

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 1 din 19
		Exemplar nr.: 1

PROTOCOL DE MANAGEMENT AL CANCERULUI TIROIDIAN

CANCER TIROIDIAN

COD ICD 10: C 73

**Ediția a II-a
Revizia 0**

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 2 din 19
		Exemplar nr.: 1

1. ELABORAT

Nr. crt.	Nume și prenume	Funcția	Data	Semnătura
1.1.	Prof. Dr. PICIU DOINA	Medic primar șef lab. medicină nucleară	10.10.2019	
1.2.	Dr. OLARIU ELENA	Medic specialist	10.10.2019	
1.3.	MOISESCU-GOIA CRISTINA	Expert fizică nucleară nivel III	10.10.2019	
1.4.	Dr. PEȘTEAN CLAUDIU	Tehnologist	10.10.2019	

2. VERIFICAT ÎN CADRUL CONSILIULUI MEDICAL

Nr. crt.	Nume și prenume	Funcția	Data	Semnătura
2.1.	Asist. univ. dr. Ioan Catalin Vlad	Manager		
2.2.	Prof. Dr. Patriciu Achimas-Cadariu	Director medical		
2.3.	Ec. Anca Meda Burca	Director Financiar Contabil		
2.4.	As. pr. lic. Marilena Cheptea	Director de îngrijiri		
2.5.	Dr. Tiberiu Tat	Sef sectie ATI		
2.6.	Sef lucr. Cosmin Lisencu	Sef sectie Chirurgie I		
2.7.	Conf. dr. Alin Rancea	Sef sectie Chirurgie II		
2.8.	Dr. Danut Gheorghiu	Sef comp ORL		
2.9.	Prof. Dr. Viorica Nagy	Sef sectie Radioterapie I		
2.10.	Dr. Radu Tanasescu	Sef sectie Radioterapie II		
2.11.	Dr. Sorin Gavris	Sef sectie Radioterapie III		
2.12.	Dr. Ovidiu Bochis	Sef sectie Oncologie medicala		
2.13.	Dr. Rodica Cosnarovici	Sef sectie Oncologie pediatria		
2.14.	D.r Anca Vasilache	Sef sectie Hematologie		
2.15.	Sef lucr. Dr. Ovidiu Coza	Sef Laborator Radioterapie		
2.16.	Prof. Dr. Doina Piciu	Sef Laborator medicina nucleara		
2.17.	Dr. Vasile Popita	Sef Laborator Radiodiagnostic		
2.18.	Dr. Rares Buiga	Sef laborator Anatomie patologica		
2.19.	Dr. Florin Ignat	Sef Bloc operator		
2.20.	Dr. Emil Puscas	Sef ambulator integrat		
2.21.	Dr. Delia Herghea	CPIAAM/Comp. Calitate		
2.22.	Farm. Alina Pop	Sef Farmacie		

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 3 din 19
		Exemplar nr.: 1

2.23.	Ec. Ana Marian	Sef RUNOS		
2.24.	Psiholog Florina Pop	Psihologie		

3. APROBAT ÎN CADRUL COMITETULUI DIRECTOR

Nr. crt.	Nume și prenume	Funcția	Data	Semnătura
3.1.	Asist. univ. dr. Ioan Catalin Vlad	Manager		
3.2.	Prof. Dr. Patriciu Achimas-Cadariu	Director medical		
3.3.	Ec. Anca Meda Burca	Director Financiar Contabil		
3.4.	As. pr. lic. Marilena Cheptea	Director de ingrijiri		

4. SITUAȚIA EDIȚIILOR ȘI A REVIZIILOR

Nr. crt.	Ediția/Revizia în cadrul ediției	Componenta revizuită	Modalitatea reviziei	Data la care se aplică prevederile ediției sau reviziei ediției
4.1.	Ediția I, rev. 0	Emitere		2012
4.2.	Ediția II, rev. 0	integral	actualizare	2014

5. CUPRINS

6. DEFINIȚII

Cancerul tiroidian reprezintă dezvoltarea anormală, necontrolată a celulelor tiroidiene atipice, maligne la nivelul glandei tiroide.

7. ABREVIERI

CT-cancer tiroidian
CTD-cancer tiroidian diferențiat
CTM-cancer tiroidian medular
CTA-cancer tiroidian anaplastic
MEN-neoplazie endocrină multiplă
¹³¹I-iod radioactiv I-131
TT-Tiroidectomie totală
RIT-radioiodoterapie
Tg-tiroglobulină
Anti-Tg-antitiroglobulină
Anti-TPO- anticorpii anti-tiroidperoxidază
Ct-calcitonină

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 4 din 19
		Exemplar nr.: 1

ACE-antigen carcinoembrionar

WBS-whole body scan-scanare de corp întreg

¹⁸F-FDG PET/CT -tomografie cu emisie de pozitroni cu fluoro-deoxi-glucoză marcată cu F-18

FNAB- fine needle aspiration biopsy

TSH-hormon de stimulare tiroidian

FT4-tiroxină liberă

TRAb-anticorpi anti-receptor TSH

ATA-American Thyroid Association

DEXA- osteodensitometrie DEXA

TKI-inhibitori de tirozinkinaza

I. INTRODUCERE

I.1. Diagnostic

- **Serologic:** Tg și anti-Tg nu au indicație în diagnosticul pozitiv de CT; ele nu se vor determina de rutină pentru diagnosticul diferențial în gușa nodulară/cancerul tiroidian; are relevanță dozarea calcitoninei, bazal sau stimulată prin testul la calciu (acest test este utilizat în departamentul de medicină nucleară al IOCN) a cărei valoare semnificativ crescută indică prezența CTM (1,2). În cazul în care se identifică CTM screeningul genetic familial va consta în evaluarea proto-oncogenei RET; se va evalua și posibilitatea agregării în cadrul sindroamelor MEN. Evaluarea status-ului tiroidian (TSH, FT4) sau a prezenței anticorpilor antiroidieni (Anti-TPO, antiroglobulină, TRAb) au doar valoare orientativă în sensul că, în prezența tiroiditei cronice, apariția unui nodul se asociază mai frecvent cu posibilitatea malignității.
- **Ecografia tiroidiană** este cea mai simplă, fiabilă și utilizată metodă de evaluare a unui nodul tiroidian, având sensibilitate și specificitate foarte înalte. Caracterele ecografice sugestive pentru malignitate sunt: hipoeogenitatea, conturul neregulat, anfractuos și cu amprentă capsulară, marginală, prezența microcalcificărilor, circulația crescută intranodular, ruperea capsulei tiroidiene, precum și adenopatia satelită (1).
- **Scintigrafia tiroidiană** identifică caracterul metabolic al nodulilor tiroidieni hiperfuncționali (calzi) sau nefuncționali (reci) față de restul țesutului; are loc și rol bine definit, nemaifiind o indicație de rutină. Se utilizează în prezența unui nodul tiroidian cu TSH scăzut, pentru a demonstra caracterul de adenom toxic sau non-toxic.
- **Puncția aspirativă cu ac fin și examenul citologic** al materialului obținut reprezintă cel mai important element în diagnosticul diferențial benign/malign, putând avea o specificitate de până la 95% (2).
- **Tomografia computerizată/RMN/PET-CT** au indicații preoperatorii limitate, precizând extensia loco-regională în cazurile avansate; sunt metode rezervate monitorizării.

