

LINEE GUIDA SULLA GESTIONE DEL NODULO TIROIDEO E DEI TUMORI TIROIDEI DIFFERENZIATI IN ETÀ PEDIATRICA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

PREMESSA

La gestione del bambino con nodulo tiroideo si è finora basata sulle linee guida relative all'adulto. Considerate però le notevoli differenze di fisiopatologia, presentazione clinica e *outcome* di questa patologia nelle diverse fasce di età, nel 2015 sono state compilate per la prima volta linee guida relative esclusivamente all'età pediatrica (fino a 18 anni) (1). Non esistendo al momento studi clinici randomizzati controllati sulla gestione del tumore tiroideo nel bambino, tali linee guida si basano prevalentemente su evidenze scientifiche e su opinioni di esperti e i dati pubblicati sono derivati da studi retrospettivi, peraltro con *follow-up* limitato nel tempo.

INTRODUZIONE

Il nodulo tiroideo è poco frequente nel bambino, ma rispetto all'adulto è **più elevato il rischio di malignità** (22-26% vs 5-10%).

Dal punto di vista istologico, oltre il 90% dei tumori tiroidei in età pediatrica è rappresentato dal carcinoma papillare tiroideo (PTC), ma, soprattutto nei bambini di età < 10 anni, questo **può non presentare il classico aspetto morfologico** tipico dell'adulto. Può, infatti, essere diffusamente invasivo nella ghiandola, non capsulato e presentare molti corpi psammomatosi. Il PTC frequentemente si presenta multi-focale, bilaterale e con metastasi linfonodali già alla diagnosi; nel 25% dei casi, soprattutto in presenza di metastasi linfonodali, si possono riscontrare anche metastasi polmonari.

Molto più raro è invece il carcinoma follicolare, che tipicamente si presenta come nodulo singolo e ha maggiore probabilità di metastatizzare a livello polmonare e osseo, ma più raramente a livello linfonodale.

Rispetto al PTC dell'adulto, in ambito pediatrico è maggiore la prevalenza di riarrangiamenti genici, ma minore quella di mutazioni puntiformi; in particolare sono frequenti i riarrangiamenti *RET/PTC* ma rare le mutazioni di *BRAF*.

In generale, comunque, nonostante la maggiore diffusività del carcinoma tiroideo del bambino alla presentazione clinica, **la mortalità in ambito pediatrico è inferiore che nell'adulto**, con una maggiore sopravvivenza libera da progressione anche in caso di persistenza di malattia dopo terapia radio-metabolica.

GESTIONE CLINICA

Diagnosi

Considerando la maggiore aggressività, ma contemporaneamente la maggiore sopravvivenza dei PTC pediatrici, è opportuna un'adeguata strategia diagnostico-terapeutica che eviti un *over-treatment*.

In fase diagnostica è discussa la reale necessità di dosare la **calcitonina** in tutti i bambini con noduli tiroidei, a meno che non ci siano aspetti anamnestici che rendono necessario il rilievo di questo parametro.

Se il nodulo si presenta come iper-funzionante, con TSH soppresso, l'*iter* diagnostico prevede l'esecuzione della **scintigrafia** tiroidea e, in caso di conferma di iper-captazione, l'intervento chirurgico, per lo più di lobectomia.

Di fronte a un nodulo non iper-funzionante, per decidere se eseguire l'**FNA**, bisogna valutare gli aspetti ecografici più che le dimensioni del nodulo, in quanto il volume tiroideo varia in funzione dell'età del paziente e sarebbe difficile porre un unico criterio dimensionale per tutte le fasce di età. Bisogna inoltre tener presente che nei bambini il PTC può manifestarsi come un infiltrato diffuso a tutto un lobo o all'intera ghiandola piuttosto che come un nodulo; spesso in questa circostanza sono presenti micro-calcificazioni.

Nel caso di nodulo "**benigno**", il *follow-up* prevede la valutazione ecografica di tale lesione e la ripetizione dell'**FNA** in caso di aumento dimensionale o di sviluppo di caratteristiche sospette. In ogni caso noduli di dimensioni > 4 cm dovrebbero essere trattati chirurgicamente.



Nel caso di risposta “**indeterminata**” all’FNA, vista la maggiore probabilità rispetto all’adulto che si tratti di tumore maligno, c’è indicazione alla terapia chirurgica piuttosto che alla ripetizione dello stesso.

Nel caso di lesioni “**sospette**”, l’indicazione è quella chirurgica.

