

LINEE GUIDA ATA SUL CARCINOMA TIROIDEO: la terapia con L-tiroxina nel paziente operato

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La terapia con L-tiroxina (LT4) a posologia sovra-fisiologica, che ha come obiettivo quello di mantenere il TSH soppresso (< 0.1 mU/L), è stata per decenni uno dei fondamenti della terapia anti-neoplastica del paziente operato per carcinoma (Ca) tiroideo; questa terapia, iniziata subito dopo l'intervento chirurgico e mantenuta "sine die", ha l'obiettivo di ridurre il rischio di recidiva neoplastica. Le cellule del carcinoma differenziato della tiroide (DTC) esprimono, infatti, il recettore del TSH e rispondono alla sua stimolazione, aumentando sia la produzione di proteine specifiche (NIS, Tg) che la velocità di crescita. La terapia soppressiva con LT4 ha un'azione anti-proliferativa e viene tuttora largamente utilizzata. Numerosi recenti studi confermano i benefici della terapia soppressiva nei casi di persistenza di malattia, ma pongono in dubbio o ne negano l'utilità nelle altre condizioni di minor rischio.

Devono sempre essere tenuti presenti gli effetti avversi della soppressione del TSH, come l'aumentato rischio di osteoporosi nelle donne in post-menopausa, di eventi cardiaci ischemici acuti, di fibrillazione atriale nei soggetti anziani.

La strategia terapeutica più appropriata deve quindi tenere in conto i rischi della malattia neoplastica e quelli del trattamento con dosi sovra-fisiologiche di LT4.

Le Linee Guida (LG) ATA affrontano l'argomento fornendo raccomandazioni in linea con le novità in tema di stadiazione e ri-stadiazione dei tumori tiroidei. Il tema viene affrontato nei due momenti della gestione del paziente: terapia iniziale e *follow-up*.

Raccomandazione 59

Qual è il grado appropriato di soppressione del TSH nei nuovi pazienti?

- Nei pazienti ad alto rischio di recidiva è suggerita la soppressione del TSH (< 0.1 mU/L) (raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata).
- Nei pazienti a rischio intermedio è suggerita una terapia semi-soppressiva (TSH 0.1-0.5 mU/L) (raccomandazione debole, evidenze di qualità bassa).
- Nei pazienti a basso rischio, sottoposti o meno ad ablazione del residuo (condizione che secondo le stesse LG dovrebbe essere poco frequente) e con valori di Tg indosabile, il TSH può essere mantenuto ai limiti bassi del *range* di normalità (0.5-2 mU/L) (raccomandazione debole, evidenze di qualità bassa).
- Nei pazienti a basso rischio, sottoposti o meno ad ablazione del residuo e con valori di Tg "bassi", il TSH può essere mantenuto ai limiti bassi o poco sotto il *range* di normalità (terapia semi-soppressiva: 0.1-0.5 mU/L) (raccomandazione debole, evidenze di qualità bassa).
- Nei pazienti a basso rischio trattati con la sola emitiroidectomia (condizione che secondo le stesse LG dovrebbe negli anni divenire più frequente), il TSH deve essere mantenuto nella media del *range* di normalità o poco al di sotto (0.5-2 mU/L). Se questa condizione si realizza senza terapia con LT4, non è necessario avviare il trattamento ormonale (raccomandazione debole, evidenze di qualità bassa).

Raccomandazione 70

Qual è il ruolo della soppressione del TSH nei pazienti in *follow-up* a lungo termine?

- Nei pazienti con persistenza di malattia (risposta biochimica o strutturale incompleta) e in assenza di specifiche contro-indicazioni, la terapia con LT4 va mantenuta per sempre a posologia soppressiva (< 0.1 mU/L) (raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata).
- Nei pazienti con risposta biochimica incompleta, il TSH deve essere mantenuto tra 0.1 e 0.5 mU/L, tenendo in considerazione l'iniziale classe di rischio ATA del paziente, i valori e il *trend* della Tg nel tempo e i rischi connessi alla terapia con LT4 a dosi sovra-fisiologiche (raccomandazione debole, evidenze di qualità bassa).



