I negativa sono segni prognostici molto favorevoli e possono far avviare il paziente al follow-up senza necessariamente avvalersi di ulteriori trattamenti.

In caso contrario o se l'intervento non è stato radicale i protocolli che associano la chirurgia e il ^{131}I sono quelli più frequentemente applicati. In queste situazioni è indicato far seguire alla chirurgia un trattamento radiometabolico con ^{131}I . Le attività somministrate sono dell'ordine di 3.7-7.4 GBq (100-200 mCi). Un trattamento radiante esterno adiuvante in questi casi non può essere raccomandato in senso stretto, ma va preso in considerazione nei casi a peggior prognosi: pazienti in età avanzata, chirurgia incompleta, tessuto neoplastico che non concentra il radioiodio. (vedere sezione RTE)

6.b2b) Recidiva locoregionale non operabile

Qualora l'intervento chirurgico non sia eseguibile o venga rifiutato dal paziente, ripetute dosi di radioiodio costituiscono il trattamento di scelta nel caso di recidive iodocaptanti. Dosi singole variabili sono riportate in letteratura, ma l'attività usuale è di 5.5-7.4 GBq (150-200 mCi) somministrate con intervallo in genere non inferiore ai 6-8 mesi.

Il trattamento con radioiodio può avere un intento radicale, in particolare in caso di localizzazioni neoplastiche di diametro inferiore al centimetro, se la dose assorbita è di almeno 80 Gy.

6.b3) Wait&Watch

In casi selezionati, con malattia linfonodale di piccole dimensioni (<1-1.5 cm) ecograficamente stabile e con tireoglobulina non in progressione, è possibile decidere di non intervenire e attendere. Il follow-up in questi casi sarà stretto. Una TC-PET può essere utile per escludere la presenza di malattia sdifferenziata a prognosi più sfavorevole.

Se nel corso del follow-up viene evidenziato un aumento volumetrico o numerico dei linfonodi o un incremento della tireoglobulina sierica il paziente dovrebbe essere trattato.

6.b4) La Radioterapia Esterna

La radioterapia esterna (RTE) ha, rispetto alla chirurgia e al ^{131}I , un ruolo limitato nel trattamento dei pazienti con DTC.

Non vi è un consenso generale su quali pazienti debbano essere candidati al trattamento radiante esterno e centri con lunga tradizione seguono approcci anche molto diversi. Le differenze sono principalmente legate alla selezione dei pazienti, alla tecnica radioterapica utilizzata, al volume irradiato e alla dose erogata.

In letteratura non vi sono studi prospettici randomizzati su questo argomento e le valutazioni di seguito proposte, relativamente alle indicazioni alla RTE e alle sue modalità di esecuzione, sono basate sull'analisi di studi retrospettivi.

6.b4a) Indicazioni alla Radioterapia Esterna

6.b4a1) Pazienti con malattia residua macroscopica dopo chirurgia

I protocolli che prevedono l'associazione del ^{131}I e della RTE sono in genere quelli più frequentemente utilizzati in queste situazioni. Pur essendo dimostrato da alcuni studi retrospettivi un aumento del controllo locale e della sopravvivenza nei pazienti sottoposti anche a RTE, gli effetti collaterali legati ad un trattamento radiante ad alte dosi, quali quelle necessarie nei DTC, consigliano una accurata selezione dei pazienti.

La RTE dovrebbe essere considerata nei pazienti anziani con malattia poco differenziata, e quindi solitamente più aggressiva, che mostra una bassa captazione del ^{131}I . In questi casi in genere non è possibile raggiungere con il ^{131}I dosi tumoricide e la RTE rappresenta l'unica modalità terapeutica efficace per il controllo della malattia.

La RTE non sembra invece essere necessaria nei pazienti giovani con malattia ben differenziata e che presenta una buona iodio captazione, ovvero in cui la dose tumoricida può essere raggiunta con il solo radioiodio.

6.b4a2) Pazienti con malattia residua microscopica dopo chirurgia

Dopo chirurgia macroscopicamente radicale, l'evidenza di margini infiltrati all'esame istologico del pezzo operatorio o una chirurgia che abbia richiesto, per l'estensione extracapsulare della neoplasia, una "rasatura" della trachea, del laringe, del faringe o dell'esofago, dovrebbero essere considerati indice di malattia residua microscopica.

Numerosi studi retrospettivi riportano un aumento significativo del controllo locale in pazienti con malattia microscopica residua se trattati con RTE. Ciò sembra particolarmente importante nei pazienti con età superiore a 40 anni, pT4 e/o N+.

In realtà non sembra che la sola persistenza di malattia residua microscopica sia sufficiente per porre l'indicazione al trattamento radiante esterno, infatti il solo ^{131}I può in questi casi essere molto efficace e un trattamento radiante esterno di routine potrebbe essere solo causa di effetti collaterali talora anche gravi.

La selezione dei pazienti dovrebbe essere volta ad individuare quelli ad alto rischio di recidiva locoregionale quali gli anziani con istologia sdifferenziata e scarsamente iodiofissante o con malattia che interessa organi maggiori limitrofi quali: laringe, faringe, trachea ed esofago.

Il riscontro istologico di positività linfonodale, anche multipla o di dimensioni superiori a 2 cm, non costituisce una indicazione assoluta al trattamento radiante esterno. In questi casi pur essendo il rischio di recidiva locale non trascurabile, non vi sono dati sicuri sul beneficio sulla sopravvivenza della RTE, anche perchè le recidive possono essere ben controllate con ulteriore chirurgia e ^{131}I . Anche in questo caso, comunque, l'età del paziente, il grado di differenziazione della malattia e l'entità della iodio captazione dovrebbero essere i criteri guida nella scelta della radioterapia esterna.

6.b4a3) Pazienti con recidiva di malattia

Il trattamento standard delle recidive al collo è rappresentato da: chirurgia, radioiodio e terapia ormonale TSH soppressiva. Questa triade terapeutica consente un buon controllo locale nella gran parte dei casi e resta tutt'oggi un problema aperto quando considerare un trattamento anche con RTE.

In alcuni centri la RTE viene erogata quando al momento della recidiva vi è una infiltrazione dei tessuti molli del collo o una diffusione perilinfonodale. Considerata però la tossicità associata, si ritiene che un trattamento radiante esterno dovrebbe essere riservato a pazienti con malattia residua macroscopica nei quali una ulteriore chirurgia o un trattamento con ^{131}I hanno poca probabilità di essere efficaci.

6.b4b) Volumi della Radioterapia Esterna

L'analisi della letteratura mostra notevoli differenze nella definizione del CTV fra vari centri; in alcune casistiche viene irradiato il solo letto tiroideo, mentre in altre vengono irradiati anche tutti i compartimenti linfonodali del collo ed il mediastino superiore. Anche i limiti superiore ed inferiore dei campi possono variare notevolmente. Queste differenze possono spiegare le diversità riportate in letteratura sul controllo locale e sull'entità degli effetti collaterali.

Nei casi con malattia più avanzata il limite superiore dei campi di irradiazione non dovrebbe comprendere, almeno di routine, i linfonodi del II^a livello, se non direttamente interessati, per ridurre la probabilità di xerostomia, mentre il limite inferiore dovrebbe comprendere il mediastino superiore.

Nella definizione del bersaglio è comunque fondamentale tenere in considerazione gli effetti collaterali di un trattamento radiante su campi estesi, per cui, almeno nei pazienti con malattia localizzata, sembra razionale consigliare l'irradiazione con alte dosi solo delle aree a maggior rischio di recidiva.

6.b4c) Dosi della Radioterapia Esterna

Le dosi riportate in letteratura nel trattamento dei DTC variano da 30 a 70 Gy. Alcuni Autori hanno anche riportato che il controllo locale e la sopravvivenza sono correlate alla dose erogata.

Si ritiene che dosi superiori a 50 Gy, possibilmente 60 Gy, sono necessarie per controllare la malattia microscopica, mentre dosi di almeno 60-70 Gy sono necessarie per il trattamento della malattia residua macroscopica o per i pazienti inoperabili.

6.b4d) Tecniche della Radioterapia Esterna

Il trattamento radiante esterno della malattia locoregionale, in particolare se avanzata, rappresenta una sfida per il radioterapista. Ciò è dovuto alle dimensioni ed alla irregolare morfologia del CTV, alla alte dosi solitamente prescritte ed alla stretta vicinanza di organi critici in particolare del midollo spinale.

Numerosi studi hanno confrontato le diverse tecniche radioterapiche disponibili per questo tipo di trattamento.

Le tecniche convenzionali 2D dovrebbero essere utilizzate solo in casi particolari di palliazione in pazienti a prognosi infausta a breve termine.

Le tecniche di radioterapia conformazionale 3D consentono, rispetto a quelle 2D, di ridurre la dose ai tessuti sani, ma a causa della dose limite al midollo spesso non consentono di irradiare il bersaglio in maniera omogenea e a dosi radicali.

La IMRT si è dimostrata nettamente superiore alle tecniche conformazionali 3D in quanto consente una adeguata copertura del target rispettando la dose di tolleranza del midollo spinale. Inoltre la IMRT consente di erogare, nella stessa seduta, dosi diverse a zone diverse del target. E' pertanto possibile erogare dosi frazione, e quindi dosi totali, più elevate nelle sedi di malattia macroscopica e più basse nelle aree di malattia microscopica, con prevedibili vantaggi sul controllo locale e sugli effetti collaterali.

Quando disponibile, la IMRT dovrebbe essere la tecnica di scelta almeno nei casi di malattia avanzata macroscopica o quando il piano di cura 3D non si dimostri adeguato.

6.c) Malattia a distanza

Le metastasi a distanza si sviluppano nel 10% dei pazienti con DTC. Nella metà dei casi sono presenti alla diagnosi o vengono scoperte nel corso di un follow-up medio di 3 o 4 anni, mentre nel 15% dei casi vengono diagnosticate a più di 10 anni dalla terapia iniziale.

Le sedi più coinvolte sono il polmone, più frequentemente nei carcinomi papillari e nei pazienti più giovani, e l'osso, interessato invece più spesso nei soggetti anziani con carcinoma follicolare.

La sintomatologia legata alle localizzazioni polmonari compare in genere tardivamente, mentre dolore o complicanze ortopediche sono presenti nell'85% dei pazienti con malattia ossea.

Pur essendo la malattia a distanza la principale causa di morte cancro-correlata e a differenza di quello che accade nella maggioranza delle altre neoplasie, in questa patologia la presenza di metastasi consente una elevata sopravvivenza a lungo termine in una significativa percentuale dei casi.

Il trattamento della malattia a distanza richiede in genere un approccio multidisciplinare e sebbene la morbilità e la mortalità aumentino nei pazienti metastatici, la prognosi individuale dipende dalla sede e dal numero di organi coinvolti dalla malattia, dall'entità della massa tumorale e dall'età al momento della diagnosi delle metastasi.

Anche in presenza di malattia diffusa non è giustificato in questi pazienti un atteggiamento terapeutico "rinunciario" in quanto è possibile ottenere un buon controllo della malattia, fino anche alla guarigione, in particolare in presenza di metastasi polmonari iodiofissanti di piccole dimensioni e nella malattia ossea localizzata.

Opzioni terapeutiche:

6.c1) La chirurgia: L'intervento chirurgico va sempre preso in considerazione quando ritenuto eseguibile. L'intento può essere curativo, come nel caso di localizzazioni ossee, polmonari o cerebrali isolate, o palliativo come spesso accade nel trattamento di metastasi ossee sintomatiche.

Una chirurgia, anche solo di debulking, può comunque aumentare l'efficacia di un successivo trattamento radiometabolico o radiante esterno.

6.c2) La radioterapia metabolica con ^{131}I : rappresenta tuttora il trattamento sistemico di scelta se la malattia è iodocaptante.

Nonostante l'efficacia dimostrata dal ^{131}I in molti pazienti, non vi è un pieno accordo su quale sia la dose terapeutica ottimale da somministrare nelle diverse situazioni cliniche.

Come nell'ablazione, comunque, è possibile somministrare:

- attività fisse che, in genere, variano fra 5.5 e 11 GBq (150-300 mCi).
- attività definite in base a dosimetria individuale.

In caso di trattamenti ripetuti è consigliato un intervallo di almeno 6-8 mesi fra le varie somministrazioni.

Non è stabilita in letteratura l'attività cumulativa massima somministrabile, ma come per ogni trattamento oncologico è sempre necessaria una valutazione dello stato del paziente e del rapporto rischio/beneficio associato alla terapia.

Per la preparazione al trattamento con ^{131}I valgono le raccomandazioni fornite per l'ablazione dei residui tiroidei.

Molto ponderata deve essere la possibilità di trattare il paziente non sotto lo stimolo del TSH endogeno ma dopo somministrazione di TSH umano ricombinante. Non esistono infatti in letteratura dati che dimostrino l'equivalenza dei due approcci; studi sono in corso. Al momento raccomandiamo di considerare questa possibilità solo in casi selezionati: pazienti con patologie coesistenti nei quali l'induzione di ipotiroidismo comporti rischi o marcato disagio, localizzazioni metastatiche il cui stimolo alla crescita nelle due settimane di ipotiroidismo comporti rilevanti rischi quali, ad esempio, metastasi cerebrali, metastasi vertebrali con interessamento del canale midollare, metastasi linfonodali mediastiniche compressive.

6.c2a) RTM nelle metastasi polmonari

Nella gestione del paziente con metastasi polmonari le possibili decisioni terapeutiche sono fondamentalmente basate su:

- dimensione delle lesioni: distinguendo le macronodulari, visibili alla Rx del torace, le micronodulari, visibili alla TC, e le lesioni così piccole da essere al di sotto della risoluzione TC (ma evidenziate alla scintigrafia con ^{131}I , o con altro indicatore positivo)
- grado di captazione del ^{131}I e, se noto, risposta al precedente trattamento radiometabolico
- stabilità o progressione delle lesioni

Le micrometastasi polmonari dovrebbero essere trattate con ^{131}I , ripetuto ogni 6-12 mesi fintantoché la malattia continua a rispondere. L'obiettivo è la remissione completa. Le dosi consigliate sono di 150-300 mCi per ogni somministrazione.

Le metastasi polmonari macronodulari iodiofissanti possono essere trattate con ^{131}I anche se l'obiettivo in questo caso è solitamente il controllo della malattia e non la guarigione. Per tale motivo la dose di ^{131}I da utilizzare e la frequenza delle somministrazioni deve essere individualizzata sul singolo paziente. Nella decisione sulla tempistica dei trattamenti è utile tenere in considerazione la risposta alla terapia precedente, l'entità della progressione tra i due trattamenti, l'età del paziente, la dimensione delle lesioni, la presenza di altri organi coinvolti e l'eventuale disponibilità di altre opzioni terapeutiche.

Se le localizzazioni polmonari non sono iodiofissanti non è possibile al momento raccomandare una specifica terapia sistemica. Va segnalato che alcuni Autori hanno riportato la mancanza di risposta alla terapia con ^{131}I in caso di metastasi polmonari captanti alla FDG-PET.

6.c2b) RTM nelle metastasi ossee

Nella gestione del paziente con metastasi ossee deve essere considerato il rischio di insorgenza di: dolore, fratture patologiche, e complicanze neurologiche da localizzazioni vertebrali.

Nelle localizzazioni osteo-scheletriche, soprattutto se singole e sintomatiche, l'opzione chirurgica dovrebbe sempre essere presa in considerazione. La completa resezione chirurgica di lesioni isolate è associata con un aumento della sopravvivenza, più evidente in pazienti di età inferiore ai 45 anni. In caso di persistenza dopo chirurgia di tessuto neoplastico iodocaptante è indicato trattamento radiante, sia con ^{131}I che con radioterapia esterna.

Nelle metastasi multiple iodocaptanti è indicata la terapia con ^{131}I . Nel caso di somministrazione di attività fisse, i dosaggi consigliati sono 7.4-11 GBq (200-300 mCi), ma anche in questo caso tempistica e dosi da somministrare devono essere individualizzata sul singolo paziente. Necessario è tenere in considerazione la risposta alla terapia precedente, l'entità della progressione tra i due trattamenti, l'età del paziente, la dimensione delle lesioni, la presenza di altri organi coinvolti dalla malattia e l'eventuale disponibilità di altre opzioni terapeutiche. Al trattamento radiometabolico viene associata la radioterapia esterna sulle sedi dolenti o a rischio di frattura o di complicanze neurologiche.

In pazienti con malattia ossea diffusa trattata con ^{131}I , attenzione deve essere posta alla possibile tossicità midollare.

6.c2c) RTM nelle metastasi cerebrali

Le metastasi cerebrali, associate a prognosi severa, sono più frequenti nei pazienti anziani con malattia diffusa alla diagnosi. Chirurgica e radioterapia esterna sono storicamente i trattamenti più utilizzati. La radioterapia metabolica può essere presa in considerazione se le metastasi sono iodocaptanti, anche se non vi sono in letteratura molti dati che ne supportino l'efficacia.

6.c3) L'associazione al ^{131}I di Litio o Acido Retinoico: questi farmaci non vengono sconsigliati né raccomandati. Non vi sono al momento studi che dimostrino l'efficacia clinica di una eventuale associazione.

