

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ



ΣΧΟΛΗ
ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΩΝ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΚΑΙ
ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΟΙΚΗΣΗΣ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΕΩΝ

ΤΟΜΕΑΣ
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ



ΠΜΣ
ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ
ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

**ΠΜΣ «Διοίκηση και Διαχείριση Υπηρεσιών Υγείας και
Κοινωνικής Φροντίδας»
MSc in Health and Social Care Management**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Εκτίμηση κόστους θεραπείας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου»

**Όνοματεπώνυμο
ΚΟΝΔΥΛΗ ΑΦΡΟΔΙΤΗ
Α.Μ. 20009**

Επιβλέπων Καθηγητής

**Δρ. Ιωάννης Πατέρας
Ειδικός επιστήμονας**

Αθήνα 2022

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Εκτίμηση κόστους θεραπείας του καρκίνου του θυρεοειδούς αδένου»

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ
ΚΟΝΔΥΛΗ ΑΦΡΟΔΙΤΗ
Α.Μ. 20009**

Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης

**Επιβλέπων
Καθηγητής**

Ιωάννης Πατέρας, Ειδικός επιστήμονας

Μέλος

**Σωτήριος Σούλης, Καθηγητής
Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής**

Μέλος

**Γεώργιος Πιερράκος, Καθηγητής
Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής**

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Κονδύλη Αφροδίτη του Θεοδώρου, με αριθμό μητρώου 20009 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών "Διοίκηση και Διαχείριση Υπηρεσιών Υγείας και Κοινωνικής Φροντίδας" του Τμήματος Διοίκησης Επιχειρήσεων της Σχολής Διοικητικών, Οικονομικών και Κοινωνικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Επιθυμώ να παραμείνει ανοιχτή η εργασία μου.

Ο Επιβλέπων καθηγητής
ΙΩΑΝΝΗΣ ΠΑΤΕΡΑΣ

Ο/Η Δηλών/ούσα



ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

ΜΕ ΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΜΟΥ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΘΑ ΗΘΕΛΑ ΝΑ ΕΚΦΡΑΣΩ ΤΙΣ ΘΕΡΜΑΣ ΜΟΥ ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ ΣΕ ΟΛΟΥΣ ΟΣΟΥΣ ΣΥΝΕΒΑΛΑΝ ΣΤΗΝ ΕΚΠΟΝΗΣΗ ΤΗΣ.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΘΕΡΜΑ ΤΟΝ ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗ ΜΟΥ,ΚΥΡΙΟ ΠΑΤΕΡΑ ΙΩΑΝΝΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΜΠΙΣΤΟΣΥΝΗ ΠΟΥ ΜΟΥ ΕΔΕΙΞΕ ΕΞ ΑΡΧΗΣ ΑΝΑΘΕΤΟΝΤΑΣ ΜΟΥ ΤΟ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟ ΘΕΜΑ,ΤΗΝ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΜΟΥ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ,ΤΙΣ ΥΠΟΔΕΙΞΕΙΣ ΤΟΥ,ΤΗΝ ΕΠΙΜΟΝΗ ΤΟΥ,ΤΟ ΑΜΕΙΩΤΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΤΟΥ,ΤΗΝ ΣΥΜΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΤΟΥ ΚΑΙ ΤΟ ΑΜΕΙΩΤΟ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝ ΠΟΥ ΕΔΕΙΞΕ ΑΠΟ ΤΗΝ ΑΡΧΗ ΜΕΧΡΙ ΤΟ ΤΕΛΟΣ.

ΕΠΙΣΗΣ ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ ΠΟΛΥ ΤΗ ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΟ Κ.ΣΩΤΗΡΙΟ ΣΟΥΛΗ ΚΑΙ ΤΟ ΚΥΡΙΟ ΓΕΩΡΓΙΟ ΠΙΕΡΡΑΚΟ ΓΙΑ ΤΗ ΠΟΛΥΤΙΜΗ ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗ ΑΥΤΗΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.

ΤΕΛΟΣ ΘΑ ΗΘΕΛΑ ΝΑ ΕΚΦΡΑΣΩ ΤΗΝ ΕΥΓΝΩΜΟΣΥΝΗ ΜΟΥ ΣΤΗΝ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΜΟΥ ΚΑΙ ΣΤΟ ΣΥΖΥΓΟ ΜΟΥ ΓΙΑ ΟΛΗ ΤΗ ΣΤΗΡΙΞΗ,ΤΗ ΣΥΜΠΑΡΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΚΑΤΑΝΟΗΣΗ ΤΟΥΣ ΚΑΘ ΟΛΗ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΜΟΥ.

Περιεχόμενα

Εξώφυλλο.....	1
Τριμελής Επιτροπή Αξιολόγησης.....	2
Δήλωση Συγγραφέα.....	3
Ευχαριστίες.....	4
Περιεχόμενα.....	5
Σύντομη Περίληψη.....	6
Short summary.....	7
Εισαγωγή.....	8
Θεωρητικός προβληματισμός.....	9
Μεθοδολογία.....	10
Ερευνητικά ερωτήματα.....	10
Ανασκόπηση.....	10
Θεραπευτικές μέθοδοι.....	11
Διαφοροποιημένος καρκίνος θυρεοειδούς.....	13
Σταδιοποίηση DTC.....	14
Πρότυπο φροντίδας για DTC.....	16
Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI) στο DTC.....	22
Θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς ανθεκτικού στο RAI.....	23
Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στο DTC.....	25
Κλινικές δοκιμές.....	26
Μυελώδης καρκίνος του θυρεοειδούς.....	27
Πρότυπο φροντίδας.....	28
Ο ρόλος των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης.....	28
Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στη διαχείριση του MTC.....	32
Άλλες νέες θεραπευτικές επιλογές για το MTC.....	33
Μελλοντικές κατευθύνσεις και εν εξελίξει κλινικές δοκιμές για το MTC.....	34
Αναπλαστικό καρκίνωμα θυρεοειδούς.....	34
Ο ρόλος του συνδυασμού αναστολέων BRAF και MEK.....	36
Άλλες στοχευμένες θεραπείες και συνεχείς κλινικές δοκιμές.....	37
Παρακολούθηση.....	39

Επιτήρηση PTNC.....	40
Συζήτηση -Συμπεράσματα.....	42
Βιβλιογραφικές αναφορές.....	50

Σύντομη Περίληψη

Στόχος της παρούσας εργασίας είναι ο καθορισμός του τρέχοντος και προβλεπόμενου κόστους που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη του ασθενούς με καρκίνο του θυρεοειδούς (WDTC). Αρχικά στην εισαγωγή αναφέρονται επιδημιολογικά στοιχεία του καρκίνου του θυρεοειδούς κι ενδεικτικά η σύγχρονη αντιμετώπιση του και ακολουθεί ο θεωρητικός προβληματισμός που αφορά στα κόστη των θεραπειών και στην αξιολόγηση τους, με σκοπό την εύστοχη πρόβλεψη για τις μελλοντικές δαπάνες για την αντιμετώπιση της εν λόγω ασθένειας. Στη συνέχεια παρουσιάζεται η μεθοδολογία της παρούσας έρευνας. Η προκείμενη έρευνα συνιστά ανασκόπηση επιστημονικών μελετών που αφορούν στο κόστος θεραπειών του καρκίνου του θυρεοειδούς. Για την πραγματοποίηση της έρευνας ακολούθως διενεργείται ανάλυση κόστους των θεραπειών, ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με τη συλλογή δεδομένων από ηλεκτρονικές βάσεις επιστημονικών εργασιών και επεξεργασία και ανάλυση των συλληφθέντων πληροφοριών. Τα ερευνητικά ερωτήματα που καλείται ο ερευνητής να απαντήσει είναι: 1. Ποια είναι η χρονική διάρκεια της θεραπείας των ασθενών; 2. Ποιες είναι οι θεραπευτικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν; 3. Ποιο είναι το συνολικό κόστος θεραπειών του καρκίνου του θυρεοειδούς; Το κύριο συμπέρασμα που διεξάγεται από την παραπάνω ανάλυση τα οικονομικά στοιχεία που αφορούν στην αντιμετώπιση του καρκίνου του θυρεοειδούς μπορεί να είναι δύσκολο να ερμηνευθούν, καθώς προσαρμόζονται στο μοντέλο υγείας που ακολουθείται και το οποίο διαφέρει από χώρα σε χώρα και στα αντίστοιχα συστήματα υγείας. Γενικά, οι αναλύσεις κόστους είναι υποθετικές και παρουσιάζουν εγγενείς περιορισμούς, κυρίως

λόγω των αλλαγών στις τιμές με την πάροδο του χρόνου και των διαφορετικών σχεδίων μοντέλων θεραπείας.

Λέξεις κλειδιά: Καρκίνος Θυρεοειδούς, Κόστος θεραπειών, Θεραπευτικές μέθοδοι καρκίνου θυρεοειδούς.

Short summary

The aim of this study is to determine the current and projected costs associated with thyroid cancer patient (WDTC) health care. Initially, the introduction mentions epidemiological data of thyroid cancer and indicatively its modern treatment, followed by the theoretical consideration regarding the costs of treatments and their evaluation, in order to accurately predict the future costs for the treatment of this disease. The methodology of the present research is presented below. This research is a review of scientific studies on the cost of thyroid cancer treatments. For the realization of the research, the cost analysis of the treatments is carried out, the literature is reviewed with the collection of data from electronic databases of scientific works and the processing and analysis of the collected information is performed. The research questions that the researcher is asked to answer are: 1. What is the duration of the patients' treatment? 2. What are the therapeutic methods used? 3. What is the total cost of thyroid cancer treatments? The main conclusion drawn from the above analysis is that the economic data related to the treatment of thyroid cancer can be difficult to interpret, as they are adapted to the health model that is followed and which differs from country to country and to the respective health systems. In general, cost analyzes are hypothetical and have inherent limitations, mainly due to price changes over time and different treatment model designs.

Keywords: Thyroid Cancer, Treatment Costs, Thyroid Cancer Treatment Methods.

Εισαγωγή

Τις τελευταίες δεκαετίες ο καρκίνος του θυρεοειδούς ήταν ο συχνότερος ενδοκρινικός όγκος, με 5% αύξηση της συχνότητας ετησίως στις ΗΠΑ (Pellegriti et al., 2013; Chen et al., 2009). Η συντριπτική πλειοψηφία των καρκίνων του θυρεοειδούς προέρχονται από θυλακοειδή κύτταρα (93%) και είναι καλά διαφοροποιημένα (DTC). Τα περισσότερα από αυτά κατηγοριοποιούνται για ιστολογικούς λόγους ως θηλώδες θυρεοειδή (PTC), ή λιγότερο συχνά ως καρκίνοι θυλακοειδούς θυρεοειδούς (FTC), με τον τελευταίο να σχετίζεται με χειρότερη πρόγνωση. Οι κακώς διαφοροποιημένες μορφές με ακόμη πιο επιθετική κλινική συμπεριφορά είναι σχετικά ασυνήθιστες και οι εξαιρετικά θανατηφόροι αναπλαστικοί καρκίνοι του θυρεοειδούς (ATC) είναι ευτυχώς σπάνιοι (Xu & Ghossein, 2016 Liska J, et al, 2005). Οι παρακολπικοί κυτταρικοί καρκίνοι του μυελικού θυρεοειδούς (MTC) είναι επίσης σπάνιοι, που περιλαμβάνουν το 3% των καρκινωμάτων του θυρεοειδούς (Nikiforov & Nikiforova MN, 2011).

Το πρότυπο θεραπευτική προσέγγιση σε όλους τους καρκίνους του θυρεοειδούς περιλαμβάνει τη χειρουργική επέμβαση, με ραδιενεργό ιώδιο

(RAI) που προσφέρονται σε ορισμένους ασθενείς με θυλακιώδη κύτταρα προερχόμενα από καρκίνους του θυρεοειδούς (Hadoux et al, 2016)

Ένα μικρό κλάσμα (<10%) των DTC καθώς και πολλοί MTC και σχεδόν όλοι οι ATC δεν θεραπεύονται με την τυπική θεραπεία, αντίθετα εξαπλώνονται σε μακρινές μεταστατικές θέσεις. Εάν ομαδοποιηθούν ως «προχωρημένοι καρκίνοι του θυρεοειδούς», οι ασθενείς με αυτές τις επιθετικές μορφές έχουν λιγότερο από 50% ποσοστό επιβίωσης 5 ετών σε αντίθεση με την-98% 5ετή επιβίωση για ασθενείς με ευαίσθητο σε ιώδιο DTC (American Cancer Society, 2017).

Πρόσφατα, μια σειρά επιστημονικών εξελίξεων φώτισαν μερικές από τις μοριακές οδούς που ευθύνονται για τον καρκίνο του θυρεοειδούς. Αυτή η αυξανόμενη γνώση δημιουργεί την ελπίδα ότι σύντομα θα είναι δυνατή η ανάπτυξη συγκεκριμένων θεραπευτικών μέτρων προσαρμοσμένων σε αυτές τις μοριακές αλλαγές (Baudino, 2015). Ενώ τα φάρμακα πολλαπλών αναστολέων κινάσης (MKI) που στοχεύουν στην οδό MAPK είχαν κάποιο κλινικό όφελος, οι βελτιώσεις στη συνολική επιβίωση εξακολουθούν να είναι συζητήσιμες (Bikas, 2016). Τόσο η παρουσία εγγενών μηχανισμών αντοχής του όγκου σε αυτά τα MKI, όσο και η συστηματική τοξικότητα των φαρμάκων έχουν περιορίσει τα κλινικά τους οφέλη. Επομένως, νέες προσεγγίσεις πρέπει να διερευνηθούν για προχωρημένους καρκίνους του θυρεοειδούς.

Θεωρητικός προβληματισμός

Ο καλά διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς (WDTC) είναι μια διαδεδομένη ασθένεια, η οποία αυξάνεται σε συχνότητα ταχύτερα από οποιονδήποτε άλλο καρκίνο. Σημαντικό άμεσο κόστος ιατρικής περίθαλψης σχετίζεται με τη διάγνωση και τη θεραπεία των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών, καθώς και τη συνεχή παρακολούθηση ασθενών που έχουν μεγάλο προσδόκιμο ζωής. Δεν έχουν αναφερθεί προηγούμενες αναλύσεις τρόπων υπολογισμού του συνολικού κόστους υγειονομικής περίθαλψης που αποδίδεται στο WDTC και μπορούν να εφαρμοστούν στην Ελλάδα.

Οι θεραπείες είναι χρόνιες και με υψηλά κόστη. Για να μπορέσει να γίνει μια εύστοχη πρόβλεψη για τις μελλοντικές δαπάνες, ώστε να μπορούν να καλυφθούν όλες και να μπορέσουν οι ασθενείς να έχουν την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση από το σύστημα υγείας, θα πρέπει να γίνει μια αξιολόγηση του κόστους των θεραπειών των ασθενών σε συνδυασμό με το πλήθος αυτών. Αυτή η διαδικασία ενέχει πολλές δυσκολίες, όπως τα στοιχεία πολλές φορές δεν είναι ανιχνεύσιμα.

Μεθοδολογία

Η προκειμένη μελέτη συνιστά ανασκόπηση επιστημονικών μελετών που αφορούν στο κόστος θεραπειών του καρκίνου του θυροειδούς. Για την πραγματοποίησή της έρευνας θα διενεργηθεί ανάλυση κόστους των θεραπειών, ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, συλλογή δεδομένων από ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων και επεξεργασία και ανάλυση των πληροφοριών.

Ερευνητικά ερωτήματα

1. Ποια είναι η χρονική διάρκεια της θεραπείας των ασθενών;
2. Ποιες είναι οι θεραπευτικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν;
3. Ποιο είναι το συνολικό κόστος θεραπειών του καρκίνου του θυροειδούς;

Ανασκόπηση

Ο καρκίνος του θυροειδούς είναι μια κοινή ασθένεια, η συχνότητα της οποίας αυξάνεται κατά 6,6% ετησίως στις ΗΠΑ, κάτι που είναι περισσότερο από οποιοδήποτε άλλο καρκίνο (American Cancer Society, 2013). Από το 1973, η ετήσια επίπτωση έχει αυξηθεί πάνω από 500%. Υπολογίζεται ότι 60.220 νέες περιπτώσεις καρκίνου του θυροειδούς θα διαγνωστούν το 2013 και ότι είναι ο πέμπτος πιο συχνός καρκίνος που διαγιγνώσκεται μεταξύ των γυναικών. Το 2013 υπήρχαν περισσότεροι από 530.000 επιζώντες από

καρκίνο του θυρεοειδούς στις ΗΠΑ (American Cancer Society, 2013). Το 80% των νέων ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς είναι <65 ετών και η εικοσαετής επιβίωση από τη νόσο είναι περισσότερο από 90%. Δεδομένων αυτών των δεδομένων και των τάσεων γήρανσης στον πληθυσμό, είναι πιθανό ότι ο επιπολασμός του καρκίνου του θυρεοειδούς θα συνεχίσει να αυξάνεται (Sanders & Cady, 1998; Hay et al., 1993).

Το τρέχον και το προβλεπόμενο κόστος περίθαλψης ασθενών με άλλους καρκίνους στις ΗΠΑ είναι σημαντικό, με το συνολικό κόστος φροντίδας του καρκίνου να εκτιμάται σε 157 δισεκατομμύρια δολάρια το 2010 (Mariotto et al., 2011). Προηγούμενες έρευνες είχαν δείξει ότι η πλειοψηφία αυτών των δαπανών φροντίδας του καρκίνου σχετίζονται με την αρχή και το τέλος φροντίδας, με σχετικά χαμηλότερο κόστος συνεχούς φροντίδας (Brown et al., 1999). Δεδομένων των μοναδικών τάσεων επίπτωσης και επιβίωσης στην πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς, υποθέσαμε ότι το κόστος του καρκίνου του θυρεοειδούς θα είχε διαφορετικό μοτίβο.

Ο καλά διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς (θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς, θυλακοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς και καρκίνος θυρεοειδούς κυττάρων Hurthle) αποτελεί περίπου το 95% όλων των καρκίνων του θυρεοειδούς. Στόχος μας ήταν να καθορίσουμε το τρέχον και προβλεπόμενο κόστος που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη που αποδίδεται στην καλά διαφοροποιημένη φροντίδα του καρκίνου του θυρεοειδούς (WDTC). Από όσο γνωρίζουμε, το συνολικό εθνικό κόστος της φροντίδας WDTC δεν έχει αναφερθεί. Δεδομένων των περιορισμών των πόρων, το κόστος της φροντίδας του καρκίνου του θυρεοειδούς μπορεί να έχει σημαντικές πολιτικές επιπτώσεις. Επομένως, η κατανόηση αυτών των δαπανών είναι απαραίτητη για την εκτέλεση μελλοντικών συγκριτικών αναλύσεων αποτελεσματικότητας.

Θεραπευτικές μέθοδοι

Οι διαγνωστικές μέθοδοι, τα εργαλεία διαστρωμάτωσης και οι επιλογές θεραπείας για ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς έχουν εξελιχθεί γρήγορα από την ανάπτυξη των κατευθυντήριων γραμμών της Αμερικανικής Ένωσης Θυρεοειδούς (ATA) το 2015. Αυτή η ανασκόπηση συγκεντρώνει νεότερες έννοιες στη διάγνωση, τα εργαλεία διαστρωμάτωσης και τις θεραπευτικές

επιλογές για ασθενείς με διαφοροποιημένη καρκίνος θυρεοειδούς (DTC), μυελικό καρκίνωμα θυρεοειδούς (MTC) και αναπλαστικός καρκίνος θυρεοειδούς (ATC). Οι νεότερες εξελίξεις εφαρμόζουν την ιατρική ακριβείας σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς για την αποφυγή της υπερβολικής θεραπείας σε ασθένειες χαμηλού κινδύνου και της υποθεραπείας σε ασθένειες υψηλού κινδύνου. Μεταξύ των νέων θεραπειών προσαρμοσμένων στον ασθενή είναι εκλεκτικοί αναστολείς RET που έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στη θεραπεία της MTC με περιορισμένη συστηματική τοξικότητα σε σύγκριση με τους μη ειδικούς αναστολείς κινάσης τυροσίνης.BRAF V600E μεταλλαγμένο ATC. Διάφοροι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες διερευνώνται ενεργά στη θεραπεία όλων των μορφών καρκίνου του θυρεοειδούς. Σε αυτήν την ανασκόπηση, περιγράφουμε τις πρόσφατες εξελίξεις στη διάγνωση και τη διαχείριση των DTC, MTC και ATC, με έμφαση στις νέες μεθόδους θεραπείας.