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 5 din 19
		Exemplar nr.: 1

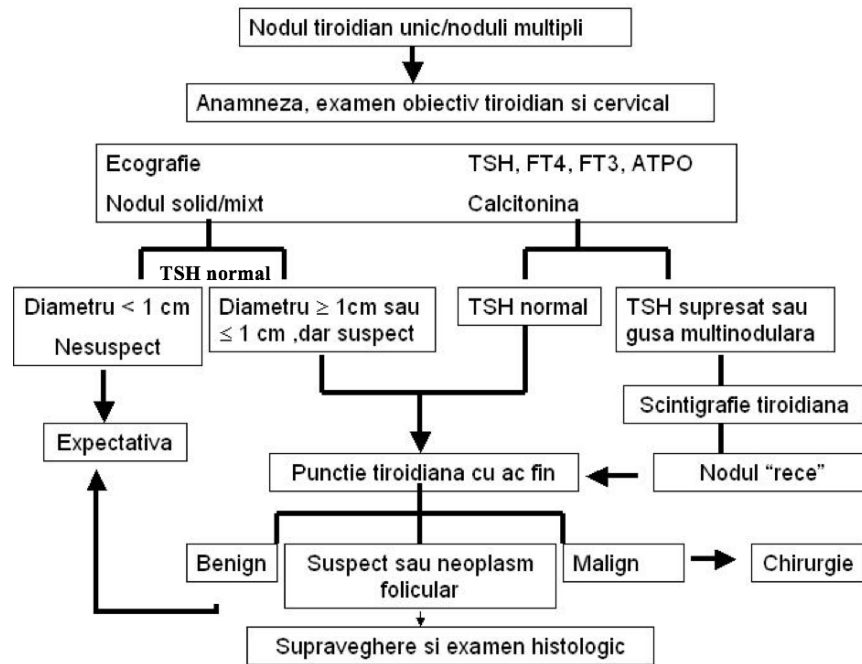


Figura. 1. Algoritm de diagnostic în nodulul tiroidian (adaptat după ghid MS anexa 5_8732_6704)

I.2. Codul bolii conform ICD-10 C73

I.3. Scopul redactării protocolului, indicatorii de performanță clinică

Scopul redactării acestui ghid este pentru asigurarea standardizării calității diagnosticului și tratamentului în cancerul tiroidian.

I.4. Domeniul de aplicare

- nivel de asistență spitalicească—secțiile implicate: chirurgie, endocrinologie, oncologie medicală, radioterapie, oncopediatrie.

I.5. Etiologie, epidemiologie

Etiologia cancerului tiroidian:

- Iradierea regiunii cervicale, în antecedente
- Expunere la radiații ionizante din mediu
- Stimularea cronică TSH și afecțiuni tiroidiene preexistente;
- Factori genetici (mutații genetice) tiroidiene
- Aportul de iod din dietă; disruptori endocrini
- Sindroame genetice familiale

Cancerul tiroidian este cea mai frecventă dintre neoplaziile endocrine, reprezentând peste 90% din totalul acestora. Are o incidență raportată la nivel mondial de 4-6 cazuri/100.000 de locuitori, ajungând la 15 cazuri/100.000 la femei în SUA (1); statisticile arată creșterea acestei patologii în întreaga lume, în IOCN incidența crescând de peste 100 de ori în ultimii 40 de ani. Prevalența este mai mare la femei, raportul fiind de 8 :1 în cazuistica noastră, iar vârsta cea mai frecventă este adultul tânăr.

Epidemiologia cancerului tiroidian este caracterizată în prezent prin creșterea incidenței carcinoamelor diferențiate, mai ales papilare; creșterea incidenței microcarcinoamelor descoperite incidental (diametrul maxim ≤ 1 cm, numite incidentaloame).

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 6 din 19
		Exemplar nr.: 1

I.6. Documente de referință aplicabile activității

- Standard internațional/național - ghiduri și protocoale naționale și internaționale
- Reglementări specifice privind registrele naționale la nivelul sistemului de sănătate- ghidul național de management al cancerului tiroidian al MS (2)

II. DESCRIEREA PROTOCOLULUI, A METODELOR, A TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

II.1. Factorii de risc - clase de risc/ scoruri de risc aplicabile

Nu sunt cuantificate scoruri de risc.

II.2. Detalii legate de screening-ul afecțiunilor respective: când se face, în ce condiții, cum se realizează

Nu se recomandă screening ecografic al acestei patologii.

Se recomandă screening al CTM familial prin determinarea mutației proto-oncogenei RET și a asocierii în cadrul sindroamelor MEN.

II.3. Anamneza

Identificarea momentului apariției/observării nodului/adenopatiei, progresia nodulului până la momentul consultului; nodulii tiroidieni apăruiți în copilărie și adolescență au rata de malignitate dublă față de cei apăruiți în perioada adultă. Riscul de cancer tiroidian este de asemenea mai mare la bătrâni și la bărbați, aceștia necesitând o evaluare mai atentă. Anamneza corectă trebuie să cuprindă următoarele informații:

- Istoric familial de boli tiroidiene
- Antecedente de afecțiuni sau iradiere la nivel cervical
- Creșterea unei formațiuni cervicale
- Disfonia, disfagia sau dispneea
- Localizarea, consistența și dimensiunea nodulului
- Sensibilitatea sau durerea cervicală
- Adenopatia cervicală
- Simptome de hipo sau hipertiroidism

II.4. Tabloul clinic - examenul obiectiv

Simptome: senzația de sufocare, disfagia, disfonia, sensibilitatea sau durerea cervicală anterioară pot fi percepute ca fiind legate de tiroidă, însă în cele mai multe cazuri sunt determinate de afecțiuni non-tiroidiene, în context de sindrom anxios. Durerea bruscă se datorează de obicei unei hemoragii apărute într-un chist. Totuși, la pacienții la care apare o creștere rapidă a dimensiunilor unui nodul tiroidian, trebuie întotdeauna luat în discuție un carcinom anaplastic sau un limfom primar malign tiroidian.

