

LINEE GUIDA ATA SUL CARCINOMA TIROIDEO: il processo decisionale per la terapia con ^{131}I

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il trattamento dei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato (DTC) si basa storicamente su una triade terapeutica "classica": la tiroidectomia (Tx) totale (TxT), il trattamento ablativo con ^{131}I (RAI) e la terapia tireosostitutiva-soppressiva (TTSS) con tiroxina (LT4). Negli ultimi anni, tre ordini di fattori hanno concorso a scardinare questa triade:

1. il rischio di mortalità decisamente basso associato al DTC;
2. l'incremento esponenziale del numero dei casi di DTC, sostenuto soprattutto da casi di micro-carcinoma papillare (microPTC), a basso o bassissimo rischio di mortalità e di recidiva di malattia;
3. il fatto che la triade terapeutica "classica" costituisce, in un'alta percentuale di pazienti, un *overtreatment* con effetti collaterali non trascurabili.

Le linee guida ATA 2015 riservano al tema del RAI 7 paragrafi e 9 raccomandazioni, che si propongono in particolare di:

- definire il processo decisionale per identificare i pazienti da sottoporre a trattamento RAI (R 50);
- una volta identificati i pazienti da trattare, stabilire il ruolo del trattamento RAI (ablativo, adiuvante o più propriamente terapeutico) (R 51);
- definire il ruolo del TSH umano ricombinante (rhTSH) nella preparazione dei pazienti in alternativa alla sospensione della terapia con LT4 (R 54);
- identificare quale dose di ^{131}I deve essere utilizzata per l'ablazione del residuo o come terapia adiuvante (R 55-56).

Raccomandazione 50

Stato di malattia post-operatorio e processo decisionale riguardante il trattamento RAI

- Per decidere ulteriori trattamenti post-operatori (post-op) (RAI, chirurgia o altro), deve essere utilizzato lo stato di malattia (presenza o assenza di malattia persistente) (raccomandazione forte, evidenze di qualità bassa).
- La tireoglobulina (Tg) sierica post-op (in TTSS o dopo stimolo con rhTSH) aiuta a stabilire la persistenza di malattia o di residuo tiroideo e a prevedere il rischio di recidiva. Nella maggior parte dei pazienti la Tg raggiunge il suo nadir 3-4 settimane dopo la Tx (raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata).
- Non è possibile definire un valore ottimale di *cut-off* della Tg sierica post-op, né in quali condizioni sia meglio misurarla (in TTSS o dopo stimolo con rhTSH) per guidare il processo decisionale della somministrazione di ^{131}I (nessuna raccomandazione, evidenze insufficienti).
- La scintigrafia corporea totale (WBS) con ^{131}I a scopo diagnostico è utile quando referto chirurgico e/o ecografia del collo (US) non sono sufficienti a definire estensione del residuo tiroideo o della malattia persistente. L'identificazione e localizzazione dei foci di captazione può essere migliorata da una concomitante SPECT/TC. La WBS diagnostica pre-trattamento RAI dovrebbe utilizzare ^{123}I (1.5–3 mCi) o ^{131}I (1–3 mCi), e la dose terapeutica deve essere somministrata entro 72 ore dall'attività diagnostica (raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità).

Commento

Dopo la stadiazione clinico-patologica, la valutazione dello stato di malattia post-op si avvale di una serie di strumenti, quali Tg sierica, US del collo e RAI diagnostica. Allo stato attuale non vi sono studi clinici controllati randomizzati (RCT) capaci di confrontare le strategie diagnostiche post-op con l'obiettivo di modulare il processo decisionale del trattamento RAI.



Tg sierica post-op da sola e in associazione con l'US cervicale nel processo decisionale

La misurazione della Tg sierica (con gli Ab anti-Tg, TgAb), con o senza US del collo, è parte della valutazione post-op iniziale.