Έχουν σημειωθεί αρκετές πρόοδοι στη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς τις τελευταίες δύο δεκαετίες. Αυτό κατέστη δυνατό χάρη στις βελτιώσεις στις διαγνωστικές και θεραπευτικές μεθόδους και στην εμφάνιση νέων μοριακών στοχευμένων θεραπειών. Οι καρκίνοι του θυρεοειδούς μπορούν να ταξινομηθούν ευρέως με βάση το κύτταρο προέλευσής τους. Οι καρκίνοι που προκύπτουν από τα ωοθυλακικά κύτταρα που προέρχονται από το ενδοδερμικό αποτελούνται από διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς (DTC) [ο οποίος με τη σειρά του περιλαμβάνει θηλώδη καρκίνο θυρεοειδούς (PTC) και θυλακιώδη καρκίνο θυρεοειδούς (FTC)], αναπλαστικό καρκίνο θυρεοειδούς (ATC) και ελάχιστα διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς (Fagin & Wells, 2016). Ο μυελικός καρκίνος του θυρεοειδούς (MTC) προκύπτει από τα C-κύτταρα που προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία (Fagin & Wells, 2016). Οι καρκίνοι του θυρεοειδούς μπορεί να εμφανιστούν είτε σποραδικά είτε ως μέρος μιας γενετικής ή οικογενειακής πάθησης [όπως οικογενής μη μυελώδης καρκίνος του θυρεοειδούς, πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία (MEN) 2A και 2B, σύνδρομο Cowden, σύμπλεγμα Carney] (Goudie et al., 2018) .

Η συχνότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς έχει αυξηθεί σημαντικά στις Ηνωμένες Πολιτείες και παγκοσμίως, κυρίως λόγω της αυξημένης ετήσιας επίπτωσης του DTC. Η επίπτωση του MTC ήταν σχετικά σταθερή (Lim et al.,

2017). Ενώ η αυξημένη επίπτωση DTC έχει αποδοθεί στην υπερηχογραφική ανίχνευση μικρών PTC, υπάρχουν ενδείξεις αύξησης όλων των σταδίων της DTC (Lim et al., 2017; Siegel, Miller & Jemal, 2018). Παρόλα αυτά, το ποσοστό θνησιμότητας έχει αυξηθεί ελάχιστα και κυμαίνεται από 0,4 έως 0,5 ανά 100.000 άτομα ετησίως από το 1980 (Siegel, Miller & Jemal, 2018). Από τη σύνταξη των κατευθυντήριων γραμμών της Αμερικανικής Ένωσης Θυρεοειδούς (ATA) για τη διαχείριση του καρκίνου του θυρεοειδούς το 2015, νεότερες μελέτες επικεντρώθηκαν στη διαστρωμάτωση κινδύνου και στη βελτιστοποίηση εξατομικευμένων θεραπευτικών επιλογών σε αυτές τις ομάδες ασθενών. Η ενημερωμένη Αμερικανική Κοινή Επιτροπή για τον Καρκίνο (AJCC) 8η έκδοση που δημοσιεύθηκε το 2017 έχει προτείνει νέους ορισμούς σταδιοποίησης για την πρόβλεψη της ειδικής για τη νόσο επιβίωσης σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς (www.cancerstaging.org) (Tuttle, Haugen & Perrier, 2017). Η εφαρμογή νεότερων στοχευμένων συστημικών θεραπειών για άτομα με προχωρημένη νόσο, η κοινή διαδικασία λήψης αποφάσεων και ο προσδιορισμός του βέλτιστου χρόνου για την έναρξη της συστημικής θεραπείας διερευνώνται ενεργά. Αυτή η ανασκόπηση παρέχει μια ολοκληρωμένη επισκόπηση των πιο πρόσφατων ενημερώσεων στη διαχείριση του καρκίνου του θυρεοειδούς (Haugen et al., 2015; Wells et al., 2015; Smallridge et al., 2012)

Διαφοροποιημένος Καρκίνος Θυρεοειδούς

Περίπου το 85% όλων των καρκίνων του θυρεοειδούς είναι PTC, ενώ οι καρκίνοι των κυττάρων FTC και Hurtle μαζί αποτελούν έως και το 5% όλων των καρκίνων του θυρεοειδούς (Fagin & Wells, 2016). Ιστολογικά, το PTC έχει πολλές παραλλαγές, όπως κλασσικές, ψηλοκυτταρικές, ωθυλακιώδεις, κρυβρόμορφες μοριακές παραλλαγές, μεταξύ άλλων. Οι ενθυλακωμένες μορφές ωθυλακικών παραλλαγών έχουν πρόσφατα ταξινομηθεί εκ νέου ως μη επεμβατικά θυλακιώδη νεοπλάσματα με θηλώδη πυρηνικά χαρακτηριστικά (NIFT-P) σε μια προσπάθεια να αντικατασταθεί ο όρος «καρκίνωμα», καθώς αυτό το υποσύνολο όγκων είναι νωθρό (Fagin & Wells, 2016; Thompson, 2016). Λόγω της νωθρής πορείας του DTC στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών, η κύρια πρόκληση είναι να εξισορροπηθούν οι κίνδυνοι και τα οφέλη των θεραπειών που προσφέρονται σε αυτά τα άτομα για να

αποφευχθεί η υπερβολική θεραπεία σε άτομα χαμηλού κινδύνου και η υποθεραπεία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Το γενετικό τοπίο του PTC είναι ετερογενές, αποτελείται από αμοιβαία αποκλειστικές μεταλλάξεις που περιλαμβάνουν την οδό κινάσης ενεργοποιημένης από μιτογόνο (MAPK) (Cancer Genome Atlas Research Network, 2014). Με βάση την κινητήρια παραλλαγή που προκαλεί σωματική νόσο που υπάρχει στον όγκο, το PTC μπορεί να ταξινομηθεί είτε ως PTC τύπου BRAF V600E και ως PTC τύπου RAS (Cancer Genome Atlas Research Network, 2014). Τα PTC τύπου BRAFV600E περιέχουν το BRAF V600E ως την κύρια κινητήρια μετάλλαξη (60 % όλων των παραλλαγών που προκαλούν νόσο στο PTC) και ορίζονται ως PTC με κλασική θηλώδη μορφολογία και σηματοδότηση οδού υψηλής MAPK. Τα PTC που μοιάζουν με RAS περιέχουν RAS ως την κύρια παραλλαγή που προκαλεί νόσο (~15 % όλων των PTC) και ορίζονται ως PTC με θυλακική μορφολογία και χαμηλή σηματοδότηση οδού κινάσης MAP (Fagin & Wells, 2016; Cancer Genome Atlas Research Network, 2014). Άλλες νέες παραλλαγές που προκαλούν ασθένειες όπως τα γονίδια σύντηξης NTRK , RET, EIF1AX, PPM1D και CHEK2 έχουν ταυτοποιηθεί (Cancer Genome Atlas Research Network, 2014). Οι FTC σχετίζονται με παραλλαγές RAS και PAX8-PPAR γ που προκαλούν ασθένεια σύντηξης (Nikiforova et al., 2003) Με την έλευση των στοχευμένων θεραπειών με μικρά μόρια, αρκετές από αυτές τις μοριακές οδούς είναι στόχοι που μπορούν να ληφθούν για φάρμακα και έχουν περιγραφεί στις επόμενες ενότητες.

Σταδιοποίηση DTC

Η 8η έκδοση του AJCC που δημοσιεύτηκε το 2017 έχει εφαρμόσει ουσιαστικές αλλαγές στη σταδιοποίηση του DTC. Αυτές οι αλλαγές περιλαμβάνουν: (1) αυξημένο περιορισμό ηλικίας από 45 έως 55 ετών κατά τη διάγνωση, διαστρωμάτωση των ασθενών με μεταστατική νόσο σε χαμηλότερο έναντι υψηλότερου κινδύνου θανάτου με βάση την ηλικία. (2) αλλαγή του ορισμού των μεταστάσεων των λεμφαδένων (LN) που εξαλείφουν τη νόσο T3 και της ελάχιστης εξωθυρεοειδικής επέκτασης που αναφέρεται στην ιστολογία, καθώς η μικροσκοπική εξωθυρεοειδική επέκταση δεν είναι ανεξάρτητος παράγοντας που αυξάνει τον κίνδυνο θανάτου. (3) εισαγωγή νέων

κατηγοριών για όγκους T3 - συγκεκριμένα T3a (όγκοι > 4 cm που περιορίζονται στον θυρεοειδή) και T3b (μεγάλη επιπλέον επέκταση του θυρεοειδούς στους μύες του ιμάντα). (4) Η νόσος N1 (μετάσταση σε περιφερειακό LN) δεν βρίσκεται πλέον στο στάδιο III ή IV σε ασθενείς άνω των 55 ετών, όλοι οι ασθενείς παραμένουν στο στάδιο II. (5) αλλαγή στα επίπεδα LN: Τα LN επιπέδου VII ταξινομούνται πλέον ως LN κεντρικού λαιμού (N1a) μαζί με LN επιπέδου VI. και (6) η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ηλικιωμένους ασθενείς με DTC θεωρείται πλέον στάδιο IVB σε αντίθεση με το στάδιο IVC σύμφωνα με τις προηγούμενες ταξινομήσεις (Tuttle, Haugen & Perrier, 2017; Hulse et al., 2019). Ο στόχος του νέου μοντέλου σταδιοποίησης είναι να αντικατοπτρίζει καλύτερα τη βιολογία του DTC και να εξισορροπεί την ποιότητα ζωής των ασθενών και την παροχή οικονομικών θεραπειών με υποβάθμιση του 29-38% περίπου των ασθενών (Lamartina et al., 2018; Lamartina, Grani, Durante & Filetti, 2018; Shaha et al., 2019). Μια ηλεκτρονική αριθμομηχανή για τη διαστρωμάτωση των ασθενών με βάση αυτές τις νέες συστάσεις μπορεί να βρεθεί στον ακόλουθο ιστότοπο: <https://www.thyroid.org/professionals/calculators/thyroid-cancer-staging-calculator/>. Ενώ η 8η έκδοση του AJCC αξιολογεί τον κίνδυνο θανάτου, το σύστημα διαστρωμάτωσης κινδύνου ATA προβλέπει τον κίνδυνο εμμονής/υποτροπιάζουσας νόσου. Σύμφωνα με κλινικά, παθολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά, ο καρκίνος του θυρεοειδούς ταξινομείται είτε ως χαμηλού, ενδιάμεσου ή υψηλού κινδύνου για υποτροπή. Αυτή η διαστρωμάτωση βοηθά στην εξατομίκευση της επιτήρησης και της θεραπείας (Haugen et al., 2016). Τα σύγχρονα συστήματα διαστρωμάτωσης κινδύνου είναι δυναμικά και εξελίσσονται κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, με βάση τη συνεχή αξιολόγηση της βιοχημικής και δομικής απόκρισης στη θεραπεία (Haugen et al., 2016; Tuttle & Alzahrani, 2019). Έχει μελετηθεί η χρησιμότητα νεότερων μοντέλων που ενσωματώνουν τεχνητή νοημοσύνη. Αυτά τα συστήματα συνδυάζουν διαστρωμάτωση κινδύνου θνησιμότητας και υποτροπής για να παρέχουν βέλτιστες θεραπευτικές συστάσεις σε ασθενείς με DTC. Ωστόσο, χρειάζονται βελτιστοποίηση λογισμικού και πιθανά δεδομένα. Οι αναδρομικές ανασκοπήσεις κατέδειξαν ένα χαμηλότερο ποσοστό συμφωνίας (77 %) μεταξύ των συστημάτων κλινικών αποφάσεων που βασίζονται στην τεχνητή νοημοσύνη και της

συνιστώμενης από τους ιατρούς διαχείρισης του DTC. Η απόδοση αυτής της τεχνολογίας ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων πληθυσμών και το πρότυπο πρακτικής σε διαφορετικές χώρες (Haugen et al., 2016; Kim et al., 2019).

Οι στόχοι θεραπείας στο DTC περιλαμβάνουν την ελαχιστοποίηση του κινδύνου επίμονης/υποτροπιάζουσας συμπτωματικής νόσου, τη μείωση του κινδύνου θανάτου από καρκίνο, διατηρώντας παράλληλα τη βέλτιστη ποιότητα ζωής και την ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία. Δεδομένης της ικανότητας έγκαιρης ανίχνευσης της νόσου με βελτιωμένες εργαστηριακές και απεικονιστικές τεχνικές, ο κύριος στόχος είναι να προσδιοριστεί ποιοι ασθενείς επωφελούνται από την ενεργητική παρακολούθηση ως η καλύτερη θεραπευτική στρατηγική και ποια άτομα παρουσιάζουν εύχρηστη νόσο που απαιτεί χειρουργική ή ιατρική παρέμβαση.

Νέες εργαστηριακές τεχνικές επιτρέπουν την ταυτοποίηση μιας μοριακής υπογραφής του καρκίνου του θυρεοειδούς, ιδιαίτερα της σωματικής μετάλλαξης BRAF V600E , σε κυκλοφορούν χωρίς κύτταρα DNA (cfDNA), γνωστή και ως «υγρή βιοψία» (Yang et al., 2017) . Η συγκεντρωτική ανάλυση έξι μελετών που περιελάμβαναν συνολικά 438 ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς τεκμηρίωσε ότι η μέση αναλογία των ασθενών που είχαν και την παραλλαγή που προκαλεί τη νόσο BRAF V600E στον όγκο, καθώς και το κυκλοφορούν BRAF V600E, ήταν σχετικά χαμηλή (16,5%), περιορίζοντας έτσι τη διαγνωστική του χρησιμότητα (Fussey et al., 2018). Ωστόσο, ορισμένες μελέτες υποδηλώνουν συσχέτιση μεταξύ του επιπέδου του μεταλλαγμένου cfDNA του BRAF V600E και της επιθετικότητας του όγκου (Kim et al., 2015).

Αυτό αυξάνει τη δυνατότητα της περιφερειακής ανίχνευσης του μεταλλαγμένου cfDNA του BRAF V600E ως μη επεμβατικού δείκτη επιθετικής νόσου. Στην πραγματικότητα, η διαγνωστική και προγνωστική χρησιμότητα της υγρής βιοψίας έχει αποδειχθεί στα πιο επιθετικά MTC και ATC (Sandulache et al., 2017; Cote et al., 2017). Η περαιτέρω κατανόηση της φυσικής ιστορίας του DNA του όγκου μπορεί να βελτιώσει την κλινική χρησιμότητα αυτής της πολλά υποσχόμενης μη επεμβατικής τεχνικής (Khatami & Tavangar, 2018; Fussey et al., 2018).

Πρότυπο φροντίδας για DTC

Η αρχική θεραπεία DTC συνήθως περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση. Σχεδιάζεται μια εξατομικευμένη χειρουργική προσέγγιση με βάση το βάρος της νόσου. Ενώ οι εναλλακτικές χειρουργικές επεμβάσεις κυμαίνονται από λοβεκτομή/υποολική θυρεοειδεκτομή για όγκους που δεν υπερβαίνουν τα 4 cm έως σχεδόν ολική/ολική θυρεοειδεκτομή με ή χωρίς ανατομή LN για πιο προχωρημένους όγκους, η ενεργός επιτήρηση χωρίς χειρουργική επέμβαση είναι μια λογική επιλογή για ασθενείς πολύ χαμηλού κινδύνου με PTC (Haugen et al., 2016). Η ηλικία, οι συννοσηρότητες και το προσδόκιμο ζωής θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εξατομίκευση της θεραπείας, καθώς η ολική θυρεοειδεκτομή για ηλικιωμένους ενήλικες με PTC χαμηλού κινδύνου έχει συσχετιστεί με υψηλότερη συχνότητα επιπλοκών και επανεισαγωγές στο νοσοκομείο (Zambeli-Ljeronić et al., 2019) . Στην πραγματικότητα, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών, συγκεκριμένα άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με όγκους χαμηλού κινδύνου, μπορεί να επωφεληθούν από την ενεργητική παρακολούθηση χωρίς χειρουργική επέμβαση.

Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, τα PTC αναγνωρίζονται είτε ως θηλώδες μικροκαρκίνωμα (PMC) είτε ως θυλακιώδες μικροκαρκίνωμα του θυρεοειδούς, και τα δύο ορίζονται ως όγκοι διαμέτρου < 1 cm με ευνοϊκή πρόγνωση (Fagin & Wells 2016; Liu et al., 2018). Λόγω της νωθρής πορείας της νόσου, η ενεργός επιτήρηση είναι μια στρατηγική που εφαρμόζεται από πολλά κέντρα για όζους θυρεοειδούς διαμέτρου έως 1,5 cm, ανάλογα με τα επιμέρους πρωτόκολλα του ιδρύματος. Όγκοι μεγαλύτεροι από 1 cm και μικρότεροι από 1,5 cm (T1bN0M0) φαίνεται να έχουν παρόμοια πορεία με όγκους < 1 cm (T1aN0M0) (Sakai et al., 2019). Αντίθετα, ένα μικρό υποσύνολο ασθενών με PMC αναπτύσσει LN και ακόμη και απομακρυσμένες μεταστάσεις που δικαιολογούν έγκαιρη χειρουργική επέμβαση.

Το Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) παρέχει ένα πλαίσιο κλινικής λήψης αποφάσεων σε άτομα με πιθανή ή αποδεδειγμένη PMC (Brito, 2016). Με βάση αυτή την προσέγγιση, τα περιστατικά ταξινομούνται σύμφωνα με τα ευρήματα του υπερηχογραφήματος θυρεοειδούς, την υποψηφιότητα (ιδανική, κατάλληλη, ακατάλληλη) και τα χαρακτηριστικά της ομάδας. Για

παράδειγμα, ένας ασθενής ηλικίας άνω των 60 ετών που έχει όζο θυρεοειδούς μήκους 1 cm με καλά καθορισμένα όρια με προθυμία παρακολούθησης με μια έμπειρη διεπιστημονική ομάδα εντός του συστήματος υγείας του σε τακτά χρονικά διαστήματα θα πληροί τις προϋποθέσεις ως ιδανικός υποψήφιος για ενεργητική επιτήρηση.

Η ενεργός επιτήρηση ορίζεται με βάση το φυσικό ιστορικό αυτών των όγκων. Τα περισσότερα PMC αναπτύσσονται αργά ή παραμένουν σταθερά με την πάροδο των ετών, ενώ μερικά μπορεί ακόμη και να συρρικνωθούν με την πάροδο του χρόνου. Η εξέλιξη της νόσου έχει αντιστρόφως συσχετισθεί με την ηλικία κατά την εμφάνιση, με τους νεότερους ασθενείς να έχουν περισσότερες πιθανότητες να προχωρήσουν. Κανένας από τους ασθενείς με PMC χαμηλού κινδύνου δεν εμφάνισε απομακρυσμένη μετάσταση ή πέθανε από καρκίνωμα του θυρεοειδούς κατά τη διάρκεια της περιόδου ενεργού επιτήρησης (Tuttle et al., 2017). Το ιατρικό κόστος και τα ανεπιθύμητα συμβάντα από τη χειρουργική επέμβαση (υποτροπιάζουσα βλάβη του λαρυγγικού νεύρου, βλάβη του παραθυρεοειδούς αδένου και/ή επιπλοκές από την αναισθησία) είναι υψηλότερα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε άμεση εκτομή. Οι αντενδείξεις για ενεργή επιτήρηση περιλαμβάνουν χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου: παρουσία κλινικού LN ή απομακρυσμένη μετάσταση κατά τη διάγνωση, σημεία ή συμπτώματα εισβολής στην τραχεία ή το υποτροπιάζον λαρυγγικό νεύρο και κακοήθεια υψηλού βαθμού στην κυτταρολογική εξέταση, η οποία περιλαμβάνει παραλλαγή ψηλών κυττάρων και κακώς διαφοροποιημένο καρκίνωμα (Miyauchi & Ito, 2019). Η χειρουργική επέμβαση θυρεοειδούς γίνεται όλο και πιο ακριβή. Μια μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη έδειξε αυξανόμενες χρεώσεις ασθενών τόσο για ενδονοσοκομειακή όσο και για εξωτερική προαιρετική χειρουργική επέμβαση θυρεοειδούς, με αυξανόμενο κόστος £644 ή 4,31% κάθε χρόνο μεταξύ 2006 και 2014, μετά από έλεγχο για πολλαπλές κλινικές και δημογραφικές μεταβλητές και προσαρμογή για τον πληθωρισμό (Sahli et al., 2021).