Semne: în ciuda valorii predictive slabe a palpării și a variațiilor mari intra- și interobservaționale, trebuie întotdeauna efectuată inspecția și palparea atentă a tiroidei, precum și a regiunilor antero- și laterocervicale. Compresia structurilor anatomice vitale de la nivel cervical și toracic superior (traheea și esofagul) apare de obicei rar sau la vârstnici cu istoric de gușă veche multinodulară. Dezvoltarea gușii spre mediastinul anterior poate determina ocluzia parțială a aperturii toracice, ducând uneori la obstrucția circulației venoase.

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 7 din 19
		Exemplar nr.: 1

II.5. Investigațiile paraclinice

Acestea se vor efectua individualizat, conform indicațiilor din paragrafele anterioare

- Analize serologice : Tg, anti-Tg, TSH, FT4, calcitonina bazală și/sau stimulată cu calciu
- Ecografie tiroidiană
- FNAB
- Scintigrafie tiroidiană
- WBS ¹³¹I postterapeutic
- RX pulmonar
- DEXA
- CT cerebral, cervical, torace
- Scintigrafie osoasă
- ¹⁸F-FDG PET/CT

II.6. Diagnostic pozitiv (inclusiv clasificarea diferitelor forme etiologice, de severitate, patogenetice, etc)

Clasificarea histopatologică (TNM staging of differentiated and anaplastic thyroid cancer, AJCC 8th edition)

Tumora primară (pT) pentru cancerul tiroidian diferențiat, medular și cancerul anaplastic:

- **TX:** tumoră neidentificată
- **T0:** nu există tumoră
- **T1:** tumoră ≤ 2 cm în diametrul maxim limitată la tiroidă
 - **T1a:** Tumoră ≤ 1 cm în diametrul maxim limitată la tiroidă
 - **T1b:** Tumoră > 1 cm dar ≤ 2 cm în diametrul maxim limitată la tiroidă
- **T2:** Tumoră > 2 cm dar ≤ 4 cm în diametrul maxim limitată la tiroidă
- **T3*:** Tumoră > 4 cm limitată la tiroidă sau cu extensie extratiroidiană invadând mușchii striați
 - T3a*:** Tumoră > 4 cm limitată la tiroidă
 - T3b*:** extensie extratiroidiană invadând mușchii striați (sternohioid, sternotiroid, tirohioid sau omohioid) de către o tumoră de orice dimensiune
- **T4:** Include extensia importantă la structurile majore ale gâtului
 - T4a:** extensia extratiroidiană grosieră la structurile moi subcutanate, laringe, trahee, esofag sau nerv recurent de către o tumoră de orice dimensiune.
 - T4b:** extensia extratiroidiană grosieră invadând fascia prevertebrală sau artera carotidă sau vasele mediastinale de către o tumoră de orice dimensiune

Tumora primară (pT) pentru cancerul tiroidian medular:

- **TX - T3:** *similare cu cele de mai sus, din situația cancerului diferențiat*
- **T4:** boală avansată
 - T4a:** boală moderat avansată- extensia extratiroidiană grosieră la structurile moi subcutanate, laringe, trahee, esofag sau nerv recurent de către o tumoră de orice dimensiune
 - T4b:** boală foarte avansată- extensia extratiroidiană grosieră invadând fascia prevertebrală sau artera carotidă sau vasele mediastinale de către o tumoră de orice dimensiune

Ganglionii regionali (pN):

- **NX:** ganglionii regionali nu pot fi evaluați
- **N0:** nu există ganglioni regionali metastazați
 - N0a*:** unul sau mai mulți ganglioni au fost confirmați citologic sau histopatologic ca fiind benigni.
 - N0b*:** nu există evidențe clinice sau radiologice de ganglioni loco-regionali cu metastaze.

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 8 din 19
		Exemplar nr.: 1

- **N1***: Metastaze în ganglioni regionali
 - N1a***: Metastaze în ganglioni din nivelul VI sau VII (pretraheal, paratraheali, prelaringeali / Delphian sau din mediastinul superior); acestea pot fi unilaterale sau bilaterale
 - N1b***: Metastaze unilaterale, bilaterale sau contralaterale în ganglionii cervicali (nivele I, II, III, IV or V) sau retrofaringieni.

Metastaze la distanță (M):

- **M0**: fără metastaze la distanță
- **M1**: cu metastaze la distanță prezente
 - * toate categoriile pot fi subdivizate în tumoră solitară (s) sau multifocală (m) (tumora cu diametrul cel mai mare dictează clasificarea).

Stadializarea AJCC

Cancerul tiroidian diferențiat

	<i>Vârsta la diagnostic < 55 ani</i>		
Stadiul I:	orice T	orice N	M0
Stadiul II:	orice T	orice N	M1
	<i>Vârsta la diagnostic > 55 ani</i>		
Stadiul I:	T1	N0 / NX	M0
	T2	N0 / NX	M0
Stadiul II:	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3a / T3b	Orice N	M0
Stadiul III:	T4a	Orice N	M0
Stadiul IVA:	T4b	Orice N	M0
Stadiul IVB:	Orice T	Orice N	M1

Cancerul tiroidian medular

Stadiul I:	T1	N0	M0
Stadiul II:	T2	N0	M0
	T3	N0	M0
Stadiul III:	T1 - 3	N1a	M0
Stadiul IVA:	T4a	Orice N	M0
	T1 - 3	N1b	M0
Stadiul IVB:	T4b	Orice N	M0
Stadiul IVC:	Orice T	Orice N	M1

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 9 din 19
		Exemplar nr.: 1

Cancerul tiroidian anaplastic

Stadiul IVA:	T1 - T3a	N0 / NX	M0
Stadiul IVB:	T1 - T3a	N1	M0
	T3b	Orice N	M0
	T4	Orice N	M0
Stadiul IVC:	Orice T	Orice N	M1

II.7. Diagnostic diferențial

Alte patologii benigne: chist tiroidian, abces, hematom, tuberculoză etc.

II.8. Complicații, măsuri de urgență (trimitere către protocoalele de urgență, managementul afecțiunii critice)

- Insuficiența respiratorie acută prin compresiune tumorală loco-regională
- Invazie/compresiune vena cavă superioară
- Disfagie prin invazie esofagiană

Toate impun intervenție de urgență, cu aplicarea protocoalelor corespunzătoare

ALGORITMI de urgență intraspitalicească - tip "acute care pathway"

Conform protocolului de terapie intensivă.

II.9. Criteriile de spitalizare, criteriile de transfer în terapie intensivă sau în alt spital de rang superior

Spitalizarea:

- a. în vederea intervenției chirurgicale-spitalizare continuă
- b. în vederea terapiei cu iod inițiale sau în cursul recidivelor- spitalizare continuă
- c. în vederea controlului endocrinologic în timpul monitorizării: spitalizare de zi, continuă.