6.c4) La radioterapia esterna: l'indicazione al trattamento con RTE nei pazienti con malattia a distanza deve tenere conto dello stato clinico del paziente, della diffusione di malattia e delle sue specifiche localizzazioni, con particolare riguardo alla sintomatologia o ai rischi ad esse associati e della disponibilità o meno di altri trattamenti efficaci.

Nella scelta della dose e delle modalità di esecuzione del trattamento bisogna tenere in considerazione che, sia pure in presenza di metastasi diffuse, la sopravvivenza dei pazienti con DTC è spesso molto lunga e pertanto la RTE, anche se palliativa, deve essere erogata a dosi tali da consentire un controllo duraturo della sintomatologia e con tecniche adeguate per ridurre l'insorgenza di effetti collaterali a lungo termine.

6.c4a) RTE nelle metastasi ossee

La RTE è indicata nel trattamento delle metastasi ossee considerate non operabili, in particolare se interessano la colonna vertebrale, il basicranio o segmenti ossei la cui frattura patologica può causare importanti disabilità.

Se le metastasi sono iodiofissanti la RTE dovrebbe essere eseguita subito dopo un trattamento con radioiodio a dosi elevate 3.7-11 GBq (200-300 mCi) così da sfruttare una somministrazione delle due dosi di radioterapia erogate con modalità diverse. Un ulteriore trattamento con ^{131}I può essere ripetuto 3-6 mesi dopo la fine della RTE.

Se possibile è preferibile evitare di trattare il paziente prima con RTE e poi con radioiodio in quanto la captazione di quest'ultimo da parte delle cellule neoplastiche potrebbe essere ridotta dall'effetto stunning causato dalla RTE.

Se invece le metastasi sono note essere non iodiofissanti o mostrano un SUV elevato alla FDG-PET e non sono operabili, il trattamento radiometabolico non è efficace e la RTE rappresenta l'unica opzione terapeutica percorribile.

Nelle localizzazioni vertebrali la dose erogata è limitata dalla presenza del midollo spinale e in questo caso vengono solitamente utilizzate dosi quali 30 Gy in 10 frazioni o 44 Gy in 22 frazioni. In sedi particolarmente critiche, in cui vi sia invasione midollare o in cui una frattura patologica possa avere gravi conseguenze, come ad esempio per le prime vertebre cervicali, la dose erogata può essere più elevata, anche superiore a 60-64 Gy sulle parti di vertebra più a rischio. In questi casi sono necessarie tecniche quali la stereotassi frazionata o la tomotherapy.

Nelle altre localizzazioni ossee la dose, anche con intento palliativo, dovrebbe essere di 50-60 Gy per consentire un controllo della malattia a lungo termine.

Generalmente la risposta antalgica è rapida e duratura, mentre la ricalcificazione è lenta e progressiva.

6.c4b) RTE nelle metastasi cerebrali

Il trattamento con radioterapia esterna delle metastasi cerebrali non operabili dipende dal numero, dalle dimensioni e dalla localizzazione delle stesse e dalle condizioni generali del paziente.

La radiocirurgia, alla dose di 18-20 Gy in singola frazione, può rappresentare il trattamento di scelta per metastasi di piccole dimensioni, in sedi accessibili e fino ad un numero di 2-3. Non sembra che l'aggiunta di una irradiazione whole brain migliori la sopravvivenza dei pazienti.

Metastasi singole di dimensioni superiori possono essere trattate con tecniche 3D con campi limitati e dosi fino 54-64 Gy.

Per le localizzazioni multiple l'irradiazione whole brain alla dose di 30 Gy in 10 frazioni rappresenta solitamente il trattamento di scelta.

Non sembra che l'aggiunta della radioterapia metabolica abbia un impatto positivo sulla sopravvivenza dei pazienti.

6.c4c) RTE nelle metastasi polmonari

Le metastasi polmonari da DTC sono solitamente multiple, spesso molto numerose, e asintomatiche. La radioterapia esterna non trova pertanto indicazione in questi pazienti che vengono usualmente trattati con ^{131}I o, se non iodiofissanti, con chemioterapia.

Nei rarissimi casi di metastasi singole considerate non operabili è possibile eseguire un trattamento radiante esterno anche a dosi radicali, in particolare con tecniche di radioterapia raffinate quali la stereotassi del body, la tomotherapy o il cyberknife.

Più spesso, in realtà, la RTE trova indicazione come trattamento palliativo di masse polmonari che invadono la parete toracica o comprimono grossi bronchi o vasi.

Deve essere segnalata l'utilità della brachiterapia endobronchiale HDR nel trattamento di metastasi bronchiali sanguinanti o vegetanti con ostruzione bronchiale. In questo caso la dose varia da 20 a 30 Gy in 4-6 frazioni in 2-3 settimane.

6.c5) La chemioterapia: La chemioterapia non ha dimostrato un'efficienza significativa in questa neoplasia e viene raramente utilizzata. Può essere considerata per quei pazienti con malattia diffusa sintomatica, non iodiofissante e in progressione. Si avvale principalmente della Doxorubicina e del Cisplatino.

6.d) Malattia bioumorale

Dopo tiroidectomia totale ed ablazione dei residui con ^{131}I circa il 15% dei pazienti che presenta al follow-up elevati livelli di tireoglobulina sierica ha la scintigrafia diagnostica con ^{131}I negativa.

Le cause di scintigrafie “falsamente negative”, con tireoglobulina elevata, possono essere:

- 1- Inadeguato aumento del TSH
- 2- Contaminazione da iodio (ioduria elevata)
- 3- Presenza di depositi di malattia troppo piccoli per essere rilevati dalla gamma-camera
- 4- Mancanza di uptake di iodio legata a sdifferenziazione tumorale

La gestione di questi pazienti è spesso problematica e l'obiettivo è di riuscire a localizzare la malattia per poter stabilire l'iter terapeutico più adeguato.

A) Ristadiazione

Questi pazienti dovrebbero essere sottoposti ad una accurata ristadiazione che può comprendere: ecografia del collo, TC (con o senza mezzo di contrasto) o RMN del torace e, quando ritenuto indicato, dell'addome e dell'encefalo, uno studio radiografico o scintigrafico dello scheletro, una scintigrafia con traccianti di cellularità. Tali indagini consentono di rilevare le sedi di malattia nel 25-50% dei pazienti con scintigrafia con ^{131}I diagnostica negativa. Quando tali indagini permettono la localizzazione di macrometastasi la scelta più indicata, se possibile, è la resezione chirurgica. In questi casi la chirurgia può rendere la tireoglobulina indosabile e portare a una remissione completa fino al 50% dei pazienti. Se la chirurgia non è una opzione perseguibile deve essere valutata l'eventualità di un trattamento radiante esterno.

In caso di completa negatività di tali indagini può essere indicato eseguire una TC-PET, in genere consigliata per valori di tireoglobulina almeno superiori a 10 ng/ml. Le lesioni metastatiche con elevata captazione del FDG (SUV elevato) sono in genere associate ad inadeguata captazione del ^{131}I e a prognosi negativa. L'esecuzione di una PET nei pazienti che sviluppano metastasi non iodocaptanti permette inoltre di suddividere i pazienti in due gruppi di rischio, basso se PET negativi, alto se PET positivi, e quindi di indirizzare quale dovrebbe essere il grado di aggressività nel trattare questa malattia. Nei pazienti con PET positiva il trattamento chirurgico e la radioterapia esterna sono le opzioni possibili, poiché è improbabile che tali lesioni siano in grado di accumulare radioiodio in misura sufficiente ad ottenere un effetto terapeutico.

B) Alte dosi di ^{131}I

Quando l'imaging radiologico e scintigrafico risulta negativo può essere valutata la possibilità di somministrare una dose terapeutica di ^{131}I ≥ 3.7 GBq (≥ 100 mCi). In questi casi la scintigrafia post dose terapeutica consente di identificare aree iodocaptanti, nella maggior parte dei casi al collo e al mediastino, in più della metà dei casi. Metastasi a distanza sono più spesso identificate in pazienti con livelli di tireoglobulina molto elevati (> 200 ng/ml).

La somministrazione di attività terapeutiche di ^{131}I in pazienti con tireoglobulina elevata e scintigrafia diagnostica negativa può avere un fine “diagnostico”, per localizzare la malattia, o “terapeutico”, in termini di riduzione della tireoglobulina. Vi sono molti studi, infatti, che riportano una riduzione nelle concentrazioni di tireoglobulina sierica dopo alte dosi di ^{131}I in pazienti con WBS, diagnostico e/o terapeutico, negativo. L'efficacia del trattamento in questi casi non è dimostrata in modo certo e non vi è evidenza che tale terapia modifichi la prognosi.

Nella valutazione di un paziente con tireoglobulina elevata e WBS diagnostico negativo, la decisione di somministrare alte dosi (empiriche) di ^{131}I deve essere cauta e tener sempre conto di:

- I fattori di rischio, di recidiva e di morte.

- Se l'imaging radiologico e/o scintigrafico con traccianti positivi è risultato positivo o negativo e quindi se vi è la possibilità di intervenire con un diverso approccio terapeutico, come la chirurgia o la radioterapia esterna.
- Se i valori della tireoglobulina sono stabili o se vi è un progressivo aumento.

7.

IL FOLLOW-UP

7.a) Introduzione

Gli scopi principali del follow-up dei pazienti trattati per DTC sono:

- 1- verificare l'adeguatezza della terapia ormonale sostitutiva/soppressiva rispetto alle caratteristiche cliniche di ogni singolo paziente;
- 2- diagnosticare precocemente le recidive loco-regionali e/o le metastasi a distanza;
- 3- monitorare l'eventuale insorgenza di effetti collaterali delle terapie eseguite.

Dopo chirurgia e ablazione dei residui, il follow-up dei pazienti trattati per DTC può essere condotto con modalità diverse in base al rischio di recidiva o persistenza di malattia. Tale rischio può essere distinto in tre livelli:

- *Basso rischio*: pazienti senza metastasi locali o a distanza, con resezione macroscopicamente completa del tumore, senza invasione neoplastica delle strutture o dei tessuti locoregionali, con istologia non aggressiva e senza invasione vascolare, con assenza di aree di patologica iodiofissazione al di fuori della loggia tiroidea alla STB dopo dose terapeutica.
- *Rischio Intermedio*: pazienti con invasione microscopica dei tessuti peritiroidei al momento della tiroidectomia, con istologia aggressiva o presenza di invasione vascolare.
- *Alto Rischio*: pazienti con invasione tumorale macroscopica delle strutture o dei tessuti locoregionali, incompleta resezione della neoplasia, presenza di metastasi a distanza o di aree di patologico uptake del ^{131}I al di fuori della loggia tiroidea alla scintigrafia post dose terapeutica.

7.b) La terapia ormonale TSH soppressiva

Dopo tiroidectomia i pazienti con DTC devono essere trattati con ormoni tiroidei. Questa terapia ha due fondamentali obiettivi:

- A) correggere l'ipotiroidismo indotto dalla chirurgia
- B) sopprimere la produzione di TSH endogeno che potrebbe stimolare la crescita di eventuali foci di malattia residua.

Dati clinici e sperimentali hanno infatti ampiamente dimostrato che la proliferazione delle cellule tiroidee è TSH dipendente e che tale dipendenza viene spesso mantenuta anche dalle cellule neoplastiche dei DTC.

Le cellule follicolari della tiroide producono due ormoni: la tetraiodotironina o tiroxina (T4) e la triiodotironina (T3). Questi due ormoni hanno due forme isomeriche, levo- (L) o destro- (D), di cui solo la prima è responsabile degli effetti biologici.

La L-T4 è il principale ormone prodotto dalla ghiandola e viene convertito quasi tutto nel fegato in L-T3, forma attiva negli organi bersaglio. La somministrazione orale di L-T4 permette di riprodurre questo meccanismo fisiologico, con livelli sierici di T3 abbastanza stabili.

La dose ottimale di L-T4 dovrebbe essere il più possibile personalizzata sul singolo paziente e viene sostanzialmente calcolata tenendo in considerazione il peso corporeo e l'età del paziente. I pazienti più giovani spesso necessitano di dosi più alte di ormone a parità di peso corporeo.

Le dosi giornaliere iniziali consigliate sono: 3-4 ug/Kg sotto i 10 anni, 2.8-2.4 ug/Kg dai 10 ai 30, 2.4-1.8 ug/Kg dai 30 ai 40, 1.8-1.2 ug/Kg dai 40 ai 60 e inferiori a 1.2 ug/Kg sopra i 60 anni. Dal momento che l'emivita plasmatica del L-T4 è di 6-8 giorni, una singola somministrazione giornaliera è generalmente sufficiente. Il farmaco deve essere assunto al mattino, a digiuno, 20-30 minuti prima della colazione, così da evitare interferenze nell'assorbimento da parte del cibo.

L'adeguatezza della posologia viene verificata dosando il TSH, la FT3 e la FT4 circa 2-3 mesi dopo l'inizio del trattamento o dopo ogni variazione posologica.

Lo scopo è la soppressione del TSH a valori <0.1 mIU/L, con FT3 e FT4 nei range di normalità, nei pazienti con persistenza di malattia o ad alto rischio di recidiva. Nei soggetti con fattori prognostici favorevoli ed in remissione completa, la TSH soppressione può essere meno spinta ed essere mantenuta verso i valori bassi del range di normalità e cioè fra 0.5 e 1 mU/l.

L'aumento dei livelli circolanti di FT4, necessari per ottenere un'adeguata TSH soppressione, può indurre uno stato ipertiroidismo subclinico con possibili conseguenti effetti collaterali, in particolare a livello osseo e cardiaco quali l'osteoporosi e la fibrillazione atriale.

Stabilita, nel singolo paziente, la posologia ottimale di L-T4, si consiglia di rivalutare i livelli sierici di FT3, FT4 e TSH una volta l'anno in assenza di segni o sintomi di sovra o sottodosaggio o in assenza di significative variazioni del peso corporeo.

7.c) Il dosaggio della tireoglobulina sierica

La tireoglobulina è una glicoproteina prodotta solo dalle cellule follicolari della tiroide, normali o neoplastiche, ed è presente in circolo nella quasi totalità dei soggetti normali.

Il dosaggio della Tg, da eseguire con metodo IRMA con sensibilità <1.0 ng/ml, rappresenta un marcatore specifico e sensibile nel monitoraggio dei pazienti trattati per tumore differenziato della tiroide. La sua introduzione nella pratica clinica ha semplificato il follow-up di questi pazienti permettendo la formulazione di nuovi criteri per la definizione di remissione o persistenza di malattia, una volta che sia stata esclusa la presenza in circolo di auto-anticorpi anti-Tg interferenti con il dosaggio.

L'esatta quantità di cellule neoplastiche necessarie per produrre livelli dosabili di Tg non è nota e probabilmente varia in rapporto alle caratteristiche biologiche della neoplasia e ai livelli di TSH circolante.

Se concentrazioni dosabili di Tg durante terapia con L-tiroxina possono suggerire la presenza di carcinoma, senza escludere la possibilità che vi sia del tessuto tiroideo residuo, concentrazioni indosabili dopo stimolazione con TSH suggeriscono l'assenza di malattia.

Fondamentale per la corretta interpretazione dei valori sierici di Tg è conoscere il livello di TSH: in generale la possibilità di diagnosticare il carcinoma tiroideo attraverso il dosaggio della Tg sierica dopo interruzione della terapia ormonale TSH soppressiva varia dall'85 al 95%, mentre può ridursi fino al 50% in corso di TSH soppressione. Risultati falsamente negativi si associano più frequentemente a pazienti con metastasi linfonodali di piccole dimensioni o con tumore sdifferenziato.

Di regola le metastasi da DTC si associano ad elevati livelli di Tg nel siero quando il dosaggio è eseguito in condizioni di ipotiroidismo. In corso di terapia soppressiva con L-tiroxina, i livelli di Tg si riducono significativamente, talora fino all'indosabilità ed il grado di riduzione è dipendente dalle dimensioni delle metastasi, dalla loro sede e dal grado di differenziazione cellulare. Le metastasi ossee e polmonari producono in genere livelli dosabili di Tg anche durante terapia soppressiva, con percentuali di falsi negativi inferiori al 10%, mentre nelle metastasi linfonodali i livelli di Tg possono essere soppressi fino a livelli indosabili (falsi negativi) nel 20% dei casi. In ipotiroidismo la frequenza dei falsi negativi si riduce a meno dell'1% e del 7% rispettivamente.

In generale si può quindi convenire che il dosaggio della Tg mantiene un alto valore predittivo anche durante terapia TSH soppressiva, anche se in questo caso è necessaria un'attenta valutazione della storia clinica del paziente.

- *Dopo tiroidectomia totale*, teoricamente, non vi è alcun tessuto capace di produrre questa glicoproteina. A tre-quattro settimane dall'intervento, la concentrazione sierica di Tg si riduce a livelli indosabili, a meno che non siano ancora presenti residui tiroidei e/o malattia loco-regionale o a distanza.