Η μετάβαση από την ενεργητική επιτήρηση στη χειρουργική επέμβαση θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν το μέγεθος ενός όζου του θυρεοειδούς αυξάνεται στη μεγαλύτερη διάσταση κατά τουλάχιστον > 3 mm από την αρχική μέτρηση, σε περιπτώσεις όπου μια νέα ύποπτη μεταστατική νόσος LN εμφανίζει κυτταρολογικά στοιχεία για καρκίνο του θυρεοειδούς και όταν ο

όγκος του όγκου αυξάνεται κατά 50 % σε τρισδιάστατες μετρήσεις (Tuttle et al., 2017; Zanocco, Hershman & Leung, 2019). Ο εντοπισμός της εισβολής στην τραχεία μπορεί να είναι δύσκολος, καθώς το υπερηχογράφημα όπως η αυτόνομη απεικόνιση μπορεί να μην παρέχει πλήρη αξιολόγηση όγκων που βρίσκονται στη ραχιαία πλευρά του θυρεοειδούς. Επομένως, η χρήση υπολογιστικής τομογραφίας (CT) μπορεί να συμπληρώσει αυτήν την αξιολόγηση. Όταν μια βλάβη βρίσκεται κοντά στην τραχεία, οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά τη γωνία που σχηματίζεται από την επιφάνεια του όγκου και τον χόνδρο της τραχείας. Οι οξείες γωνίες είναι κατάλληλες για ενεργή επιτήρηση ενώ οι αμβλείες γωνίες απαιτούν χειρουργική θεραπεία (Tuttle, Zhang & Shaha, 2018). Προκειμένου να διευκολυνθεί η λήψη κλινικών αποφάσεων, έχει σχεδιαστεί «The Thyroid Cancer Treatment Choice», ένα εργαλείο που βασίζεται σε στοιχεία (Brito et al., 2018). Ένα πρωτότυπο δοκιμάζεται σε δύο συστήματα υγειονομικής περίθαλψης στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ο στόχος είναι να κατανοηθεί ο αντίκτυπος αυτού του εργαλείου στην κοινή διαδικασία λήψης αποφάσεων και αποφάσεις θεραπείας για ασθενείς με PMC (Brito et al., 2018). Η ενεργός επιτήρηση θα μπορούσε ενδεχομένως να συνιστάται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε περιπτώσεις PMC, καθώς είναι ασφαλής, αποφεύγει τις παρενέργειες από τη χειρουργική επέμβαση και αντικατοπτρίζει μια οικονομικά αποδοτική πρακτική στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης (Ito & Miyauchi, 2019). Η μεγαλύτερη και μεγαλύτερη εμπειρία από το νοσοκομείο Kuma στην Ιαπωνία απέδειξε την ασφάλεια αυτής της συντηρητικής προσέγγισης καθώς και την καλή ποιότητα ζωής των ασθενών που υποβάλλονται σε ενεργό παρακολούθηση (Davies et al., 2019).

Η νοσηρότητα μετά από χειρουργική επέμβαση θυρεοειδούς είναι χαμηλή όταν εκτελείται από χειρουργούς μεγάλου όγκου (Nouraei et al., 2017; Lorenz et al., 2020) και τα πραγματικά αποτελέσματα υποδηλώνουν μια κατάφωρη υποαναφορά της χειρουργικής νοσηρότητας (Patel et al., 2019). Ο υποπαραθυρεοειδισμός, η υποτροπιάζουσα πάρεση του λαρυγγικού νεύρου και η μετεγχειρητική αιμορραγία μειώνουν την ποιότητα ζωής και προσθέτουν κόστος στη συνολική θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς (Patel et al., 2019). Το κόστος μπορεί να μειωθεί με κατάλληλα πρωτόκολλα μετεγχειρητικής υπασβεστιαϊμίας (Mercante et al., 2019) και το κόστος

περίθαλψης είναι σταθερά χαμηλότερο στα νοσοκομεία μεγάλου όγκου στις ΗΠΑ, κυρίως λόγω της μειωμένης διάρκειας παραμονής, αλλά άλλες παραλλαγές παραμένουν ανεξήγητες (Wu et al., 2020) . Μια πιθανή μεταβλητή σχετίζεται με τη χρήση τεχνολογικών πρόσθετων.

Για τη μείωση της νοσηρότητας της χειρουργικής του θυρεοειδούς, έχουν αναπτυχθεί και υποστηριχθεί πολλά τεχνικά βοηθήματα. Αυτές περιλαμβάνουν συσκευές παρακολούθησης νεύρων, συσκευές σφράγισης αγγείων, τεχνολογία αυτοφθορισμού και νέες χειρουργικές προσεγγίσεις, όπως ρομποτικές προσεγγίσεις θυρεοειδούς και πιο πρόσφατα διαστοματική χειρουργική. Φυσικά, αυτές οι συσκευές μπορεί να προσφέρουν πλεονεκτήματα σε ορισμένες περιπτώσεις, πιθανώς μειώνοντας τη νοσηρότητα ή τον χρόνο της επέμβασης, αλλά πάντα με κόστος. Η τεχνολογία προσθέτει στο συνολικό κόστος που σχετίζεται με τη χειρουργική επέμβαση θυρεοειδούς, όπως αποδείχθηκε χρησιμοποιώντας τη βάση δεδομένων Nationwide Inpatient Sample (NIS) (Biron et al., 2015) και τη βάση δεδομένων Premier Healthcare (Sahli et al., 2021) . Ωστόσο, συχνά ο ενθουσιασμός για τη νέα τεχνολογία σημαίνει ότι δεν εκτελείται μια αυστηρή ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας/αξίας έως ότου οι συσκευές έχουν ενσωματωθεί στη χειρουργική πρακτική. Είναι σαφές ότι κάποια τεχνολογία μπορεί να είναι ακριβή αλλά πιο οικονομικά αποδοτική από φθηνότερες λύσεις (Russell et al., 1996). Για παράδειγμα, συσκευές που βασίζονται στην ενέργεια για σφράγιση, κοπή και/ή δευτερογενή αιμόσταση χρησιμοποιούνται πλέον ευρέως και προτιμώνται από την προσέγγιση clamp – and - tie για αυτόν τον λόγο (Garas et al., 2013). Οι διάφορες τεχνολογίες (υπερηχητικά, διπολικά και προηγμένα διπολικά) έχουν αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια λόγω (Garas et al., 2013; Konturek et al., 2020; Hua, Quimby & Johnson-Obaseki, 2019). και μια συγκεντρωτική μετα-ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας έδειξε μείωση 8,7% στο κόστος της επέμβασης, που προέρχεται κυρίως από τη μείωση του κόστους λειτουργίας, σε όλες τις χειρουργικές επεμβάσεις ($p = 0,029$) (Cheng et al., 2016) .

Τα δεδομένα αποτελεσματικότητας για τη διεγχειρητική νευροπαρακολούθηση (IONM) του RLN και του EBSLN στη θυρεοειδεκτομή είναι πλέον εκτεταμένα, αλλά παραμένει αμφιλεγόμενο εάν η χρήση του IONM μπορεί να μειώσει το ποσοστό μόνιμου τραυματισμού RLN στη χειρουργική του θυρεοειδούς. Οι

περισσότεροι χρήστες συσκευών είναι απρόθυμοι να επιστρέψουν στη χειρουργική επέμβαση θυρεοειδούς χωρίς τη συσκευή (Tae, 2019). Cost , αλλά έχει γίνει μια προσπάθεια αντιμετώπισης της τιμής του IONM (Al-Qurayshi, Kandil & Randolph, 2017). Η πιο πρόσφατη αξιολόγησε τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του IONM χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο αλυσίδας Markov, στο πλαίσιο μιας αμφοτερόπλευρης θυρεοειδεκτομής (Al-Qurayshi, Kandil & Randolph, 2017). Το ICER μεταξύ της χρήσης και της μη χρήσης του IONM ήταν 33.401 £ ανά QALY με το συμπέρασμα ότι αυτό είναι ένα αποδεκτό κόστος για την αποφυγή αμφοτερόπλευρης παράλυσης RLN και τραχειοστομίας. Ωστόσο, η ανάλυση κόστους-χρησιμότητας δεν επιβεβαίωσε πλήρως αυτά τα αποτελέσματα, η αναφορά οπτικής αναγνώρισης του RLN οδήγησε σε εξοικονόμηση κόστους 129 £ και 496 £ ανά ασθενή και βελτίωση 0,001 και 0,004 QALY, έναντι του επιλεκτικού IONM και του καθολικού IONM. αντίστοιχα. Συνήχθη το συμπέρασμα ότι εάν ο τραυματισμός του RLN μειωνόταν κατά 50,4% ή περισσότερο με το IONM σε σύγκριση με την οπτική αναγνώριση, η επιλεκτική χρήση του IONM σε περιπτώσεις υψηλού κινδύνου θα ήταν η πιο οικονομική λύση (Rocke, Goldstein & de Almeida, 2016). Μια άλλη ανάλυση απέτυχε να αποδείξει τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας σε ένα ρεαλιστικό κλινικό περιβάλλον (Wang et al., 2017). Ωστόσο, η χρήση του IONM έχει γίνει το πρότυπο φροντίδας ανεξάρτητα από τις εκτιμήσεις αξίας στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες και έχει βασικό ρόλο στην εκπαίδευση στην οποία δεν μπορεί να αποδοθεί τιμή όπως δεν μπορεί να γίνει η αξία της αποφυγής της αμφοτερόπλευρης παράλυσης νεύρων που παρέχεται από το IONM (Schneider et al., 2018).

Ο αυτοφθορισμός των παραθυρεοειδών αδένων και η χρήση πράσινου ινδοκυανίνης (ICG) για την αξιολόγηση της αγγείωσης τους είναι μια άλλη νέα χειρουργική τεχνική που αναπτύχθηκε πρόσφατα (Van Slycke et al., 2021). Ο χρόνος θα δείξει εάν αυτό προσθέτει αξία σε περίπτωση που ο υποπαραθυρεοειδισμός μπορεί να αποφευχθεί με το σχετικό κόστος των συμπληρωμάτων για όλη τη ζωή και τη βλάβη των τελικών οργάνων, συμπεριλαμβανομένης της νεφρικής δυσλειτουργίας.

Το κόστος των νέων χειρουργικών προσεγγίσεων όπως η ρομποτική διαξονική θυρεοειδεκτομή και η διαστοματική ενδοσκοπική αιθουσαία

προσέγγιση θυρεοειδεκτομής (TOETVA), που έχουν ως κύριο χαρακτηριστικό την αποφυγή ουλής στον αυχένα (Aidan et al., 2018) , δεν έχουν ακόμη αξιολογηθεί από οικονομική άποψη. Η ευρεία χρήση της ρομποτικής χειρουργικής θυρεοειδούς στην Κορέα έχει αποδοθεί στην εκτεταμένη κρατική υποστήριξη, στα οικονομικά συμφέροντα και στις υψηλότερες χειρουργικές αμοιβές που σχετίζονται με την τεχνική (Lee et al., 2021). Μια ανάλυση συνέκρινε την αιθουσαία προσέγγιση της διαστοματικής ενδοσκοπικής θυρεοειδεκτομής και της θυρεοειδεκτομής διατραχηλικής προσέγγισης, αλλά παρέλειψε τη συμβατική χειρουργική επέμβαση ως έλεγχο. Οι διαφορές στο μέσο μεταβλητό άμεσο κόστος για λοβεκτομή και ολική θυρεοειδεκτομή ήταν 918 £ και 745 £, αντίστοιχα, λόγω του μεγαλύτερου χρόνου λειτουργίας και των διαφορετικών συσκευών που βασίζονται στην ενέργεια (ανοικτή έναντι κλειδαρότρυπας) που χρησιμοποιήθηκαν (Razavi, 2021).

Θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο (RAI) στο DTC

Η θεραπεία με RAI βασίζεται στην αρχή του συμμεταφορέα ιωδιούχου νατρίου (NIS) που εκφράζεται από κύτταρα DTC που έχουν την ικανότητα να παγιδεύουν το RAI. Υπάρχουν 3 προσδιορισμένοι στόχοι για τη χορήγηση της RAI: 1. υπολειμματική κατάλυση, για την καταστροφή υπολειπόμενου πιθανώς καλοήθους ιστού του θυρεοειδούς, 2. επικουρική θεραπεία, για ύποπτη αλλά μη αναγνωρισμένη επίμονη νόσο, και/ή 3. θεραπεία γνωστής υπολειπόμενης ή υποτροπιάζουσας νόσου (Tuttle et al., 2019). Οι κατευθυντήριες γραμμές ATA του 2015 συνιστούν τη θεραπεία RAI για όλους τους ασθενείς υψηλού κινδύνου με νόσο RAI-avid λόγω οφέλους θνησιμότητας, για επιλεγμένες περιπτώσεις με νόσο ενδιάμεσου κινδύνου και δεν συνιστά τη χρήση ρουτίνας για ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Η επιλογή των ασθενών για επικουρική θεραπεία πρέπει να βασίζεται σε προσεκτική διεπιστημονική συζήτηση με τον ασθενή (Tuttle et al., 2019). Έχει υπολογιστεί ότι το 10 % των ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς αναπτύσσουν προχωρημένη νόσο, η οποία θα μπορούσε να γίνει ανθεκτική στη RAI (ανθεκτικό νόσημα). Σε αυτές τις περιπτώσεις, το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης μπορεί να είναι έως και 10% σε σύγκριση με 56% σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου RAI-avid (Durante et al., 2006).

Η τυπική θεραπεία των εμπειρικά χορηγούμενων δόσεων RAI για τη θεραπεία του μεταστατικού DTC μπορεί να οδηγήσει σε μη βέλτιστη δόση χωρίς ογκοκτόνα αποτελέσματα αλλά με αυξημένο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από το RAI περιλαμβάνουν βλάβη των σιελογόνων αδένων, απόφραξη του δακρυϊκού πόρου, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και λευχαιμία (Haugen et al., 2016) . Είναι πλέον σαφές ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με RAI συσχετίζεται με την επαρκή δοσολογία της βλάβης. Η εφαρμογή της δοσιμετρίας βλαβών με τη χρήση τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων ιωδίου-124/υπολογιστικής τομογραφίας (I-124 PET/CT) βοηθά στην εξατομίκευση της θεραπείας. Επί του παρόντος, ιδρύματα στις Ηνωμένες Πολιτείες (MSKCC και τα Εθνικά Ινστιτούτα Υγείας) και στη Γερμανία μελετούν τη χρησιμότητα του I-124 PET/CT στην εκτίμηση της απορροφούμενης δόσης σε μεμονωμένες ογκικές βλάβες (Clinical Trials. gov αναγνωριστικά NCT03647358, NCT03841617 και NCT01704586).

Θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς ανθεκτικού στο RAI.

Τα τελευταία χρόνια, οι ερευνητές ανέπτυξαν ενδιαφέρον για την αποκατάσταση και ενίσχυση της πρόσληψης RAI σε μεταστατικές βλάβες στον ανθεκτικό σε RAI μεταστατικό καρκίνο του θυρεοειδούς. Αυτές περιλαμβάνουν θεραπεία με ανθρακικό λίθιο, ρετινοϊκό οξύ και πιο πρόσφατα με αναστολείς κινάσης MAPK/ERK (MEK) (Coelho et al., 2004). Η ενεργοποίηση μιας οδού σηματοδότησης κινάσης MAP από διάφορα ογκογονίδια (RAS, BRAF και RET) μειώνει την έκφραση NIS, η οποία είναι πρωταρχικής σημασίας στη διαδικασία πρόσληψης ιωδίου (Durante et al., 2007) . Τα μοντέλα ποντικών έχουν δείξει ότι η αναστολή της σηματοδότησης MEK αποκαθιστά τον υποδοχέα TSH, τη θυρεοσφαιρίνη και την έκφραση NIS (Liu et al., 2007) . Μια μελέτη ορόσημο τεκμηρίωσε ότι η προ-θεραπεία με τον αναστολέα MEK 1 και 2 σελομετινίμη προκάλεσε πρόσληψη RAI σε όρια που δικαιολογούν θεραπευτική παρέμβαση όπως μετρήθηκε με τη δοσιμετρία βλαβών I-124 PET/CT σε 8 στους 20 ασθενείς σε RAI non-avid DTC (Ho et al., 2013). Η σελομετινίμη ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματική σε ασθενείς με σωματικές παραλλαγές που προκαλούν νόσο N-RAS στους όγκους τους (Ho et al., 2013). Η δοκιμή SEL-I-METRY είναι μια ανοιχτή μελέτη φάσης 2, που

σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα του selumetinib που ακολουθείται από θεραπεία με RAI στην αναστροφή της ανθεκτικής στη RAI νόσο του θυρεοειδούς σε ασθενείς με ανθεκτικό DTC. Αναμένεται ότι αυτή η μελέτη θα οδηγήσει στον καθορισμό ενός ορίου δόσης για επιτυχή θεραπεία, στην εξατομίκευση της χορηγούμενης δραστηριότητας και στην ελαχιστοποίηση της τοξικότητας (Brown et al., 2019). Η θεραπεία με trametinib, έναν αναστολέα MEK δεύτερης γενιάς, ακολουθούμενη από θεραπεία RAI που καθοδηγείται από δοσιμετρία βλαβών I-124 PET/CT διερευνάται επίσης σε μια κλινική δοκιμή φάσης 2 (NCT02152995). Μια εξατομικευμένη προσέγγιση προσαρμοσμένη στον ασθενή διερευνάται από μια άλλη δοκιμή όπου η trametinib χορηγείται ως προ-θεραπεία για RAI σε N-RAS-θετικούς όγκους και αναστολέα BRAF V600E, dabrafenib, για BRAF-θετικούς όγκους (NCT03244956).

Η αναγνώριση γενετικών τοπίων και μοριακών οδών στα καρκινικά κύτταρα του θυρεοειδούς επέτρεψε την ανάπτυξη νεότερων θεραπειών που βελτιώνουν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) (Tumino, Frasca & Newbold, 2017). Η χορήγηση τροφίμων και φαρμάκων (FDA) έχει εγκρίνει δύο αναστολείς τυροσινικής κινάσης (TKIs), το sorafenib και το lenvatinib, στη διαχείριση ασθενών με ανθεκτικό σε RAI προοδευτικό DTC (Schlumberger et al., 2015). Ο ρόλος των νεότερων συστημικών παραγόντων έχει ενσωματωθεί στις κατευθυντήριες γραμμές του Εθνικού Ολοκληρωμένου Δικτύου Καρκίνου για τη θεραπεία του καρκίνου του θυρεοειδούς, που δημοσιεύθηκε τον Μάρτιο του 2019. Οι μοριακές δοκιμές μπορούν να καθοδηγήσουν τη συστημική θεραπεία με νέους αναστολείς κινάσης μικρού μορίου, εάν δεν υπάρχει κλινική δοκιμή ή εάν υπάρχει αντένδειξη για χρήση λενβατινίμπης ή σοραφενίμπης. Έχει προταθεί η χρήση εκτός σήμανσης δαμπραφενίμπης/τραμετινίμπης ή βεμουραφενίμπης στη θετική κατάσταση του BRAF V600E . Επιπλέον, σε περιπτώσεις με θετικό νευροτροφικό υποδοχέα τυροσίνης κινάσης (NTRK) 1-3 ή γονιδιακή σύντηξη κινάσης αναπλαστικού λεμφώματος (ALK) , έχει περιγραφεί εκτός ετικέτας χρήση axitinib, everolimus, pazopanib, sunitinib, vandetanib ή carbozantinib (Haddad et al., 2018). Προοπτικά δεδομένα που περιγράφουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς και τους μηχανισμούς αντοχής μπορούν ενδεχομένως να

επιτρέψουν την περαιτέρω καθιέρωση θεραπειών διάσωσης πρώτης και δεύτερης γραμμής.

Ο βέλτιστος χρόνος έναρξης στοχευμένων θεραπειών μπορεί να είναι δύσκολος. Το Lenvatinib και το sorafenib εγκρίθηκαν για προοδευτικό και/ή συμπτωματικό ανθεκτικό σε RAI καρκίνο του θυρεοειδούς που δεν επιδέχεται εντοπισμένες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων, ενδεικτικά, της εξωτερικής ακτινοβολίας, της κατάλυσης με ραδιοσυχνότητες, του εμβολισμού ή της μεταστασεκτομής. Ωστόσο, η θεραπευτική παρέμβαση σε ασθενείς με συμπτώματα που σχετίζονται με τον καρκίνο μπορεί να είναι ήδη πολύ αργά. Επομένως, για να προσδιοριστεί ο «καλύτερος χρόνος» έναρξης συστηματικής θεραπείας σε κατά τα άλλα ασυμπτωματικούς ασθενείς, έχει προταθεί η εκτίμηση ενός χρονικού σημείου που ονομάζεται «σημείο καμπής» (Tuttle et al., 2017). Το σημείο καμπής είναι μια χρονική περίοδος όπου η δομική εξέλιξη της νόσου είναι κλινικά σημαντική και είναι το πρώιμο χρονικό σημείο όπου οι TKI μπορούν να ληφθούν υπόψη σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με μεταστατική νόσο (Tuttle et al., 2017). Αυτό το χρονικό σημείο μπορεί να ληφθεί ενσωματώνοντας τη μέγιστη διάμετρο του όγκου και τον ρυθμό διπλασιασμού του χρόνου της μέγιστης διαμέτρου του όγκου. Οι χρόνοι διπλασιασμού όγκου όγκου μπορούν να υπολογιστούν χρησιμοποιώντας ελεύθερα διαθέσιμες ηλεκτρονικές αριθμομηχανές είτε από την American Thyroid Association (<http://www.thyroid.org/professionals/calculators/thyroid-with-nodules/>) είτε από το Kuma Hospital (<http://www.kuma-h.or.jp/english/about/doubling-time-progression-calculator/>) (Tuttle et al., 2017). Ωστόσο, απαιτούνται μελλοντικές κλινικές δοκιμές για να αξιολογηθεί εάν η έναρξη των TKI στο σημείο καμπής είναι καλύτερη ή χειρότερη από την έναρξη πριν ή μετά από αυτό το χρονικό σημείο (Tuttle et al., 2017). Ο Tuttle και οι συνεργάτες του έχουν προτείνει μια αλγοριθμική προσέγγιση για τη διαχείριση του μεταστατικού DTC και τον χρόνο έναρξης των TKI με βάση τον χρόνο διπλασιασμού της διαμέτρου του όγκου και την ποσοστιαία αλλαγή στη διάμετρο του όγκου ανά έτος (Tuttle et al., 2017).

Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στο DTC

Το DTC έχει αποδειχθεί ότι διεισδύεται από πολλά κύτταρα του ανοσοποιητικού, συμπεριλαμβανομένων των φυσικών φονικών κυττάρων, λεμφοκυττάρων και μακροφάγων, με εμπλουτισμό στην έκφραση των CTLA-4 και PD-L1. Η ενδοκαρκινική πυκνότητα των ανοσοκυττάρων συσχετίζεται με τη μετάλλαξη BRAF V600E και τις χαμηλές βαθμολογίες διαφοροποίησης του θυρεοειδούς (Ulisse et al., 2019). Η θετικότητα του PD-L1 έχει αποδειχθεί ότι συσχετίζεται με τη μετάσταση LN, την εξωκομβική εισβολή, την υποτροπή του όγκου και την κακή επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο του θυρεοειδούς (Ulisse et al., 2019). Τα δεδομένα σχετικά με τη χρησιμότητα της ανοσοθεραπείας στο DTC λείπουν επί του παρόντος και υπάρχουν αρκετές εν εξελίξει κλινικές δοκιμές που αξιολογούν το ρόλο της ανοσοθεραπείας στο DTC. Πρόσφατα, μια μη τυχαιοποιημένη, φάση 1b μελέτη αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του pembrolizumab, ενός αναστολέα PD-1 σε ασθενείς με προχωρημένο, θετικό για PD-L1 DTC (Mehnert et al., 2019). Μεταξύ των 22 εγγεγραμμένων ασθενών, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν 7 μήνες και η διάμεση συνολική επιβίωση δεν επιτεύχθηκε. Δύο ασθενείς είχαν επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση. Δεκαοκτώ (82 %) ασθενείς παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες, διάρροια εμφανίστηκε σε 7 ασθενείς και 4 ασθενείς παρουσίασαν κόπωση, ένας ασθενής παρουσίασε ανεπιθύμητη ενέργεια 3ου βαθμού (κολίτιδα) και δεν σημειώθηκε διακοπή της θεραπείας ή θάνατος σχετιζόμενος με τη θεραπεία. Μέσω του προφίλ γονιδιακής έκφρασης μεγάλης κλίμακας του PTC, μια πρόσφατη μελέτη ταξινόμησε το κανονικό BRAFPTC τύπου V600E και PTC τύπου RAS σε 2 ομάδες: ανοσοαντιδραστικό PTC (χαρακτηρίζεται από υψηλή γονιδιακή έκφραση που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό και διήθηση ανοσοκυττάρων του όγκου) και ανοσοανεπάρκεια PTC (χαρακτηρίζεται από χαμηλή έκφραση γονιδίου που σχετίζεται με το ανοσοποιητικό και χαμηλό ανοσοποιητικό κυτταρική διήθηση του όγκου) (Kim et al., 2018). Πιθανές μελλοντικές έρευνες θα μπορούσαν να επικεντρωθούν στην ανοσοτυποποίηση των PTC και στη στόχευση ανοσοαντιδραστικών PTC με ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες.

Κλινικές δοκιμές

Από τον Ιούλιο του 2019, μια αναζήτηση για τον όρο «διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς» στο ClinicalTrials.gov έδωσε 51 ενεργές κλινικές δοκιμές για DTC. Οι TKIs μελετώνται είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία (NCT03914300) είτε με αναστολείς mTOR (everolimus; NCT01263951), ή λεναλιδομίδη (NCT01208051). Η ανοσοθεραπεία συνεχίζει επίσης να διερευνάται ενεργά. Μερικοί από αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνουν το pembrolizumab (NCT02973997), το atezolizumab (NCT03170960), το nivolumab (NCT03914300) και το ipilimumab (NCT03914300). Αρκετές δοκιμές συνεχίζουν να διερευνούν τη βελτιστοποίηση της θεραπείας με RAI είτε ως μονοθεραπεία (NCT00415233) είτε σε συνδυασμό με TKIs (NCT03506048 , NCT02393690), κυτταροτοξικούς παράγοντες (NCT03387943) και BRAF + αναστολείς NCT5034 . Μια ανοιχτή, φάση 3, μελέτη μη κατωτερότητας συγκρίνει επί του παρόντος την ολική θυρεοειδεκτομή μόνη της και έναν συνδυασμό ολικής θυρεοειδεκτομής και προφυλακτικής ανατομής κεντρικού αυχένα για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων σε ασθενείς με DTC χαμηλού κινδύνου (NCT03570021).

Μυελώδης καρκίνος του θυρεοειδούς

Ο μυελικός καρκίνος του θυρεοειδούς (MTC) ευθύνεται για το ~3-5% όλων των κακοηθειών του θυρεοειδούς (Wells et al., 2015). Ωστόσο, με βάση τη βάση δεδομένων Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), ο επιπολασμός του MTC στις Ηνωμένες Πολιτείες είναι στην πραγματικότητα ελαφρώς χαμηλότερος (1–2 %) και αυτό αποδίδεται στη σχετική αύξηση στην ανίχνευση του PTC τις τελευταίες 3 δεκαετίες (Ries, Eisner & Kosary, 2003). . Περίπου το 75% των περιπτώσεων MTC είναι σποραδικές, ενώ το υπόλοιπο 25% είναι κληρονομικές (Elisei, Romei, Medullary, 2019). Οι κληρονομικές μορφές του MTC μπορεί να εμφανιστούν ως μέρος ενός από τα ακόλουθα σύνδρομα: MEN2A, MEN2B και κληρονομικό MTC (FTMC) (Elisei, Romei, Medullary, 2019). Σε αντίθεση με το DTC, το MTC είναι μια μορφή νευροενδοκρινικού όγκου που προκύπτει από τα παραθυλακικά C-κύτταρα που προέρχονται από τη νευρική ακρολοφία τα οποία παράγουν καλσιτονίνη,

έναν πολύ συγκεκριμένο δείκτη όγκου, καθώς και μικρότερες ποσότητες πολλών άλλων πεπτιδίων, μεταξύ των οποίων το CEA χρησιμοποιείται ως μη ειδικός δείκτης όγκου στην παρακολούθηση ασθενών με MTC (Wells et al., 2015). Τα επίπεδα της καλσιτονίνης και του CEA στον ορό είναι συνήθως ανάλογα με τη μάζα των κυττάρων C σε καλά διαφοροποιημένο MTC (Wells et al., 2015). Οι παθογόνες παραλλαγές των γονιδίων RET (40-50 %), RAS (20 %) και STK11 (10-20 %) εμπλέκονται στην παθογένεση των σποραδικών MTC (Hsiao, Nikiforov & Molecular, 2019). Είναι ενδιαφέρον ότι το RET και το RAS (HRAS και KRAS) Οι παραλλαγές που προκαλούν νόσο είναι συνήθως αμοιβαία αποκλειόμενες (Agrawal et al., 2013). Η σωματική παραλλαγή M918T που προκαλεί νόσο στο ογκογονίδιο RET είναι η πιο κοινή μορφή μετάλλαξης που παρατηρείται με σποραδικά MTCs (> 75 % των παραλλαγών που προκαλούν νόσο RET) και επίσης μια κύρια βλαστική παραλλαγή που προκαλεί νόσο που παρατηρείται με το σύνδρομο MEN2B (de Groot et al., 2006). Οι σποραδικές μορφές του MTC παρατηρούνται συνήθως μεταξύ της τέταρτης και έκτης δεκαετίας της ζωής . (Wells et al., 2015). Σε ασθενείς με MEN2A, το MTC μπορεί να αναπτυχθεί κατά την παιδική ηλικία, αλλά με το MEN2B, το MTC αναπτύσσεται συχνά κατά τη βρεφική ηλικία και μπορεί να ακολουθήσει μια εξαιρετικά επιθετική κλινική πορεία . Περίπου το 1-7% των ασθενών με εικαζόμενες σποραδικές περιπτώσεις MTC έχουν στην πραγματικότητα κληρονομική νόσο (Wells et al., 2015).

Πρότυπο φροντίδας

Οι πιο πρόσφατες, αναθεωρημένες οδηγίες ATA για τη διάγνωση και τη διαχείριση του MTC από το 2015 παρέχουν αρκετούς λεπτομερείς αλγόριθμους για την επεξεργασία, τη θεραπεία και την παρακολούθηση αυτών των όγκων (Wells et al., 2015). Η ολική θυρεοειδεκτομή πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς και η ανατομή του LN του τραχήλου της μήτρας γίνεται ανάλογα με τα ορολογικά, απεικονιστικά και διεγχειρητικά ευρήματα (Wells et al., 2015). Η εξωτερική ακτινοθεραπεία (EBRT) παρέχεται στον αυχένα εάν υπάρχουν ενδείξεις εκτεταμένης τοπικής νόσου, υπολειπόμενης νόσου ή εξωθυρεοειδικής επέκτασης (Wells et al., 2015). Η στοχευμένη θεραπεία με TKIs vandetanib ή cabozantinib ή η εγγραφή σε κλινικές δοκιμές εξετάζεται σε ασθενείς με προοδευτική συμπτωματική

μεταστατική νόσο (Wells et al., 2015). Η τοπική κρυο-, θερμο- ή χημειο- κατάλυση ηπατικών μεταστάσεων έχει επίσης εφαρμοστεί με επιτυχία. Η 10ετής συνολική επιβίωση σε μη επιλεγμένους ασθενείς με MTC είναι περίπου 75%, αλλά το ποσοστό επιβίωσης είναι 40% μεταξύ των ασθενών με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο (Wells et al., 2012).

Ο ρόλος των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης

Οι TKI είναι αναστολείς μικρών μορίων που στοχεύουν ειδικά και αναστέλλουν τη δράση των κινασών τυροσίνης (Verbeek et al., 2011). Καθώς το RET είναι μια μορφή υποδοχέα κινάσης τυροσίνης, τα TKIs μπορούν να αναστείλουν τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης RET οδηγώντας σε προς τα κάτω ρύθμιση των κατάντη στόχων της και επακόλουθη αναστολή της ανάπτυξης του όγκου (Verbeek et al., 2011). . Τις τελευταίες δύο δεκαετίες, πολυάριθμες TKIs έχουν αξιολογηθεί στη θεραπεία της MTC σε κλινικές δοκιμές φάσης 1,2 και 3. Μερικά από τα παραδείγματα περιλαμβάνουν imatinib, gefitinib, motesanib, sunitinib, sorafenib, axitinib, apatinib, pazopanib, lenvatinib, vandetanib και cabozantinib (Wells et al., 2012; Chen et al., 2018; Schlumberger et al., 2009) . Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες είναι μελέτες φάσης 2 και τα ποσοστά μερικής ανταπόκρισης αυτών των φαρμάκων ήταν ποικίλα, κυμαινόμενα από 0-50%, με πολλούς ασθενείς να παρουσιάζουν παρατεταμένη σταθερή νόσο (Wells et al., 2015). Δύο TKI, η βανδετανίμπη (το 2011) και η καβοζαντινίμπη (το 2012) εγκρίθηκαν από τον FDA και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για τη θεραπεία προχωρημένου, προοδευτικού, μεταστατικού MTC, με βάση τα στοιχεία των ευεργετικών επιδράσεων που επεκτείνουν την επιβίωση χωρίς εξέλιξη από καλά σχεδιασμένες πολυκεντρικές κλινικές δοκιμές φάσης 3 (Wells et al., 2015). Όπως και με άλλα TKI, η αντικαρκινική δράση αυτών των δύο φαρμάκων πηγάζει από την ικανότητά τους να αναστέλλουν ταυτόχρονα πολλαπλές, αλλά λειτουργικά σχετιζόμενες κινάσες που θα οδηγούσαν σε διακοπή των σχετικών οδών τους τόσο στα παρεγχυματικά όσο και στα στρωματικά συστατικά του θυρεοειδούς αδένου (La Pietra et al., 2018). Οι κινάσες που αναστέλλονται από αυτά τα φάρμακα είναι: RET, VEGFR, EGFR για τη βανδετανίμπη και RET, VEGFR, c-KIT και MET για την καβοζαντινίμπη (La Pietra et al., 2018).

Ωστόσο, η θεραπεία με TKI σχετίζεται με σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, πιθανότατα λόγω της ευρείας εξάπλωσης της αναστολής του RET σε θέσεις «εκτός στόχου». Επιπλέον, ορισμένες μορφές παραλλαγών που προκαλούν νόσο RET που επηρεάζουν την ενεργό ενζυματική θέση του RET, όπως οι παραλλαγές V804L και V804M, μπορούν να καταστήσουν όλους τους επί του παρόντος γνωστούς μη ειδικούς αναστολείς RET αναποτελεσματικούς στη θεραπεία του MTC. Στην πραγματικότητα, το υπόλειμμα V804 στη ραχοκοκαλιά RET αντιστοιχεί επίσης στη θέση του φύλακα πολλών άλλων κινασών, συμπεριλαμβανομένων των c-KIT, EGFR, PDGFR και Abl (La Pietra et al., 2018). Ως εκ τούτου, η χρήση νέων μικρών μορίων που στοχεύουν επιλεκτικά RET και όχι πολλαπλές κινάσες έχει διερευνηθεί σε κλινικές δοκιμές φάσης 2.

Ένας εξαιρετικά εκλεκτικός, ανταγωνιστικός για το ATP μικρομόριο αναστολέας RET που ονομάζεται LOXO-292 μελετάται στο πλαίσιο πολυεθνικών κλινικών δοκιμών φάσης 2 και η στρατολόγηση ασθενών βρίσκεται σε εξέλιξη (αναγνωριστικά ClinicalTrials.gov NCT03157128 και NCT03899792). Το LOXO-292 επιδεικνύει ισχυρό ανασταλτικό αποτέλεσμα σε ένα ευρύ φάσμα μεταλλαγμένων πρωτεϊνών RET ακόμη και σε νανομοριακές συγκεντρώσεις. Σε μια μελέτη απόδειξης της ιδέας, το από του στόματος χορηγούμενο LOXO-292 χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία ενός άνδρα 49 ετών με μεταστατικό MTC ο οποίος συνέχισε να έχει εξέλιξη της νόσου στο ήπαρ, ασκίτη και σοβαρή διάρροια που σχετίζεται με όγκους, παρά το γεγονός ότι ήταν σε 6 σχήματα MKI (Subbiah et al., 2018). Το αρχικό δείγμα χειρουργικού όγκου του ασθενούς περιείχε την ιδρυτική παραλλαγή M918T RET που προκαλεί νόσο, αλλά με την πάροδο του χρόνου απέκτησε μια επιπλέον παραλλαγή RET V804M gate-keeper που προκαλεί νόσο. Μετά την έναρξη του φαρμάκου με 20 mg δύο φορές την ημέρα και σταδιακή κλιμάκωση της δόσης στα 160 mg δύο φορές ημερησίως, η διάρροια, η κόπωση και ο κοιλιακός πόνος υποχώρησαν, τα επίπεδα ασβεστίου και CEA στον ορό μειώθηκαν δραστικά και παρατηρήθηκε ακτινογραφία έως και 54% απόκριση όγκου μετά από 6,9 μήνες θεραπείας. Επιπλέον, η ανάλυση του κυκλοφορούντος cfDNA αποκάλυψε την καταστολή και των δύο RET Παραλλαγές M918T και V804M μετά τη θεραπεία. Στο τέλος της μελέτης, ο ασθενής συνέχισε να λαμβάνει LOXO-292 και ανέχτηκε καλά το φάρμακο.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν βαθμού 1 και καμία από αυτές δεν αποδόθηκε στη θεραπεία με LOXO-292.

Μια πολυεθνική, ανοιχτής ετικέτας, μελέτη φάσης 1/2 του LOXO-292 διεξάγεται σε ασθενείς με καρκίνους που φιλοξενούν μεταλλάξεις που ενεργοποιούν το RET (NCT03157128). Από τις 5 Ιανουαρίου 2018, η μελέτη φάσης 1 είχε διεξαχθεί σε ασθενείς με MTC με δόσεις 20–160 mg από του στόματος LOXO-292 που χορηγήθηκαν σε κύκλους 28 ημερών (Drilon et al., 2018). Αν και η μέγιστη ανεκτή δόση δεν επιτεύχθηκε, οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως βαθμού 1 ή 2 (χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 3) και αυτά τα συμβάντα ήταν κόπωση, διάρροια και δύσπνοια. Ακτινογραφική μείωση του όγκου έως και 45 % παρατηρήθηκε στο 79 % (11 στους 14) των ασθενών με MTC, συμπεριλαμβανομένου 1 ασθενούς που είχε υποβληθεί σε θεραπεία προηγουμένως με 3 TKIs και είχε κληρονομική RETV804M παραλλαγή του gate-keeper που προκαλεί νόσο. Καθώς 50 % μείωση των επιπέδων καλσιτονίνης ορού παρατηρήθηκε επίσης στο 79 % των ασθενών. Μια άλλη πολυκεντρική κλινική δοκιμή φάσης 1/2 που χρησιμοποιεί το LOXO-292 στρατολογεί επί του παρόντος ασθενείς ηλικίας 6 μηνών έως 21 ετών με προχωρημένους όγκους συμπαγούς ή κεντρικού νευρικού συστήματος που φιλοξενούν παραλλαγές που προκαλούν νόσο RET . Δεδομένα για ασθενείς με MTC δεν είναι ακόμη διαθέσιμα από αυτήν τη δοκιμή (NCT03899792). Εκτός από τα ελπιδοφόρα προκαταρκτικά αποτελέσματα, το LOXO-292 διαθέτει επίσης αρκετές ευνοϊκές φαρμακοκινητικές ιδιότητες, όπως υψηλή βιοδιαθεσιμότητα, ελάχιστες αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, προβλέψιμη έκθεση και επίτευξη υψηλών συγκεντρώσεων στο κεντρικό νευρικό σύστημα, που θα μπορούσαν ενδεχομένως να το καταστήσουν μια ισχυρή, νέα θεραπεία για το MTC. με RET παραλλαγές που προκαλούν νόσο (Subbiah et al., 2018 .

Το BLU-667 είναι ένας νέος αναστολέας RET μικρού μορίου που αξιολογείται επί του παρόντος σε μια παγκόσμια μελέτη φάσης I για το MTC και άλλους συμπαγείς όγκους που σχετίζονται με το RET (ClinicalTrials.gov NCT03037385). Το BLU-667 έχει σχεδιαστεί για να στοχεύει ογκογόνες αλλοιώσεις RET, συμπεριλαμβανομένων των συγχωνεύσεων RET και παραλλαγών που προκαλούν ασθένειες που ενεργοποιούν το RET, όπως τα M918T, C634W, V804L και V804M (Subbiah, Gainor, Rahal et al., 2018). Σε σύγκριση με μη-ειδικά TKIs RET, το BLU-667 έχει δείξει πιο ισχυρή

αντικαρκινική δράση σε πειράματα *in vitro* σε κυτταρικές σειρές καρκίνου που οδηγούνται από RET και σε μοντέλα όγκων που οδηγούνται από RET ποντικού (Subbiah, Gainor, Rahal et al., 2018).

Κλινικά, το BLU-667 έχει ήδη επιδείξει ουσιαστικά ευεργετικά αποτελέσματα σε 2 ασθενείς με MTC (Subbiah, Gainor, Rahal et al., 2018). Ο πρώτος ασθενής ήταν ένας 27χρονος με άκρως επεμβατική TKI πρωτογενής MTC που απαιτούσε επείγουσα τραχειοστομία, ολική θυρεοειδεκτομή, διάμεση στερνοτομή, ολική θυμεκτομή και κεντρικό και αμφοτερόπλευρο διαχωρισμό του αυχένα από τα επίπεδα I έως IV. Οι TKI δεν ελήφθησαν υπόψη λόγω του κινδύνου τοξικοτήτων που σχετίζονται με τον VEGFR, κυρίως σχηματισμού συριγγίου. Ο ασθενής εγγράφηκε στην κλινική δοκιμή BLU-667 (NCT03037385) και ξεκίνησε με 60 mg μία φορά την ημέρα με τελική κλιμάκωση της δόσης στα 300 mg μία φορά την ημέρα. Μετά από 28 ημέρες θεραπείας με BLU-667, τα επίπεδα καλσιτονίνης στον ορό μειώθηκαν κατά > 90 %. Μέχρι τους 10 μήνες, ο ασθενής είχε επιβεβαιώσει μερική ανταπόκριση με μέγιστη μείωση του όγκου κατά 47%. Η κλινική κατάσταση του ασθενούς βελτιώθηκε, με αποτέλεσμα την αφαίρεση του σωλήνα τραχειοστομίας και την επιστροφή στο βασικό σωματικό βάρος. Κατά τη στιγμή αυτής της αναφοράς, ο ασθενής συνέχισε να είναι σε BLU-667 για περισσότερους από 11 μήνες και παρέμενε χωρίς εξέλιξη. Παρατηρήθηκε μόνο μια ανεπιθύμητη ενέργεια βαθμού 1 λευκοπενίας η οποία υποχώρησε αυθόρμητα. Στο πλαίσιο της ίδιας δοκιμής, ένας άλλος ασθενής, ένας 56χρονος με MTC που εξελίχθηκε ενώ λάμβανε βανδετανίμπη, ξεκίνησε με BLU-667 σε δόση 300 mg μία φορά την ημέρα. Μετά από 28 ημέρες από την έναρξη του BLU-667, τα επίπεδα καλσιτονίνης ορού και CEA μειώθηκαν κατά > 90 % και 75 % αντίστοιχα. Μετά από 8 εβδομάδες, υπήρχαν ακτινογραφικά στοιχεία μείωσης του όγκου κατά 35 % ανά RECIST 1.1. οΤο κυκλοφορούν cfDNA RET 918T ήταν μη ανιχνεύσιμο μετά από 56 ημέρες. Το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό με μόνο ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού 1 ναυτίας και υπερφωσφαταιμίας. Στους 8 μήνες, παρατηρήθηκε επιβεβαιωμένη μερική ανταπόκριση με μέγιστη μείωση 47 % και ο ασθενής συνέχισε να λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή. Σε αρχικά δεδομένα που δημοσιεύθηκαν από την παραπάνω κλινική δοκιμή, παρατηρήθηκε αντικειμενικό ποσοστό ανταπόκρισης 40% σε 25 από τους 29 ασθενείς με MTC μετά από διάμεση διάρκεια θεραπείας 4,7 μηνών (Subbiah,

Taylor, Lin, et al., 2018). Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν βαθμού 1 και περιελάμβαναν υπέρταση, περιφερικό οίδημα, αυξημένες τρανσαμινάσες, κόπωση και δυσκοιλιότητα (Subbiah, Taylor, Lin, et al., 2018).

Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στη διαχείριση του MTC

Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στη θεραπεία του MTC δεν έχει ακόμη διερευνηθεί πλήρως. Προηγούμενες μελέτες έχουν εντοπίσει διήθηση T-κυττάρων στους όγκους MTC (French et al., 2017) . Στρατηγικές εμβολιασμού δενδριτικών κυττάρων έχουν χρησιμοποιηθεί προηγουμένως στη θεραπεία του MTC. Τα αρχικά υποσχόμενα αποτελέσματα φάνηκαν με τη χορήγηση υποδόριων ενέσεων καλσιτονίνης και δενδριτικών κυττάρων φορτωμένων με CEA σε ασθενείς με MTC (Schott et al., 2001) . Κατά τη διάρκεια μιας μέσης παρακολούθησης 13,1 μηνών, το 43 % των ασθενών (3 στους 7) εμφάνισαν ευνοϊκή κλινική ανταπόκριση με μειώσεις στα επίπεδα καλσιτονίνης ορού και CEA και ένας από αυτούς τους ασθενείς έδειξε πλήρη υποχώρηση των ηπατικών μεταστάσεων και σημαντική υποχώρηση των πνευμονικών μεταστάσεις. Μια άλλη μελέτη διεξήχθη σε μια ομάδα ασθενών με μεταστατικό MTC που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανοσοθεραπεία χρησιμοποιώντας αυτόλογα δενδριτικά κύτταρα φορτωμένα με προϊόντα λύσης όγκου που προέρχονται από αλλογενείς κυτταρικές σειρές MTC (Bachleitner-Hofmann et al., 2009). Τρεις στους 10 ασθενείς είχαν σταθερή νόσο ενώ οι υπόλοιποι εμφάνισαν εξέλιξη της νόσου μετά από διάμεση παρακολούθηση 11 μηνών. Σε μια δοκιμή φάσης 1, ένα εμβόλιο ανασυνδυασμένου ζυμομύκητα-CEA (GI-6207) χρησιμοποιήθηκε μεταξύ ασθενών με μεταστατικούς καρκίνους που παράγουν CEA για τη δημιουργία ανοσοαπόκρισης στο CEA με αποτέλεσμα την αντικαρκινική δραστηριότητα (Bilusic et al., 2014). Ωστόσο, ο μόνος ασθενής με MTC σε αυτή τη μελέτη αποσύρθηκε από τη μελέτη σε 3,5 μήνες για πιθανή τοξικότητα λόγω ισχυρής ανοσολογικής απόκρισης στις περιοχές της μεταστατικής νόσου. Επί του παρόντος, πολλά φάρμακα ανοσοθεραπείας, όπως το pembrolizumab (NCT03072160 , NCT02721732), το ipilimumab (NCT03246958) και το nivolumab (NCT03246958) αξιολογούνται σε μελέτες φάσης 2 για τη θεραπεία του MTC.

Άλλες νέες θεραπευτικές επιλογές για το MTC

Το MTC, ως νευροενδοκρινικός όγκος, είναι γνωστό ότι εκφράζει υποδοχείς σωματοστατίνης (SSTRs) σε μια υποομάδα όγκων και η θεραπεία με ραδιονουκλεΐδια με πεπτιδικούς υποδοχείς μπορεί να έχει τόσο διαγνωστική όσο και θεραπευτική αξία. Μια κλινική δοκιμή φάσης 2 αξιολόγησε την ανταπόκριση, την επιβίωση και τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια του συστηματικού ραδιοσημασμένου αναλόγου SSTR-2 Y-90-DOTATOC σε ασθενείς με μεταστατικό MTC (Iten et al., 2007). Από τους 31 ασθενείς, μόνο το 29 % (9 ασθενείς) ήταν ανταποκρινόμενοι (έδειξε μείωση στα επίπεδα καλσιτονίνης μετά τη θεραπεία). Αιματολογική τοξικότητα εμφανίστηκε σε 4 ασθενείς (12,9 %) και νεφρική τοξικότητα σε 7 ασθενείς (22,6 %). Τα άτομα που ανταποκρίθηκαν είχαν σημαντικά μεγαλύτερη διάμεση επιβίωση σε σύγκριση με τα άτομα που δεν ανταποκρίθηκαν (74,5 μήνες έναντι 10,8 μήνες, αντίστοιχα) από την έναρξη της θεραπείας (Iten et al., 2007). Σε μια άλλη δοκιμή, 7 ασθενείς MTC υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Lu-177-DOTATATE με βάση την πρόσληψη In-111-DTPA-οκτρεοτιδίου, από τους οποίους 3 ασθενείς είχαν μερική ανταπόκριση, 3 ασθενείς είχαν σταθερή νόσο και 1 ασθενής είχε προοδευτική νόσο (Vaisman et al., 2015). Μια αναδρομική μελέτη σε 10 διαδοχικούς ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Lu-177-octreotate αποκάλυψε σταθερή νόσο σε 4 ασθενείς και προοδευτική νόσο σε 6 ασθενείς (Beukhof et al., 2019). Αυτοί οι ασθενείς με σταθερή νόσο είχαν υψηλή πρόσληψη στη σάρωση In-111-DTPA-οκτρεοτιδίου και ανοσοϊστοχημική ένδειξη θετικότητας στο SSTR-2. Η ραδιοανοσοθεραπεία με δι-ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα, το δισθενές απτένιο σημασμένο με I-131 έχουν δείξει αρχικά υποσχόμενα αποτελέσματα, αλλά η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει δοκιμαστεί σε τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο δοκιμές (Wells et al., 2015). Οι πρόσφατες οδηγίες ATA για το MTC συνιστούν τη χρήση ραδιοανοσοθεραπείας μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς στο πλαίσιο μιας καλά σχεδιασμένης κλινικής δοκιμής (Wells et al., 2015). Η θεραπεία με ραδιοϊσότοπο με I-131 MIBG έχει δείξει κάποια στοιχεία για μερική απόκριση ή σταθερότητα του MTC, αλλά η ATA συνιστά τη χρήση της θεραπείας με ραδιοϊσότοπο μόνο στο πλαίσιο μιας κλινικής δοκιμής (Wells et al., 2015).

Μελλοντικές κατευθύνσεις και εν εξελίξει κλινικές δοκιμές για το MTC

Ορισμένες από τις μελλοντικές εκτιμήσεις στη θεραπεία της MTC περιλαμβάνουν περαιτέρω αξιολόγηση της χρησιμότητας των TKIs/MKIs και τη χρήση χαμηλότερων δόσεων, συνδυασμούς αυτών των φαρμάκων ή διαφορετικών σχημάτων χορήγησης για την ελαχιστοποίηση της συστημικής τοξικότητας. Οι πολλά υποσχόμενοι τομείς έρευνας περιλαμβάνουν την εξέταση της αποτελεσματικότητας νέων θεραπειών, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων RET όπως το LOXO-282 και το BLU-667, καθώς και το BOS172738 (Keegan, Wilcoxon & Ho, 2019), ανοσοθεραπευτικών παραγόντων όπως το pembrolizumab, το nivolumab και το gastrincholecystumies, 2 αγωνιστές όπως 177-Lu-PP-F11N και 111-In-CP04, εμβόλιο CEA (GI-6207) και rovalpituzumab, ένα σύζευγμα αντισώματος αντι-DLL3-φαρμάκου.

Αναπλαστικό καρκίνωμα θυρεοειδούς

Μεταξύ όλων των κακοηθειών του θυρεοειδούς, το ATC είναι το πιο επιθετικό και έχει τη χειρότερη πρόγνωση, με διάμεση επιβίωση 5-12 μήνες και ποσοστό επιβίωσης 1 έτους 20-40% (Fagin & Wells, 2016; Smallridge et al., 2012). Ευτυχώς, το ATC είναι σπάνιο και αντιπροσωπεύει το 1,7 % όλων των κακοηθειών του θυρεοειδούς στις Ηνωμένες Πολιτείες και το 3,6 % όλων των κακοηθειών του θυρεοειδούς παγκοσμίως (1,3–9,8 % ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή) (Smallridge et al., 2012)

. Το τελευταίο ισχυρό σύνολο κατευθυντήριων γραμμών για τη διαχείριση ATC δημιουργήθηκε και δημοσιεύτηκε από την ATA το 2012 και μια νέα σειρά ολοκληρωμένων κατευθυντήριων γραμμών ετοιμάζεται επί του παρόντος από την ATA (Smallridge et al., 2012)

. Η πιο πρόσφατη έκδοση (8η έκδοση) της ταξινόμησης TNM του ATC παρασχέθηκε από το AJCC το 2017 (Tuttle et al., 2017) . Όλες οι περιπτώσεις ATC, ανεξάρτητα από το T, N ή M, ταξινομούνται ως νόσος σταδίου IV (Smallridge et al., 2012)

. Τυπικά, το ATC έχει μεγαλύτερη τάση να εμφανίζεται σε ένα υπόβαθρο προϋπάρχουσας βρογχοκήλης ή DTC (Smallridge et al., 2012)

. Περίπου το 50% των ασθενών παρουσιάζουν ευρέως διαδεδομένη μεταστατική νόσο, το 40% παρουσιάζουν εξωθυρεοειδική προσβολή επέκτασης/LN και μόνο το 10% παρουσιάζουν μόνο ενδοθυρεοειδική προσβολή (Smallridge et al., 2012)

. Περίπου το 20% των ασθενών με ATC έχουν συνυπάρχοντα DTC στους θυρεοειδείς αδένες τους (Smallridge et al., 2012)

Η εξαιρεσιμότητα αυτών των όγκων θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά μέσω απεικονιστικών μεθόδων όπως σαρώσεις US, CT, MRI και PET θυρεοειδούς (Smallridge et al., 2012). Εάν ο όγκος θεωρείται εξαιρεσιμος και εάν δεν υπάρχουν ενδείξεις απομακρυσμένης μετάστασης, η προτιμώμενη μέθοδος θεραπείας είναι η χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενη από τοπική/περιοχική ακτινοβολία με ή χωρίς συστηματική χημειοθεραπεία (Smallridge et al., 2012). Για ATC που περιορίζεται στον θυρεοειδή, πραγματοποιείται σχεδόν ολική ή ολική θυρεοειδεκτομή μαζί με θεραπευτική ανατομή LN και για ATC με εξωθυρεοειδική επέκταση, προτιμάται η en block εκτομή, με στόχο την επίτευξη ολικά αρνητικών περιθωρίων (Smallridge et al., 2012). Σε περιπτώσεις ανεγχείρητων όγκων που είναι τοπικού/περιοχικού περιορισμού, η προτιμώμενη αρχική μέθοδος θεραπείας είναι η ακτινοβολία με ή χωρίς συστηματική χημειοθεραπεία και μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης εάν αυτοί οι όγκοι καταστούν τελικά εξαιρεσιμοι (Smallridge et al., 2012). Η συστηματική χημειοθεραπεία περιλαμβάνει τη χρήση ενός συνδυασμού ταξανών, ανθρακυκλινών και κυτταροτοξικών παραγόντων με βάση την πλατίνα, αλλά δεν υπάρχουν σαφή στοιχεία για βελτίωση της ποιότητας ζωής ή της επιβίωσης με τη χρήση τους στο ATC (Smallridge et al., 2012; Subbiah et al., 2018). Συνολικά, τα ποσοστά ανταπόκρισης για τα ATC σε τυπικές συστηματικές θεραπείες δεν είναι βέλτιστα, συνήθως < 15 % (Subbiah et al., 2018). Οι ενώσεις που δεσμεύουν τουμπουλίνη όπως η φοσμπρεταβουλίνη, η κομπρεταστατίνη, η κρολιβουλίνη και τα TKIs/MKIs όπως το sorafenib, το gefitinib, το axitinib και το imatinib έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες φάσης 1/2 με εξαιρετικά μεταβλητά ποσοστά απόκρισης (Smallridge et al., 2012; Sosa et al., 2014). Η ευνοϊκή πρόγνωση σχετίζεται με μικρότερη ηλικία (συνήθως < 60 ετών), μικρότερο μέγεθος όγκου, γυναικείο φύλο, ασθένεια που περιορίζεται στον θυρεοειδή αδένα, απουσία απομακρυσμένης μετάστασης και πλήρη εκτομή του πρωτοπαθούς

όγκου (Smallridge et al., 2012; Akaishi et al., 2011). Λόγω της επιθετικής φύσης της νόσου και της κακής πρόγνωσης, οι κατευθυντήριες γραμμές της ATA τονίζουν τη σημασία της διεπιστημονικής προσέγγισης και της διεξοδικής συζήτησης με τους ασθενείς σχετικά με τη λήψη υποκατάστατων αποφάσεων, τις εκ των προτέρων οδηγίες και την κατάσταση του κώδικα (Smallridge et al., 2012)

Ο ρόλος του συνδυασμού αναστολέων BRAF και MEK

Η μοριακή δοκιμή στο ATC είναι ένα πεδίο που διερευνάται ενεργά. Οι οδηγίες ATA του 2012 για το ATC δεν συνιστούσαν μοριακές δοκιμές, αλλά καθώς ρίχνεται περισσότερο φως στις συνήθως εμφανιζόμενες μοριακές αλλαγές στο ATC, υπάρχει αυξανόμενη ελπίδα για χρήση στοχευμένων θεραπειών (Cabanillas et al., 2016) . Τα ATC φιλοξενούν μεταλλάξεις σε πολλαπλά γονίδια, συμπεριλαμβανομένων των BRAF, RAS, TP53, EIF1AX, CTNNB1, καθώς και γονιδίων που εμπλέκονται στην οδό AKT-mTOR, στο σύμπλεγμα SWI/SNF και στις μεθυλοτρανσφεράσες ιστόνης. Ωστόσο , το BRAF και το RAS είναι συνήθως οι κύριες κινητήριες μεταλλάξεις (Smallridge et al., 2012). Με βάση στοιχεία ενισχυμένης αντινεοπλασματικής δράσης με συνδυασμένη αναστολή των κινασών BRAF και MEK σε μοντέλα ποντικών και την επακόλουθη επιτυχία της στη θεραπεία του μελανώματος και του καρκίνου του πνεύμονα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της συνδυαστικής θεραπείας με dabrafenib (αναστολέας BRAF, 150 mg δύο φορές την ημέρα) και η τραμετινίμπη (αναστολέας MEK, 2 mg μία φορά την ημέρα) αξιολογήθηκαν σε μια ανοιχτή δοκιμή φάσης 2, σε 16 ασθενείς με ATC που είχαν δοκιμάσει προηγούμενη ακτινοβολία ή/και χειρουργική επέμβαση ή/και συστηματική θεραπεία (Subbiah et al., 2018). Μετά από διάμεση παρακολούθηση 47 εβδομάδων, το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 69 %, συμπεριλαμβανομένης 1 πλήρους ανταπόκρισης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (οποιοδήποτε βαθμού) ήταν η κόπωση (44 %), η πυρεξία (31 %) και η ναυτία (31 %), ενώ η αναιμία (13 %) ήταν η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια 3ου και 4ου βαθμού. Η εκτίμηση της 12μηνιαίας διάρκειας ανταπόκρισης Kaplan-Meier ήταν 80 % και η 12μηνιαία εκτίμηση της συνολικής επιβίωσης Kaplan-Meier ήταν 90 % (σε σύγκριση με τα προηγούμενα

ποσοστά συνολικής επιβίωσης 12 μηνών 20–40 % σε άλλους τρόπους θεραπεία (Subbiah et al., 2018). Σε μια δοκιμή καλάθι για μη μελανωματικούς καρκίνους με BRAFV600παραλλαγές που προκαλούν νόσο, μεταξύ των 7 εγγεγραμμένων ασθενών με ATC που είχαν δοκιμάσει προηγούμενες συστηματικές θεραπείες, ένας ασθενής είχε πλήρη ανταπόκριση και ένας άλλος ασθενής είχε μερική ανταπόκριση και αυτές οι αποκρίσεις διατηρήθηκαν για περισσότερους από 12 μήνες (Cabanillas et al., 2018). Ως εκ τούτου, ο συνδυασμός θεραπείας με αναστολείς BRAF/MEK υπόσχεται πολλά στη θεραπεία του ATC και εγκρίθηκε από τον FDA για τη διαχείριση του BRAF V600E-θετικού ATC. Ένας άλλος αναστολέας BRAF, η βεμουραφενίμπη, έχει επίσης επιδείξει ευνοϊκές αποκρίσεις σε μεμονωμένες αναφορές ATC (Cabanillas et al., 2018).

Άλλες στοχευμένες θεραπείες και συνεχείς κλινικές δοκιμές

Εκτός από τους αναστολείς BRAF και τους αναστολείς MEK , αρκετές άλλες κατηγορίες φαρμάκων έχουν αποδείξει αποτελεσματικότητα και ασφάλεια στη θεραπεία της ATC.

Η οδός PI3K/AKT/mTOR ενεργοποιείται σε περίπου 30–35% των ATC και είναι ένας άλλος πιθανός στόχος για θεραπεία (Cabanillas et al., 2016). Το Everolimus είναι μακράν ο πιο εκτενώς μελετημένος αναστολέας mTOR σε καρκίνους του θυρεοειδούς. Σε μια κλινική δοκιμή φάσης 2, το everolimus (10 mg μία φορά την ημέρα) αξιολογήθηκε σε τοπικά προχωρημένους ή μεταστατικούς καρκίνους του θυρεοειδούς όλων των ιστολογικών υποτύπων (Lim et al., 2013). Μεταξύ των 6 ασθενών με ATC, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη ήταν 10 εβδομάδες μετά από διάμεση παρακολούθηση 11 μηνών. Είναι ενδιαφέρον ότι ένας από τους ασθενείς με ATC παρουσίασε σημαντική μείωση του μεγέθους του όγκου (μείωση 21 % μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας). Μια άλλη ανοιχτή μελέτη φάσης 2 αξιολόγησε το everolimus (10 mg ημερησίως) σε διάφορες μορφές καρκίνου του θυρεοειδούς (Lorch et al., 2013). Σε αυτή τη μελέτη, (διάμεση παρακολούθηση 10 μηνών), 3 στους 5 ασθενείς με ATC είχαν εξέλιξη της νόσου, ένας ασθενής είχε συνεχή σταθεροποίηση της νόσου, ενώ ένας άλλος ασθενής είχε επιτύχει πλήρη ανταπόκριση που διήρκεσε για 18 μήνες. Η αλληλουχία ολόκληρου του

εξώματος σε αυτόν τον ασθενή αποκάλυψε μια σωματική μετάλλαξη στην πρωτεΐνη TSC-2, έναν αρνητικό ρυθμιστή της οδού mTOR.