II.10. Tratament

Protocol de tratament

Obiective:

1. înlăturarea masei tumorale primare (terapia primară);
2. prevenirea recidivelor și metastazării (terapia supresivă a TSH);
3. terapie recidive / metastaze;
4. corectarea hipotiroidiei iatrogene.

Metode:

1. chirurgicale;
2. radioiodoterapia ablativă;
3. medicamentos: terapie supresivă cu levothyroxină.

1) Tratamentul chirurgical

A. Indicații:

Intervenția trebuie practică de o echipă de chirurși cu experiență în patologia malignă a tiroidei. În toate cazurile de cancer tiroidian se va practica de la început tiroidectomie totală sau subtotală. Excepții: carcinoamele bine diferențiate cu diametrul < 1 cm unde se poate practica lobectomie.

La subiecții cu tumori mari, invazive, cu invazie peritiroidiană sau vasculară care nu au suferit de la început tiroidectomie totală se va interveni pentru totalizare pentru a permite un tratament eficient cu iod radioactiv.

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 10 din 19
		Exemplar nr.: 1

Disecția ganglionilor limfatici orientată asupra principalelor compartimente potențial invadate se va practica atunci când există date ecografice sau intraoperatorii de invazie.

Disecția ganglionară "în bloc" cu caracter profilactic are indicație controversată, dar permite o mai corectă stadializare a afecțiunii și orientarea terapiei ulterioare.

În rarele cazuri de invazie locală masivă, strategia chirurgicală variază de la traheostomie la proceduri complexe laringo-traheale și esofagiene, în funcție de starea bolnavului.

Copiiilor și adolescenților li se aplică același plan terapeutic chirurgical ca și în cazul adulților.

B. Complicațiile tratamentului chirurgical pentru cancerul tiroidian

1. Pareza nervului laringian are o incidență de 2% în funcție de experiența chirurgului și gradul extensiei locale. Pareza unilaterală sau bilaterală de nerv recurent reduce calitatea vieții prin modificarea vocii, dar poate beneficia de intervenții corectoare.
2. Hipoparatiroidismul. După tiroidectomia totală cu sau fără autotransplantarea paratiroidei, hipocalcemia apare în 1/3 din cazuri, dar persistă peste 3 luni la sub 2% din cazuri. Atunci când hipocalcemia o impune se va aplica suplimentare cu calciu și vitamina D.

C. Stadializarea postchirurgicală

Stadializarea postchirurgicală permite calcularea riscului de recurență, de mortalitate prin boală și planificarea ulterioară a tratamentului.

Stadializarea ține cont de vârsta subiectului, extensia locală și prezența metastazelor ganglionare sau la distanță.

Cea mai utilizată este stadializarea TNM din cadrul American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer TNM Staging System (prezentată mai sus).

În raport cu această stadializare pacienții cu cancer tiroidian diferențiat se împart în trei grupe de risc în momentul tratamentului inițial: scăzut, intermediar și crescut (1)

2) Ablația cu iod radioactiv după tratamentul chirurgical în CTD

Scopul este distrugerea oricărui rest de țesut tiroidian post tiroidectomie prin administrare de iod radioactiv.

Indicații: Ablația cu ^{131}I se aplică postoperator în funcție de grupa de risc în care se încadrează subiectul.

Grupul cu risc crescut:

- a) carcinom restant documentat (chirurgie incompletă)
- b) rezecție completă, dar risc mare pentru recidivă deoarece tumora are extensie extracapsulară (stadiul T3 sau T4) sau există metastaze ganglionare locoregionale;
- c) metastaze la distanță prezente.

Se administrează doze mari de iod ^{131}I ($\geq 3,7 \text{ GBq} = 100 \text{ mCi}$), după oprirea terapiei cu hormoni tiroidieni pe o perioadă lungă (TSH recombinant nu a fost aprobat pentru aceste situații) - recomandare tip A;

Grupul cu risc foarte mic: microcarcinoame ($\leq 1 \text{ cm}$) unifocale, fără extensie extracapsulară și fără metastaze ganglionare (clasa T1 $\leq 1 \text{ cm}$ N0M0), carcinoame rezecate complet, carcinoame cu histologie favorabilă.

Nu se administrează ^{131}I deoarece nu există beneficii - recomandare tip A;

Grupul cu risc scăzut: toți ceilalți pacienți. Spre exemplu: tiroidectomie incompletă, sau tiroidectomie fără disecție ganglionară, sau pacient tânăr (sub 18 ani), sau tumoră relativ mică (clasa T1 $>1 \text{ cm}$, T2, N0, M0), tumoră mică cu histologie nefavorabilă (carcinom papilar cu celule înalte, cu celule columnare, difuz sclerozant sau carcinom folicular larg invaziv sau slab diferențiat) sau carcinoame multifocale.

Nu există consens pentru aceste situații. Fiecare endocrinolog sau oncolog decide în funcție de situația clinică și experiența proprie, fie să administreze ^{131}I (în doze mari: $\geq 3,7 \text{ GBq}$ sau mici $1,1 \text{ GBq} \equiv 30 \text{ mCi}$ sau doze personalizate, individualizate, cu sau fără utilizarea rhTSH), fie să nu administreze.

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 11 din 19
		Exemplar nr.: 1

Tehnica administrării iodului radioactiv (Figura 1.)

Decizia pentru administrare se va lua de către o echipă formată din endocrinolog și specialistul în medicină nucleară. Va exista o asistentă medicală specializată.

Pacientul va fi informat în detaliu (de preferință și în scris) asupra motivului administrării, efectelor secundare, procedurii, radioprotecției.

Recomandări pentru aplicarea procedurii de radioiodoterapie:

- se efectuează numai în spitale cu unități nucleare adecvat echipate. În prezent în Institut. Național de Endocrinologie București, Institut. Național de Oncologie București, Institut. de Oncologie Cluj Napoca.
- ablația eficientă se realizează numai în condițiile unei bune stimulări prin TSH. Nivelul TSH determinat înainte de ablație trebuie să fie ≥ 30 mUI/l
- creșterea TSH peste acest prag stabilit empiric se poate realiza pe mai multe căi:
 - întreruperea terapiei cu levotiroxină timp de 2-4-5 săptămâni
 - administrarea de rhTSH (tirotropin alpha, recombinant), fără a se opri terapia cu levotiroxină. Pacientul va primi 0,9 mg rhTSH 2 zile consecutiv și va primi iod radioactiv la 24 ore după a doua injecție. Se recomandă de către EMA (European Medicine Agency) pentru cancerle tiroidiene cu risc scăzut și la subiecții care nu tolerează oprirea tratamentului cu tiroxină
- scintigrafia cu scop diagnostic (simplă sau a întregului corp) înainte de radioiodoterapie trebuie evitată și înlocuită cu efectuarea "scintigramei întregului corp" (whole body scan, WBS) la 1-3-5 zile după administrarea dozei de ^{131}I de ablație. WBS este utilă înainte de ablație cu ^{131}I , în scop diagnostic, dacă nu suntem siguri cât de completă a fost tiroidectomia; în acest caz vom folosi doze mici de ^{131}I respectiv 3,7 MBq \equiv 100 μCi pentru a nu produce un fenomen de umbrire ("stunning"). Resturi mari de țesut tiroidian impun reintervenția chirurgicală.
- tiroglobulina (Tg) serică se va măsura imediat înainte de administrarea dozei de ablație cu ^{131}I în caz de întrerupere a tratamentului cu tiroxină sau în a treia zi după a doua administrare de rhTSH. Un nivel scăzut de Tg indică un prognostic favorabil.
- sarcina trebuie exclusă înainte de administrarea de ^{131}I
- dieta va avea un conținut cât mai redus de iod 3 săptămâni înainte de administrarea de iod radioactiv. Excesul de iod trebuie evitat. În caz de contaminare cu produse iodate (exemplu medii de contrast utilizate în imagistică) procedura se amână pentru 3 luni
- scintigrama de corp întreg efectuată la 3-5 zile după doza de ablație demonstrează o intervenție eficientă și ablație de succes dacă doza reținută este $< 2\%$ din cea administrată
- înainte de externarea pacientului se va măsura retenția de iod radioactiv și nivelul de radiații externe conform normelor de radioprotecție în vigoare
- pacientul va relua tratamentul substitutiv cu levotiroxină în a doua sau a treia zi de la administrarea ^{131}I .

Efecte secundare ale iodului radioactiv

Efecte precoce

- tiroidita de iradiere – se pot administra glucocorticoizi
- grețuri, vărsături
- sialoadenita
- expunerea vezicii urinare la ^{131}I poate fi redusă prin hidratare intensă
- hipospermia este tranzitorie; la subiecții la care se anticipează multiple doze de ^{131}I se propune crioprezervarea spermei sau concepția la 4 luni după ultima doză
- la femeii concepția poate avea loc la minim 6 luni după ultima doză de ^{131}I

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 12 din 19
		Exemplar nr.: 1

Efecte tardive

- la doze de ^{131}I de peste 1000 mCi literatura citeaza posibile creșteri ale riscului de leucemie și cancer secundare, mai ales la copii
- la subiecții cu metastaze pulmonare tratamentul cu ^{131}I poate induce fibroză.

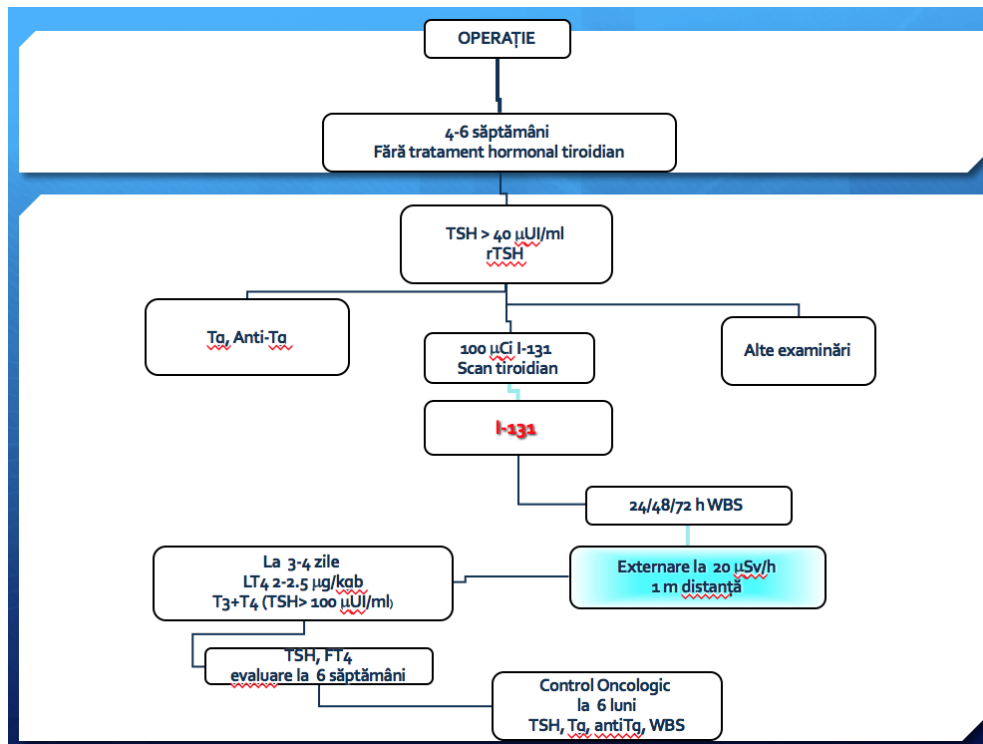


Figura 1. Algoritm de efectuare RIT

3) Tratamentul de supresie pentru TSH

Rațiunea administrării este dublă: corecția hipotiroidismului și inhibiția creșterii celulelor tumorale dependentă de TSH prin reducere $\text{TSH} \leq 0,1 \text{ mUI/L}$.

La subiecții considerați a fi în remisie completă, supresia nu este necesară și poate fi înlocuită cu doze de substituție.

Levotiroxina (LT4) este medicamentul de elecție; nu se recomandă triiodotironina în tratamentul de lungă durată al cancerului tiroidian. Doza inițială de LT4 administrată trebuie să supreseze $\text{TSH} \leq 0,1 \text{ mUI/L}$. Dozarea TSH se face la cel mult 3 luni după inițierea tratamentului supresiv și se ajustează cu $25 \mu\text{g/zi}$ până la atingerea dozei supresive menționate, cu monitorizarea TSH-ului seric la interval de 3 luni. Ulterior, controlul se face la 6-12 luni. Administrarea LT4 se face în doză unică, dimineața, cu 30 minute înainte de micul dejun.

Tratamentul cu LT4 în doză supresivă este obligatoriu în următoarele situații: celule canceroase persistente (indicate de tiroglobulina serică dozabilă, chiar dacă WBS este negativ); la subiecții cu risc înalt (supresia se menține 3-5 ani, chiar dacă sunt în remisie).

La subiecții cu risc scăzut doza supresivă se poate reduce la doza substitutivă cu menținerea TSH între $0,5-1 \text{ mUI/L}$.

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 13 din 19
		Exemplar nr.: 1

Dat fiind riscul complicațiilor cardiace, tratamentul supresiv nu va putea fi aplicat la subiecții cu afectare cardiacă cunoscută.