La quantità di tireoglobulina prodotta dai residui tiroidei è variabile e dipende in larga misura dalle dimensioni del residuo e dal grado di stimolazione del TSH. Solitamente si tratta di livelli sierici bassi o moderatamente elevati che comunque riducono la specificità del dosaggio della Tg come marcatore di malattia. Il dosaggio della Tg sierica nei pazienti con residui tiroidei dopo chirurgia ha quindi un modesto valore clinico ed assume significato solo nel caso di un progressivo aumento che fa porre il sospetto di persistenza di malattia.

- *Dopo tiroidectomia e ablazione con ^{131}I* , la tireoglobulina sierica dovrebbe essere molto bassa (<1 o 2 ng/mL) sia durante terapia ormonale con L-tiroxina sia dopo sua interruzione. Diversi lavori raccomandano un dosaggio della Tg dopo stimolo con rhTSH ad un anno dalla terapia ablativa per la diagnosi di malattia occulta. Se la Tg dopo stimolo non è dosabile, il rischio di recidiva sembra essere inferiore allo 0.5%.

In circa il 15-20% dei pazienti, la tireoglobulina dopo stimolo diventa invece dosabile. Il significato di bassi valori dopo rhTSH è in realtà attualmente motivo di dibattito. E' stato dimostrato come tali valori di Tg possano decrescere nel corso di un follow-up di mesi o anni e diventare indosabili in circa due terzi dei pazienti. Si ipotizza che in questi casi la tireoglobulina sia prodotta da cellule che, in seguito al trattamento radiometabolico, vanno incontro a morte ritardata. Nell'altro terzo dei pazienti, la tireoglobulina sierica invece progressivamente aumenta, indicando la presenza di una recidiva. Risulta quindi evidente come sia l'andamento della tireoglobulina sierica ad essere molto più informativo rispetto al valore del singolo dosaggio.

Nel corso del follow-up di un paziente considerato in RC, la comparsa di livelli dosabili di Tg, durante terapia TSH soppressiva, deve essere considerata come potenziale segno di ripresa di malattia. Il paziente deve quindi essere sottoposto ad un iter diagnostico completo con lo scopo di localizzare la sede di produzione della Tg. Al contrario, ogni paziente con Tg indosabile e nessuna evidenza clinica o strumentale di malattia residua può essere considerato in remissione completa, a patto che gli anticorpi anti-Tg siano indosabili e che il tumore primitivo non fosse scarsamente differenziato.

Il dosaggio della tireoglobulina sierica dovrebbe essere effettuato ogni 6-12 mesi durante il follow-up di tutti i pazienti con tumore differenziato della tiroide.

L'attendibilità della Tg serica deve essere valutata alla luce di possibili interferenze:

- *Gli anticorpi anti-tireoglobulina*

Circa il 25% dei pazienti operati per DTC ha anticorpi anti-tireoglobulina circolanti. Sebbene l'importanza clinica di questi anticorpi non sia chiara, la loro presenza interferisce con i test di laboratorio per la determinazione della tireoglobulina sierica ed è causa di false negatività.

Dopo tiroidectomia ed ablazione, nei pazienti in remissione completa, il titolo anticorpale si riduce progressivamente fino a raggiungere la normalità nell'arco di 2-3 anni.

La persistenza o il progressivo aumento degli anticorpi circolanti, o la loro ricomparsa dopo una precedente negativizzazione, suggerisce la presenza di malattia.

Il dosaggio della tireoglobulina sierica non può essere utilizzato per monitorare i pazienti con anticorpi anti-Tg e tali pazienti necessitano di indagini di imaging più frequenti durante il follow-up iniziale.

- *“Hook effect” o “effetto gancio”*: espressione utilizzata quando il metodo immunometrico di dosaggio della tireoglobulina non rilevi nel siero concentrazioni che sono in realtà molto elevate. Questo è dovuto al fatto che le elevate concentrazioni di tireoglobulina legano ogni anticorpo presente prevenendo la formazione del “two-antibody sandwich”, da cui il metodo di dosaggio dipende. Quando questo effetto viene sospettato, il campione ematico dovrebbe essere rianalizzato dopo diluizione.

7.d) La scintigrafia total body con ^{131}I (WBS)

Nei pazienti con DTC trattati con chirurgia e terapia ablativa, l'esecuzione nel follow-up di una scintigrafia diagnostica con ^{131}I , effettuata in sospensione del trattamento TSH soppressivo o dopo stimolo con rhTSH, è un esame ritenuto a bassa sensibilità. La malattia può non essere evidenziata su una scintigrafia diagnostica, a prescindere dall'attività di ^{131}I somministrata solitamente compresa fra 74-185 GBq (2-5 mCi), mentre potrebbe essere visualizzata dopo dosi terapeutiche di ^{131}I (\geq a 3.7 GBq o 100 mCi).

Dopo ablazione, la scintigrafia diagnostica con ^{131}I può non essere ritenuta necessaria nei pazienti a basso rischio, clinicamente liberi da malattia, con tireoglobulina indosabile durante trattamento TSH soppressivo e con ecografia del collo negativa. La WBS diagnostica, da eseguirsi 6-12 mesi dopo l'ablazione, dovrebbe essere invece valutata nel follow-up dei pazienti ad alto e medio rischio di persistenza di malattia.

Particolare attenzione deve essere posta ai pazienti che, prima considerati in remissione completa, presentano durante il follow-up una Tg che diventa dosabile in condizione di TSH soppressione o con TSH aumentato. Tale segno deve essere considerato significativo per ripresa di malattia. In questi pazienti tecniche di imaging radiologico quali l'ecografia del collo e la TC, oltre all'anamnesi ed all'esame obiettivo, vengono inizialmente utilizzate per evidenziare le sedi di malattia. La WBS diagnostica è da sempre un esame ritenuto fondamentale in questa situazione anche se la sua sensibilità può risultare bassa in particolare in presenza di recidive di piccole dimensioni o se la neoplasia ha una ridotta capacità di captare il ^{131}I . Una positività alla WBS diagnostica fornisce informazioni non solo sulla sede e sull'entità della recidiva, ma anche importanti informazioni sulle sue caratteristiche funzionali consentendo di impostare un più corretto iter diagnostico-terapeutico. Se la WBS diagnostica è negativa la probabilità di essere di fronte ad una neoplasia che ha perso almeno in parte la capacità di captare il ^{131}I diventa più concreta. In questa situazione la somministrazione di attività terapeutiche di ^{131}I può aumentare la sensibilità dell'esame. La somministrazione dell'attività terapeutica dovrebbe essere effettuata prima possibile dopo la dose diagnostica per ridurre il fenomeno dello stunning. In particolari circostanze, in presenza di importanti aumenti della tireoglobulina, può essere giustificato somministrare direttamente una attività terapeutica senza una previa WBS diagnostica.

7.e) Ecografia del collo e altre tecniche di imaging radiologico

- Ecografia del collo

- nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale, l'ecografia è l'esame più sensibile per la diagnosi delle recidive locali, in particolare se la WBS diagnostica e la Tg sierica sono negative. Essa deve essere, insieme all'esame obiettivo, parte integrante del regolare follow-up del paziente con DTC.
- nei casi di chirurgia parziale (lobectomia o tiroidectomia subtotale), l'ecografia permette di individuare recidive nel parenchima tiroideo residuo e nelle strutture contigue (muscolari, vascolari, linfonodali) e di guidare un successivo agoaspirato per la conferma citologica.
- in presenza di linfonodi metastatici, possibile conferma può essere ottenuta con la citologia e il dosaggio della Tg sul linfonodo.

Essendo quindi un esame fondamentale nel follow-up di questi pazienti l'ecografia dovrebbe essere eseguita con tecnologia adeguata e da personale esperto.

- Radiologia tradizionale

L'Rx standard permette di individuare metastasi polmonari macronodulari (>1.0 cm) e metastasi ossee osteolitiche. Viene in genere consigliato in presenza di sospetti clinici specifici.

- TC ed RM

La TC del torace consente spesso di individuare metastasi polmonari non visibili alla Rx standard ed eventuali adenopatie mediastiniche, mentre la TC dell'encefalo è spesso il primo esame che viene eseguito in caso di sospetto di metastasi cerebrali.

La TC permette inoltre di monitorare l'evoluzione della malattia e la risposta al trattamento radiometabolico con ^{131}I e alla radioterapia esterna.

Se è stato programmato un trattamento con ^{131}I , la TC dovrebbe essere eseguita senza mezzo di contrasto iodato; se questo è invece ritenuto indispensabile per una adeguata diagnosi, il trattamento radiometabolico dovrebbe essere eseguito almeno un mese dopo la TC e previo controllo della ioduria. E' consigliabile comunque l'utilizzo di mezzi di contrasto idrosolubili.

La RM è indicata nello studio dei piani muscolo-cutanei del collo e per valutare il coinvolgimento delle stazioni linfonodali, delle vie aeree e digestive superiori e delle strutture vascolari e nervose.

- Scintigrafia con traccianti positivi

Nei pazienti con malattia evidenziata da elevati livelli sierici di Tg, ma non iodocaptante e non visibile con l'imaging radiologico tradizionale, la pianificazione dell'iter terapeutico più idoneo è legata all'identificazione della sede di malattia.

In queste situazioni possono essere utilizzati traccianti quali il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi e $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tetrofosmina. Il loro utilizzo non necessita di TSH elevato.

Il $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi è impiegato per la identificazione delle recidive loco-regionali con una sensibilità compresa tra il 70-90%. La sensibilità del tracciante per la identificazione di metastasi scheletriche appare anche maggiore e aumenta per i carcinomi a cellule di Hürthle. Risultati e sensibilità simili sono state riscontrate con la tetrofosmina.

7.f) La ^{18}F FDG TC-PET

In letteratura vi è un numero sempre maggiore di studi volti ad analizzare l'utilità della ^{18}F FDG TC-PET nella stadiazione e nel follow-up dei pazienti con DTC. Pur non essendovi ancora una standardizzazione delle sue indicazioni, le potenzialità informative di questo esame sembrano di notevole importanza e riguardano:

- l'identificazione della sede di malattia
- la definizione della prognosi
- la scelta dell'iter terapeutico

Studi in vitro ed in vivo hanno dimostrato che la captazione del ^{18}F FDG aumenta con il grado di sdifferenziazione delle cellule neoplastiche: pertanto la ^{18}F FDG PET può essere completamente negativa, o solo debolmente positiva, in pazienti con malattia ben differenziata, mentre di solito è intensamente positiva in presenza di malattia sdifferenziata. Risulta quindi evidente che questo tracciante ha un comportamento sostanzialmente opposto a quello del ^{131}I che viene invece intensamente captato dai carcinomi della tiroide ben differenziati, ma non da quelli sdifferenziati.

La ^{18}F FDG PET consente quindi di evidenziare siti di malattia non evidenziabili alla scintigrafia con ^{131}I .

La negatività di un sito neoplastico alla scintigrafia con ^{131}I e la sua positività alla ^{18}F FDG PET, o viceversa, viene definita fenomeno Flip-Flop e sembra rivestire un importante significato prognostico nei pazienti con DTC.

In particolare:

- In presenza di malattia anche diffusa intensamente iodio captante, ma negativa alla ^{18}F FDG PET, la prognosi sembra essere molto buona. Questo profilo scintigrafico corrisponde a pazienti con malattia ben differenziata, iodiofissante, che risponde al trattamento TSH soppressivo e che possono avere sopravvivenze di oltre 10-15 anni anche in presenza di metastasi diffuse.
- In presenza di malattia con scarsa o nulla captazione del ^{131}I , ma con intensa positività alla ^{18}F FDG PET, la prognosi sembra invece essere infausta a breve termine. Questo profilo scintigrafico corrisponde ai pazienti con malattia sdifferenziata, aggressiva e non trattabile con il ^{131}I . In questi pazienti la prognosi sembra essere tanto peggiore quanto più è elevato il numero delle metastasi PET positive e tanto maggiore è il loro SUV.

Anche se in letteratura non vi sono evidenze chiare, le valutazioni sopra riportate influenzano profondamente l'iter terapeutico. In particolare i pazienti positivi al ^{131}I e negativi alla ^{18}F FDG PET dovrebbero essere trattati con ^{131}I , mentre quelli negativi al ^{131}I e positivi alla ^{18}F FDG PET dovrebbero essere indirizzati verso altri percorsi terapeutici. Non è chiaro invece quale sia l'opzione terapeutica più indicata nei pazienti che presentano contemporaneamente sia metastasi iodio negative/PET positive e metastasi iodio positive/PET negative in quanto il trattamento con ^{131}I è efficace solo sulla componente ben differenziata mentre non lo è su quella scarsamente differenziata che è però responsabile della prognosi a breve termine.

7.g) Modalità e tempi del follow-up

- *Pazienti a basso rischio di recidiva e non sottoposti a trattamento ablativo dei residui tiroidei:*

A intervalli di 6-12 mesi è indicata l'esecuzione di:

- dosaggio della Tg sierica basale (dosata nello stesso centro con metodo sensibile) e degli AbTg
- ecografia del collo (eseguita da operatori esperti con tecnologia adeguata)

L'andamento della tireoglobulina e degli anticorpi antitireoglobulina, quando presenti, insieme all'ecografia del collo consentono in genere di monitorare il paziente anche in assenza di ablazione del tessuto tiroideo e diagnosticare precocemente eventuali segni di ripresa di malattia o di recidiva loco-regionale.

- *Pazienti a medio/alto rischio di recidiva e sottoposti a trattamento ablativo dei residui tiroidei:*

A 6 mesi vengono consigliati:

- esame clinico, emocromo, FT3, FT4, TSH, Tg e AbTg in corso di terapia ormonale;
- ecografia del collo

A 9-12 mesi

- è possibile la verifica della completa ablazione del tessuto tiroideo con scintigrafia diagnostica e della indosabilità della Tg sierica dopo stimolazione ormonale (con rhTSH o mediante sospensione della terapia ormonale)
- l'esecuzione di un'ecografia del collo in associazione al dosaggio della Tg sierica dopo stimolo consentono di raggiungere livelli di accuratezza diagnostica elevati anche senza l'esecuzione della scintigrafia diagnostica

In circa l'80% dei pazienti la Tg è indosabile ed il follow-up a lungo termine dimostra che il rischio di recidiva è inferiore al 2%. Dosaggi annuali della Tg in soppressione associati ad ecografia del collo consentono in genere di diagnosticare precocemente segni di ripresa o recidiva di malattia.

- *Per i pazienti che presentano livelli sierici elevati di anticorpi antitireoglobulina Tg-Ab:*

Ogni 6-12 mesi vengono consigliati:

- un monitoraggio dei livelli di Tg e di AbTg
 - ecografia del collo
 - scintigrafia diagnostica con ^{131}I in caso di aumento del titolo anticorpale.
- *Per tutti i pazienti trattati per DTC, sia solo sottoposti a chirurgia che a terapia ablativa con ^{131}I , e considerati in remissione di malattia:*

A intervalli di 6-12 mesi è indicata l'esecuzione di:

- esame clinico, FT3, FT4, TSH, Tg e AbTg in corso di terapia ormonale;
- emocromo, per i pazienti trattati anche con ^{131}I
- ecografia del collo

Ulteriori valutazioni della Tg dopo test di stimolo con rhTSH possono essere riprogrammate a distanza di almeno 12 mesi.

- *Per i pazienti in cui si siano dimostrati, al momento della prima valutazione o nel corso del follow-up, livelli di tireoglobulina sierica dopo stimolo superiori ai limiti di cut-off istituzionali e/o la presenza di tessuto iodocaptante al di fuori della loggia tiroidea e/o in presenza di un'ecografia del collo sospetta per ripresa di malattia vedere capitolo "malattia locale o a distanza".*

7.h) L'utilizzo del TSH umano ricombinante

La sospensione della terapia con ormoni tiroidei veniva tradizionalmente richiesta prima dell'esecuzione della scintigrafia con ^{131}I allo scopo di far aumentare le concentrazioni sieriche di TSH e stimolare così eventuali residui di tessuto tiroideo o di derivazione tiroidea a captare lo iodio. Il temporaneo ipotiroidismo indotto dalla sospensione della terapia ormonale è causa di disagio per i pazienti e, in alcune circostanze cliniche, di rischi non trascurabili.

Il Thyrogen (tireotropina alfa), ovvero TSH umano ricombinante, è un farmaco in commercio ormai da alcuni anni e permette di ottenere un transitorio aumento del TSH sierico in pazienti eutiroidei. L'uso del Thyrogen consente una generale assenza dei segni e sintomi legati all'ipotiroidismo e una migliore qualità di vita.

- *Indicazioni:*

1) dosaggio della tireoglobulina sierica con o senza imaging scintigrafico con iodio radioattivo per evidenziare residui tiroidei e carcinoma ben differenziato della tiroide in pazienti in terapia ormonale soppressiva.

2) ablazione del tessuto tiroideo residuo dopo tiroidectomia. In questo caso la stimolazione con il Thyrogen è consentita solo per pazienti con carcinoma della tiroide a basso rischio e l'attività di ^{131}I da somministrare a scopo ablativo è fissa e stabilita in 3,7 GBq (100 mCi). I pazienti sono mantenuti in terapia ormonale soppressiva.