Η ανάλυση των ανοσολογικών δεικτών σε δείγματα ATC αποκάλυψε εκτεταμένη έκφραση του PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα και την έκφραση του PD-1 στα φλεγμονώδη κύτταρα, καθιστώντας έτσι την ανοσοθεραπεία μια πιθανή στοχευμένη θεραπεία στο ATC (Cabanillas et al., 2016). Το nivolumab χορηγήθηκε μαζί με vemurafenib σε έναν 62χρονο άνδρα ασθενή με ATC μετά από θυρεοειδεκτομή, ανατομή LN και χημειοθεραπεία, ο οποίος υποβλήθηκε σε θεραπεία με vemurafenib αφού ο όγκος του βρέθηκε θετικός σε PD-L1 (Kollipara et al., 2017). Δύο μήνες μετά την έναρξη του nivolumab, υπήρξε σημαντική υποχώρηση των υπερκλειδίων LNs και των πνευμονικών όζων. Ο ασθενής συνέχισε να βρίσκεται σε πλήρη ύφεση 20 μήνες στη θεραπεία με nivolumab. Σε μια αναδρομική ανάλυση από το MD Anderson Cancer Center, μεταξύ των 12 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με pembrolizumab και TKIs, το 42% πέτυχε μερική ανταπόκριση, το 33% είχε σταθερή νόσο, ενώ το 25% παρουσίασε εξέλιξη της νόσου (Iyer et al., 2018). Οι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν με αυτόν τον συνδυασμό περιελάμβαναν κόπωση, αναιμία και υπέρταση. Οι κλινικές δοκιμές διερευνούν αρκετούς ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες για τη θεραπεία της ATC. Παραδείγματα περιλαμβάνουν το atezolizumab (NCT03181100), το nivolumab (NCT03246958), το ipilimumab (NCT03246958), το pembrolizumab (NCT03211117), ντουρβαλουμάμπη (NCT03122496), τραμελιμουμάμπη (NCT03122496) και σπαραταλιζουμάμπη (NCT02404441). Άλλες νέες θεραπείες που εξετάζονται για τη θεραπεία του ATC περιλαμβάνουν αναστολείς ALK (ceritinib, NCT02289144), εκλεκτικούς αναστολείς mTOR (sapanisertib, NCT02244463) και εφатуταζόνη (αγωνιστής PPAR γ , NCT02152137). Αρκετές συνδυαστικές θεραπείες που αποτελούνται από κυτταροτοξικούς παράγοντες, στοχευμένες θεραπείες με μικρά μόρια και ακτινοβολία, επίσης διερευνώνται επί του παρόντος.

Παρακολούθηση

Οι τρέχουσες ευρωπαϊκές, βρετανικές και αμερικανικές κατευθυντήριες γραμμές συνιστούν τακτική παρακολούθηση του DTC μετά από χειρουργική επέμβαση, προκειμένου να εντοπιστεί πρώιμη υποτροπή, να επιβλέπεται η καταστολή της TSH και να διαχειρίζονται τυχόν χειρουργικές επιπλοκές.

Συνιστάται να αναλαμβάνεται από μέλος της διεπιστημονικής ομάδας σύμφωνα με τα καθιερωμένα τοπικά πρωτόκολλα (Nicholson et al., 2020). Η χειρουργική νοσηρότητα μετά από ολική θυρεοειδεκτομή επιβαρύνει σημαντικά τα έξοδα της χειρουργικής θεραπείας. Μόνο λίγες μελέτες έχουν αξιολογήσει τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας διαφορετικών στρατηγικών διαχείρισης για παράλυση φωνητικών χορδών και (προσωρινό) υποπαραθυρεοειδισμό (Naunheim et al., 2017).

Η δια βίου επιτήρηση με υποκατάσταση ορμονών ή καταστολή της TSH έχει κόστος και αυτό αυξάνεται αθροιστικά καθώς αυξάνεται ο αριθμός των καρκίνων του θυρεοειδούς που αντιμετωπίζονται με χειρουργική επέμβαση σε συνδυασμό με την προοδευτική βελτίωση του γενικού προσδόκιμου ζωής. Η χαμηλή απόδοση της υποτροπής του καρκίνου σε όλες εκτός από τις πιο επιθετικές μορφές καρκίνου του θυρεοειδούς έχει θέσει υπό αμφισβήτηση την αξία της παρακολούθησης του καρκίνου του θυρεοειδούς, ειδικά των τριμηνιαίων παρακολούθησης που υποστηρίζουν ορισμένοι τον πρώτο χρόνο και που διεγείρεται από το Thyrogen® (Sanofi Belgium, Machelen, Flemish Brabant, Belgium) διαστρωμάτωση κινδύνου (Orlov et al., 2015).

Περισσότεροι από 750.000 επιζώντες από καρκίνο του θυρεοειδούς ζουν σήμερα στις Ηνωμένες Πολιτείες (Lubitz, & Sosa, 2016). Το ογδόντα τοις εκατό των νέων ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς είναι κάτω των 65 ετών και η 20ετής επιβίωση που σχετίζεται με τη νόσο είναι πάνω από 90%. Το κόστος της παρακολούθησης 750.000 ασθενών πρέπει να συνυπολογιστεί με τη θνησιμότητα από τον θυρεοειδή μόλις στο 0,4% όλων των θανάτων από καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες (Mongelli et al., 2020). Η αυξανόμενη ανίχνευση καρκίνου του θυρεοειδούς και η γήρανση του γενικού πληθυσμού υποδηλώνουν ότι οι αριθμοί παρακολούθησης του καρκίνου του θυρεοειδούς θα συνεχίσουν να αυξάνονται σημαντικά (Enewold et al., 2009). Το τρέχον και το προβλεπόμενο κόστος που σχετίζεται με την υγειονομική περίθαλψη που αποδίδεται σε καλά διαφοροποιημένη φροντίδα για τον καρκίνο του θυρεοειδούς έχουν μελετηθεί από τον Lubitz και τους συνεργάτες του (Lubitz et al., 2014) . Το συνολικό εκτιμώμενο κόστος που σχετίζεται με τη φροντίδα του WDTC το 2013 ξεπέρασε τα 1,15 δισεκατομμύρια £ μόνο στις ΗΠΑ. Η αρχική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της διαγνωστικής, της χειρουργικής επέμβασης και του επικουρικού ραδιενεργού ιωδίου (RAI) αντιπροσωπεύει

473 εκατομμύρια £ (ή 41% του συνολικού ετήσιου κόστους) και ένα ανησυχητικό, 428 εκατομμύρια £ (37% του συνολικού κόστους) λαμβάνεται από τη διοίκηση της παρακολούθησης. Υπάρχουν επίσης κρυφές δαπάνες που σχετίζονται με τη δραστηριότητα του ιατρού και το κόστος για την κοινωνία καθώς χάνονται εργάσιμες ημέρες για να παρακολουθήσετε τις έρευνες και οι επισκέψεις γιατρού δεν υπολογίζονται σε αυτόν τον υπολογισμό του προϋπολογισμού.

Επιτήρηση PTMC

Έχοντας διαπιστώσει ότι το PTMC μπορεί να αντιμετωπιστεί συντηρητικά δεν σημαίνει ότι τα άτομα που έχουν διαγνωστεί με μια συνήθως άτονη καλοήγη αλλοίωση του θυρεοειδούς σταματούν να είναι ασθενείς. Πράγματι, η αποφυγή χειρουργικής επέμβασης στο PTMC μπορεί στην πραγματικότητα να είναι πιο ακριβή από τη χειρουργική επέμβαση, καθώς αντικαθίσταται από την «ενεργητική επιτήρηση (AS)».

Τα Ιαπωνικά δεδομένα έχουν εξερευνήσει το AS για τη διαχείριση τυχαία ταυτοποιημένου μη επιπλεγμένου PTMC. Μακροχρόνιες μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης στην Ιαπωνία έχουν δείξει ότι το PTMC μπορεί να αντιμετωπιστεί με ασφάλεια συντηρητικά χωρίς σημαντική νοσηρότητα και χωρίς αύξηση στη θνησιμότητα που σχετίζεται με τη νόσο (Miyauchi, 2016). Clinical . Μετά από 1235 ασθενείς για έως και 227 μήνες με επιβεβαιωμένη με βιοψία κακοήθεια του θυρεοειδούς εμφάνισαν 0% απομακρυσμένα ποσοστά μεταστατικών μεταστάσεων και το μικρό ποσοστό ασθενών με εξέλιξη του όγκου ή νέες μεταστάσεις στους λεμφαδένες έδειξε εξαιρετικά αποτελέσματα με χειρουργική επέμβαση διάσωσης (Lee et al., 2013). Δεδομένης της απουσίας αξιόπιστων προγνωστικών παραγόντων για το ποια PTMC θα παραμείνει αδρανής και ποια θα εξελιχθεί σε κλινικά σημαντική ασθένεια, οι ασθενείς ενεργού επιτήρησης παρακολουθούνται ακτινολογικά σε μεταβλητά διαστήματα επ' αόριστον. Το κόστος της αναγνώρισης ενός άτονου καρκίνου του θυρεοειδούς είτε ακολουθείται από χειρουργική επέμβαση είτε AS σπάνια λαμβάνεται υπόψη, ούτε και η ψυχολογική επίπτωση μιας διάγνωσης «καρκίνου» που παραμένει στον ασθενή επ' αόριστον.

Έχει αποδειχθεί ότι σε ένα αμερικανικό και канаδικό πλαίσιο η μη εγχειρητική διαχείριση του PTMC σχετίζεται με μια μέτρια μείωση της ποιότητας ζωής. Πράγματι, μια λοβεκτομή θυρεοειδούς φάνηκε οικονομικά αποδοτική και σχετίζεται με ICER £3192/QALY, πολύ κάτω από το όριο προθυμίας για πληρωμή της μελέτης (Venkatesh et al., 2017). Η ντετερμινιστική ανάλυση ευαισθησίας αποκάλυψε ότι η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας εξαρτιόταν σε μεγάλο βαθμό από τη σχετική δυσχρησία του AS, που σημαίνει τη μείωση της ποιότητας ζωής για τον ασθενή λόγω του AS, καθώς και από το υπολειπόμενο προσδόκιμο ζωής μετά τη διάγνωση. Παραμένει σαφές ότι η διάγνωση του PTMC είναι ανεπιθύμητη τόσο για τον ασθενή όσο και για το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, εκτός από τη μειοψηφία που αναπτύσσει ένα πραγματικό PTC. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ανάπτυξη όγκου στο 4,4% των 4156 ασθενών με AS για PTMC χαμηλού κινδύνου, με μόνο το 1,0% να αναπτύσσει μετάσταση στους λεμφαδένες του τραχήλου της μήτρας και το 0,04% να αναπτύσσει μεταστατική νόσο σε μια συνολική μέση περίοδο 44 μηνών (Saravana-Bawan et al., 2020).

Συζήτηση-Συμπεράσματα

Από τη δημοσίευση των κατευθυντήριων γραμμών ATA 2015 για τη διαχείριση του καρκινώματος του θυρεοειδούς, έχουν προκύψει αρκετά νέα εννοιολογικά και τεκμηριωμένα δεδομένα. Αυτές οι νέες ιδέες επιτρέπουν την

περαιτέρω βελτιστοποίηση της διαστρωμάτωσης κινδύνου των ασθενών και την εξατομίκευση της φροντίδας. Αρκετές νέες θεραπευτικές στρατηγικές, τόσο μεμονωμένους παράγοντες όσο και συνδυαστικές θεραπείες, βρίσκονται σε διάφορες φάσεις κλινικών δοκιμών και χρησιμοποιούνται για διαφορετικά στάδια καρκίνου του θυρεοειδούς. Αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει την τεχνητή νοημοσύνη και τη μηχανική μάθηση και τα ευρήματά τους έχουν ουσιαστικά προσθέσει στην τρέχουσα γνώση απεικόνισης, γενετικών και μοριακών χαρακτηριστικών των όζων του θυρεοειδούς και του καρκίνου του θυρεοειδούς (Choi et al., 2017; Gubbi et al., 2019; Wildman-Tobriner et al., 2019). Οι συνεχείς βελτιώσεις σε αυτές τις τεχνολογίες μπορούν να οδηγήσουν σε πιο προηγμένες μεθόδους που ενδέχεται να φέρουν επανάσταση στη διάγνωση και τη διαχείριση του καρκίνου του θυρεοειδούς. Η εμφάνιση της μοριακής διαστρωμάτωσης των καρκίνων του θυρεοειδούς και η ανάπτυξη στοχευμένης θεραπείας με βάση το μοριακό τοπίο των καρκίνων του θυρεοειδούς φαίνεται να επιφυλάσσει ένα λαμπρό μέλλον στην επανάσταση στη φροντίδα των ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς.

Η υγειονομική περίθαλψη χρηματοδοτείται διαφορετικά σε όλο τον κόσμο. Ένα γενικά κοινωνικοποιημένο μοντέλο υγειονομικής περίθαλψης όπου η θεραπεία είναι δωρεάν στο σημείο πρόσβασης κυριαρχεί στις περισσότερες χώρες της Βόρειας Ευρώπης και υβριδικά συστήματα με συμπληρωμή υπάρχουν στο μεγαλύτερο μέρος της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Μοντέλα που βασίζονται στην ιδιωτική ασφάλιση ή αυτοχρηματοδοτούμενη υγειονομική περίθαλψη υπάρχουν αλλού. Με άλλα λόγια, η παροχή ενός επεισοδίου υγείας σε ορισμένα πλαίσια είναι μια κοινωνική επιβάρυνση και σε άλλα ένα είδος υπηρεσίας που σχετίζεται με μια αμοιβή και, επομένως, με δυνητικό κέρδος. Η επιδημία του καρκίνου του θυρεοειδούς μπορεί επομένως να θεωρηθεί ως μια οικονομική κρίση υγείας ή μια ευκαιρία πλούτου ανάλογα με το πλαίσιο στο οποίο ασκείται η ιατρική.

Οι μελέτες για τη διερεύνηση των οικονομικών στοιχείων της αύξησης της διάγνωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς και της σχετικής αύξησης στα ποσοστά θυρεοειδεκτομής ανάλογα με το μοντέλο υγείας μπορεί να είναι δύσκολο να ερμηνευθούν. Γενικά, οι αναλύσεις κόστους-αποτελεσματικότητας είναι υποθετικές και παρουσιάζουν εγγενείς περιορισμούς με την

αναπαραγωγιμότητα, κυρίως λόγω των αλλαγών στις τιμές (πιθανότητα και κόστος) με την πάροδο του χρόνου και των διαφορετικών σχεδίων μοντέλων (Al-Qurayshi et al., 2020).

Οι υπάρχουσες μελέτες για το κόστος του καρκίνου του θυρεοειδούς σπάνια παρέχουν μια ολιστική άποψη των διαφορετικών παραγόντων που σχετίζονται με τις υπερβολικές δαπάνες. Οι υπολογισμοί δεν συνδέονται με άλλους καρκίνους και προσφέρουν μια ετήσια εκτίμηση των δαπανών, χωρίς να λαμβάνεται υπόψη η επίδραση των ταυτόχρονων ιατρικών καταστάσεων, της ψυχικής υγείας και της λειτουργικής κατάστασης στις δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης που είναι υψίστης σημασίας για την ανάπτυξη μελλοντικών λύσεων (Meraya, Raval & Sambamoorthi, 2015).

Μια πρόσφατη μελέτη βάσης δεδομένων SEER προβλέπει ότι το εκτιμώμενο κόστος ζωής για μια υποθετική ομάδα ατόμων με καρκίνο του θυρεοειδούς θα είναι 24.981 £ ανά ασθενή, που κυμαίνεται από 24.074 έως 42.201 £ για άτομα με τοπική ή μεταστατική νόσο αντίστοιχα. Το συνολικό κόστος για μια ομάδα περιστατικών καρκίνου του θυρεοειδούς που διαγνώστηκε το 2010 ήταν περίπου 1 δισεκατομμύριο £ και προβλέπεται να αυξηθεί σε περισσότερα από 1,7 δισεκατομμύρια £ για την κοόρτη του 2019. Το συνολικό ιατρικό κόστος, συμπεριλαμβανομένης της διάγνωσης, της θεραπείας και της διαχείρισης για τις κοόρτες που διαγνώστηκαν μεταξύ 2010 και 2019 είναι περίπου 13,4 δισεκατομμύρια £ (Aschebrook-Kilfoy et al., 2013). Με βάση τα δεδομένα SEER/Medicare, οι Boltz et al. υπολόγισε το κόστος πρώτου έτους για μη μεταστατικό DTC σε 12.744 £ ανά ασθενή (Boltz et al., 2013). Berger et al. ανέλυσε 183 μεταστατικούς καρκίνους του θυρεοειδούς (2003-2005) χρησιμοποιώντας μια βάση δεδομένων αξιώσεων ασφάλισης υγείας των ΗΠΑ που υπολογίζει το κόστος του πρώτου έτους σε 43.416 £ ανά ασθενή (Berger et al., 2007). Μια άλλη πρόσφατη μελέτη χρησιμοποίησε διαφορετικές πηγές δεδομένων των ΗΠΑ, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων της Έρευνας Ιατρικών Δαπανών (MEPS) για να υπολογίσει τις ετήσιες άμεσες δαπάνες για τον καρκίνο του θυρεοειδούς σε 3,9 δισεκατομμύρια £ στις Ηνωμένες Πολιτείες (Iadeluca et al., 2017). Οι Lubitz et al, χρησιμοποιώντας και πάλι τα δεδομένα SEER, διεξήγαγαν μια ανάλυση κόστους στοιβαγμένης κοόρτης από το 1985 έως το 2013 για να εκτιμήσουν τις τρέχουσες και μελλοντικές δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης που αποδίδονται σε καλά

διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς. Το τρέχον κοινωνικό κόστος υπολογίστηκε σε 1,1 δισεκατομμύρια £ το 2013 και προβλεπόταν ότι θα είναι 2,5 δισεκατομμύρια £ το 2030 με βάση τις τρέχουσες τάσεις επίπτωσης του καρκίνου του θυρεοειδούς. Το πρόβλημα δεν περιορίζεται στο μοντέλο υγειονομικής περίθαλψης των ΗΠΑ.

Στη Βραζιλία, ο καρκίνος του θυρεοειδούς αυξήθηκε σε συχνότητα εμφάνισης από 1,51/100.000 σε 4,57/100.000 μεταξύ 2008 και 2018 με σχεδόν αμετάβλητο ποσοστό θνησιμότητας (0,30 έως 0,36) (Janovsky et al., 2018). Σημαντική αύξηση στον αριθμό των εργαλείων έρευνας του θυρεοειδούς (ΗΠΑ, FNA) και των διαδικασιών θεραπείας/παρακολούθησης (χειρουργική επέμβαση, χαμηλή δόση RAI, ΗΠΑ) σημειώθηκε σε όλες τις γεωγραφικές περιοχές κατά την ίδια περίοδο. Ωστόσο, οι διαδικασίες που σχετίζονται με πιο επιθετικούς καρκίνους του θυρεοειδούς (ανατομή αυχένα, υψηλή δόση RAI) μειώθηκαν. Το κόστος του θυρεοειδούς ΗΠΑ αυξήθηκε κατά 91%, το κόστος FNA κατά 128%, το κόστος που σχετίζεται με τη θεραπεία κατά 120%. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα άμεσο κόστος για το δημόσιο σύστημα υγείας της Βραζιλίας ύψους 29,5 εκατομμυρίων λιρών σε διάστημα 8 ετών. Μια παρόμοια εικόνα έχει επισημανθεί στην Αυστραλία όπου η εκτιμώμενη οικονομική επιβάρυνση των «υπερβολικών» θυρεοειδεκτομών στη Νέα Νότια Ουαλία έχει αποδειχθεί ως σημαντική (Furuya-Kanamori et al., 2018). Η συχνότητα εμφάνισης DTC και ολικής θυρεοειδεκτομής διπλασιάστηκαν μεταξύ 2003 και 2012, ενώ το ποσοστό θνησιμότητας παρέμεινε αμετάβλητο. Η προβλεπόμενη αύξηση των 2196 επεμβάσεων θυρεοειδεκτομής μεταφράστηκε σε πρόσθετο κόστος άνω των 10 εκατομμυρίων λιρών για τις δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζονται μόνο με τη χειρουργική επέμβαση για μια δεκαετία. Μια παρόμοια εικόνα έχει βρεθεί στο Χονγκ Κονγκ όπου ο αριθμός των θυρεοειδεκτομών για καρκίνο αυξήθηκε ακόμη και εξαιρουμένου του τυχαίου PTMC (Lang et al., 2015). με τις σχετικές επιπτώσεις κόστους 8334 £ ανά ασθενή το πρώτο έτος.