Il valore predittivo della Tg post-op è influenzato da numerosi fattori:

- quantità di tumore o di tessuto normale residuo;
- livello di TSH al momento della misurazione della Tg;
- sensibilità funzionale del metodo di misurazione della Tg;
- *cut-off* usato per l'analisi;
- rischio individuale di avere metastasi (MTS) loco-regionali e/o a distanza;
- tempo trascorso dalla Tx.

Molti studi hanno confermato un aumento del rischio di recidiva, dopo TxT e successiva ablazione del residuo, in pazienti con Tg post-op stimolata > 1-2 ng/mL al momento dell'ablazione. La Tg post-op è un predittore indipendente di persistenza/recidiva di malattia, la cui probabilità aumenta in parallelo con l'aumento della Tg post-op. Valori di Tg > 5-10 ng/mL aumentano la probabilità di identificare MTS alla scintigrafia post-terapeutica. Al contrario, livelli di Tg post-op "stimolata" < 1-2 ng/mL sono forti predittori di remissione. Da tutte queste considerazioni risulta che il valore della Tg post-op è un fattore prognostico importante per guidare la gestione clinica.

L'associazione di US negativa e Tg stimolata < 2 ng/mL aumenta il valore predittivo negativo nei pazienti a rischio ATA sia intermedio che alto.

Scintigrafia diagnostica post-op nel processo decisionale

È dibattuto il ruolo della scintigrafia diagnostica post-op con ^{131}I o ^{123}I con o senza SPECT-TC. I dati della letteratura differiscono sia per la dose di tracciante da somministrare (1–5 mCi di ^{131}I) che per la tempistica di somministrazione (da 2 a 11 giorni prima della dose ablativa), che circa il possibile effetto di "stunning", con riduzione di efficacia dell'ablazione.

La scintigrafia diagnostica può fornire informazioni utili sullo stato di malattia, sulla presenza di residuo e/o di malattia iodo-captante e quindi modificare processo decisionale e *outcome* clinico. La questione sul potenziale impatto negativo potrebbe essere ovviata dall'uso di basse dosi di ^{131}I (1–3 mCi) o di isotopi radioattivi come ^{123}I .

Raccomandazione 51

Il ruolo del trattamento RAI

- Il trattamento RAI non è raccomandato di *routine* nei pazienti a basso rischio. In casi individuali la presenza di alcuni fattori prognostici negativi, le implicazioni inerenti il *follow-up* e le preferenze del paziente possono orientare a favore del trattamento (raccomandazione debole, evidenze di qualità bassa).
- Il trattamento RAI non è raccomandato di *routine* dopo lobectomia o Tx nei pazienti con microPTC unifocale, in assenza di altre caratteristiche sfavorevoli (raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata) o con microPTC multi-focale. In questi ultimi la presenza di alcuni fattori prognostici negativi, le implicazioni inerenti il *follow-up* e le preferenze del paziente possono orientare a favore del trattamento (raccomandazione debole, evidenze di qualità bassa).
- Nei pazienti a rischio intermedio deve essere presa in considerazione la RAI come terapia adiuvante (raccomandazione debole, evidenze di qualità bassa).
- Nei pazienti ad alto rischio deve essere raccomandata di *routine* la RAI come terapia adiuvante (raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata).

Commento

DTC a basso rischio

Gli studi che hanno esaminato l'impatto della RAI per l'ablazione del residuo o come terapia adiuvante sui risultati a lungo termine dei DTC a basso rischio sono soggetti a limitazioni dovute alla loro natura osservazionale (e di potenziale *bias*), così come è limitato il potere della statistica di valutare eventi relativamente rari (come la mortalità malattia-correlata). Per definizione il rischio di mortalità malattia-correlata è basso, il rischio di malattia persistente/ricorrente è basso (circa il 3%) e non vi è dimostrazione che la diagnosi tardiva e il trattamento di malattia persistente possano ridurre le possibilità di guarigione di questi pazienti. La maggior parte degli studi non dimostra un effetto significativo della RAI per l'ablazione del residuo o come terapia adiuvante per ridurre la mortalità specifica. Inoltre, la maggior parte degli studi osservazionali è concorde nell'indicare che la RAI ablativa del residuo o adiuvante non migliora la sopravvivenza malattia-specifica o libera da malattia nei microPTC (< 1 cm, uni- o multi-focali), in assenza di caratteristiche di alto rischio.