La femeile gravide doza de LT4 se va adapta în funcție de nivelul TSH-ului, fiind menținut în jur de 0,1 mUI/l la femeile cu risc înalt de recurență și/sau boală persistentă.

4) Radioterapia prin iradiere externă supravoltată

Pentru zonele reziduale microscopice se administrează 50-60 Gy la nivelul gâtului și mediastinului superior (25-30 ședințe). În tumorile mari se pot administra inițial 5-10 Gy ca tratament inițial sau în recurențe de mari dimensiuni care nu captează iodul.

Radioterapia se mai poate administra pentru metastazele osoase sau cerebrale. Efecte secundare: risc de mielopatie de iradiere.

- Nu are indicație în CTD, decât limitat, când tumora este inoperabilă sau există invazie largă loco-regională fără răspuns la RAI
- RTE în CTM este limitată la situații similare cu CTD
- RTE este cea mai frecventă terapie a CTA, datorită frecvent impracticabilității operației

5) Chimioterapia citotoxică

Se adresează cazurilor care nu pot fi controlate prin metode anunțate anterior.

Chimioterapia clasică nu are niciun rol în schemele uzuale de tratament ale cancerului tiroidian papilar sau folicular. S-au administrat în trecut: doxorubicină sau combinații ale acestora, dar cu rezultate modeste și fără prelungirea supraviețuirii.

Indicația în cazul pacienților cu rezistența la iod, este de a se aplica terapia cu inhibitori de tirozinkinaza (TKI). Cazurile de CTM avansat, cu imposibilitatea de rezolvare chirurgicală pot iniția terapia cu TKI, Vandetanib sau intrarea în trialuri clinice oncologice.

Indicatori de eficiență a tratamentului.

1. Examenul clinic
2. Ecografia cervicală

Examinarea fizică se face prin palparea sistematică a lanțurilor ganglionare. Identificarea ecografică a unui ganglion cu diametrul ≥ 5 mm suspect sau în evloutie sugerează puncția FNAB și detectarea tiroglobulinei în fluidul aspirat.

3. Tiroglobulina serică

Este un marker specific pentru prezența țesutului tiroidian.

Metoda de dozare optimă este ECLIA sau IRMA (limita de sensibilitate $< 0,1$ ng/ml). Dozarea tiroglobulinei se poate practica sub stimulare cu TSH (după oprirea terapiei cu hormoni tiroidieni) sau în timpul supresiei/substituției cu tiroxină. Prezența anticorpilor anti Tg interferează dozarea, producând rezultate fals negative. Acești anticorpi antiTg odată apăruiți dispar abia în 2-3 ani de la remisiunea completă a bolii.

La subiecții în remisiune totală (după tiroidectomie și radioiodoterapie) nivelul Tg trebuie să fie nedetectabil. Reapariția Tg dozabile este semn de recidivă.

Tg serică rămâne detectabilă câteva luni după tiroidectomie sau radioiodoterapie. De aceea, Tg se determină cel mai devreme după 3 luni de la tiroidectomie și radioiodoterapie.

Managementul subiecților cu tiroglobulină prezentă și scintigramă cu ^{131}I negativă.

Dacă nivelul Tg serice este pozitiv în sange la defrenarea TSH, se administrează o doză terapeutică de ^{131}I și se repetă WBS la 1-3-5 zile după administrare. Ulterior Tg serică poate rămâne detectabilă un timp lung, de câteva luni. În acest interval se pot folosi alte proceduri imagistice pentru a detecta resturi carcinomatoase persistente (de exemplu CT, RMN, FDG PET/CT). Pacienții cu anticorpi anti Tg prezenți la care

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 14 din 19
		Exemplar nr.: 1

tiroglobulina nu este detectabilă vor fi monitorizați prin ecografie cervicală și I-131 WBS sau CT, RMN, FDG PET/CT pentru metastaze.

4. Scintigrafia de corp întreg (WBS)

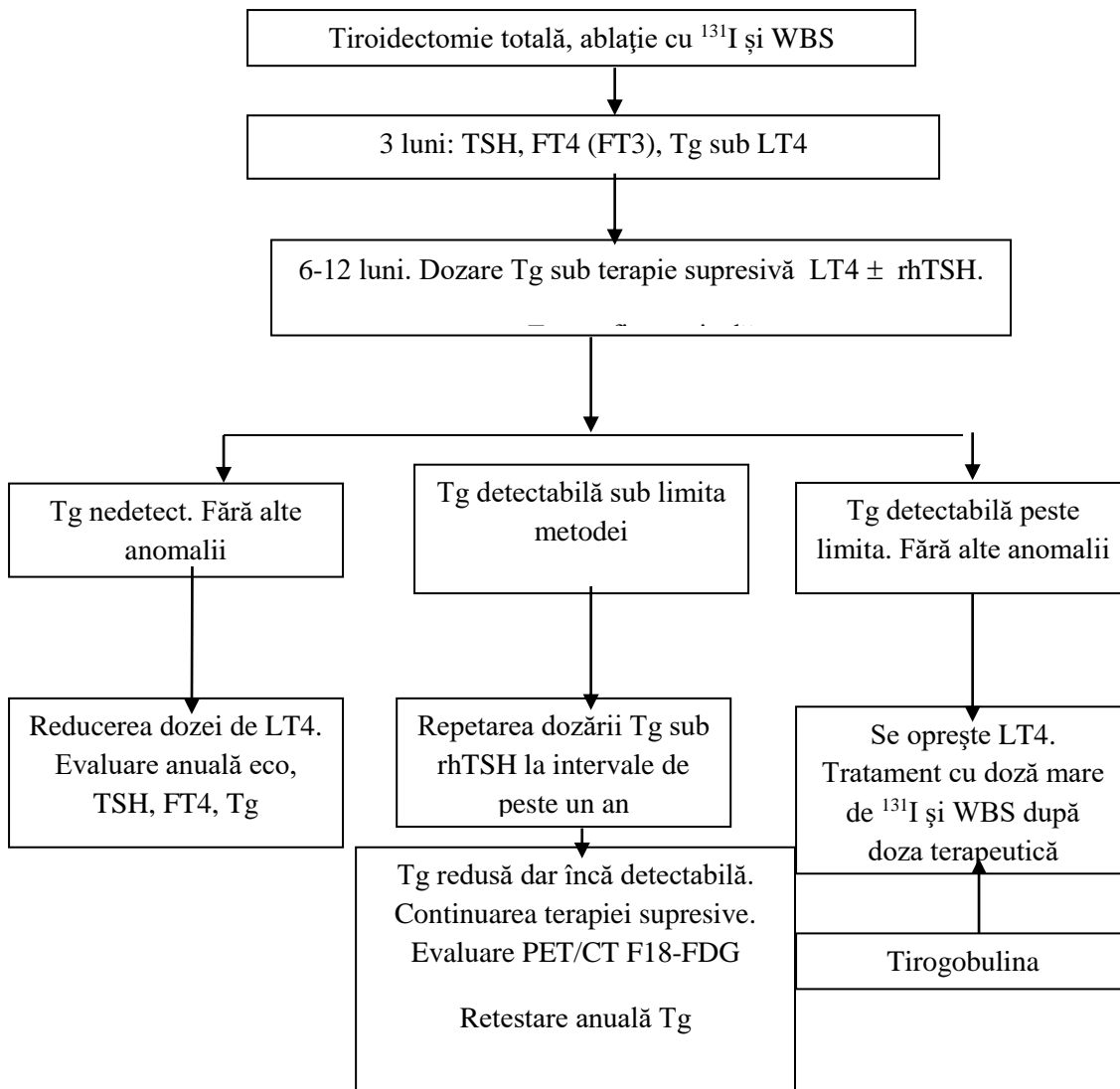
Se practică după administrarea de iod radioactiv la pacienți cu TSH crescut datorită opririi tratamentului cu hormoni tiroidieni sau datorită administrării de rhTSH (tirotropinum alpha, recombinant). WBS se practică la 2-3 zile în condițiile unui nivel al TSH > 30 mUI/l și respectând o tehnică riguroasă de scanare.