Υπάρχουν φυσικά μεγάλες διαφορές στο κόστος υγειονομικής περίθαλψης σε διαφορετικές χώρες και η σύγκριση διαφορετικών συστημάτων υγειονομικής περίθαλψης και αποζημίωσης είναι πρόκληση (Finnerty et al., 2016). Μια μελέτη διεξήγαγε μια ανάλυση κόστους της φροντίδας για τον καρκίνο του θυρεοειδούς μεταξύ των Ηνωμένων Πολιτειών και της Γαλλίας,

προσδιορίζοντας ότι το σύστημα υγειονομικής περίθαλψης των ΗΠΑ ξοδεύει σχεδόν 7200 £ περισσότερα ανά ασθενή για την αρχική διαχείριση του PTC για 1 χρόνο από ό,τι στη Γαλλία. Τα κύρια στοιχεία που συνέβαλαν σε αυτή τη διαφορά κόστους ήταν οι επιστροφές των νοσοκομειακών εγκαταστάσεων (70%) και της πυρηνικής ιατρικής (19%), παρά τη μικρότερη διάρκεια παραμονής και τη μικρότερη χρήση RAI στις Ηνωμένες Πολιτείες. Οι περισσότερες μελέτες, δυστυχώς, αποτυγχάνουν να λάβουν υπόψη το κόστος της δια βίου υποκατάστασης του θυρεοειδούς και της παρακολούθησης της μακροχρόνιας παρακολούθησης. Είναι πράγματι πιθανό ότι το ετήσιο κόστος παρακολούθησης ταιριάζει με την αρχική μεγαλύτερη δαπάνη της χειρουργικής επέμβασης, όπως προτάθηκε προηγουμένως. Σε ένα δημόσιο σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, αυτό το σημαντικό κόστος επηρεάζει τα διαθέσιμα κεφάλαια για τη φροντίδα άλλων παθολογιών (Lubitz et al., 2014) . Μια αμερικανική μελέτη υπολόγισε τις υπερβολικές δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης των ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς που κατοικούν στην κοινότητα σε σύγκριση με τους μη καρκινικούς μάρτυρες σε μια ανάλυση αντιστοιχισμένης με τη βαθμολογία τάσης (Bhattacharjee et al., 2019). Οι μέσες ετήσιες συνολικές δαπάνες υγειονομικής περίθαλψης μεταξύ ενηλίκων με καρκίνο του θυρεοειδούς ήταν σημαντικά υψηλότερες σε σύγκριση με τους ελέγχους που ταιριάστηκαν με τη βαθμολογία τάσης (£6896 έναντι £4194, $p = <0,001$). Παρόμοιες παρατηρήσεις διαπιστώθηκαν ως προς τις δαπάνες νοσηλείας και εξωτερικών ασθενών.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τον καρκίνο επικεντρώνονται σχεδόν αποκλειστικά στην καλύτερη φροντίδα. Το κόστος περίθαλψης τείνει να μην λαμβάνεται υπόψη καθόλου ή να αποτελεί μεταγενέστερη σκέψη χρόνια μετά την εφαρμογή. Μια πρόσφατη μελέτη χρησιμοποίησε ένα μοντέλο μικροπροσομοίωσης για να συγκρίνει τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των αναθεωρημένων κατευθυντήριων γραμμών ATA του 2015 με τις κατευθυντήριες γραμμές του 2009 (White et al., 2020). Ένας από τους στόχους αυτών των αναθεωρημένων κατευθυντήριων γραμμών ήταν η μείωση του αριθμού των συνολικών θυρεοειδεκτομών και των χειρουργικών επιπλοκών και, επομένως, του δυνητικού κόστους. Η μελέτη δείχνει ότι ο ασθενής με κατευθυντήρια γραμμή ATA 2015 δημιούργησε μεγαλύτερο μέσο

όρο QALY (13,09 έναντι 12,43) με χαμηλότερο μέσο κόστος ανά ασθενή (£10.612 έναντι £14.386) (White et al., 2020).

Η μείωση του κόστους περίθαλψης δεν σχετίζεται μόνο με την κοινωνικοποιημένη ιατρική, καθώς μπορεί επίσης να έχει αντίκτυπο στην προσωπική ευημερία και να προκαλέσει ανασφάλειες σχετικά με τον προσωπικό πλούτο με τις σχετικές εκτιμήσεις ποιότητας ζωής. Οι οικονομικές δυσκολίες αναφέρονται από το 43% των επιζώντων από καρκίνο του θυρεοειδούς και σχετίζονται με χειρότερο άγχος και κατάθλιψη (Mongelli et al., 2020) . Μια νοτιοκορεατική αναδρομική μελέτη κοόρτης υπολόγισε ένα μέσο προσωπικό ιατρικό κόστος £2547 ανά ασθενή μετά τη διάγνωση του καρκίνου του θυρεοειδούς στα 2 χρόνια (Hyun et al., 2019). . Η καταπολέμηση του καρκίνου μπορεί να είναι μια δαπανηρή μάχη και η κατανόηση της σχέσης μεταξύ της αναφερόμενης από τον ασθενή οικονομικής τοξικότητας (FT) και των αποτελεσμάτων υγείας μπορεί να βοηθήσει στην υποστήριξη των επιζώντων από καρκίνο μετά τη θεραπεία. Η ενσωμάτωση της αξιολόγησης FT στον σχεδιασμό φροντίδας επιβίωσης θα μπορούσε να ενισχύσει την κλινική αξιολόγηση ασθενών με καρκίνο του θυρεοειδούς, να βοηθήσει στην αντιμετώπιση των δυναμικών και επίμονων προκλήσεων της επιβίωσης και να βοηθήσει στον εντοπισμό εκείνων που χρειάζονται περισσότερο παρέμβαση σε όλο το συνεχές θεραπευτικό του καρκίνου (Ver Hoeve et al., 2021) .

Η τρέχουσα «πανδημία» του καρκίνου του θυρεοειδούς προκαλείται κυρίως από μικρά PTC που μπορεί να μην έχουν προκαλέσει καμία βλάβη στους περισσότερους ασθενείς, εάν δεν διαγνωστούν. Ο διαφοροποιημένος καρκίνος του θυρεοειδούς είναι μια σπάνια οντότητα όγκου, αλλά παρουσιάζει έντονα αυξανόμενη συχνότητα κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Προέρχεται από το ωοθυλακικό επιθήλιο του θυρεοειδούς και παρουσιάζει βασικά βιολογικά χαρακτηριστικά υγιούς θυρεοειδούς ιστού. Η έκφραση του συμφορέα ιωδιούχου νατρίου είναι το βασικό χαρακτηριστικό για την ειδική πρόσληψη ιωδίου. Οι ασθενείς με DTC έχουν εξαιρετική πρόγνωση.

Η θεραπευτική προσέγγιση, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής επέμβασης και της αφαίρεσης υπολειμμάτων με ραδιοϊώδιο, θα πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα με τον κίνδυνο, ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη θεραπεία και να ελαχιστοποιηθεί η νοσηρότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία. Η υπερθεραπεία πρέπει να αποφεύγεται.

Όσον αφορά το λεγόμενο καρκίνωμα χαμηλού κινδύνου που ορίζεται από την ATA, υπάρχουν αμφιλεγόμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Οι κατευθυντήριες γραμμές του ATA συνιστούν λοβεκτομή υπό ορισμένες προϋποθέσεις. Ακολουθώντας τις οδηγίες του EANM θα πρέπει να γίνει θυρεοδεκτομή με RIT (εκτός από PTC pT1a). Ωστόσο, επί του παρόντος δεν είναι διαθέσιμες μακροχρόνιες μελέτες. Αυτές οι μελέτες είναι σίγουρα απαραίτητες (με φόντο την αργή ανάπτυξη του καλά διαφοροποιημένου καρκινώματος του θυρεοειδούς) για να αποφασιστεί ποια προσέγγιση είναι κατάλληλη. Απαιτείται παρακολούθηση βάσει διαστρωμάτωσης κινδύνου, καθώς οι υποτροπές μπορεί να συμβούν με την πάροδο ετών. Επιπλέον, η υποκατάσταση θυρεοειδικών ορμονών πρέπει να ελέγχεται.

Η διάρκεια ζωής των περισσότερων ασθενών με DTC δεν διαφέρει από τον γενικό πληθυσμό όταν χορηγείται κατάλληλη θεραπεία. Η πρόγνωση γίνεται χειρότερη σε ασθενείς με ανθεκτικό σε ραδιοϊώδιο καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Οι TKI έχουν δείξει κλινική αποτελεσματικότητα σε ανθεκτικό σε ιώδιο DTC σε σχέση με την επιβίωση χωρίς εξέλιξη. Θετική επίδραση στη συνολική επιβίωση δεν μπορεί να αποδειχθεί ακόμη και πρέπει να αξιολογηθεί σε περαιτέρω μελέτες. Ωστόσο, η θεραπεία θα πρέπει να πραγματοποιείται σε κέντρα με ειδική εξειδίκευση.

Στις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές του ATA και του EANM δεν υπάρχει καμία βασισμένη σε στοιχεία θεραπευτική ιδέα (ή ισχυρή σύσταση) για κάθε περίπτωση. Υπάρχουν ακόμα ανοιχτά ερωτήματα:

- Η τιμή του RIT υπό την προϋπόθεση της αύξησης του επιπέδου της Tg στον ορό χωρίς ανιχνεύσιμη συσχέτιση στη μορφολογική ή λειτουργική απεικόνιση (δηλ. σάρωση όλου του σώματος αρνητική σε ιώδιο).
- Το όφελος μιας υπολειμματικής κατάλυσης σε ασθενείς με θηλώδες μικροκαρκίνωμα (πολύ χαμηλός κίνδυνος υποτροπής, πιθανή μετάσταση στους λεμφαδένες).
- Βέλτιστες δραστηριότητες του I-131 για ασφαλή και αποτελεσματική αφαίρεση ραδιοϊωδίου.
- Ο ρόλος της rhTSH ως προετοιμασίας για RIT για τη θεραπεία ατελούς ή μη εξαιρέσιμης τοπικής υποτροπής ή μεταστάσεων.

- Ο ρόλος μιας σύντομης απόσυρσης LT4 για τη μείωση των επιπέδων ιωδίου στο αίμα πριν από την RIT ή τη διαγνωστική σάρωση ολόκληρου του σώματος.

Μια ανάλυση από το Cancer Genome Atlas Research Network προσδιορίζει προηγουμένως άγνωστες γενετικές αλλοιώσεις και μοριακούς υποτύπους PTC. Αυτές οι αλλαγές μπορεί να οδηγήσουν σε πιο ακριβή διάγνωση όγκων και δυνητικά πιο στοχευμένη θεραπεία (Cancer Genome Atlas Research Network, 2014). Αν και στις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές δεν γίνεται καμία ρητή σύσταση σχετικά με τον προσδιορισμό των μοριακών δεικτών στο κυτταρο-/ιστοπαθολογικό δείγμα, αναμένονται περαιτέρω προσαρμογές στο μέλλον.

Ανεξάρτητα από τις ακολουθούμενες κατευθυντήριες γραμμές, την υγειονομική περίθαλψη και το ασφαλιστικό σύστημα, σημαντικοί πόροι χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την παρακολούθηση αυτής της δυνητικά νωθρής κατάστασης. Το αυξημένο κόστος υγειονομικής περίθαλψης και οι δαπάνες έχουν ασκήσει σημαντική πίεση για τον εντοπισμό πιθανών παραγόντων που σχετίζονται με αυτά τα αυξημένα κόστη και την εξεύρεση λύσεων. Η επόμενη δεκαετία θα καθορίσει οι κλινικοί γιατροί μπορούν να αντιστρέψουν τις τρέχουσες τάσεις στο συνεχώς αυξανόμενο κόστος της φροντίδας του καρκίνου του θυρεοειδούς. Η κύρια αιτία της αυξανόμενης συχνότητας εμφάνισης DTC τις τελευταίες δεκαετίες ήταν η αυξημένη ανίχνευση ασυμπτωματικής οξιδικότητας του θυρεοειδούς που αποκαλύφθηκε από τη φιλελεύθερη χρήση του υπερήχου θυρεοειδούς. Μετά τον έλεγχο για πολλαπλές κλινικές και δημογραφικές μεταβλητές και την προσαρμογή για τον πληθωρισμό, το κόστος της χειρουργικής επέμβασης στον θυρεοειδή εξακολουθεί να αυξάνεται. Το κόστος της μακροπρόθεσμης παρακολούθησης, της ενεργητικής παρακολούθησης και των υπερβολικών δαπανών υγειονομικής περίθαλψης των «επιζώντων» του καρκίνου του θυρεοειδούς που κατοικούν στην κοινότητα πρέπει να αξιολογηθεί υπό το φως των διαφορετικών μοντέλων υγειονομικής περίθαλψης. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να κατευθυνθεί σε αναλύσεις μικροκόστους για τον εντοπισμό πιθανών παραγόντων που σχετίζονται με το αυξημένο κόστος. Μελέτες κόστους-αποτελεσματικότητας με υπολογισμούς QALY και ICER θα

πρέπει να εφαρμοστούν σε μελλοντικές κατευθυντήριες γραμμές για τη θεραπεία, τη χειρουργική και τη στρατηγική παρακολούθησης.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Agrawal, N. et al. (2013) "Exomic Sequencing of Medullary Thyroid Cancer Reveals Dominant and Mutually Exclusive Oncogenic Mutations in RET and RAS," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. The Endocrine Society. doi: 10.1210/jc.2012-2703.
2. Agrawal, N. et al. (2014) "Integrated Genomic Characterization of Papillary Thyroid Carcinoma," *Cell*. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.cell.2014.09.050.

3. Aidan, P. et al. (2018) "Robotic Thyroid Surgery: Current Perspectives and Future Considerations," *ORL. S. Karger AG*. doi: 10.1159/000488354.
4. Akaishi, J. et al. (2011) "Prognostic Factors and Treatment Outcomes of 100 Cases of Anaplastic Thyroid Carcinoma," *Thyroid. Mary Ann Liebert Inc*. doi: 10.1089/thy.2010.0332.
5. Al-Qurayshi, Z., Kandil, E. and Randolph, G. W. (2017) "Cost-effectiveness of intraoperative nerve monitoring in avoidance of bilateral recurrent laryngeal nerve injury in patients undergoing total thyroidectomy," *British Journal of Surgery. Oxford University Press (OUP)*. doi: 10.1002/bjs.10582.
6. Al-Qurayshi, Z. et al. (2020) "Total Thyroidectomy Versus Lobectomy in Small Nodules Suspicious for Papillary Thyroid Cancer: Cost-Effectiveness Analysis," *The Laryngoscope. Wiley*. doi: 10.1002/lary.28634.
7. American Cancer Society (2013). In: *Cancer Facts & Figures. Society AC*, editor. Atlanta :American Cancer Society.
8. American Cancer Society. (2017). *Cancer Facts & Figures. Atlanta: G.A.C.S.*
Aschebrook-Kilfoy, B. et al. (2013) "The Clinical and Economic Burden of a Sustained Increase in Thyroid Cancer Incidence," *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. American Association for Cancer Research (AACR)*. doi: 10.1158/1055-9965.epi-13-0242.
9. Bachleitner-Hofmann (2009) "Pilot trial of autologous dendritic cells loaded with tumor lysate(s) from allogeneic tumor cell lines in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma," *Oncology Reports. Spandidos Publications*. doi: 10.3892/or_00000391.
10. Baudino TA. (2015). Targeted cancer therapy: the next generation of cancer treatment. *CurrDrug Discov Technol.* 12(1):3–20. doi: 10.2174/1570163812666150602144310.
11. Berger A., Edelsberg J., Chung K., Nguyen A., Stepan D., Oster G. (2007). Healthcare (HC) Utilization and Costs in Patients (pts) with Newly Diagnosed Metastatic Thyroid Cancer (mTC) *J. Clin. Oncol.* 25 : 170–182. doi: 10.1200 / jco.2007.25.18_suppl.17082.
12. Beukhof, C. M. et al. (2019) "Peptide receptor radionuclide therapy in patients with medullary thyroid carcinoma: predictors and pitfalls," *BMC Cancer. Springer Science and Business Media LLC*. doi: 10.1186/s12885-019-5540-5.
13. Bhattacharjee, S. et al. (2019) "Healthcare expenditures among community-dwelling adults with thyroid cancer in the United States: A propensity score matched analysis," *Heliyon. Elsevier BV*. doi: 10.1016/j.heliyon.2019.e01995.
14. Bikas A, et al. (2016). Targeted therapies in thyroid cancer: an extensive review of the literature. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 1–15.
15. Bilusic, M. et al. (2013) "Phase I trial of a recombinant yeast-CEA vaccine (GI-6207) in adults with metastatic CEA-expressing carcinoma," *Cancer Immunology, Immunotherapy. Springer Science and Business Media LLC*. doi: 10.1007/s00262-013-1505-8.
16. Biron, V. L. et al. (2015) "National Trends and Factors Associated with Hospital Costs Following Thyroid Surgery," *Thyroid. Mary Ann Liebert Inc*. doi: 10.1089/thy.2014.0495.

17. Boltz, M. M. et al. (2013) "Attributable costs of differentiated thyroid cancer in the elderly Medicare population," *Surgery*. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.surg.2013.06.042.
18. Brito, J. P. et al. (2016) "A Clinical Framework to Facilitate Risk Stratification When Considering an Active Surveillance Alternative to Immediate Biopsy and Surgery in Papillary Microcarcinoma," *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc. doi: 10.1089/thy.2015.0178.
19. Brito, J. P. et al. (2018) "Thyroid Cancer Treatment Choice: A Pilot Study of a Tool to Facilitate Conversations with Patients with Papillary Microcarcinomas Considering Treatment Options," *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc. doi: 10.1089/thy.2018.0105.
20. Brown ML, Riley GF, Potosky AL, Etzioni RD. (1999). Obtaining long-term disease specific costs of care: application to Medicare enrollees diagnosed with colorectal cancer. *Med Care*. 37(12):1249–59.
21. Brown, S. R. et al. (2019) "Investigating the potential clinical benefit of Selumetinib in resensitising advanced iodine refractory differentiated thyroid cancer to radioiodine therapy (SEL-I-METRY): protocol for a multicentre UK single arm phase II trial," *BMC Cancer*. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1186/s12885-019-5541-4.
22. Cabanillas, M. E. et al. (2016) "Anaplastic Thyroid Carcinoma: Treatment in the Age of Molecular Targeted Therapy," *Journal of Oncology Practice*. American Society of Clinical Oncology (ASCO). doi: 10.1200/jop.2016.012013.
23. Cabanillas, M. E. et al. (2018) "Recent advances and emerging therapies in anaplastic thyroid carcinoma," *F1000Research*. F1000 Research Ltd. doi: 10.12688/f1000research.13124.1.
24. Chen AY, Jemal A, Ward EM. (2009). Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer*.115(16):3801–3807. doi: 10.1002/cncr.24416
25. Chen, K. et al. (2018) "Apatinib-treated advanced medullary thyroid carcinoma: a case report," *OncoTargets and Therapy*. Informa UK Limited. doi: 10.2147/ott.s142598.
26. Cheng, H. et al. (2016) "Hospital costs associated with thyroidectomy performed with a Harmonic device compared to conventional techniques: a systematic review and meta-analysis," *Journal of Medical Economics*. Informa Healthcare. doi: 10.3111/13696998.2016.1168826.
27. Choi, Y. J. et al. (2017) "A Computer-Aided Diagnosis System Using Artificial Intelligence for the Diagnosis and Characterization of Thyroid Nodules on Ultrasound: Initial Clinical Assessment," *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc. doi: 10.1089/thy.2016.0372.
28. Coelho, S. M. et al. (2004) "Retinoic acid in patients with radioiodine non-responsive thyroid carcinoma," *Journal of Endocrinological Investigation*. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/bf03351058.
29. Cote, G. J. et al. (2017) "Prognostic Significance of Circulating RET M918T Mutated Tumor DNA in Patients With Advanced Medullary Thyroid Carcinoma," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. The Endocrine Society. doi: 10.1210/jc.2017-01039.

30. Davies, L. et al. (2019) "Patient Experience of Thyroid Cancer Active Surveillance in Japan," *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. American Medical Association (AMA). doi: 10.1001/jamaoto.2018.4131.
31. de Groot, J. W. B. et al. (2006) "RET as a Diagnostic and Therapeutic Target in Sporadic and Hereditary Endocrine Tumors," *Endocrine Reviews*. The Endocrine Society. doi: 10.1210/er.2006-0017.
32. Drilon, A. E. et al. (2018) "A phase 1 study of LOXO-292, a potent and highly selective RET inhibitor, in patients with RET-altered cancers.," *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology (ASCO). doi: 10.1200/jco.2018.36.15_suppl.102.
33. Durante, C. et al. (2006) "Long-Term Outcome of 444 Patients with Distant Metastases from Papillary and Follicular Thyroid Carcinoma: Benefits and Limits of Radioiodine Therapy," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. The Endocrine Society. doi: 10.1210/jc.2005-2838.
34. Durante, C. et al. (2007) "BRAF Mutations in Papillary Thyroid Carcinomas Inhibit Genes Involved in Iodine Metabolism," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. The Endocrine Society. doi: 10.1210/jc.2006-2707.
35. Enewold, L. et al. (2009) "Rising Thyroid Cancer Incidence in the United States by Demographic and Tumor Characteristics, 1980-2005," *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. American Association for Cancer Research (AACR). doi: 10.1158/1055-9965.epi-08-0960.
36. Fagin, J. A. and Wells, S. A., Jr. (2016) "Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer," *New England Journal of Medicine*. Edited by D. L. Longo. Massachusetts Medical Society. doi: 10.1056/nejmra1501993.
37. Finnerty, B. M. et al. (2016) "Cost disparity between health care systems—it's not the surgeons: A cost analysis of thyroid cancer care between the United States and France," *Surgery*. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.surg.2015.06.049.
38. French, J. D. et al. (2017) "Leveraging the immune system to treat advanced thyroid cancers," *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. Elsevier BV. doi: 10.1016/s2213-8587(16)30277-7.
39. Furuya-Kanamori, L. et al. (2018) "Differentiated thyroid cancer: millions spent with no tangible gain?," *Endocrine-Related Cancer*. Bioscientifica. doi: 10.1530/erc-17-0397.
40. Fussey, J. M. et al. (2018) "The Clinical Utility of Cell-Free DNA Measurement in Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review," *Frontiers in Oncology*. Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fonc.2018.00132.
41. Garas, G. et al. (2013) "Which Hemostatic Device in Thyroid Surgery? A Network Meta-Analysis of Surgical Technologies," *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc. doi: 10.1089/thy.2012.0588.
42. Goudie, C. et al. (2018) "65 YEARS OF THE DOUBLE HELIX: Endocrine tumour syndromes in children and adolescents," *Endocrine-Related Cancer*. Bioscientifica. doi: 10.1530/erc-18-0160.
43. Gubbi, S. et al. (2019) "Artificial Intelligence and Machine Learning in Endocrinology and Metabolism: The Dawn of a New Era," *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fendo.2019.00185.

