

LINEE GUIDA ATA SUL CARCINOMA TIROIDEO: strategia di sorveglianza a lungo termine

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Nei pazienti sottoposti a tiroidectomia totale (TxT) o *near total* ed eventuale successiva ablazione con radioiodio (RAI), lo **scopo del follow-up** è individuare quelli liberi da malattia (la grande maggioranza di essi) e rassicurarli, poiché la probabilità di guarigione è di circa il 98%. Le linee guida ATA 2015 danno precise raccomandazioni in proposito, anche se il livello di evidenza è di bassa qualità (studi retrospettivi, casistiche vecchie o poco numerose e/o popolazioni eterogenee).

Nel corso del *follow-up* i pazienti, inizialmente classificati a rischio basso, intermedio o alto, sono ri-classificati in base alla risposta alla terapia ("**ongoing risk stratification**"):

- eccellente
- biochimica incompleta
- strutturale incompleta
- indeterminata.

L'**assenza di malattia** (risposta **eccellente** alla terapia) richiede le seguenti condizioni:

1. non evidenza clinica di tumore;
2. non evidenza morfologica di tumore: ecografia del collo (US) negativa e assenza di captazione patologica al di fuori del letto tiroideo alla scintigrafia (WBS) post-trattamento, se eseguito;
3. livelli di tireoglobulina (Tg) < 0.2 ng/mL in corso di terapia soppressiva o < 1 ng/mL dopo stimolo (con rhTSH o in sospensione di terapia) in assenza di interferenza anticorpale.

Raccomandazioni 62-63

Tireoglobulina

Il **metodo di dosaggio** della Tg deve essere calibrato con lo standard CRM457, gli anticorpi anti-Tg (TgAb) vanno misurati insieme alla Tg e i controlli seriatati devono essere eseguiti presso lo stesso laboratorio (raccomandazione forte, evidenze di alta qualità).

Nel *follow-up* iniziale la Tg plasmatica deve essere **ripetuta** ogni 6-12 mesi (raccomandazione forte, evidenze di moderata qualità).

Per quanto concerne il *follow-up* di lungo periodo, nei pazienti a **rischio ATA basso e intermedio** con **risposta eccellente** alla terapia, i controlli della Tg possono essere dilazionati a 12-24 mesi (raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità). I controlli del TSH possono essere eseguiti ogni 12 mesi (raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata-bassa).

Nei pazienti ad **alto rischio ATA** e in quelli con **risposta biochimica o strutturale incompleta o indeterminata**, i controlli della Tg vanno eseguiti ogni 6-12 mesi (raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità).

Commento

Il clinico deve accertarsi che il paziente esegua i controlli della Tg presso un laboratorio che utilizza dosaggi ultrasensibili, con sensibilità funzionale di 0.1-0.2 ng/mL (i dosaggi di prima generazione, con sensibilità funzionale di 1 ng/mL, sono desueti).

Dosaggio di Tg dopo stimolazione o in terapia?

Il test di stimolo della Tg (mediante sospensione della terapia o dopo rhTSH) è consigliato 6-12 mesi dopo il trattamento iniziale. In particolare:

- nei pazienti a **rischio basso/intermedio** con **risposta eccellente alla terapia** e livello della Tg < 0.2 ng/mL può essere sufficiente il dosaggio basale della Tg (raccomandazione forte, evidenze di moderata qualità). Nei pazienti sottoposti a stimolazione con risultato negativo (< 1 ng/mL) non è necessario ripetere il test, perché il valore predittivo negativo è del 98% circa;



- in caso di **risposta biochimica o strutturale indeterminata o incompleta**, è utile la **ripetizione del test** di stimolo (raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità).

Commento

Nella pratica clinica, il paziente a basso rischio che presenti Tg indosabile (< 0.2 ng/mL) con metodo ultrasensibile, 6-12 mesi dopo il trattamento iniziale in corso di terapia con L-T4, può evitare la stimolazione con rhTSH.

Nei pazienti che presentano una risposta positiva (Tg > 2 ng/mL) al test con rhTSH ma US e altri eventuali esami morfologici negativi, è indicata la ripetizione del test con rhTSH ad almeno 1 anno di distanza dal primo test.

I pazienti che continuano a presentare livelli "dosabili bassi" non stimolati di Tg (1-5 ng/mL) con US e anticorpi negativi, possono essere seguiti con la ripetizione del solo dosaggio basale ogni 6 mesi per escludere l'incremento nel tempo dei livelli di Tg (valutazione del *trend* della Tg).

Positività degli TgAb

Si riscontra nel 25% circa dei pazienti, in genere legata a pregressa tiroidite autoimmune, e può interferire con il dosaggio della Tg. Generalmente i TgAb si negativizzano entro 3 anni. In caso di anticorpi positivi, in presenza di Tg indosabile e US negativa, il loro dosaggio seriato nel tempo ci darà utili indicazioni come **marcatore neoplastico surrogato**. Solo in caso di incremento progressivo deve essere sospettata la persistenza/recidiva di malattia.

Raccomandazione 64

Qual è il ruolo della Tg nei pazienti non sottoposti ad ablazione con radio-iodio?

In questi pazienti, generalmente a rischio ATA basso/intermedio, sono consigliati controlli periodici di Tg e US del collo in corso di terapia. In assenza di RAI, i livelli di Tg possono essere leggermente dosabili (< 2 ng/mL) ed è sufficiente valutarne l'andamento nel tempo, perché il progressivo incremento può essere sospetto per persistenza di malattia (raccomandazione forte, evidenze di bassa qualità).