Definirea cea mai corectă a unei ablații de succes se face prin două rezultate asociate: Tg serică nedetectabilă deși nivelul TSH este înalt, asociat cu ecografia cervicală normală.

- 5. Stimularea cu TSH** crește producția de Tg din celulele tiroidiene reziduale. Un nivel crescut de TSH (peste 30 mUI/l) se obține prin cele 2 metode amintite anterior.
- 6. Alte proceduri imagistice:** CT cervical și pulmonar și RMN osos și cerebral pot detecta metastaze. Scintigrafia osoasă are sensibilitate redusă.
- 7. PET/CT** cu F18-FDG este indicat pentru pacienții cu captarea iodului la WBS negativă, iar Tg serică este crescută (sindrom TENIS)

II.11. Evoluție, monitorizare pe durata internării

ALGORITMUL DE URMĂRIRE POST TRATAMENT INIȚIAL este prezentat în Figura 2.



INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 15 din 19
		Exemplar nr.: 1

Figura 2. Algoritm de monitorizare a CTD (sursa; ghid national al MS)

Managementul subiecților cu boală recurentă sau metastatică

* Pentru recidive locale sau generale: reintervenție chirurgicală, radioiodoterapie ¹³¹I, dacă ablația completă e imposibilă – radioterapie externă.

* Pentru metastaze la distanță:

- *pulmonare*

- captante ale ¹³¹I – 3,7-7,7 GBq (100-200 mCi) pana la negativarea WBS

- monitorizare internă prin WBS și tiroglobulină/anti-Tg

-nu există doze maxime cumulative stabilite pentru acest tratament

- *osoase*. Se tratează chirurgical, cu administrare de iod radioactiv dacă sunt captante și asociere RTE locala

- *cerebrale*

- rezecție chirurgicală

- iradiere externă și apoi ¹³¹I

Terapia cancerului tiroidian nediferențiat – anaplazic

Este derivat din epiteliul folicular, probabil după o lungă perioadă de evoluția a unei forme diferențiate care pierde capacitatea de a capta iodul și de a răspunde la supresia cu tiroxină, conservând numai capacitatea de proliferare și invazie.

Cea mai mare parte din cazuri sunt avansate la momentul diagnosticului

Tratamentele sunt în cea mai mare a cazurilor paleative:

Radioterapia externa

Chimioterapia: scheme terapeutice care sunt stabilite și conduse de medicul oncolog specialist

Terapiile de avangardă sunt:

- terapia genică pentru introducerea genei NIS sau a genei supresoare p53
- terapia de țintire a anumitor gene, enzime sau receptori implicați în dezvoltarea tumorii: inhibitori de protează, inhibitorii de receptor pentru VEGF

Criterii de răspuns la tratament în cancerle tiroidiene diferențiate

RĂSPUNS TERAPEUTIC EXCELENT	RĂSPUNS NEDETERMINAT	RĂSPUNS PARȚIAL
TOATE	ORICARE	ORICARE
Tg supresată < 1ng/ml Tg stimulată < 1ng/ml	Tg supresată < 1ng/ml Tg stimulată ≥ 1< 10 ng/ml	Tg supresată ≥ 1ng/ml Tg stimulată ≥ 10 ng/ml sau Tg în creștere dinamică
US negativă	US cu modificări nespecifice sau adenopatii subcentimetrice stabile	
Teste imagistice morfo-funcționale negative (cross-sectionale-CT, MR, PET, WBS)	Teste imagistice morfo-funcționale modificate cu leziuni necaracteristice- CT, MR, PET, <u>WBS</u>	Teste imagistice morfo-funcționale modificate cu leziuni persistente sau nou apărute la CT, MR, PET, <u>WBS</u>
Risc scăzut	Risc intermediar	Risc crescut

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 16 din 19
		Exemplar nr.: 1

II.12. Criterii de externare

Postoperator=la 3-7 zile în absența oricărui complicații chirurgicale, cu plaga închisă în curs de vindecare

Post RIT= conform procedurilor de autorizare a secțiilor de medicină nucleară cu paturi de radioterapie, atunci când măsurătorile conform normelor CNCAN sunt sub limita impusă.

II.13. Monitorizare după externare

Vezi mai sus

Se desfasoara prin serviciile de endocrinologie teritoriale în colaborare cu centrele de expertiză.

O mențiune specială referitoare la utilizarea PET/CT în monitorizarea CTD (3,4) :

1. La pacientii cu cancer tiroidian diferentiat, PET preoperator de rutina NU e recomandat

2. La pacientii cu sindrom TENIS dupa o doza empirica de 100-200 mCi I-131, WBS e negativ se va considera FDG PET/CT, mai ales la cei cu Tg nestimulata >10-20ng/mL sau la cei cu histologie agresiva.

3. FDG PET/CT poate fi utilizat ca parte in staging initial in CTD agresiv, ca element de prognostic in boala metastatica.