DTC a rischio intermedio

Alcuni studi indicano un effetto favorevole della RAI in termini di recidiva di malattia (soggetti di età > 45 anni, o con interessamento linfonodale di dimensioni > 1 cm), ma non mancano dati contrari. In ogni caso la prognosi complessiva relativamente buona di questo gruppo di pazienti e l'incertezza dell'efficacia terapeutica della RAI sono importanti considerazioni nel processo decisionale.

DTC ad alto rischio

Uno studio prospettico multi-centrico ha dimostrato un significativo miglioramento della mortalità complessiva e malattia-correlata, così come della sopravvivenza libera da malattia. Inoltre dati ottenuti prospetticamente suggeriscono che la RAI post-op, in pazienti con PTC e FTC con MTS a distanza, si associa ad aumento della sopravvivenza complessiva. Perciò in questa classe di pazienti è raccomandato il trattamento RAI post-op di *routine*.

Raccomandazione 54

rhTSH in alternativa alla sospensione di LT4

- Per ottenere l'ablazione del residuo nei pazienti con DTC a rischio basso e intermedio senza esteso coinvolgimento linfonodale (T1-T3, N0/Nx/N1a, M0), la preparazione con rhTSH è un'alternativa accettabile alla sospensione dell'ormone tiroideo (raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata).
- Nei pazienti a rischio intermedio con esteso interessamento linfonodale e in assenza di MTS a distanza, può essere presa in considerazione la preparazione con rhTSH (raccomandazione debole, evidenze di qualità bassa).
- Nei pazienti a rischio elevato la preparazione con rhTSH non può ad oggi essere raccomandata (nessuna raccomandazione, evidenze insufficienti).
- Nei pazienti di qualsiasi livello di rischio, va considerata la preparazione con rhTSH quando sono presenti situazioni che precludono la sospensione dell'ormone tiroideo (raccomandazione forte, evidenze di qualità bassa):
 - a. patologie mediche o psichiatriche che potrebbero essere esacerbate acutamente dall'ipotiroidismo, con pericolosi eventi avversi;
 - b. impossibilità di ottenere un aumento adeguato del TSH endogeno con la sospensione dell'ormone tiroideo.

Commento

Numerosi RCT hanno confrontato i risultati a breve termine tra rhTSH e sospensione dell'ormone tiroideo nei DTC a rischio basso e intermedio. In pazienti con DTC senza MTS a distanza (T1-T3, N0-N1, tutti M0) sottoposti ad ablazione RAI del residuo (usando dosi terapeutiche di ^{131}I fra 30 e 100 mCi) non si sono evidenziate differenze significative tra i pazienti preparati con rhTSH rispetto a quelli in cui era stata sospesa la terapia con ormone tiroideo. Alcuni studi che hanno focalizzato l'attenzione sulla qualità di vita in prossimità del momento dell'ablazione del residuo hanno mostrato risultati nettamente peggiori nei pazienti sottoposti a sospensione della terapia con ormone tiroideo rispetto a quelli preparati con rhTSH, a fronte di percentuali di successo di ablazione del residuo sovrapponibili nei due gruppi di pazienti.

In conclusione, l'uso dell'rhTSH per la preparazione all'ablazione del residuo è associata a una migliore qualità di vita nel breve periodo e a successo nell'ablazione del residuo paragonabile alla tradizionale sospensione della terapia ormonale tiroidea.