- *Posologia e modo di somministrazione*

Due dosi da 0,9 mg di tireotropina alfa devono essere somministrate mediante iniezione intramuscolare ogni 24 ore.

Per l'imaging con iodio radioattivo o l'ablazione, la somministrazione dello iodio radioattivo deve avvenire 24 ore dopo l'iniezione finale di Thyrogen. La scintigrafia deve essere eseguita da 48 a 72 ore dopo la somministrazione dello iodio radioattivo.

Per il dosaggio della tireoglobulina sierica (Tg), il campione di siero deve essere prelevato 72 ore dopo l'iniezione finale di Thyrogen.

➤ *Dati su evidenze cliniche con rh-TSH*

Dagli studi fino ad ora eseguiti, volti a confrontare l'efficacia della stimolazione con rhTSH con la sospensione ormonale, è emerso che vi è una paragonabile capacità di stimolare la captazione dello iodio e un diverso, ma comunque efficace stimolo sulla produzione di tireoglobulina. Alcuni studi hanno segnalato che la sensibilità della scintigrafia è maggiore dopo sospensione ormonale che non dopo rhTSH. Questa differenza sembra essere principalmente legata al fatto che la clearance del radioiodio è più bassa in condizioni di ipotiroidismo rispetto alla clearance di un soggetto eutiroideo a cui viene somministrato il Thyrogen. A 48 ore dalla somministrazione dello iodio radioattivo la ritenzione dello stesso "al corpo intero" è circa due volte maggiore in ipotiroidismo. Tale differenza risulta evidente nelle scintigrafie, soprattutto se eseguite con un basso numero di colpi.

8.

EFFETTI COLLATERALI DELLA RADIOTERAPIA METABOLICA CON ^{131}I NEI DTC

8.a) Tiroidite da radiazioni

Si manifesta più frequentemente nei pazienti con grossi residui tiroidei e compare da 2 a 4 giorni dopo la somministrazione del radioiodio. E' caratterizzata da dolore al collo, odinofagia ed edema in loggia. Solitamente il trattamento è costituito da FANS mentre l'uso dei corticosteroidi può rendersi necessario nei casi più severi.

8.b) Sialoadenite

Si tratta di un disturbo frequente (fino al 50% in alcune casistiche), in cui le ghiandole principalmente coinvolte sono le parotidi e la sintomatologia può essere mono o bilaterale.

E' dovuta ad un danno diretto delle radiazioni alle ghiandole salivari. Le ghiandole salivari infatti concentrano lo iodio che, nella saliva, ha livelli 30-40 volte più elevati di quelli del plasma. E' caratterizzata da tumefazione, dolore e alterazione della funzione secretiva che si manifesta precocemente (2-6 giorni) in via solitamente transitoria dopo la somministrazione del radioiodio. In alcuni pazienti i sintomi legati alla sialoadenite, compresi anche la xerostomia, la percezione di gusto amaro e rigonfiamenti ricorrenti, possono manifestarsi ripetutamente anche a distanza di anni. La xerostomia è un effetto collaterale tanto più frequente e irreversibile quanto maggiore è l'attività cumulativa di ^{131}I somministrata.

L'irradiazione delle ghiandole salivari può essere ridotta fino a 10 volte aumentando il flusso salivare. Ciò può essere ottenuto aumentando l'idratazione e stimolando la salivazione con l'uso frequente di caramelle o limone.

8.c) Alterazione del gusto

Consiste nella perdita parziale o totale della percezione del gusto con possibili alterazioni dello stesso. Si manifesta in circa la metà dei pazienti alcuni giorni dopo la somministrazione del radioiodio e generalmente dura poche settimane.

8.d) Sintomi gastrointestinali

Nausea si manifesta frequentemente dopo la somministrazione dello iodio. Insorge a poche ore dalla ingestione del radiofarmaco e si ritiene sia causata dal suo assorbimento a livello gastrico. La durata è di pochi giorni ed è solitamente ben controllata con antiemetici.

8.e) Funzione testicolare e fertilità maschile

Dopo trattamento con ^{131}I è frequente una ipospermia transitoria che dopo ripetuti trattamenti può raramente esitare in infertilità da azoospermia.

Per ridurre l'irradiazione testicolare va incoraggiata l'abbondante idratazione e la minzione frequente nei giorni successivi la somministrazione dello iodio, mentre la conservazione dello sperma va considerata nei casi in cui si preveda la somministrazione di dosi ripetute di ^{131}I .

8.f) Funzione ovarica e fertilità femminile

Sono poche, in letteratura, le segnalazioni sui possibili danni da ^{131}I alle gonadi femminili e non sembrano in realtà esserci differenze significative nei tassi di fertilità, di nascita o di parti prematuri fra donne trattate con il ^{131}I e donne non trattate.

E' segnalato invece un incremento di aborti spontanei nelle gravidanze intraprese entro un anno dal trattamento con ^{131}I e ciò induce a sconsigliare il concepimento nei 12 mesi seguenti un trattamento radiometabolico.

8.g) Effetti sul Midollo Osseo

Una temporanea depressione della funzione midollare viene segnalata nei pazienti trattati con ^{131}I . La depressione midollare è in genere massima da 4 a 6 settimane dopo il trattamento, ma può persistere anche ad un anno dalla somministrazione di dosi elevate.

8.h) Fibrosi Polmonare

La fibrosi polmonare è un effetto raro, ma che deve essere considerato nei pazienti con metastasi polmonari diffuse da DTC trattate ^{131}I .

8.i) Alterazioni della lacrimazione

Dopo elevate dosi di ^{131}I sono segnalate disfunzioni delle ghiandole lacrimali, talvolta anche permanenti. Xeroftalmia, epifora e fotofobia sono i classici sintomi della diminuita lacrimazione. L'ostruzione del dotto nasolacrimale è stato recentemente riportato nei pazienti trattati con ^{131}I ed è in genere causa di una iperlacrimazione.

8.l) Seconde Neoplasie

Il rischio carcinogenetico dei pazienti affetti da DTC e trattati con ^{131}I è stato visto e studiato in larghe serie di pazienti, anche se non sempre con risultati concordanti. Tale rischio viene considerato molto limitato.

Il rischio di leucemia mieloide acuta, il tipo associato con i trattamenti con ^{131}I , sembra aumentare significativamente per dosi cumulative superiori ai 18.5 GBq (500 mCi) e specialmente se vi è associazione con la radioterapia esterna. Viene in genere consigliato di non ripetere trattamenti con dosi elevate, ad esempio 7.4 GBq (200 mCi) di ^{131}I prima di 6 mesi e, se possibile, attendere 12 mesi tra un ciclo e l'altro.

Uno studio europeo ha segnalato anche un aumentato rischio di neoplasie solide, con maggiore frequenza alle ossa, ai tessuti molli, alla vescica, al colon-retto e alle ghiandole salivari. I dati disponibili non sempre concordano su quali siano le sedi da considerarsi più a rischio anche se l'induzione neoplastica sembra confermata per le sedi di fisiologico accumulo del ^{131}I .

Una abbondante idratazione, che induca la salivazione e la diluizione dell'urina, la minzione frequente e l'utilizzo di lassativi sono consigliati per ridurre l'esposizione di ghiandole salivari, vescica, colon retto e apparato genitale alle radiazioni.

9.

DTC E GRAVIDANZA

Circa il 10% dei tumori maligni che insorgono nelle donna in età fertile vengono diagnosticati durante la gravidanza e fra questi il carcinoma tiroideo è al secondo posto per frequenza.

Durante la gravidanza la tiroide va incontro un aumento volumetrico di circa il 20-30%, con possibile comparsa di nuovi noduli o crescita di un preesistente gozzo. Ciò è probabilmente dovuto all'aumento della gonadotropina corionica che è in grado di stimolare la crescita tiroidea grazie alla sua elevata omologia strutturale con il TSH.

Vista la relativa elevata incidenza del carcinoma tiroideo nelle donne in età fertile, non è raro che il clinico si trovi ad affrontare il problema di una gravidanza in una paziente con tumore tiroideo sospetto, accertato o precedentemente trattato.

Situazioni che possono coinvolgere il medico sulle decisioni diagnostico-terapeutiche o sul counseling alla coppia:

9.a) Nodo tiroideo "sospetto" in gravidanza:

La valutazione diagnostica di un nodulo tiroideo durante la gravidanza è simile a quella applicata alla donna non gravida.

I test di laboratorio sulla funzione tiroidea e la determinazione degli anticorpi anti-tiroide possono evidenziare la presenza di una tiroidite autoimmune o, più raramente, un ipertiroidismo subclinico dovuto alla stimolazione tiroidea da parte della gonadotropina corionica.

I nodi tiroidei sospetti dovrebbero essere studiati con l'ecografia che è in grado di valutarne la struttura e monitorarne l'eventuale crescita. Questo esame è inoltre molto utile per lo studio delle stazioni linfonodali del collo. In caso di sospetto sia su T che su N, la FNAC ecoguidata può essere eseguita senza rischi per la gravidanza in atto.

Gli esami scintigrafici, che peraltro trovano sempre meno indicazione a favore dell'accertamento citologico, vanno invece evitati. Anche l'imaging radiologico con radiazioni ionizzanti dovrebbe essere riservato ai casi di assoluta necessità.

Visto l'impatto psicologico fortemente negativo di una diagnosi sospetta o accertata di neoplasia durante la gravidanza, l'opportunità di posticipare le procedure diagnostiche a dopo il parto dovrebbe essere valutata con attenzione almeno nelle pazienti in cui il sospetto viene posto nel 3° trimestre e senza segni di interessamento linfonodale. Va infatti ricordato che larghissima parte della patologia nodulare tiroidea è, anche in gravidanza, citologicamente benigna e che molto raramente viene richiesta una esplorazione chirurgica sia prima che dopo il parto.

9.b) Diagnosi di carcinoma tiroideo in gravidanza

In caso di citologia da nodo tiroideo sospetta o positiva per DTC, la decisione sull'iter terapeutico e sulla sua tempistica richiede la valutazione di diverse variabili, incluse la settimana di gestazione, lo stadio clinico della malattia e la volontà della paziente.

La paziente va informata che, nel caso di diagnosi citologica di tumore differenziato della tiroide, non vi sono evidenze che le possibilità di cura diminuiscano posticipando i trattamenti a dopo il parto.

Dai dati disponibili in letteratura, la storia naturale del carcinoma tiroideo diagnosticato in gravidanza non differisce da quello osservato in donne non gravide. Non vengono riportate differenze nelle percentuali di recidiva, metastasi a distanza o mortalità causa-specifica. Raramente

viene segnalata una più frequente persistenza o recidiva di malattia e non vi è alcuna segnalazione su metastasi al feto da carcinoma tiroideo materno.

E' comunque consigliata l'instaurazione di un trattamento TSH soppressivo.

Se la paziente viene sottoposta a tiroidectomia totale, procedura generalmente consigliata solo nel secondo trimestre di gravidanza, l'eventuale terapia radiometabolica va comunque posticipata a dopo il parto. In caso di allattamento è preferibile somministrare il ^{131}I ad almeno 3 mesi dalla fine dell'allattamento per ridurre l'esposizione delle ghiandole mammarie alle radiazioni.

L'interruzione della gravidanza, seguita dall'immediata esecuzione di trattamenti, va considerato con estrema cautela e solo nei casi che presentino caratteristiche citologiche di aggressività e una rapida crescita della neoplasia.

9.c) Gravidanza dopo RT metabolica con ^{131}I

L'esecuzione di uno o più trattamenti radiometabolici non pare ridurre la fertilità femminile né essere associata ad un aumentato rischio di parti pretermine, basso peso alla nascita, malformazioni congenite, morte durante il primo anno di vita.

Un possibile incremento di aborti spontanei nelle gravidanze intraprese entro un anno dal trattamento con ^{131}I fa prudenzialmente sconsigliare il concepimento nei 12 mesi seguenti un trattamento radiometabolico.

9.d) Terapia ormonale TSH soppressiva in gravidanza

I dati presenti in letteratura sugli effetti del trattamento TSH soppressivo con levotiroxina durante la gravidanza in donne precedentemente trattate per carcinoma tiroideo sono scarsi e frammentari. Maggiori informazioni si hanno invece per le pazienti in trattamento sostitutivo per ipotiroidismo.

Va ricordato che un adeguato livello di ormoni tiroidei durante la gestazione è indispensabile per lo sviluppo del sistema nervoso centrale del feto e che l'aumentata richiesta durante la gravidanza fa sì che in almeno la metà delle pazienti in terapia sostitutiva per ipotiroidismo si renda necessario incrementare il dosaggio di levotiroxina.

In una donna trattata per carcinoma tiroideo e in trattamento TSH soppressivo sembra prudente mantenere il TSH nel range di norma, cercando di avvicinarlo al limite inferiore nelle pazienti con maggior rischio di recidiva.

Si consiglia di monitorare i livelli di FT3, FT4 e TSH almeno ogni due mesi per gli eventuali adeguamenti della posologia della levotiroxina.

9.e) Contraccezione orale e rischio di recidiva

Studi epidemiologici non hanno evidenziato una maggiore incidenza di DTC in donne che fanno uso di contraccettivi orali. Pertanto, pur non essendo disponibili analoghi studi sul rischio di sviluppare una recidiva, non vi sono elementi per sconsigliare l'uso di contraccettivi orali alle pazienti trattate per DTC.

10.

DTC IN ETÀ PEDIATRICA

10.a) Epidemiologia

I DTC rappresentano l'1.5-3% di tutti i carcinomi insorti in età pediatrica. L'incidenza varia da 0.5-1 casi per milione/anno; eccezionale nella prima decade di vita, tende poi ad aumentare con l'età.

Prima della pubertà il rapporto maschi/femmine è vicino all'unità, mentre dalla pubertà in poi vi è una prevalenza del sesso femminile.

Nel 5% dei bambini con DTC vi è una storia familiare positiva per neoplasia tiroidea e, a seconda delle casistiche, dal 3 al 57% dei pazienti ha una anamnesi positiva per esposizione a radiazioni ionizzanti.

Oltre il 90% dei DTC è rappresentato da carcinomi papillari. Le varianti istologiche più frequenti sono la sclerosante diffusa e la follicolare. Il pattern di crescita, in particolare nei pazienti più piccoli, è di tipo solido.

La multifocalità è molto frequente, come pure l'invasione locale e la presenza di malattia linfonodale e a distanza. Le metastasi polmonari, solitamente diffuse e micronodulari, sono presenti alla diagnosi nel 20-30% dei pazienti pediatrici.

Sebbene il DTC si presenti, in età pediatrica, generalmente in stadio avanzato la sua prognosi anche a medio e lungo termine è buona.

I principali fattori prognostici, correlati al rischio di morte per carcinoma, sono l'età (sotto i 10 anni sono più frequenti le caratteristiche istologiche sfavorevoli) e la presenza di malattia metastatica.

I fattori di rischio per recidiva di malattia sono quelli considerati per l'adulto.

10.b) Trattamento

I DCT in età pediatrica sono usualmente ben differenziati e questo li rende altamente responsivi ai trattamenti convenzionali quali la chirurgia e la radioterapia metabolica con ^{131}I .

La lunga aspettanza di vita di questi giovani pazienti pone però alcuni specifici problemi, relativamente alla scelta dell'iter diagnostico e terapeutico, che necessitano di una attenta e se possibile collegiale valutazione. L'obiettivo è quello di fornire la migliore cura possibile per la malattia in atto, riducendo al minimo gli effetti collaterali delle terapie in particolare quelli a lungo termine che hanno un impatto negativo di decenni sulla qualità di vita di questi pazienti.

Dopo tiroidectomia totale, con o senza linfadenectomia, vengono consigliati:

- Terapia ormonale TSH soppressiva
- Trattamento ablativo con ^{131}I

Dopo chirurgia, come per l'adulto, deve essere iniziata la terapia con L-T4 ad un dosaggio tale da sopprimere i livelli di TSH. La dose di L-T4 per Kg di peso corporeo richiesta per sopprimere il TSH è più alta rispetto al paziente adulto e varia tra 2,1 e 4,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{die}$. Il controllo di FT3, FT4 e TSH, con eventuale modifica posologica, è consigliato ogni 6 mesi.

L'ablazione con ^{131}I di eventuali residui post-chirurgici ha lo stesso razionale del paziente adulto, ma trova in età pediatrica maggiori indicazioni in quanto consente l'esecuzione della scintigrafia post dose terapeutica molto sensibile nell'evidenziare l'interessamento polmonare micronodulare particolarmente frequente in questa fascia di età.

La dose di ^{131}I consigliata per l'ablazione è di circa 37 MBq/Kg (10 mCi/Kg) peso corporeo.

Il trattamento con ^{131}I della malattia locoregionale o a distanza, dopo chirurgia, dovrebbe essere sempre eseguito visto che si tratta spesso di malattia ben differenziata. Poiché non sono

completamente noti gli effetti collaterali a distanza della radioterapia metabolica nei pazienti molto piccoli, è consigliabile far trascorrere almeno 8-12 mesi fra un trattamento e il successivo se la malattia non è in progressione.