4. Sensibilitatea FDG PET poate fi modificata de stimularea TSH, mai ales la cei cu Tg cu valori mici, dar pozitive.

III. RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU IMPLEMENTAREA PROTOCOLULUI. COLABORĂRI INTRAINSTITUȚIONALE ȘI INTERINSTITUȚIONALE

III.1. Resurse umane, competențe

- Medic specialist endocrinolog
- Medic chirurg specializat în chirurgie endocrină
- Medic specialist medicină nucleară
- Medic specialist radiolog
- Medic anatomo-patolog
- Medic oncolog
- Medic radioterapeut
- Tehnicienii de imagistică medicală și medicină nucleară
- Asistente medicale generaliste
- Fizicienii medicină nucleară
- Fizician expert nivel III în medicină nucleară

Ord. MS nr. 236/03.03.2006, ordin care numește IOCN coordonator, prin dr. Doina Piciu, pentru grupul de lucru pentru ganglion santinelă și terapie radionuclidă, în tumori endocrine și neuroendocrine,

Ordin 8/28.08.2017 coordonator centru de expertiza al MS pentru cancer tiroidian, tumori paratiroidiene si tumori neuroendocrine.

Centru acreditat UEMS

Centru aflat in retea ENDO-ERN

III.2. Resurse materiale - echipamente medicale

- Instalatia Gamma camera Siemens,
- calibrator de doze Curiementor,
- contaminometru Inspector,

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 17 din 19
		Exemplar nr.: 1

- radiodebitmetru Indirad,
- monitoare de radiații tip Sesirad pentru saloane, magazia cu surse de radiații,
- dozimetre tip TLD și electronice pentru personalul lucrător,
- hotă laminară pentru prepararea soluțiilor injectabile de radiofarmaceutice cf. aut. nr. DC 895/2016 emisă de CNCAN și autorizația sanitară emisă de DSP Cluj
- gamacamera SPECT/CT GE Optima
- 3 gamaprobe EUROPROBE inclusiv wifi.
- Saloane pentru spitalizare continua cu circuit specific autorizat CNCAN
- Ecograf
- Osteodensitometru DEXA
- Monitor de radiatii MicroSystem

IV. CONDIȚII DE ABATERE DE LA PROTOCOL

Reglementări juridice – autorizarea CNCAN și norme DSP

Nivel de competență, grade academice universitare

Medic primar, specialist și rezident.

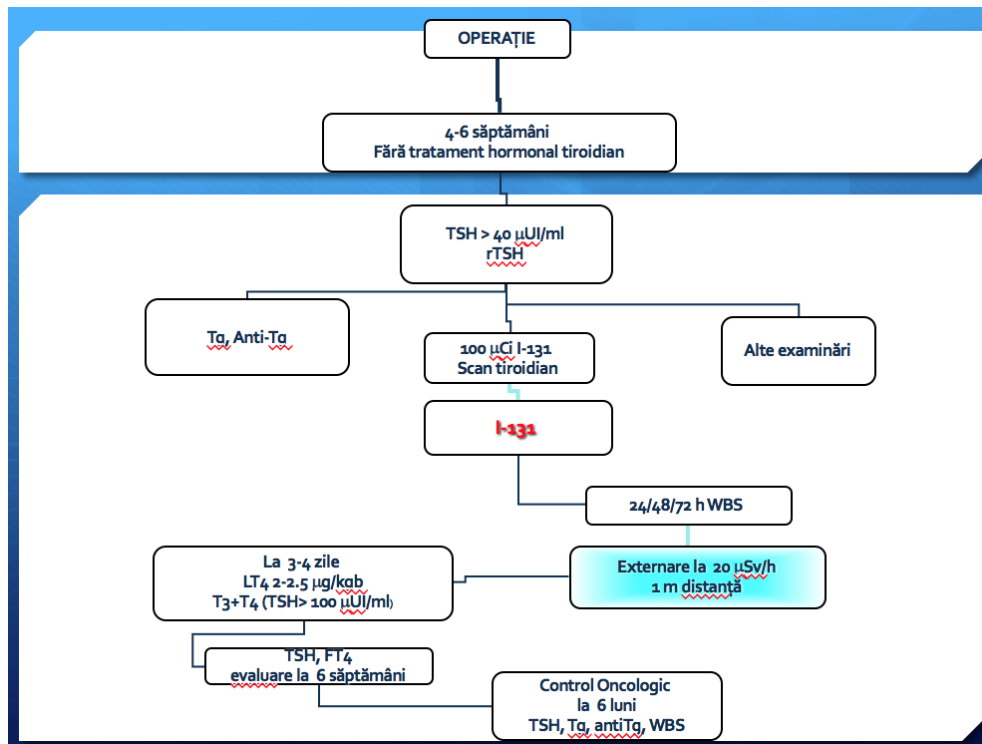
Studii clinice derulate în spital aprobate de Comisia de etică, care permit abaterea de la protocol nu se desfășoară pe cancer tiroidian.

Responsabilitate legala: În caz de necesitate clinicienii vor apela la judecata clinică, cunoștințele și experiența pe care le au pentru a decide abaterea de la protocolul dezvoltat. Abaterile de la prevederile protocolului se vor documenta și se vor argumenta ținând cont de circumstanțele individuale ale fiecărui pacient, de opțiunile exprimate de către pacient și de experiența clinică a medicului.

V. DIAGRAMA- ALGORITM

(Ușor de înțeles și de urmat de către fiecare membru al echipei medicale. Pe această diagrama se pot stabili indicatorii de monitorizare)

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 18 din 19
		Exemplar nr.: 1



VI. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTARII PROTOCOLULUI LA NIVELUL SPITALULUI

Se elaborează pe baza diagramei (structura de la care se pornește, etapele constituind procesul, la sfârșit existând rezultatul)

VI.1. Indicatori de structură - valori de referință definite conform protocolului

VI.2. Indicatori de proces- valori de referință definite conform protocolului

VI.3. Indicatori de rezultat - valori de referință definite conform protocolului

VII. BIBLIOGRAFIE

1. Doina Piciu, Alexandru Irimie. Diagnosis and treatment guidelines in thyroid carcinoma. European and American consensus adapted to Romania. Acta Endocrinologica (Buc). 2009; 3: 103-115.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2016 Jan;26(1):1-133
3. Piciu D- Nuclear Endocrinology. Radioprotection, chapter 4, New York, NY: Springer, 2017,
4. Larg MI, Barbus E, Gabora K, Pestean C, Cheptea M, Piciu D. 18F-FDG PET/CT IN DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA. Acta Endocrinol (Buchar). 2019Apr-Jun;15(2):203-208. doi:

INSTITUTUL ONCOLOGIC "PROF. DR. I. CHIRICUTA"	PROTOCOL CLINIC CANCER TIROIDIAN	Ediția a II-a Nr. de ex. 3
		Revizia 0
		Pagina 19 din 19
		Exemplar nr.: 1

VII. ANEXE

Ghid național **ORDIN nr. 1.324 din 18 octombrie 2010** privind aprobarea ghidurilor de practică medicală pentru specialitatea endocrinologie publicat în **MONITORUL OFICIAL nr. 799 din 30 noiembrie 2010** anexa 5,6,7.