La stimolazione con rhTSH non è utile, perché può evidenziare un innalzamento dei livelli di Tg legato alla presenza di tessuto tiroideo residuo non tumorale. Dati retrospettivi indicano che nel 95% dei casi i livelli di Tg in terapia diventano indosabili (< 1 ng/mL con i vecchi dosaggi) entro 5-7 anni dalla chirurgia.

Commento

Analogamente ai pazienti sottoposti ad ablazione che dimostrino livelli ancora dosabili di Tg, è importante valutarne il *trend* nel corso del *follow-up*.

Raccomandazioni 65-69: metodiche di diagnostica per immagini (US, WBS, SPECT/TC, PET/TC, TC, RM)

Ecografia

L'US del collo con sonde ad alta frequenza (≥ 10 MHz) è la metodica d'immagine principale nel corso del *follow-up* e va eseguita inizialmente ogni 6-12 mesi e successivamente secondo lo stato del paziente (raccomandazione forte, evidenze di moderata qualità).

Nei pazienti a **basso rischio** con **risposta eccellente alla terapia** potrebbero essere sufficienti controlli successivi basati unicamente sull'esame clinico e la misurazione della Tg in terapia (raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità).

L'aspetto cistico e/o la presenza di micro-calcificazioni costituiscono elementi di forte sospetto per **metastasi (MTS) linfonodale**. La vascolarizzazione periferica è un elemento di sospetto, mentre sono poco specifiche la forma rotondeggiante, l'assenza dell'ilo iperecogeno e l'ipo-ecogenicità.

In caso di linfadenopatie sospette di diametro > 8-10 mm, è consigliato l'**ago-aspirato per esame citologico (FNA)** e la misurazione della **Tg nel liquido di lavaggio dell'ago** (raccomandazione forte, evidenze di bassa qualità).

Commento

La scelta di selezionare solo le linfadenopatie sospette superiori a un certo diametro (8-10 mm) deriva dalla bassa probabilità che piccole linfadenopatie abbiano una progressione clinica nel tempo. Il *cut-off* dimensionale ha un valore arbitrario: nel caso non si proceda a verifica citologica, resta comunque indicata un'attenta sorveglianza ecografica.

La sospensione dei controlli ecografici nei pazienti a basso rischio e con risposta eccellente deve sempre essere posta in atto con cautela.

Scintigrafia (WBS) diagnostica con ¹³¹I

L'esame ha bassa sensibilità e non ne è consigliato l'uso routinario nei pazienti a rischio basso/intermedio con risposta eccellente alla terapia. Può essere considerata **solo in tre situazioni** (raccomandazione forte, evidenze di bassa qualità):

- captazione patologica (al di fuori del letto tiroideo) alla precedente WBS post-dose terapeutica;
- precedente WBS post-trattamento non informativo a causa di grosso residuo post-chirurgico (captazione > 2%);
- positività persistente dei TgAb.

Scintigrafia SPECT/TC (con ¹³¹I o ¹²³I)

Identifica meglio la sede anatomica della captazione del radio-iodio e può differenziare le captazioni patologiche da quelle aspecifiche (raccomandazione debole, evidenze di moderata qualità).

¹⁸F-DG-PET/TC

Se positiva, indica la presenza di un tumore aggressivo, in genere non responsivo alla terapia con radio-iodio. È quindi **consigliata nei pazienti ad alto rischio con livelli di Tg elevati** (generalmente ≥ 10 ng/mL) e **negatività della WBS** post-dose terapeutica (raccomandazione forte, evidenze di moderata qualità).

Inoltre, può essere **presa in considerazione** (raccomandazione debole, evidenze di bassa qualità):

- per la stadiazione iniziale dei tumori poco differenziati o invasivi a cellule di Hürthle;
- a scopo prognostico, in presenza di malattia metastatica, per identificare le lesioni e i pazienti a maggior rischio di progressione di malattia;
- per la valutazione della risposta a terapie sistemiche o locali.

TC o RM

Queste metodiche sono consigliate:

- **TC collo e mediastino:** in presenza di malattia locale avanzata (MTS linfonodali o sospetta invasione delle strutture aero-digestive), o in caso di Tg elevata e US negativa (raccomandazione forte, evidenze di moderata qualità);
- **TC del torace:** in pazienti ad alto rischio, con livelli elevati di Tg o con progressivo incremento dei TgAb (raccomandazione forte, evidenze di moderata qualità);
- **TC e RM cerebrale, dello scheletro o dell'addome:** pazienti ad alto rischio con Tg elevata e *imaging* negativo di collo e torace (raccomandazione forte, evidenze di bassa qualità):
 - sintomi riferibili a questi organi;
 - candidati alla terapia con radio-iodio e considerati a rischio di complicazioni per la crescita di possibili MTS in tali sedi.

PET/TC

Può essere preferibile nei **pazienti con sospetta persistenza/recidiva di malattia** per Tg elevata e *imaging* negativo di collo e torace. Un eventuale trattamento empirico con RAI dovrebbe essere riservato solo a quelli che non mostrano captazione.

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. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 82-7](#).
3. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 2487-95](#).
4. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, ¹³¹I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 60-3](#).
5. Frasoldati A, Toschi E, Zini M, et al. Role of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsies of cervical lymph nodes in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [1999, 9: 105-11](#).
6. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [2007, 3: 112-21](#).