Con l'intento di ridurre al minimo l'esposizione alle radiazioni degli organi sani, l'attività di ^{131}I somministrata a scopo terapeutico, che varia solitamente fra 3.7 e 5.55 e 7.4 GBq (100 e 150 fino a 200 mCi), deve tenere conto dell'età e del peso corporeo del bambino e della eventuale presenza di malattia polmonare diffusa.

10.c) Follow-up

Le procedure del follow-up sono analoghe a quelle descritte per i pazienti adulti.

In caso di trattamenti ripetuti è importante monitorare la crasi ematica e, nei pazienti con metastasi polmonari diffuse, la funzionalità respiratoria.

11.

LA DIETA IODIOCARENTE

Classicamente si considera che per eseguire un adeguato trattamento con ^{131}I debba ridotto l'intake di Iodio così da ottenere, se possibile, una ioduria < 100 mcg/L.

Per tale motivo viene sconsigliata, se non strettamente necessaria, l'esecuzione prima e dopo la chirurgia, di indagini radiologiche con mezzi di contrasto iodati, e l'utilizzo, durante l'intervento e nel post-operatorio, di disinfettanti iodati. Viene inoltre instaurata una dieta iodiocarente e raccomandata l'osservazione di alcune norme con l'obiettivo di ridurre l'assorbimento di iodio.

La riduzione del carico di iodio consente di ottimizzare la iodocaptazione da parte del tessuto tiroideo, normale o neoplastico, e di raggiungere un uptake anche doppio a parità di dose somministrata.

Possibili norme da suggerire al paziente:

- Non usare sale iodato alimentare.
- Non usare farmaci contenenti iodio.
- Non eseguire accertamenti radiologici con mezzi di contrasto iodati.
- Evitare tonno in scatola, pesce di mare, molluschi e alghe marine.
- Evitare soia e derivati.
- Evitare alimenti o bevande artificialmente colorati di rosso.
- Ridurre il consumo di latte e latticini ad un massimo di 100 grammi/die.
- Non usare creme con prodotti iodati o alle alghe marine.

12.

INFORMAZIONI PER I PAZIENTI

Viene di seguito riportato un possibile "*modulo di informazioni per i pazienti*" che devono essere sottoposti a trattamento radiometabolico con ^{131}I .

Le informazioni contenute servono esclusivamente da guida e sono ovviamente modificabili in base alle esigenze di ciascun Centro.

Si raccomanda di consegnare al paziente copia scritta delle informazioni fornite e di non limitarsi a spiegazioni orali.

Gentile Signora/Signore

L'obiettivo di questo opuscolo è quello di fornirle alcune informazioni che potranno esserLe utili per capire che cosa sia la terapia con ^{131}I e quali siano le precauzioni da seguire dopo l'assunzione di questo farmaco.

12.a) Come agisce lo iodio radioattivo?

Il ^{131}I , come quello alimentare, viene avidamente concentrato dalle cellule di origine tiroidea. Le radiazioni emesse da questa sostanza danneggiano le cellule stesse causandone la morte.

Oltre alla tiroide anche altri organi vengono irradiati, però in misura minore e priva di rischio sia per quanto riguarda gli effetti collaterali tardivi che per la possibilità di sviluppare altri tumori.

12.b) Perché le è stata prescritta la terapia con ^{131}I ?

Lo Iodio radioattivo viene usato per curare alcune malattie della tiroide e fra queste alcuni tipi di tumore. La prima scelta terapeutica per le neoplasie della tiroide è normalmente considerata la chirurgia.

Spesso però è impossibile asportare tutto il tessuto tiroideo; con lo Iodio radioattivo si provvede, da un lato ad eliminare i residui di tiroide per prevenire eventuali ricadute della malattia, e dall'altro a rendere meno frequenti e più precisi i successivi controlli. Il trattamento con Iodio radioattivo può essere eseguito ed eventualmente ripetuto, se necessario, per curare le recidive di malattia o le metastasi.

12.c) Come viene eliminato lo iodio radioattivo?

Dopo l'assunzione la maggior parte dello Iodio in eccesso sarà eliminato con le urine. Una piccola parte viene eliminata anche attraverso altre secrezioni (saliva, feci e sudore) e con l'espirazione: questo avviene specialmente nei primi giorni.

Inoltre, come tutte le sostanze radioattive, anche lo Iodio subisce un decadimento fisico, dimezzando la sua capacità di emettere radiazioni ogni 8 giorni.

Tuttavia, per alcune settimane, una parte sia pure piccola dello Iodio rimarrà nel Suo corpo, per cui può irradiare o contaminare le persone che si trovano a Lei vicine.

Naturalmente questo rischio diminuisce col passare dei giorni. Infatti, il ricovero in un ambiente protetto è necessario solo per alcuni giorni .

Per proteggere i familiari, gli amici, i colleghi e le altre persone che Le stanno vicino, è utile adottare alcune semplici precauzioni.

Qui di seguito saranno esposte alcune indicazioni generali di comportamento. Per qualsiasi dubbio al riguardo chieda spiegazioni al medico che La sta seguendo.

12.d) Come puo' proteggere le persone vicine?

- *Con la distanza:* Più lei è lontano dagli altri e meno radiazioni essi riceveranno. E' meglio evitare di tenere in braccio i bambini e, se possibile, mantenere la distanza di almeno un metro dalle persone adulte, sia a casa che al posto di lavoro, per una settimana.
- *Con il tempo:* Meno tempo passa vicino alle stesse persone, meno radiazioni esse riceveranno. Per periodi di più di un'ora meglio mantenere la distanza di 2 metri.
- Dovrà ridurre al minimo i contatti con le donne gravide e i bambini con meno di 5 anni per almeno una settimana (se è proprio necessario mantenga una distanza di almeno 2 metri). Se i suoi figli hanno meno di 10 anni, eviti i contatti prolungati e a distanza ravvicinata per almeno una settimana.

12.e) Si puo' continuare l'allattamento?

Lo Iodio radioattivo continua ad essere presente nel latte materno per un periodo relativamente lungo, quindi **l'allattamento deve essere interrotto.**

12.f) Puo' concepire un figlio in condizioni di sicurezza?

Una parte di ¹³¹Iodio rimane nel corpo per alcuni mesi. E' da evitare il concepimento di un figlio (sia per l'uomo che per la donna) per un periodo di almeno 6-12 mesi.
In ogni caso, parlarne prima con il Medico che la segue.

12.g) Come deve comportarsi in casa?

- Dovrebbe dormire su un letto separato, ad almeno 2 metri di distanza, per qualche notte.
- Se deve usare la stessa toilette, eviti ogni spandimento d'urina per evitare contaminazioni per almeno una settimana. E' utile curare molto la pulizia dei sanitari e risciacquarli abbondantemente dopo l'uso. Non serve usare disinfettanti. E' inoltre importante lavare subito le mani sciacquandole a lungo.
- La contaminazione può avvenire anche attraverso la saliva, quindi meglio utilizzare piatti, bicchieri e posate di plastica, da gettare dopo l'uso, per almeno una settimana.
- Anche il sudore può essere contaminante. E' quindi meglio, per una settimana, che gli asciugamani e le lenzuola non vengano usati da altre persone prima di essere lavati.
- **La biancheria una volta lavata è perfettamente sicura.**

12.h) Come deve comportarsi per il lavoro?

- La maggior parte dei pazienti può riprendere a lavorare tranne le persone che si trovano a contatto con bambini, che dovranno restare a casa per almeno una settimana.
- Se deve rimanere per più di 2 ore al giorno con le stesse persone dovrebbe trovarsi ad almeno 2 metri dalle stesse.

12.i) Come deve comportarsi fuori casa?

Sarebbe preferibile evitare, per una settimana, il cinema o altri spettacoli o luoghi pubblici in cui ci si trova a stretto contatto con altre persone per più di un'ora.

12.l) Come deve comportarsi se viaggia?

Per una settimana è meglio evitare viaggi che durino più di 2 ore con mezzi pubblici: treno, autobus o taxi. Viaggi più lunghi, se necessari, possono venire intrapresi cercando un posto isolato.

13.

BIBLIOGRAFIA

- AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001; 7:202.
- Adjadj E, Rubino C, Shamsaldim A, Le MG. The risk of multiple primary breast and thyroid carcinomas. *Cancer* 2003; 98:1309.
- Adler ML, Macapinlac HA, Robbins RJ. Radioiodine treatment of thyroid cancer with the aid of recombinant human thyrotropin. *Endocr Pract* 1998; 4:282–286.
- Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: Phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000; 10:587–594.
- Ain K, Rice L. 13-cis retinoic acid fails to restore radioiodine uptake in dedifferentiated metastatic thyroid carcinoma. 83rd Annual Meeting of the Endocrine Society (Denver, CO) 2001; Abstract P2-545.
- Akslen LA, Livolsi VA. Prognostic significance of histologic grading compared with subclassification of papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 2000; 88:1902–1908.
- Alzahrani AS, Bakheet S, Al Mandil M, et al. 123I isotope as a diagnostic agent in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer: comparison with post (131)I therapy whole body scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5294.
- Alzahrani AS, Raef H, Sultan A, et al. Impact of cervical lymph node dissection on serum TG and the course of disease in TG-positive, radioactive iodine whole body scan-negative recurrent/persistent papillary thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:526.
- Anderson GS, Fish S, Nakhoda K, Zhuang H, Alava A, Mandel SJ. Comparison of I-123 and I-131 for wholebody imaging after stimulation by recombinant human thyrotropin: A preliminary report. *Clin Nucl Med* 2003; 28:93–96.
- Arturi F, Russo D, Giuffrida D, Ippolito A, Perrotti N, Vigneri R, Filetti S. Early diagnosis by genetic analysis of differentiated thyroid cancer metastases in small lymph nodes. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1638–1641.
- Avenia N, Ragusa M, Monacelli M, Calzolari F, Daddi N, Di Carlo L, Semeraro A, Puma F. Locally advanced thyroid cancer: Therapeutic options. *Chir Ital* 2004; 56:501–508.
- Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002; 12:707–711.
- Bachelot A, Leboulleux S, Baudin E, Hartl DM, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M. Neck recurrence from thyroid carcinoma: Serum thyroglobulin and high-dose total body scan are not reliable criteria for cure after radioiodine treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62:376–379.
- Bal C, Padhy AK, Jana S, Pant GS, Basu AK. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131 I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1996; 77:2574–2580.
- Bal C, Kumar A, Tripathi M, et al. High-dose radioiodine treatment for differentiated thyroid carcinoma is not associated with change in female fertility or any genetic risk to the offspring. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63:449.
- Bal CS, Kumar A, Pant GS. Radioiodine dose for remnant ablation in differentiated thyroid carcinoma: a randomized clinical trial in 509 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:1666.
- Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, Pasquini G, Piazza F, Caciagli M, Mariani G. Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: Effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4110–4115.

- Basaria M, Graf H, Cooper DS. The use of recombinant thyrotropin in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Am J Med* 2002; 112:721.
- Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M. Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1107–1111.
- Baudin E, Schlumberger M, Lumbroso J, et al. Octreotide scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma: contribution for patients with negative radioiodine scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2541.
- Beierwaltes WH, Nishiyama RH, Thompson NW, Copp JE, Kubo A. Survival time and “cure” in papillary and follicular thyroid carcinoma with distant metastases: Statistics following University of Michigan therapy. *J Nucl Med* 1982; 23:561–568.
- Benua RS, Cicale NR, Sonenberg M, Rawson RW. The relation of radioiodine dosimetry to results and complications in the treatment of metastatic thyroid cancer. *AJR* 1962; 87:171.
- Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Saillant G, Hejblum G. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1568–1573.
- Bertaux, F, Noel, M, Malthiery, Y, Fragu, P. Demonstration of a heterogeneous transcription pattern of thyroglobulin mRNA in human thyroid tissues. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 178:586.
- Biermann M, Pixberg MK, Schuck A, Heinecke A, Kopcke W, Schmid KW, Dralle H, Willich N & Schober O. Multicenter study differentiated thyroid carcinoma (MSDS). Diminished acceptance of adjuvant external beam radiotherapy. *Nuclearmedizin* 2003; 42 244–250.
- Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77:334.
- Biondi B, Fazio S, Carella C, et al. Control of adrenergic overactivity by beta-blockade improves the quality of life in patients receiving long term suppressive therapy with levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:1028.
- Biondi B, Palmieri EA, Pagano L, et al. Cardiovascular safety of acute recombinant human thyrotropin administration to patients monitored for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:211.
- Black EG, Sheppard MC, Hoffenberg R. Serial serum thyroglobulin measurements in the management of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 1987; 27:115.
- Bohuslavizki KH, Klutmann S, Jenicke L, et al. Salivary gland protection by S-2-(3-aminopropylamino)-ethylphosphorothioic acid (amifostine) in high-dose radioiodine treatment: results obtained in a rabbit animal model and in a double-blind multi-arm trial. *Cancer Biother Radiopharm* 1999; 14:337.
- Braga M, Ringel MD, Cooper DS. Sudden enlargement of local recurrent thyroid tumor after recombinant human TSH administration. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:5148.
- Brierley J, Tsang R, Panzarella T & Bana N. Prognostic factors and the effect of treatment with radioactive iodine and external beam radiation on patients with differentiated thyroid cancer seen at a single institution over 40 years. *Clinical Endocrinology* 2005; 63 418–427.
- Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O’Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. *Cancer* 1997 ; 79:2414–2423.
- Brierley JD, Tsang RW. External-beam radiation therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:42–49.
- British Thyroid Association and Royal College of Physicians. Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. www.british-thyroid-association.org 2002 (Last accessed November 21, 2005).
- Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, van Glabbeke M. A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1979; 15:1033–1041.
- Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1998; 104:947–953.
- Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M. Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:175–178.

- Callender DL, Sherman SI, Gagel RF, et al. Cancer of the thyroid. In: *Cancer of the Head and Neck*. Myers, EN, Suen, JY (Eds), 3d ed, WB Saunders, Philadelphia 1996. p. 485.
- Calzolari C, Marquet P-Y, Pau B. Thyroglobulin IRMA Pasteur immunoassay: sensitivity of the assay and interference from thyroglobulin autoantibodies. *Clin Chem* 1997; 43:413.
- Carril JM, Quirce R, Serrano J, Banzo I, Jimenez-Bonilla JF, Tabuenca O, Barquin RG. Total-body scintigraphy with thallium-201 and iodine-131 in the follow-up of differentiated thyroid cancer *J Nucl Med* 1997; 38:686–692.
- Ceccarelli C, Benicivelli W, Morciano D, Pinchera A, Pacini F. I-131 therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause: Results of a retrospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3512.
- Chen AY, Levy L, Goepfert H, Brown BW, Spitz MR, Vassilopoulou-Sellin R. The development of breast carcinoma in women with thyroid carcinoma. *Cancer* 2001; 92:225–231.
- Chin BB, Patel P, Cohade C, Ewertz M, Wahl R, Ladenson P. Recombinant human thyrotropin stimulation of fluoro-D-glucose positron emission tomography uptake in well-differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:91–95.
- Chinnappa P, Taguba L, Arciaga R, Faiman C, Siperstein A, Mehta AE, Reddy SK, Nasr C, Gupta MK. Detection of thyrotropin-receptor messenger ribonucleic acid (mRNA) and thyroglobulin mRNA transcripts in peripheral blood of patients with thyroid disease: Sensitive and specific markers for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3705–3709.
- Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, Grasso L, Pinchera A. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003; 139:346–351.
- Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3637–3642.
- Chow SM, Law SC, Chan JK, Au SK, Yau S, Lau WH. Papillary microcarcinoma of the thyroid—Prognostic significance of lymph node metastasis and multifocality. *Cancer* 2003; 98:31–40.
- Chow SM, Yau S, Kwan CK, Poon PCM & Law SCK. Local and regional control in patients with papillary thyroid carcinoma: specific indications of external radiotherapy and radioactive iodine according to T and N categories in AJCC 6th edn. *Endocrine-Related Cancer* 2006; 13 1161–1174.
- Chow SM, Yau S, Lee SH, et al. Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59:992.
- Chung JK, Park YJ, Kim TY, So Y, Kim SK, Park DJ, Lee DS, Lee MC, Cho BY. Clinical significance of elevated level of serum antithyroglobulin antibody in patients with differentiated thyroid cancer after thyroid ablation. *Clin Endocrinol* 2002; 57:215–221.
- Cole TG, Johnson D, Eveland BJ, Nahm MH. Cost-effective method for detection of "hook effect" in tumor marker immunometric assays. *Clin Chem* 1993; 39:695.
- Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, Melver B & Tuttle RM. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16 1–33.
- Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, Ain KB, Bigos ST, Brierly JD, Hangen BR, Klein I, Robbins J, Sherman SI, Taylor T, Maxon HR 3rd. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8:737–744
- Creutzig H. High or low dose radioiodine ablation of thyroid remnants? *Eur J Nucl Med* 1987; 12:500–502.
- Curtis RE, Rowlings PA, Deeg HJ, Shriner DA, Socié G, Travis LB, Horowitz MM, Witherspoon RP, Hoover RN, Sobocinski KA, Fraumeni JF, Boice JD, Schoch HG, Sale GE, Storb R, Travis WD, Kolb HJ, Gale RP, Passweg JR. Solid cancers after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1997; 336:897–904.
- Czaja JM, McCaffrey TV. The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997; 123:484–490.