Raccomandazione 55-56**Dose di ^{131}I da utilizzare per l'ablazione del residuo o come terapia adiuvante**

- Se la RAI per l'ablazione del residuo viene somministrata in pazienti a rischio basso o intermedio, ma con caratteristiche di rischio più contenuto (MTS linfonodali del comparto centrale di piccolo volume, senza evidenza di grossolani residui di malattia o altre caratteristiche sfavorevoli), è generalmente da preferire una dose terapeutica di ^{131}I ridotta (30 mCi) rispetto a una dose superiore (raccomandazione forte, evidenze di qualità elevata).
- Dosi superiori di ^{131}I possono essere prese in considerazione quando vi sia il sospetto di un residuo più grande o qualora si voglia ottenere una terapia adiuvante (raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità).
- Quando l'obiettivo della RAI è la terapia adiuvante di residui microscopici sospetti di malattia, la quantità di ^{131}I generalmente raccomandata supera quella consigliata per la sola ablazione e può raggiungere i 150 mCi (in assenza di MTS a distanza note). È incerto se l'impiego di dosi di ^{131}I più alte (> 150 mCi) riduca la recidiva di malattia nei pazienti T3 N1 (raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità).

Commento

Un'ablazione efficace del residuo può essere definita dal riscontro di livelli indosabili di Tg in condizioni di stimolazione e in assenza di TgAb interferenti, con o senza conferma scintigrafica o altre metodiche di *imaging*. In presenza di TgAb, l'ablazione del residuo è dimostrata dall'assenza di captazione alla scintigrafia diagnostica. In pazienti senza evidenza di residuo di malattia dopo Tx, le percentuali di successo di ablazione del residuo e di *outcome* clinico non sono risultate significativamente differenti in pazienti trattati con 30 o 100 mCi, indipendentemente dal tipo di preparazione (rhTSH o sospensione). Occorre rilevare che le percentuali di successo dell'ablazione del residuo sono risultate piuttosto variabili nei diversi studi, per differenze della popolazione studiata, nella completezza dell'intervento chirurgico (e nella dimensione del residuo) e nella sensibilità delle tecniche utilizzate per valutare l'ablazione (metodi di dosaggio della Tg e metodiche di *imaging*). La frequenza di recidiva o di mortalità specifica non appare nel complesso superiore nei pazienti trattati con dosi più basse. Una recente analisi retrospettiva inserisce una nota di cautela circa l'impiego della bassa dose (< 54 mCi) nei pazienti più anziani (> 45 anni), in virtù del riscontro di una sopravvivenza malattia-specifica inferiore rispetto ai pazienti trattati con dosi superiori (6).

Gli effetti collaterali a breve termine nelle settimane successive alla terapia ablativa del residuo sono risultati più frequenti nei pazienti trattati con dosi di ^{131}I più alte (100 mCi).

Le linee guida ATA 2009 raccomandavano una dose fissa di ^{131}I compresa tra 100 e 200 mCi nella terapia adiuvante dei pazienti con sospetto residuo microscopico di malattia o con varianti istologiche aggressive. Da allora almeno 5 studi retrospettivi hanno comparato l'*outcome* clinico conseguente all'impiego di dosi variabili di RAI in pazienti a rischio intermedio o alto, senza MTS a distanza. Appare piuttosto limitata la dimostrazione che dosi più elevate di ^{131}I producano un miglioramento degli *outcome* clinici nei pazienti a rischio intermedio o alto, senza evidenza di malattia persistente.

Bibliografia essenziale

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. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* [2012, 366: 1663-73](#).
3. Tu J, Wang S, Huo Z, et al. Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Radiother Oncol* [2014, 110: 25-30](#).
4. Fang Y, Ding Y, Guo Q, et al. Radioiodine therapy for patients with differentiated thyroid cancer after thyroidectomy: direct comparison and network meta-analyses. *J Endocrinol Invest* [2013, 36: 896-902](#).
5. Castagna MG, Cevenini G, Theodoropoulou A, et al. Post-surgical thyroid ablation with low or high radioiodine activities results in similar outcomes in intermediate risk differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 23-9](#).
6. Verburg FA, Mader U, Reiners C, Hanscheid H. Long term survival in DTC is worse after low-activity initial post-surgical I-131 therapy in both high and low risk patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 4487-96](#).