Marco Attard (mattard@libero.it)
UOC Endocrinologia, AO Ospedali Riuniti "Villa Sofia – Cervello", Palermo

- c. Nei pazienti ad alto rischio di recidiva, ma poi riclassificati con risposta eccellente o indeterminata, è consigliabile mantenere il TSH tra 0.1 e 0.5 mU/L per i primi cinque anni di *follow-up* e solo successivamente ridurre il grado di soppressione (raccomandazione debole, evidenze di qualità bassa).
- d. Nei pazienti con risposta eccellente o indeterminata, specie se a basso rischio di recidiva, il TSH deve essere mantenuto entro i limiti bassi del *range* (0.5-2 mU/L) (raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata).
- e. Nei pazienti che non sono stati trattati con ¹³¹I e che dimostrano una risposta eccellente o indeterminata, il TSH deve essere mantenuto entro i limiti bassi del *range* (0.5-2 mU/L) (raccomandazione debole, evidenze di qualità bassa).

Commento

In definitiva le LG ATA sconsigliano i trattamenti eccessivamente TSH-soppressivi (< 0.03 mU/L) e raccomandano che la terapia con LT4 debba essere personalizzata in relazione a tre variabili:

1. il grado iniziale di rischio della neoplasia;
2. la risposta ai trattamenti effettuati;
3. le comorbidità e i rischi del trattamento soppressivo con LT4.

Deve essere evitato ogni *overtreatment*: un recente studio osservazionale ha dimostrato un aumentato rischio di morte (specie per accidenti cardio-vascolari) nei pazienti in *follow-up* per DTC in terapia soppressiva. È necessario, tuttavia, ricordare che le evidenze alla base delle raccomandazioni sono spesso di bassa qualità.

Nella pratica clinica, le uniche raccomandazioni forti (con livelli di evidenza di moderata qualità) riguardano la necessità di:

1. posologia TSH-soppressiva nei pazienti ad alto rischio iniziale e in quelli con persistenza di malattia;
2. mantenimento del TSH entro i limiti bassi del *range* normale nei casi a basso rischio di recidiva, con risposta eccellente o indeterminata alla terapia.

Queste indicazioni sono riassunte nella tabella.

Livelli di TSH da mantenere per la terapia con tiroxina a lungo termine				
Peggioramento progressivo del rischio di TSH soppressione	Risposta alla terapia			
	Eccellente	Indeterminata	Incompleta biochimicamente *	Incompleta strutturalmente
Sconosciuto				
Menopausa				
Tachicardia				
Osteopenia				
Età > 60 aa				
Osteoporosi				
Fibrillazione atriale				

* l'obiettivo di TSH per i pazienti con risposta biochimica incompleta può essere diverso in relazione al rischio ATA di partenza, ai livelli di Tg, all'andamento della Tg nel tempo e al rischio di soppressione del TSH

** 0.5 mU/L rappresenta il limite inferiore dell'intervallo di riferimento (può essere 0.3-0.5 a seconda del dosaggio impiegato)

- Nessuna soppressione: obiettivo di TSH 0.5**-2 mU/L
- Soppressione lieve: obiettivo di TSH 0.1-0.5** mU/L
- Soppressione moderata o completa: obiettivo di TSH < 0.1 mU/L

Bibliografia

1. The American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1-133](#).
2. Brabant G. Thyrotropin suppressive therapy in thyroid carcinoma: what are the targets? *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 1167-9](#).
3. Klein Hesselink EN, Klein Hesselink MS, de Bock GH, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: an observational study. *J Clin Oncol* [2013, 31: 4046-53](#).
4. Biondi B, Cooper DS. Benefits of thyrotropin suppression versus the risk of adverse effect in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2010, 20: 135-46](#).
5. Cooper DS, Specker B, Ho M, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* [1998, 8: 737-44](#).