- David A, Blotta A, Bondanelli M, Rossi R, Roti E, Braverman LE, Busulti L, degli Uberti EC. Serum thyroglobulin concentrations and (131)I whole-body scan results in patients with differentiated thyroid carcinoma after administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone. *J Nucl Med* 2001; 42:1470–1475.
- David A, Blotta A, Rossi R, Zatelli MC, Bondanelli M, Roti E, Braverman LE, Busutti L, degli Uberti EC. Clinical value of different responses of serum thyroglobulin to recombinant human thyrotropin in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 2005; 15:267–273.
- de Vathaire, F, Schlumberger, M, Delisle, MJ, Francese, C. Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997; 75:734.
- DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:414–424.
- DeGroot LJ, Reilly M. Comparison of 30- and 50-mCi doses of iodine-131 for thyroid ablation. *Ann Intern Med* 1982; 96:51.
- Dinneen SF, Valimaki MJ, Bergstralh EJ, Goellner JR, Gorman CA, Hay ID. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2041–2045.
- Doherty GM, Skogseid BM (eds) 2001 *Surgical Endocrinology*. Lippincott, Williams and Wilkins, Philadelphia, PA.
- Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and 131I dose in differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:765–773.
- Dottorini ME, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995; 36:21–27.
- Dupuy DE, Monchik JM, Decrea C, Pisharodi L. Radiofrequency ablation of regional recurrence from well-differentiated thyroid malignancy. *Surgery* 2001; 130:971–977.
- Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:2892.
- Edmonds CJ, Hayes S, Kermode JC, Thompson BD. Measurement of serum TSH and thyroid hormones in the management of treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Br J Radiol* 1977; 50:799–807.
- Edmonds CJ, Smith T. The long-term hazards of the treatment of thyroid cancer with radioiodine. *Br J Radiol* 1986; 59:45.
- Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: Experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:163–168.
- Elisei R, Vivaldi A, Agate L, et al. Low specificity of blood thyroglobulin messenger ribonucleic acid assay prevents its use in the follow-up of differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:33.
- Erdem E, Gulcelik MA, Kuru B, Alagol H. Comparison of completion thyroidectomy and primary surgery for differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:747–749.
- Esik O, Nemeth G & Eller J. Prophylactic external irradiation in differentiated thyroid cancer: a retrospective study over a 30-year observation period. *Oncology* 1994; 51 372–379.
- Esnaola NF, Cantor SB, Sherman SI, Lee JE, Evans DB. Optimal treatment strategy in patients with papillary thyroid cancer: A decision analysis. *Surgery* 2001; 130:921–930.
- Eustatia-Rutten CF, Romijn JA, Guijt MJ, Vielvoje GJ, van den Berg R, Corssmit EP, Pereira AM, Smit JW. Outcome of palliative embolization of bone metastases in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3184–3189.
- Eustatia-Rutten CF, Smit JW, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EP, Pereira AM, Stokkel MP, Kievit J. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:61–74.

- Fagin, JA. Familial nonmedullary thyroid carcinoma — the case for genetic susceptibility. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:342.
- Farahati J, Reiners C, Stuschke M, Muller SP, Stuben G, Sauerwein W & Sack H. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external beam radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). *Cancer* 1996;77 172–180.
- Fatourechi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA. Lack of impact of radioiodine therapy in thyroglobulin-positive, diagnostic whole-body scannegative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1521–1526.
- Fatourechi V, Hay ID, Mullan BP, Wiseman GA, Eghbali-Fatourechi GZ, Thorson LM, Gorman CA. Are posttherapy radioiodine scans informative and do they influence subsequent therapy of patients with differentiated thyroid cancer? *Thyroid* 2000; 10:573–577.
- Fazio S, Biondi B, Carella C, et al. Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of b-blockade. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:2222.
- Foote RL, Brown PD, Garces YI, McIver B, Kasperbauer JL. Is there a role for radiation therapy in the management of Hurthle cell carcinoma? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:1067–1072.
- Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, Glaholm J. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15:337–341.
- Franceschi M, Kusic Z, Franceschi D, et al. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37:446.
- Frasoldati, A, Pesenti, M, Gallo, M, et al. Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 2003; 97:90.
- Friedman M, Pacella BL Jr. Total versus subtotal thyroidectomy. Arguments, approaches, and recommendations. *Otolaryngol Clin North Am* 1990; 23:413–427.
- Fugazzola L, Mihalich A, Persani L, et al. Highly sensitive serum thyroglobulin and circulating thyroglobulin mRNA evaluations in the management of patients with differentiated thyroid cancer in apparent remission. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3201.
- Gagel RF, Goepfert H, Callender DL. Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *CA Cancer J Clin* 1996; 46:261.
- Ge JH, Zhao RL, Hu JL, Zhou WA. Surgical treatment of advanced thyroid carcinoma with aero-digestive invasion. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi* 2004; 39:237–240.
- Gemenjager E, Perren A, Seifert B, Schuler G, Schweizer I, Heitz PU. Lymph node surgery in papillary thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197:182–190.
- Gerard SK, Cavalieri RR. I-123 diagnostic thyroid tumor whole-body scanning with imaging at 6, 24, and 48 hours. *Clin Nucl Med* 2002; 27:1–8.
- Gharib H, Zimmerman D, Goellner JR, Bridley SM, LeBlanc SM. Fine-needle aspiration biopsy: Use in diagnosis and management of pediatric thyroid diseases. *Endocr Pract* 1995; 1:9–13.
- Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, et al. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program, 1973-1991. *Cancer* 1997; 79:564.
- Gimm O, Rath FW, Dralle H. Pattern of lymph node metastases in papillary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1998; 85:252–254.
- Glanzmann C. Subsequent malignancies in patients treated with 131-iodine for thyroid cancer. *Strahlenther Onkol* 1992; 168:337.
- Goldman JM, Line BR, Aamodt RL, Robobins J. Influence of triiodothyronine withdrawal time on 131I uptake postthyroidectomy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50:734–739.
- Goslings BM. Proceedings: Effect of a low iodine diet on 131-I therapy in follicular thyroid carcinoma. *J Endocrinol* 1975; 64:30P.

- Gottlieb JA, Hill CS Jr, Ibanez ML, Clark RL. Chemotherapy of thyroid cancer. An evaluation of experience with 37 patients. *Cancer* 1992; 30:848–853.
- Gottlieb JA, Hill CS Jr. Chemotherapy of thyroid cancer with adriamycin. Experience with 30 patients. *N Engl J Med* 1974; 290:93–197.
- Grammatopoulos D, Elliott Y, Smith SC, Brown I, Grieve RJ, Hillhouse EW, Levine MA, Ringel MD. Measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood as an adjunctive test for monitoring thyroid cancer. *Mol Pathol* 2003; 56:162–166.
- Grebe SK, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases: Biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin North Am* 1996; 5:43–63.
- Grigsby PW, Siegel BA, Bekker S, Clutter WE, Moley JF. Preparation of patients with thyroid cancer for 131I scintigraphy or therapy by 1–3 weeks of thyroxine discontinuation. *J Nucl Med* 2004; 45:567–570.
- Grigsby PW, Baglan K, Siefel BA. Surveillance of patients to detect recurrent thyroid carcinoma. *Cancer* 1999; 85:945.
- Grigsby PW, Siegel BA, Baker S, Eichling JO. Radiation exposure from outpatient radioactive iodine (131I) therapy for thyroid carcinoma. *JAMA* 2000; 283:2272.
- Grossman RF, Tu SH, Duh QY, et al. Familial nonmedullary thyroid cancer: an emerging entity that warrants aggressive treatment. *Arch Surg* 1995; 130:892.
- Gruning T, Tiepolt C, Zophel K, et al. Retinoic acid for redifferentiation of thyroid cancer--does it hold its promise?. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:395.
- Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. London: British Thyroid Association and Royal College of Physicians, 2001.
- Guimaraes V, DeGroot LJ. Moderate hypothyroidism in preparation for whole body 131I scintiscans and thyroglobulin testing. *Thyroid* 1996; 6:69–73.
- Hagag P, Strauss S, Weiss M. Role of ultrasoundguided fine-needle aspiration biopsy in evaluation of nonpalpable thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8:989–995.
- Hall TL, Layfield LJ, Philippe A, Rosenthal D. Sources of diagnostic error in fine needle aspiration of the thyroid. *Cancer* 1989; 63:718–725.
- Hall P, Holm LE, Lundell G, Bjelkengren G. Cancer risks in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 1991; 64:159.
- Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, Cooper DS, Graham KE, Braverman LE, Skarulis MC, Davies TF, De Groot LJ, Mazzaferri EL, Daniels GH, Ross DS, Luster M, Samuels MH, Becker DV, Maxon HR, Cavalieri RR, Spencer CA, McEllin K, Weintraub BD, Ridgway EC. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3877–3885.
- Haugen BR, Ridgway EC, McLaughlin BA, McDermott MT. Clinical comparison of whole-body radioiodine scan and serum thyroglobulin after stimulation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12:37–43.
- Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:34–41.
- Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114:1050–1057; discussion 1057–1058.
- Hay ID, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: A study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 1992; 112:1139–146; discussion 1146–1147.
- Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Mauver MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JA. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 2002 ; 26:879–885.

- Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schwartz C, Gauthier- Koelesnikov H, Prigent A, Syrota A. Clinical impact of (18)F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative (131)I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001; 42:1464–1469.
- Hellman RS, Krasnow AZ. Radionuclide therapy for palliation of pain due to osteoblastic metastases. *J Palliative Med* 1998; 1:277–283.
- Henry JF, Gramatica L, Denizot A, Kvachenyuk A, Puccini M, Defechereux T. Morbidity of prophylactic lymph node dissection in the central neck area in patients with papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 1998; 383:167–169.
- Hershman JM, Edwards CL. Serum thyrotropin (TSH) levels after thyroid ablation compared with TSH levels after exogenous bovine TSH: Implications for 131-I treatment of thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 34:814–818.
- Herzon FS, Morris DM, Segal MN, Rauch G, Parnell T. Coexistent thyroid cancer and pregnancy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 120:1191–1193.
- Hilditch TE, Dempsey MF, Bolster AA, McMenemin RM, Reed NS. Self-stunning in thyroid ablation: Evidence from comparative studies of diagnostic 131I and 123I. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29:783–788.
- Hilts SV, Hellman D, Anderson J, Woolfenden J, Van Antwerp J, Patton D. Serial TSH determination after T3 withdrawal or thyroidectomy in the therapy of thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1979; 20:928–932.
- Hodgson NC, Button J, Solorzano CC. Thyroid cancer: Is the incidence still increasing? *Ann Surg Oncol* 2004; 11:1093–1097.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489–499.
- Holst, JP, Burman, KD, Atkins, F, et al. Radioiodine therapy for thyroid cancer and hyperthyroidism in patients with end-stage renal disease on hemodialysis. *Thyroid* 2005; 15:1321.
- Hooft L, Hoekstra OS, Deville W, Lips P, Teule GJ, Boers M, van Tulder MW. Diagnostic accuracy of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of papillary or follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3779–3786.
- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985–1995. *Cancer* 1998; 83:2638–2648.
- Hyer S, Vini L, O’Connell M, Pratt B, Harmer C. Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:755–758.
- Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, Atac GK, Arslan N, Ozturk E, Gunalp B, Ozguven MA. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: Results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 3:825–830.
- Ito Y, Uruno T, Nakano K, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Yokozawa T, Matsuzuka F, Kuma S, Kuma K, Miyauchi A. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2003; 13:381–387.
- Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Papillary microcarcinoma of the thyroid: how should it be treated?. *World J Surg* 2004; 28:1115.
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10–30
- Jemal, A, Siegal, R, Ward, E, et al. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006; 56:106.
- Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1991; 32:252–254.
- Kabasakal L, Selcuk NA, Shafipour H, Ozmen O, Onsel C, Uslu I. Treatment of iodine-negative thyroglobulinpositive thyroid cancer: Differences in outcome in patients with macrometastases and patients with micrometastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31:1500–1504.

- Keum KC, Suh YG, Koom WS, Cho JH, Shim SJ, Lee CG, Park CS, Chung WY & Kim GE. The role of postoperative external-beam radiotherapy in the management of patients with papillary thyroid cancer invading the trachea. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2006; 65:474–480
- Khan N, Oriuchi N, Higuchi T, et al. PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Br J Radiol* 2003; 76:690.
- Kim ES, Kim TY, Koh JM, Kim YI, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Completion thyroidectomy in patients with thyroid cancer who initially underwent unilateral operation. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:145–148.
- Kim JH, Leeper RD. Combination adriamycin and radiation therapy for locally advanced carcinoma of the thyroid gland. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1983; 9:565–567.
- Kim JH, Leeper RD. Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. *Cancer* 1987; 60:2372–2375.
- Kim S, Wei JP, Braveman JM, Brams DM. Predicting outcome and directing therapy for papillary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 2004; 139:390–394; discussion 393–394.
- Kim TH, Yang DS, Jung KY, Kim CY, Choi MS. Value of external irradiation for locally advanced papillary thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55:1006–1012.
- Kim, TY, Kim, WB, Kim, ES, et al. Serum Thyroglobulin Levels at the Time of 131I Remnant Ablation Just after Thyroidectomy Are Useful for Early Prediction of Clinical Recurrence in Low-Risk Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1440.
- Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, Ito K, Tanaka S. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: Clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4043–4049.
- Kloos RT, Duvuuri V, Jhiang SM, Cahill KV, Foster JA, Burns JA. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5817–5820.
- Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5047.
- Koh JM, Kim ES, Ryu JS, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Effects of therapeutic doses of 131I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative 131I whole-body scan: Comparative study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;58:421–427.
- Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, Robbins J. Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:912–916.
- Kouvaraki MA, Shapiro SE, Fornage BD, et al. Role of preoperative ultrasonography in the surgical management of patients with thyroid cancer. *Surgery* 2003; 134:946.
- Kulkarni K, Nostrand DV, Atkins F, et al. The relative frequency in which empiric dosages of radioiodine would potentially overtreat or undertreat patients who have metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:1019.
- Kuni CC, Klingensmith WC. Failure of low doses of 131-I to ablate residual thyroid tissue following surgery for thyroid cancer. *Radiology* 1980; 137:773.
- Kupferman ME, Patterson DM, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Safety of modified radical neck dissection for differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2004; 114:403–406.
- Kupferman ME, Patterson M, Mandel SJ, LiVolsi V, Weber RS. Patterns of lateral neck metastasis in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:857–860.
- Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1997; 337:888.
- Lassmann M, Luster M, Hanscheid H, Reiners C. Impact of (131)I diagnostic activities on the biokinetics of thyroid remnants. *J Nucl Med* 2004; 45:619–625.
- Lee N, Tuttle M. The role of external beam radiotherapy in the treatment of papillary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006 Dec;13(4):971-7. Review.

- Leeper RD. The effect of ¹³¹I therapy on survival of patients with metastatic papillary or follicular thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1973; 36:1143–1152.
- Levy HA, Park CH. Effect of reserpine on salivary gland radioiodine uptake in thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 1987; 12:303.
- Lewis BD, Hay ID, Charboneau JW, McIver B, Reading CC, Goellner JR. Percutaneous ethanol injection for treatment of cervical lymph node metastases in patients with papillary thyroid carcinoma. *Am J Roentgenol* 2002; 178:699–704.
- Li D, Butt A, Clarke S, Swaminathana R. Real-time quantitative PCR measurement of thyroglobulin mRNA in peripheral blood of thyroid cancer patients and healthy subjects. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1022:147–151.
- Li CI, Rossing MA, Voigt LF, Daling JR. Multiple primary breast and thyroid cancers: role of age at diagnosis and cancer treatments (United States). *Cancer Causes Control* 2000; 11:805.
- Liel Y. Preparation for radioactive iodine administration in differentiated thyroid cancer patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 57:523–527.
- Lima N, Cavaliere H, Tomimori E, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prognostic value of serial serum thyroglobulin determinations after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2002; 25:110–115.
- Lin JD, Chao TC, Chou SC, Hsueh C. Papillary thyroid carcinomas with lung metastases. *Thyroid* 2004;14:1091–1096.
- Lin JD, Chao TC, Huang MJ, Weng HF, Tzen KY. Use of radioactive iodine for thyroid remnant ablation in well-differentiated thyroid carcinoma to replace thyroid reoperation. *Am J Clin Oncol* 1998; 21:77–81.
- Lin JD, Tsang NM, Huang MJ & Weng HF. Results of external beam radiotherapy in patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Japanese Journal of Clinical Oncology* 1997; 27 244–247.
- Lin JD, Wang HS, Weng HF, et al. Outcome of pregnancy after radioactive iodine treatment for well-differentiated thyroid carcinomas. *J Endocrinol Invest* 1998; 21:662.
- Lind P, Gallowitsch HJ, Langsteger W, et al. Technetium-99m-tetrofosmin whole body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38:348.
- Lippi F, Capezzone M, Angelini F, Taddei D, Molinaro E, Pinchera A, Pacini F. Radioiodine treatment of metastatic differentiated thyroid cancer in patients on L-thyroxine, using recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol* 2001; 144:5–11.
- Lo Gerfo P, Colacchio TA, Colacchio DA, Feind CR. Effect of TSH stimulation on serum thyroglobulin in metastatic thyroid cancer. *J Surg Oncol* 1980; 14:195.
- Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: A retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3553–3562.
- Lushbaugh CC, Casarett GW. The effects of gonadal irradiation in clinical radiation therapy: A review. *Cancer* 1976; 37:1111–1125.
- Luster M, Lassmann M, Haenscheid H, Michalowski U, Incerti C, Reiners C. Use of recombinant human thyrotropin before radioiodine therapy in patients with advanced differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3640–3645.
- Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, Pacini F. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: A comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12:49–64.
- Luster M, Sherman SI, Skarulis MC, et al. Comparison of radioiodine biokinetics following the administration of recombinant human thyroid stimulating hormone and after thyroid hormone withdrawal in thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30:1371.
- Machens A, Hinze R, Thomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002; 26:22–28.
- Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003; 13:265–271.