44. Haddad, R. I. et al. (2018) "NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018," Journal of the National Comprehensive Cancer Network. Harborside Press, LLC. doi: 10.6004/jnccn.2018.0089.
45. Hadoux J, et al. (2016). "Management of advanced medullary thyroid cancer", *Lancet Diabetes Endocrinol.* 4(1):64–71. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00337-X.
46. Haugen, B. R. et al. (2016) "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.* Mary Ann Liebert Inc. doi: 10.1089/thy.2015.0020.
47. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. (1989). "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.* 114(6):1050–7. discussion 57-8.
48. Ho, A. L. et al. (2013) "Selumetinib-Enhanced Radioiodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer," *New England Journal of Medicine.* Massachusetts Medical Society. doi: 10.1056/nejmoa1209288.
49. Hsiao SJ, Nikiforov YE. *Molecular .(2019). Genetics and Diagnostics of Thyroid Cancer In: The Thyroid and Its Diseases.* Berlin: Springer, 549–561
50. Hua, N., Quimby, A. E. and Johnson-Obaseki, S. (2019) "Comparing Hematoma Incidence between Hemostatic Devices in Total Thyroidectomy: A Systematic Review and Meta-analysis," *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* SAGE Publications. doi: 10.1177/0194599819865248.
51. Hulse, K. et al. (2019) "Evaluating the predicted impact of changes to the AJCC/TMN staging system for differentiated thyroid cancer (DTC): A prospective observational study of patients in South East Scotland," *Clinical Otolaryngology.* Wiley. doi: 10.1111/coa.13300.
52. Iadeluca, L. et al. (2017) "The burden of selected cancers in the US: health behaviors and health care resource utilization," *Cancer Management and Research.* Informa UK Limited. doi: 10.2147/cmar.s143148.
53. Iten, F. et al. (2007) "Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC Treatment is Associated with Long-term Survival Benefit in Metastasized Medullary Thyroid Cancer: A Phase II Clinical Trial," *Clinical Cancer Research.* American Association for Cancer Research (AACR). doi: 10.1158/1078-0432.ccr-07-0935.
54. Ito, Y. and Miyauchi, A. (2019) "Active Surveillance as First-Line Management of Papillary Microcarcinoma," *Annual Review of Medicine.* Annual Reviews. doi: 10.1146/annurev-med-051517-125510.
55. Iyer, P. C. et al. (2018) "Salvage pembrolizumab added to kinase inhibitor therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma," *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* BMJ. doi: 10.1186/s40425-018-0378-y.
56. Janovsky, C. C. P. S. et al. (2018) "Thyroid cancer burden and economic impact on the Brazilian public health system," *Archives of Endocrinology and Metabolism.* Archives of Endocrinology and Metabolism. doi: 10.20945/2359-3997000000074.

57. Keegan, M., Wilcoxon, K., & Ho, P. T. (2019). BOS172738: A novel highly potent and selective RET kinase inhibitor in Phase 1 clinical development.
58. Khatami, F., & Tavangar, S. M. (2018). Liquid Biopsy in Thyroid Cancer: New Insight. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*, 12(3), 235–248.
59. Kim, B. H. et al. (2015) “Detection of Plasma BRAFV600EMutation Is Associated with Lung Metastasis in Papillary Thyroid Carcinomas,” *Yonsei Medical Journal*. Yonsei University College of Medicine. doi: 10.3349/ymj.2015.56.3.634.
60. Kim, K. et al. (2018) “Immune Gene Signature Delineates a Subclass of Papillary Thyroid Cancer with Unfavorable Clinical Outcomes,” *Cancers*. MDPI AG. doi: 10.3390/cancers10120494.
61. Kim, M. et al. (2019) “Concordance in postsurgical radioactive iodine therapy recommendations between Watson for Oncology and clinical practice in patients with differentiated thyroid carcinoma,” *Cancer*. Wiley. doi: 10.1002/cncr.32166.
62. Kollipara, R. et al. (2017) “Exceptional Response with Immunotherapy in a Patient with Anaplastic Thyroid Cancer,” *The Oncologist*. Oxford University Press (OUP). doi: 10.1634/theoncologist.2017-0096.
63. Konturek, A. et al. (2020) “Energy-based devices for hemostasis in thyroid surgery,” *Gland Surgery*. AME Publishing Company. doi: 10.21037/gs.2019.10.17.
64. Kwon, J., Hyun, M. and Kim, J. (2019) “Incidence of thyroid cancer and medical cost among patients with newly diagnosed thyroid nodules in Korea: A retrospective cohort study using nationwide data,” *Journal of Cancer Research and Therapeutics*. Medknow. doi: 10.4103/0973-1482.204895.
65. La Pietra, V. et al. (2018) “Challenging clinically unresponsive medullary thyroid cancer: Discovery and pharmacological activity of novel RET inhibitors,” *European Journal of Medicinal Chemistry*. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.ejmech.2018.02.080.
66. Lamartina, L. et al. (2018) “8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2),” *Endocrine-Related Cancer*. Bioscientifica. doi: 10.1530/erc-17-0453.
67. Lamartina, L. et al. (2018) “Recent advances in managing differentiated thyroid cancer,” *F1000Research*. F1000 Research Ltd. doi: 10.12688/f1000research.12811.1.
68. Lang, B. H.-H., Wong, C. K. and TY Chan, C. (2015) “Initial attributable cost and economic burden of clinically-relevant differentiated thyroid cancer: A health care service provider perspective,” *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.ejso.2015.01.019.
69. Lee, J. et al. (2013) “Long-Term Outcomes of Total Thyroidectomy Versus Thyroid Lobectomy for Papillary Thyroid Microcarcinoma: Comparative Analysis After Propensity Score Matching,” *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc. doi: 10.1089/thy.2012.0463.
70. Lee, S. R. et al. (2021) “New Surgical Technique for Robotic Myomectomy: Continuous Locking Suture on Myoma (LSOM) Technique,” *Journal of Clinical Medicine*. MDPI AG. doi: 10.3390/jcm10040654.

71. Lim, H. et al. (2017) "Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013," *JAMA*. American Medical Association (AMA). doi: 10.1001/jama.2017.2719.
72. Lim, S. M. et al. (2013) "A multicenter, phase II trial of everolimus in locally advanced or metastatic thyroid cancer of all histologic subtypes," *Annals of Oncology*. Elsevier BV. doi: 10.1093/annonc/mdt379.
73. Liska J, et al. (2005). "Thyroid tumors: histological classification and genetic factors involved in the development of thyroid cancer", *Endocr Regul*. 39(3):73–83.
74. Liu, D. et al. (2007) "Suppression of BRAF/MEK/MAP Kinase Pathway Restores Expression of Iodide-Metabolizing Genes in Thyroid Cells Expressing the V600E BRAF Mutant," *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research (AACR). doi: 10.1158/1078-0432.ccr-06-1753.
75. Liu, Z. et al. (2018) "Is biopsy enough for papillary thyroid microcarcinoma?," *Medicine*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). doi: 10.1097/md.00000000000011791.
76. Lorenz, K. et al. (2020) "Volume, outcomes, and quality standards in thyroid surgery: an evidence-based analysis—European Society of Endocrine Surgeons (ESES) positional statement," *Langenbeck's Archives of Surgery*. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s00423-020-01907-x.
77. Lubitz, C. C. and Sosa, J. A. (2016) "The changing landscape of papillary thyroid cancer: Epidemiology, management, and the implications for patients," *Cancer*. Wiley. doi: 10.1002/cncr.30201.
78. Lubitz, C. C. et al. (2014) "Annual financial impact of well-differentiated thyroid cancer care in the United States," *Cancer*. Wiley. doi: 10.1002/cncr.28562.
79. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. (2011). "Projections of the cost of cancer care in the United States: 2010-2020", *J Natl Cancer Inst*. 103(2):117–28.
80. Mehnert, J. M. et al. (2019) "Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1–positive papillary or follicular thyroid cancer," *BMC Cancer*. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1186/s12885-019-5380-3.
81. Meraya, A. M., Raval, A. D. and Sambamoorthi, U. (2015) "Chronic Condition Combinations and Health Care Expenditures and Out-of-Pocket Spending Burden Among Adults, Medical Expenditure Panel Survey, 2009 and 2011," *Preventing Chronic Disease*. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). doi: 10.5888/pcd12.140388.
82. Mercante, G. et al. (2019) "Cost-effectiveness in transient hypocalcemia post-thyroidectomy," *Head & Neck*. Wiley. doi: 10.1002/hed.25934.
83. Miyauchi, A. (2016) "Clinical Trials of Active Surveillance of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid," *World Journal of Surgery*. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s00268-015-3392-y.
84. Miyauchi, A. and Ito, Y. (2019) "Conservative Surveillance Management of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma," *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.ecl.2018.10.007.

85. Mongelli, M. N. et al. (2020) "Financial burden and quality of life among thyroid cancer survivors," *Surgery*. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.surg.2019.11.014.
86. Naunheim, M. R. et al. (2016) "Surgical management of bilateral vocal fold paralysis: A cost-effectiveness comparison of two treatments," *The Laryngoscope*. Wiley. doi: 10.1002/lary.26253.
87. Nicholson, K. J. et al. (2020) "A comparative cost-utility analysis of postoperative calcium supplementation strategies used in the current management of hypocalcemia," *Surgery*. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.surg.2019.05.077.
88. Nikiforov YE, Nikiforova MN. (2011). "Molecular genetics and diagnosis of thyroid cancer", *Nat Rev Endocrinol*. 7(10):569–580. doi: 10.1038/nrendo.2011.142.
89. Nikiforova, M. N. et al. (2003) "RASPoint Mutations and PAX8-PPAR γ Rearrangement in Thyroid Tumors: Evidence for Distinct Molecular Pathways in Thyroid Follicular Carcinoma," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. The Endocrine Society. doi: 10.1210/jc.2002-021907.
90. Nouraei, S. A. R. et al. (2016) "A national analysis of trends, outcomes and volume-outcome relationships in thyroid surgery," *Clinical Otolaryngology*. Wiley. doi: 10.1111/coa.12730.
91. Orlov, S. et al. (2015) "Post-operative stimulated thyroglobulin and neck ultrasound as personalized criteria for risk stratification and radioactive iodine selection in low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer," *Endocrine*. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s12020-015-0575-0.
92. Patel, N. and Scott-Coombes, D. (2019) "Impact of surgical volume and surgical outcome assessing registers on the quality of thyroid surgery," *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.beem.2019.101317.
93. Pellegriti G, et al. (2013). "Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors", *J Cancer Epidemiol*. doi: 10.1155/2013/965212
94. Razavi, C. R. et al. (2021) "The variable direct cost and cost drivers of transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach," *Gland Surgery*. AME Publishing Company. doi: 10.21037/gs-20-653.
95. Ries, L., Eisner, M., & Kosary, C. (2003). Trends in SEER incidence and US mortality using the joinpoint regression program 1975–2000 with up to three joinpoints by race and sexSEER [monografía en Internet]. Bethesda: National Cancer Inst.
96. Rocke, D. J., Goldstein, D. P. and de Almeida, J. R. (2016) "A Cost-Utility Analysis of Recurrent Laryngeal Nerve Monitoring in the Setting of Total Thyroidectomy," *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. American Medical Association (AMA). doi: 10.1001/jamaoto.2016.2860.
97. Russell, L. B., Gold, M. R., Siegel, J. E., Daniels, N., & Weinstein, M. C. (1996). "The role of cost-effectiveness analysis in health and medicine. Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine", *JAMA*, 276(14), 1172–1177.

98. Sahli ZT, Zhou S, Sharma AK, Segev DL, Massie A, Zeiger MA, Mathur A. Rising Cost of Thyroid Surgery in Adult Patients. *J Surg Res.* 2021 Apr;260:28-37. doi: 10.1016/j.jss.2020.11.049. Epub 2020 Dec 11. PMID: 33316757; PMCID: PMC7946711.
99. Sahli, Z. T. et al. (2021) "Rising Cost of Thyroid Surgery in Adult Patients," *Journal of Surgical Research.* Elsevier BV. doi: 10.1016/j.jss.2020.11.049.
100. Sakai, T. et al. (2019) "Active Surveillance for T1bN0M0 Papillary Thyroid Carcinoma," *Thyroid.* Mary Ann Liebert Inc. doi: 10.1089/thy.2018.0462.
101. Sanders LE, Cady B. (1998). "Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment", *Arch Surg.* 133(4):419–25.
102. Sandulache, V. C. et al. (2017) "Real-Time Genomic Characterization Utilizing Circulating Cell-Free DNA in Patients with Anaplastic Thyroid Carcinoma," *Thyroid.* Mary Ann Liebert Inc. doi: 10.1089/thy.2016.0076.
103. Saravana-Bawan, B. et al. (2020) "Active surveillance of low-risk papillary thyroid cancer: A meta-analysis," *Surgery.* Elsevier BV. doi: 10.1016/j.surg.2019.03.040.
104. Schlumberger, M. J. et al. (2009) "Phase II Study of Safety and Efficacy of Motesanib in Patients With Progressive or Symptomatic, Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer," *Journal of Clinical Oncology.* American Society of Clinical Oncology (ASCO). doi: 10.1200/jco.2008.18.7815.
105. Schneider, R. et al. (2018) "International neural monitoring study group guideline 2018 part I: Staging bilateral thyroid surgery with monitoring loss of signal," *The Laryngoscope.* Wiley. doi: 10.1002/lary.27359.
106. Schott, M. et al. (2001) "Immunotherapy for Medullary Thyroid Carcinoma by Dendritic Cell Vaccination," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* The Endocrine Society. doi: 10.1210/jcem.86.10.7949.
107. Shaha, A. R. et al. (2019) "Stage migration with the new American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system (8th edition) for differentiated thyroid cancer," *Surgery.* Elsevier BV. doi: 10.1016/j.surg.2018.04.078.
108. Siegel, R. L., Miller, K. D. and Jemal, A. (2018) "Cancer statistics, 2018," *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* Wiley. doi: 10.3322/caac.21442.
109. Smallridge, R. C. et al. (2012) "American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer," *Thyroid.* Mary Ann Liebert Inc. doi: 10.1089/thy.2012.0302.
110. Sosa, J. A. et al. (2014) "Randomized Safety and Efficacy Study of Fosbretabulin with Paclitaxel/Carboplatin Against Anaplastic Thyroid Carcinoma," *Thyroid.* Mary Ann Liebert Inc. doi: 10.1089/thy.2013.0078.
111. Subbiah, V. et al. (2018) "Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET-Driven Cancers," *Cancer Discovery.* American Association for Cancer Research (AACR). doi: 10.1158/2159-8290.cd-18-0338.
112. Subbiah, V. et al. (2018) "Selective RET kinase inhibition for patients with RET-altered cancers," *Annals of Oncology.* Elsevier BV. doi: 10.1093/annonc/mdy137.

113. Tae, K. (2019) "Cost-effectiveness of intraoperative neural monitoring in thyroid surgery: comment on 'Analyzing cost-effectiveness of neural-monitoring in recurrent laryngeal nerve recovery course in thyroid surgery,'" *Gland Surgery*. AME Publishing Company. doi: 10.21037/g.s.2018.12.02.
114. Thompson, L. D. (2016) "Ninety-four cases of encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: A name change to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-like Nuclear Features would help prevent overtreatment," *Modern Pathology*. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1038/modpathol.2016.65.
115. Tumino, D., Frasca, F. and Newbold, K. (2017) "Updates on the Management of Advanced, Metastatic, and Radioiodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer," *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media SA. doi: 10.3389/fendo.2017.00312.
116. Tuttle, R. M. and Alzahrani, A. S. (2019) "Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer: From Detection to Final Follow-Up," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. The Endocrine Society. doi: 10.1210/jc.2019-00177.
117. Tuttle, R. M. et al. (2017) "Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance," *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. American Medical Association (AMA). doi: 10.1001/jamaoto.2017.1442.
118. Tuttle, R. M. et al. (2017) "Novel concepts for initiating multitargeted kinase inhibitors in radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer," *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.beem.2017.04.014.
119. Tuttle, R. M. et al. (2019) "Controversies, Consensus, and Collaboration in the Use of ¹³¹I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer: A Joint Statement from the American Thyroid Association, the European Association of Nuclear Medicine, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the European Thyroid Association," *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc. doi: 10.1089/thy.2018.0597.
120. Tuttle, R. M., Haugen, B. and Perrier, N. D. (2017) "Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why?," *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc. doi: 10.1089/thy.2017.0102.
121. Tuttle, R. M., Zhang, L. and Saha, A. (2018) "A clinical framework to facilitate selection of patients with differentiated thyroid cancer for active surveillance or less aggressive initial surgical management," *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. Informa UK Limited. doi: 10.1080/17446651.2018.1449641.
122. Ulisse, S. et al. (2019) "PD-1 Ligand Expression in Epithelial Thyroid Cancers: Potential Clinical Implications," *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG. doi: 10.3390/ijms20061405.
123. Vaisman, F. et al. (2015) "Is There a Role for Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Medullary Thyroid Cancer?," *Clinical Nuclear Medicine*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). doi: 10.1097/rlu.0000000000000628.

124. Van Slycke, S. et al. (2020) "Feasibility of Autofluorescence for Parathyroid Glands During Thyroid Surgery and the Risk of Hypocalcemia: First Results in Belgium and Review of the Literature," *Surgical Innovation*. SAGE Publications. doi: 10.1177/1553350620980263.
125. Venkatesh, S. et al. (2017) "Cost-effectiveness of active surveillance versus hemithyroidectomy for micropapillary thyroid cancer," *Surgery*. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.surg.2016.06.076.
126. Ver Hoeve, E. S. et al. (2020) "Patient-reported financial toxicity, quality of life, and health behaviors in insured US cancer survivors," *Supportive Care in Cancer*. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s00520-020-05468-z.
127. Verbeek, H. H. G. et al. (2011) "The Effects of Four Different Tyrosine Kinase Inhibitors on Medullary and Papillary Thyroid Cancer Cells," *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. The Endocrine Society. doi: 10.1210/jc.2010-2381.
128. Wang, T. et al. (2017) "Analyzing cost-effectiveness of neural-monitoring in recurrent laryngeal nerve recovery course in thyroid surgery," *International Journal of Surgery*. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.ijssu.2017.10.003.
129. Wells, S. A., Jr et al. (2012) "Vandetanib in Patients With Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Cancer: A Randomized, Double-Blind Phase III Trial," *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology (ASCO). doi: 10.1200/jco.2011.35.5040.
130. Wells, S. A., Jr. et al. (2015) "Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma," *Thyroid*. Mary Ann Liebert Inc. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
131. White, C. et al. (2020) "Is Less More? A Microsimulation Model Comparing Cost-effectiveness of the Revised American Thyroid Association's 2015 to 2009 Guidelines for the Management of Patients With Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer," *Annals of Surgery*. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). doi: 10.1097/sla.0000000000003074.
132. Widakowich C, et al. (2007). "Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers", *Oncologist*.12(12):1443–1455. doi: 10.1634/theoncologist.12-12-1443.
133. Wildman-Tobriner, B. et al. (2019) "Using Artificial Intelligence to Revise ACR TI-RADS Risk Stratification of Thyroid Nodules: Diagnostic Accuracy and Utility," *Radiology*. Radiological Society of North America (RSNA). doi: 10.1148/radiol.2019182128.
134. Wu, S.-Y. et al. (2019) "Understanding Thyroidectomy Cost Variations Among National Cancer Institute-Designated Cancer Centers," *World Journal of Surgery*. Springer Science and Business Media LLC. doi: 10.1007/s00268-019-05176-8.
135. Xu B, Ghossein R. (2016). "Genomic landscape of poorly differentiated and anaplastic thyroid carcinoma", *Endocr Pathol*. 27(3):205–212. doi: 10.1007/s12022-016-9445-4.
136. Yang, Y. et al. (2017) "The detection and significance of EGFR and BRAF in cell-free DNA of peripheral blood in NSCLC," *Oncotarget*. Impact Journals, LLC. doi: 10.18632/oncotarget.17937.

137. Zambeli-Ljepović, A. et al. (2019) "Extent of surgery for low-risk thyroid cancer in the elderly: Equipoise in survival but not in short-term outcomes," *Surgery*. Elsevier BV. doi: 10.1016/j.surg.2019.05.035.
138. Zanooco, K. A., Hershman, J. M. and Leung, A. M. (2019) "Active Surveillance of Low-Risk Thyroid Cancer," *JAMA*. American Medical Association (AMA). doi: 10.1001/jama.2019.5350.