- Mandel SJ, Shankar LK, Benard F, et al. Superiority of iodine-123 compared with iodine-131 scanning for thyroid remnants in patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 2001; 26:6.
- Marchesi M, Biffoni M, Biancari F, Berni A, Campana FP. Predictors of outcome for patients with differentiated and aggressive thyroid carcinoma. *Eur J Surg Suppl* 2003; 588:46–50.
- Mariani G, Ferdeghini M, Augeri C, Villa G, Taddei GZ, Scopinaro G, Boni G, Bodei L, Rabitti C, Molinari E, Bianchi R. Clinical experience with recombinant human thyrotrophin (rhTSH) in the management of patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer Biother Radiopharm* 2000; 15:211–217.
- Mariotti S, Barbesino G, Caturegli P, et al. Assay of thyroglobulin in serum with thyroglobulin autoantibodies: an unobtainable goal? *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:468.
- Marqusee E, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, Larsen PR, Cibas ES, Mandel SJ. Usefulness of ultrasonography in the management of nodular thyroid disease. *Ann Intern Med* 2000; 133:696–700.
- Martin ND. Endogenous serum TSH levels and metastatic survey scans in thyroid cancer patients using triiodothyronine withdrawal. *Clin Nucl Med* 1978; 3: 401–403.
- Maruca J, Santner S, Miller K, Santen RJ. Prolonged iodine clearance with a depletion regimen for thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1984; 25:1089.
- Maxon HR, Thomas SR, Boehringer A, Drilling J, Sperling MI, Sparks JC, Chen IW. Low iodine diet in I-131 ablation of thyroid remnants. *Clin Nucl Med* 1983; 8:123–126.
- Maxon HR, Thomas SR, Hertzberg VS, Kereiakes JG, Chen IW, Sperling MI, Saenger EL. Relation between effective radiation dose and outcome of radioiodine therapy for thyroid cancer. *N Engl J Med* 1983; 309:937–941.
- Maxon HR. Detection of residual and recurrent thyroid cancer by radionuclide imaging. *Thyroid* 1999; 9:443–446.
- Maxon HR, Englaro EE, Thomas SR, et al. Radioiodine-131 therapy for well-differentiated thyroid cancer--a quantitative radiation dosimetric approach: outcome and validation in 85 patients [see comments]. *J Nucl Med* 1992; 33:1132.
- Maxon HR, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:685.
- Mazzaferri E. Gonadal damage from 131I therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2002; 57:313–314.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Trans Am Clin Climatol Assoc* 1994; 106:151–168; discussion 168–170.
- Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994 ; 97:418–428.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1447–1463.
- Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH (rhTSH) useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1490–1498.
- Mazzaferri EL, Robbins RJ, Braverman LE, Pacini F, Haugen B, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TE, Arafan BM, Ladenson PW, Pinchira A. Authors' response: A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4508–4509.
- Mazzaferri EL, Young RL. Papillary thyroid carcinoma: A 10 year follow-up report of the impact of therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981; 70:511–518.
- Mazzaferri EL. An overview of the management of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999; 9:421–427.
- Mazzaferri EL. Long-term outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma: Effect of therapy. *Endocr Pract* 2000; 6:469–476.
- Mazzaferri EL. Thyroid remnant 131I ablation for papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 1997; 7:265–271.

- Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1433.
- Mazzarotto R, Cesaro MG, Lora O, Rubello D, Casara D, Sotti G. The role of external beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. *Biomed Pharmacother* 2000; 54:345–349.
- McCaffrey JC. Evaluation and treatment of aerodigestive tract invasion by well-differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2000; 7:246–252.
- McCowen KD, Adler RA, Ghaed N, et al. Low dose radioiodine thyroid ablation in postsurgical patients with thyroid cancer. *Am J Med* 1976; 61:52.
- McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002; 34:554–564.
- McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma: A study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. *Cancer* 2003; 98:356–362.
- Meadows KM, Amdur RJ, Morris CG, Villarer DB, Mazzaferri EL & Mendenhall WM. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. *American Journal of Otolaryngology* 2006; 27 24–28.
- Meier CA, Braverman LE, Ebner SA, et al. Diagnostic use of recombinant human thyrotropin in patients with thyroid carcinoma (phase I/II study). *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:188.
- Mendoza A, Shaffer B, Karakla D, et al. Quality of life with well-differentiated thyroid cancer: treatment toxicities and their reduction. *Thyroid* 2004; 14:133.
- Mestman JH, Goodman TM, Montoro MM. Thyroid disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:41–71.
- Monchik JM, Donatini G, Iannuccilli J, Dupuy DE. Radiofrequency ablation and percutaneous ethanol injection treatment for recurrent local and distant well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2006; 244:296.
- Moosa M, Mazzaferri EL. Outcome of differentiated thyroid cancer diagnosed in pregnant women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2862–2866.
- Morris, LF, Waxman, AD, Braunstein, GD. The nonimpact of thyroid stunning: remnant ablation rates in 131I-scanned and non-scanned individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3507.
- Mrozek E, Kloos RT, Ringel MD, et al. Phase II Study of Celecoxib in Metastatic Differentiated Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006. [Epub Ahead of Print].
- Muller-Gartner HW, Schneider C. Clinical evaluation of tumor characteristics predisposing serum thyroglobulin to be undetectable in patients with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1988; 61:976.
- Muratet JP, Giraud P, Daver A, Minier JF, Gamelin E, Larra F. Predicting the efficacy of first iodine-131 treatment in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38:1362–1368.
- Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, Raab R, Scheumann GF, Klempnauer J. Invasive differentiated thyroid carcinoma: Tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. *Surgery* 1999; 126: 1078–1087; discussion 1087–1088.
- Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C, Ewertz M, Zeiger M, Ladenson PW, Wahl R, Tufano RP. The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2005; 115:237–243.
- Nakada K, Ishibashi T, Takei T, Hirata K, Shinohara K, Katoh S, Zhao S, Tamaki N, Noguchi Y, Noguchi S. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? *J Nucl Med* 2005; 46:261–266.
- Nam-Goong IS, Kim HY, Gong G, Lee HK, Hong SJ, Kim WB, Shong YK. Ultrasonography-guided fine-needle aspiration of thyroid incidentaloma: Correlation with pathological findings. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60:21–28.
- Nemeč J, Rohling S, Zamrazil V, Pohunkova D. Comparison of the distribution of diagnostic and thyroablative I-131 in the evaluation of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1979; 20:92.

- Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Toda M, Kawamoto H. Small carcinomas of the thyroid. A long-term follow-up of 867 patients. *Arch Surg* 1996; 131:187–191.
- Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, Rowbottom C, Vini L, Harmer C, Dearnaley DP & Webb S. Improvements in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. *Radiotherapy and Oncology* 2001; 60:173–180.
- O'Connell MEA, A'hern RP & Harmer CL. Results of external beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: a retrospective study from the Royal Marsden Hospital. *European Journal of Cancer* 1994; 30A:733–739.
- Ozata M, Suzuki S, Miyamoto T, et al. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients treated with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:98.
- Pachucki J, Burmeister LA. Evaluation and treatment of persistent thyroglobulinemia in patients with well-differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 1997; 137:254.
- Pacini F, Agate L, Elisei R, Capezzone M, Ceccarelli C, Lippi F, Molinaro E, Pinchera A. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum thyroglobulin and negative diagnostic (131)I whole body scan: Comparison of patients treated with high (131)I activities versus untreated patients. *J Clin Endocrinol Metab*; 2001 86:4092–4097.
- Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A. Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum thyroglobulin levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1499–1501.
- Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A. Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001; 11:877–881.
- Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A. Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3668–3673.
- Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, Elisei R, Pinchera A. Ablation of thyroid residues with 30 mCi (131)I: A comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4063–4068.
- Pacini F, Pinchera A, Giani C, Grasso L, Doveri F, Baschieri L. Serum thyroglobulin in thyroid carcinoma and other thyroid disorders. *J Endocrinol Invest* 1980; 3:283–292.
- Pacini F, Vitti P, Martino E, Giani C, Bambini G, Pinchera A, Bascheri L. Treatment of refractory thyroid cancer with adriamycin. *Drugs Experimental Clinical Research* 1984; 10:911–916.
- Pacini F, Vorontsova T, Demidchik E, Molinaro E, Agate L, Romei C, Shavrova E, Cherstvoy ED, Ivashkevitch Y, Kuchinskaya E, Schlumberger M, Ronga G, Filesi M, Pinchera A. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: Comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 81:3563–3569.
- Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:926.
- Pacini F, Lari R, Mazzeo S, et al. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 1985; 23:405.
- Pacini F, Lippi F, Formica N, et al. Therapeutic doses of iodine-131 reveal undiagnosed metastases in thyroid cancer patients with detectable serum thyroglobulin levels. *J Nucl Med* 1987; 28:1888.
- Pak H, Gourgiotis L, Chang WI, Guthrie LC, Skarulis MC, Reynolds JC, Merino MJ, Schrupp DS, Libutti SK, Alexander HR Jr, Sarlis NJ. Role of metastasectomy in the management of thyroid carcinoma: The NIH experience. *J Surg Oncol* 2003; 82:10–18.
- Park HM, Park YH, Zhou XH. Detection of thyroid remnant/metastasis without stunning: An ongoing dilemma. *Thyroid* 1997; 7:277–280.

- Park JT, 2nd, Hennessey, JV. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine rhTSH scanning in patients taking levothyroxine. *Thyroid* 2004; 14:57.
- Park, HM. Stunned thyroid after high dose I-131 imaging. *Clin Nucl Med* 1992; 17:501.
- Park SG, Reynolds JC, Brucker-Davis F, et al. Iodine kinetics during 131-I scanning in patients with thyroid cancer: comparison of studies with recombinant human TSH (rhTSH) versus hypothyroidism. *J Nucl Med* 1996; 37:15P.
- Pasieka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 1992; 16:711–716; discussion 716–717.
- Patel KN & Shaha AR. Locally advanced thyroid cancer. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery* 2005; 13 112–116.
- Pellegriti G, Scollo C, Giuffrida D, Vigneri R, Squatrito S, Pezzino V. Usefulness of recombinant human thyrotropin in the radiometabolic treatment of selected patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2001; 11:1025–1030.
- Perros P. Recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH) in the radioablation of well-differentiated thyroid cancer: Preliminary therapeutic experience. *J Endocrinol Invest* 1999; 22:30–34.
- Philips P, Hanzen C, Andry G, Houtte V & Fruuling J. Postoperative irradiation for thyroid cancer. *European Journal of Surgical Oncology* 1993; 19 399–404.
- Piechaczyk M, Baldet L, Pau B, Bastide JM. Novel immunoradiometric assay of thyroglobulin in serum with use of monoclonal antibodies selected for lack of cross-reactivity with autoantibodies. *Clin Chem* 1989; 35:422.
- Pineda JD, Lee T, Ain K, Reynolds JC, Robbins J. Iodine-131 therapy for thyroid cancer patients with elevated thyroglobulin and negative diagnostic scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:1488–1492.
- Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickoo S, Rosai J, Larson SM, Robbins RJ. Bone metastases from thyroid carcinoma: Clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 2000; 10:261–268.
- Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, Stokkel MP, Arias AM, Diamant M, Romijn JA, Smit JW. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58:428–435.
- Pons F, Carrio I, Estorch M, Ginjaume M, Pons J, Milian R. Lithium as an adjuvant of iodine-131 uptake when treating patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med* 1987; 12:644–647.
- Posner MD, Quivey JM, Akazawa PF, Xia P, Akazawa C & Verhey LJ. Dose optimization for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma: a comparison of treatment planning techniques. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2000; 48 475–483.
- Posteraro AF, Dupuy DE, Mayo-Smith WW. Related radiofrequency ablation of bony metastatic disease. *Clin Radiol* 2004; 59:803–811.
- Preissner CM, O'Kane DJ, Singh RJ, et al. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assays. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3069.
- Prendiville S, Burman KD, Ringel MD, Shmookler BM, Deeb ZE, Wolfe K, Azumi N, Wartofsky L, Sessions RB. Tall cell variant: An aggressive form of papillary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 122:352–357.
- Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J, Jaffiol C. Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:4318–4323.
- Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; 131:249–256.
- Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR Jr, Rall JE, Tyler FH. Thyroid nodularity in children. *JAMA* 1975; 8; 233:1069–1072.
- Ramacciotti C, Pretorius HT, Line BR, et al. Ablation of nonmalignant thyroid remnants with low doses of radioactive iodine: concise communication. *J Nucl Med* 1982; 23:483.

- Ramanna L, Waxman AD, Brachman MB, et al. Evaluation of low-dose radioiodine ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med* 1985; 10:791.
- Randolph GW, Daniels GH. Radioactive iodine lobe ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2002; 12:989–996.
- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2001, National Cancer Institute, Bethesda, MD. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2001/.2004.
- Ringel MD, Ladenson PW. Diagnostic accuracy of ¹³¹I scanning with recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in a patient with metastatic thyroid carcinoma and hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1724–1725.
- Robbins RJ, Larson SM, Sinha N, Shaha A, Divgi C, Pentlow KS, Gihossein R, Tuttle RM. A retrospective review of the effectiveness of recombinant human TSH as a preparation for radioiodine thyroid remnant ablation. *J Nucl Med* 2002; 43:1482–1488.
- Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (¹³¹)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005; 46:28S–37S.
- Robbins RJ, Srivastava S, Shaha A, Ghossein R, Larson SM, Fleisher M, Tuttle RM. Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:6010–6016.
- Robbins RJ, Voelker E, Wang W, Macapinlac HA, Larson SM. Compassionate use of recombinant human thyrotropin to facilitate radioiodine therapy: Case report and review of literature. *Endocr Pract* 2000; 6:460–464.
- Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, et al. Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyrotropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3242.
- Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:619.
- Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al. Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:498.
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141:259.
- Ronga G, Filesi M, Montesano T, Di Nicola AD, Pace C, Travascio L, Ventroni G, Antonaci A, Vestri AR. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 48:12–19.
- Rosario PW, Maia FF, Fagundes TA, Vasconcelos FP, Cardoso LD, Purisch S. Antithyroglobulin antibodies in patients with differentiated thyroid carcinoma: Methods of detection, interference with serum thyroglobulin measurement and clinical significance. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48:487–492.
- Rosario PW, Reis JS, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA. Efficacy of low and high ¹³¹I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. *Nucl Med Commun* 2004; 25:1077–1081.
- Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, et al. Testicular function after radioiodine therapy in patients with thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16:667.
- Rosenbluth BD, Serrano V, Happersett L, Shaha AR, Tuttle RM, Narayana A, Wolden SL, Rosenzweig KE, Chong LM & Lee NY. Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of nonanaplastic thyroid cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2005; 63 1419–1426.
- Ross DS, Neer RM, Ridgway EC, et al. Subclinical hyperthyroidism and reduced bone density as a possible result of prolonged suppression of the pituitary-thyroid axis with L-thyroxine. *Am J Med* 1987; 82:1167.
- Ross DS. Hyperthyroidism, thyroid hormone therapy, and bone. *Thyroid* 1994; 4:319.
- Rouxel A, Hejblum G, Bernier M, Boelle PY, Menegaux F, Mansour G, Hoang C, Aurengo A, Leenhardt L. Prognostic factors associated with the survival of patients developing loco-regional recurrences of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:5362–5368.

- Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, Hall P, Schwartz C, Couette JE, Dondon MG, Abbas MT, Langlois C, Schlumberger M. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89:1638–1644.
- Rudavsky AZ, Freeman LM. Treatment of scan-negative, thyroglobulin-positive metastatic thyroid cancer using radioiodine 131I and recombinant human thyroid stimulating hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:11–14.
- Rudoni, S, Toubeau, M, Mansuy, S, et al. The scope of false-positive iodine 131 images for thyroid carcinoma. *Ann Endocrinol* 1997; 58:399.
- Sakar SD, Beierwaltes WH, Gill SP, Cowley BJ. Subsequent fertility and birth histories of children and adolescents treated with I-131 for thyroid cancer. *J Nucl Med* 1976; 17:460.
- Salvatori M, Perotti G, Rufini V, et al. Are there disadvantages in administering 131I ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma without a preablative diagnostic 131I whole-body scan?. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:704.
- Samaan NA, Schultz PN & Kickey RC. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1992; 75: 714–720.
- Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG. Pulmonary metastases of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60:376.
- Samuel AM, Rajashekharrao B, Shah DH. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1998; 39:1531–1536.
- Sanchez R, Espinosa-de-los-Monteros AL, Mendoza V, Brea E, Hernandez I, Sosa E, Mercado M. Adequate thyroid-stimulating hormone levels after levothyroxine discontinuation in the follow-up of patients with well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Med Res* 2002; 33:478–481.
- Sandeep TC, Strachan MW, Reynolds RM, et al. Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1819.
- Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer: Reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg* 1998; 133:419–425.
- Santini F, Bottici V, Elisei R, Montanelli L, Mazzeo S, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Cytotoxic effects of carboplatinum and epirubicin in the setting of an elevated serum thyrotropin for advanced poorly differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4160–4165.
- Sarlis NJ. Metastatic thyroid cancer unresponsive to conventional therapies: Novel management approaches through translational clinical research. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001; 1:103–115.
- Sawin CT, Geller A, Wolf PA, et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249.
- Sawka AM, Thepamongkhol K, Brouwers M, Thabane L, Browman G, Gerstein HC. Clinical review 170: A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3668–3676.
- Schaadt B, Feldt-Rasmussen U, Rasmusson B, et al. Assessment of the influence of thyroglobulin (Tg) autoantibodies and other interfering factors on the use of serum Tg as tumor marker in differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1995; 5:165.
- Schaap J, Eustatia-Rutten CF, Stokkel M, Links TP, Diamant M, van der Velde EA, Romijn JA, Smit JW. Does radioiodine therapy have disadvantageous effects in non-iodine accumulating differentiated thyroid carcinoma? *Clin Endocrinol* 2002; 57:117–124.
- Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994; 18:559–568.
- Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sanchez Franco F, Toft A, Wiersinga WM. Follow-up of lowrisk patients with differentiated thyroid carcinoma: A European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004; 150:105–112.

- Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Travagli J-P, Gardet P, Lumbroso J-D, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37:598–605.
- Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, Delisle MJ, Francese C, Couette JE, Pinchera A, Parmentier C. Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996; 37:606–612.
- Schlumberger M, Mancusi F, Baudin E, Pacini F. 131-I Therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid* 1997; 7:273–276.
- Schlumberger M, Arcangioli O, Piekarski JD, et al. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med* 1988; 29:1790.
- Schlumberger M, Charbourd P, Fragu P, et al. Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotropin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51:513.
- Schlumberger M, Tubiana M, de Vathaire F, et al. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63:960.
- Schlumberger MJ. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338:297.
- Schneider AB, Line B, Goldman JM, Robbins J. Sequential serum thyroglobulin determinations, 131I scans, and 131I uptakes after triiodothyronine withdrawal in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53:1199–1206.
- Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:878.
- Schuck A, Biermann M, PixbergMK, Muller SB, Heinecke A, Schober O & Willich N. Acute toxicity of adjuvant radiotherapy in locally advanced differentiated thyroid carcinoma. *Strahlentherapie und Onkologie* 2003; 173 832–839.
- Schulz R, Bethauser H, Stempka L, et al. Evidence for immunological differences between circulating and tissue-derived thyroglobulin in men. *Eur J Clin Invest* 1989; 19:459.
- Segev DL, Clark DP, Zeiger MA, Umbricht C. Beyond the suspicious thyroid fine needle aspirate. A review. *Acta Cytol* 2003; 47(5):709–722.
- Serhal DI, Nasrallah MP, Arafah BM. Rapid rise in serum thyrotropin concentrations after thyroidectomy or withdrawal of suppressive thyroxine therapy in preparation for radioactive iodine administration to patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3285–3289.
- Shah MD, Hall FT, Eski SJ, Witterick IJ, Walfish PG, Freeman JL. Clinical course of thyroid carcinoma after neck dissection. *Laryngoscope* 2003; 113:2102–2107
- Shaha AR, Jaffe BM. Completion thyroidectomy: A critical appraisal. *Surgery* 1992; 112:1148–1152; discussion 1152–1153.
- Shaha AR, Loree TR, Shah JP. Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995; 118:1131–1136; discussion 1136–1138.
- Shaha AR, Shah JP & Loree TR. Patterns of failure in differentiated carcinoma of the thyroid based on risk groups. *Head and Neck* 1998; 20 26–30.
- Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg* 1997; 174:474–476.
- Shaha AR. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope* 2004; 114 393–402.
- Sheline GE, Galante M & Lindsay S. Radiation therapy in the control of persistent thyroid cancer. *American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine* 1966; 97 923–930.
- Shepler TR, Sherman SI, Faustina MM, et al. Nasolacrimal duct obstruction associated with radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2003; 19:479.

- Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos SJ, Cooper DS, Hangen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW, Robbins J, Ross DS, Specker B, Taylor T, Maxon HR 3rd. Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: Initial analysis of staging and outcome. National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. *Cancer* 1998; 83:1012–1021.
- Sherman SI, Tielens ET, Sostre S, Wharam MD Jr, Ladenson PW. Clinical utility of posttreatment radioiodine scans in the management of patients with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:629–634.
- Sherman SI, Angelos P, Ball DW, et al. The NCCN thyroid cancer clinical practice guidelines, version 2.2006. Available at: National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.asp (Accessed 9/1/06).
- Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361:501–511.
- Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, Shah JP, Shaha AR. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197:191–197.
- Siddiqi A, Foley RR, Britton KE, et al. The role of 123I-diagnostic imaging in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma as compared to 131I-scanning: avoidance of negative therapeutic uptake due to stunning. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 55:515.
- Simon D, Korber C, Krausch M, et al. Clinical impact of retinoids in redifferentiation therapy of advanced thyroid cancer: final results of a pilot study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002; 29:775.
- Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, et al. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14:1063.
- Sinadinovic J, Cvejic D, Savin S, et al. Altered terminal glycosylation of thyroglobulin in papillary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol* 1992; 100:124.
- Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, Braverman LE, Clark OH, McDougall IR, Ain KV, Dorfman SG. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. *Arch Intern Med* 1996; 28;156:2165–2172.
- Sisson JC, Giordano TJ, Jamadar DA, et al. 131-I treatment of micronodular pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1996; 78:2184.
- Sisson JC, Jamadar DA, Kazerooni EA, et al. Treatment of micronodular lung metastases of papillary thyroid cancer: are the tumors too small for effective irradiation from radioiodine? *Thyroid* 1998; 8:215.
- Snyder J, Gorman C, Scanlon P. Thyroid remnant ablation: questionable pursuit of an ill-defined goal. *J Nucl Med* 1983; 24:659.
- Soh EY, Clark OH. Surgical considerations and approach to thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:115.
- Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, Lee TM, Irvin GL 3rd. Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg* 2004; 70:576–580; discussion 580–582.
- Souza Rosario PW, Barroso AL, Rezende LL, Padrao EL, Fagundes TA, Penna GC, Purisch S. Post I-131 therapy scanning in patients with thyroid carcinoma metastases: An unnecessary cost or a relevant contribution? *Clin Nucl Med* 2004; 29:795–798.
- Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, Lo-Presti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5566–5575.
- Spencer CA, LoPresti JS, Fatemi S, Nicoloff JT. Detection of residual and recurrent differentiated thyroid carcinoma by serum thyroglobulin measurement. *Thyroid* 1999; 9:435–441.
- Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fatemi S, Lo Presti JS, Nicoloff JT. Serum thyroglobulin autoantibodies: Prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1121–1127.
- Spencer CA. Challenges of serum thyroglobulin (thyroglobulin) measurement in the presence of thyroglobulin autoantibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:3702–3704.

- Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for thyroglobulin assays. *Clin Chem* 1996; 42:164.
- Spencer CA, Wang CC. Thyroglobulin measurement: techniques, clinical benefits, and pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:841.
- Spitzweg C, Harrington KJ, Pinke LA, et al. The sodium iodide symporter and its potential role in cancer therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:3327.
- Stall GM, Harris S, Sokoll LJ, et al. Accelerated bone loss in hypothyroid patients overtreated with L-thyroxine. *Ann Intern Med* 1990; 113:265.
- Stephenson BM, Wheeler MH, Clark OH. The role of total thyroidectomy in the management of differentiated thyroid cancer. *Curr Opin Gen Surg* 1994; 53–59.
- Stoffer SS, Van Dyke DL, Bach JV, et al. Familial papillary carcinoma of the thyroid. *Am J Med Genet* 1986; 25:775.
- Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J* 1999; 46:209–216.
- Taieb D, Lussato D, Guedj E, et al. Early sequential changes in serum thyroglobulin after radioiodine ablation for thyroid cancer: Possible clinical implications for recombinant human thyrotropin-aided therapy. *Thyroid* 2006; 16:177.
- Tan GH, Gharib H, Goellner JR, van Heerden JA, Bahn RS. Management of thyroid nodules in pregnancy. *Arch Intern Med* 1996; 156:2317–2320.
- Taylor T, Specker B, Robbins J, Sperling M, Ho M, Ain K, Bigos ST, Brierly J, Cooper D, Haugen B, Hay I, Hertzberg V, Klein I, Klein H, Ladenson P, Nishiyama R, Ross D, Sherman S, Maxon HR. Outcome after treatment of high-risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. *Ann Intern Med* 1998; 129:622–627.
- Thyroid Carcinoma Task Force. AACE/AAES medical/ surgical guidelines for clinical practice: Management of thyroid Carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract* 2001; 7:202–220.
- Thyroid carcinoma. National Comprehensive Cancer Network. www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf (Last accessed November 21, 2005).
- Tisell LE, Nilsson B, Molne J, Hansson G, Fjalling M, Jansson S, Wingren U. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* 1996; 20:854–859.
- Toft AD. Clinical practice. Subclinical hyperthyroidism. *N Engl J Med* 2001; 345:512–516.
- Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, Valle G, Frusciante V, Bisceglia M, Filetti S, Schlumberger M, Trischilta V. Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:19–24.
- Torlontano M, Crocetti U, Augello G, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:60.
- Torres MS, Ramirez L, Simkin PH, Braverman LE, Emerson CH. Effect of various doses of recombinant human thyrotropin on the thyroid radioactive iodine uptake and serum levels of thyroid hormones and thyroglobulin in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1660–1664.
- Toubreau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, Riedinger JM, Boichot C, Cochet A, Brunolte F. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after (131)I ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 2004; 45:988–994.
- Toubert ME, Cyna-Gorse F, Zagdanski AM, et al. Cervicomedial magnetic resonance imaging in persistent or recurrent papillary thyroid carcinoma: clinical use and limits. *Thyroid* 1999; 9:591.
- Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK & Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998; 82 375–388.

- Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E & Gardet P. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985; 55:2062–2071.
- Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, Evans JG, Young E, Bird T, Smith PA. The spectrum of thyroid disease in a community: The Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:481–493.
- Tuttle M, Robbins R, Larson SM & Strauss HW. Challenging cases in thyroid cancer: a multidisciplinary approach. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 2004; 31:605–612.
- Tuttle RM, Leboeuf R, Robbins RJ, et al. Empiric radioactive iodine dosing regimens frequently exceed maximum tolerated activity levels in elderly patients with thyroid cancer. *J Nucl Med* 2006; 47:1587.
- Tyler DS, Winchester DJ, Caraway NP, Hickey RC, Evans DB 1994 Indeterminate fine-needle aspiration biopsy of the thyroid: Identification of subgroups at high risk for invasive carcinoma. *Surgery* 116:1054–1060.
- U.S. Preventive Services Task Force Ratings: Strength of Recommendations and Quality of Evidence. Guide to Clinical Preventive Services, 3rd ed., Periodic Updates, 2000–2003. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
- Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, Watanabe S. Modified radical neck dissection for differentiated thyroid cancer: Operative technique. *World J Surg* 2004; 28:1199–1203.
- Valli N, Catargi B, Ronci N, et al. Evaluation of indium-111 pentetreotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients with negative radioiodine scintigraphy. *Thyroid* 1999; 9:583.
- van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, Salomao D, Ebursoled JR, Bergstrahl EJ, Grant CS. Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: A nonthreatening malignancy. *Surgery* 1992; 112:1130–1136; discussion 1136–1138.
- Van Nostrand D, Atkins F, Yeganeh F, Acio E, Bursaw R, Wartofsky L. Dosimetrically determined doses of radioiodine for the treatment of metastatic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002; 12:121–134.
- Van Tol KM, Hew JM, Jager PL, Vermey A, Dullaart RP, Links TP. Embolization in combination with radioiodine therapy for bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52:653–659.
- van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, Piers DA, Boezen HM, Sluiter WJ, Dullaart RP, Links TP. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol* 2003; 148:589–596.
- Van Tol KM, Jager PL, Piers DA, et al. Better yield of 18fluorodeoxyglucose-positron emission tomography in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma during thyrotropin stimulation. *Thyroid* 2002; 12:381.
- Vargas GE, Uy H, Bazan C, Guise TA, Bruder JM. Hemiplegia after thyrotropin alfa in a hypothyroid patient with thyroid carcinoma metastatic to the brain. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3867–3871.
- Vassilopoulou-Selin R, Schultz PN & Haynie TP. Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy. *Cancer* 1996; 78:493–501.
- Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. Prognosis for fertility and ovarian function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. *Postgrad Med J* 2002; 78: 92–93.
- Vitale G, Fonderico F, Martignetti A, Caraglia M, Ciccarelli A, Nuzzo V, Abbruzzese A, Lupoli G. Pamidronate improves the quality of life and induces clinical remission of bone metastases in patients with thyroid cancer. *Br J Cancer* 2001; 84:1586–1590.
- Wang PW, Wang ST, Liu RT, Chien WY, Tung SC, Lu YC, Chen HY, Lee CH. Levothyroxine suppression of thyroglobulin in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:4549–4553.
- Wang TS, Dubner S, Sznyter LA, Heller KS. Incidence of metastatic well-differentiated thyroid cancer in cervical lymph nodes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 130:110–113.
- Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G, Yeung H, Macapinlac H, Rosai J, Robbins RJ. Prognostic value of [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1107–1113.
- Wang W, Larson SM, Tuttle RM, Kalaigian H, Kolbert K, Sonenberg M, Robbins RJ. Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 2001; 11:1169–1175.

- Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, Rosai J, Robbins RJ. [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:2291–2302.
- Wartofsky L. Management of low-risk well-differentiated thyroid cancer based only on thyroglobulin measurement after recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2002; 12:583–590.
- Waxman A, Ramanna L, Chapman N, et al. The significance of I-131 scan dose in patients with thyroid cancer: determination of ablation: concise communication. *J Nucl Med* 1981; 22:861.
- Weightman DR, Mallick UK, Fenwick JD, Perros P. Discordant serum thyroglobulin results generated by two classes of assay in patients with thyroid carcinoma: correlation with clinical outcome after 3 years of follow-up. *Cancer* 2003; 98:41.
- Wenig BM, Thompson LD, Adair CF, Shmookler B, Heffess CS. Thyroid papillary carcinoma of columnar cell type: A clinicopathologic study of 16 cases. *Cancer* 1998; 82:740–753.
- Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grunwald F, Klingmuller D. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2000; 503–507.
- Williams SD, Birch R, Einhorn LH. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep* 1986; 70:405.
- Wilson PC, Millar BM, Brierley JD. The management of advanced thyroid cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2004; 16:561–568
- Wilson LM, Barrington SF, Morrison ID, et al. Therapeutic implications of thymic uptake of radioiodine in thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1998; 25:622.
- Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH. TNM residual tumor classification revisited. *Cancer* 2002; 94:2511–2516.
- Wong JB, Kaplan MM, Meyer KB, et al. Ablative radioactive iodine therapy for apparently localized thyroid carcinoma: a decision analytic perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19:741.
- Yeh MW, Demircan O, Ituarte P, Clark OH. False-negative fine-needle aspiration cytology results delay treatment and adversely affect outcome in patients with thyroid carcinoma. *Thyroid* 2004; 14:207–215.
- Yokozawa T, Miyauchi A, Kuma K, Sugawara M. Accurate and simple method of diagnosing thyroid nodules by the modified technique of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. *Thyroid* 1995; 5:141–145.
- You DL, Tzen KY, Chen JF, et al. False-positive whole-body iodine-131 scan due to intrahepatic duct dilatation. *J Nucl Med* 1997; 38:1977.
- Zettinig G, Fueger BJ, Passler C, Kaserer K, Pirich C, Dudczak R, Niederle B. Long-term follow-up of patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma - Surgery or conventional therapy? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002; 56:377–382.
- Zoberi I, Wasserman TH, Chao KS. A prospective, nonrandomized study of the impact of amifostine on subsequent hypothyroidism in irradiated patients with head and neck cancers. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12:14.