La **stadiazione pre-chirurgica** prevede l’esecuzione di un’ecografia completa del collo, con valutazione dei linfonodi nei vari compartimenti ed eventuale esecuzione di FNA in caso di linfonodi sospetti nel comparto laterale. In caso di importante coinvolgimento linfonodale, può essere indicato eseguire Rx o TC del torace, visto il rischio aumentato di metastasi polmonari.

Terapia

In caso di lesioni indeterminate o sospette, la terapia è chirurgica, con la raccomandazione alla **tiroidectomia totale**, vista la maggior incidenza di lesioni bilaterali o multi-focali rispetto all’adulto.

La **linfadenectomia** del comparto centrale è raccomandata nei bambini con invasione extra-tiroidea del nodulo e/o evidenza di metastasi loco-regionali alla stadiazione pre- o intra-chirurgica. Negli altri pazienti può essere valutata la necessità di eseguirla in base a dimensioni, multi-focalità ed esperienza del chirurgo. La linfadenectomia del comparto laterale è raccomandata solo in caso di conferma citologica di metastasi linfonodali in tale sede.

In fase post-operatoria si raccomanda di introdurre **terapia empirica con calcio e calcitriolo** nei bambini ad alto rischio di sviluppare ipocalcemia. Questi pazienti possono essere identificati mediante dosaggi seriati del calcio oppure con il dosaggio post-operatorio del PTH e del fosforo. Valori di PTH < 10-15 pg/mL e/o di fosforo elevato sono buoni predittori di un aumentato rischio di sviluppare ipocalcemia e permettono di introdurre un’adeguata terapia precoce.

Stadiazione post-chirurgica

Va eseguita **12 settimane dopo l’intervento** e permette l’identificazione di quei pazienti che necessiteranno di ulteriori misure terapeutiche. In ambito pediatrico il maggior determinante per stratificare i pazienti è la presenza di rilevanti metastasi linfonodali che aumentano il rischio di metastasi polmonari e di persistenza/recidiva di malattia. La stadiazione TNM prevede la suddivisione dei pazienti in due soli gruppi (stadio 1 e stadio 2, rispettivamente senza e con metastasi a distanza), ma non considera a parte i pazienti pediatrici, includendoli in generale nel gruppo di pazienti di età < 45 anni. Per tale motivo la classificazione da preferire è quella che distingue i pazienti in relazione al rischio:

- **basso rischio:** tumore confinato alla ghiandola, con assente o minima invasione dei linfonodi del comparto centrale e assenza di metastasi a distanza; è sufficiente il dosaggio basale della tireoglobulina (Tg) e degli anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb);
- **rischio intermedio:** presenza di invasione extra-tiroidea macroscopica o di estesa invasione dei linfonodi del comparto centrale o minima invasione di quelli del comparto laterale;
- **rischio alto:** presenza di metastasi a distanza o estesa invasione del tumore agli organi circostanti o ai linfonodi del comparto laterale.

Nel caso di pazienti a medio e alto rischio è raccomandato il dosaggio della Tg dopo stimolo del TSH, dei TgAb e la scintigrafia *whole-body* (preferibilmente eseguita con I-123). È consigliata inoltre l’ecografia del collo per una migliore localizzazione di eventuali captazioni linfonodali evidenziate alla scintigrafia.

Terapia radio-metabolica

Al momento attuale **rischi e benefici** della terapia radio-metabolica sono **difficili da dimostrare nella popolazione pediatrica**, visto il ridotto numero di pazienti, la prognosi essenzialmente benigna e la brevità del *follow-up* di questi pazienti. Gli studi presenti in letteratura mostrano dati piuttosto discordanti, ma sempre maggior rilievo viene dato al riscontro di un aumento di secondi tumori e della mortalità globale che si ha nei pazienti pediatrici trattati con terapia radio-metabolica (2,3). È fondamentale quindi **selezionare i pazienti** da sottoporre al trattamento con I-131.

Attualmente, l'**indicazione** alla terapia radio-metabolica viene posta **nel caso di persistenza post-chirurgica di malattia loco-regionale o linfonodale non eradicabile** con ulteriore intervento chirurgico, **oppure in presenza di metastasi a distanza**.

Nei casi in cui la scintigrafia mostri una captazione minima o assente a livello della loggia tiroidea, ma la Tg post-stimolo sia > 10 ng/mL, è comunque opportuno eseguire la terapia radio-metabolica, mentre rimane ancora poco chiara la strategia migliore in caso di valori di Tg post-stimolo compresi tra 2 e 10 ng/mL.

Follow-up

Il *follow-up* del paziente operato prevede il dosaggio della Tg e dei TgAb e l'ecografia del collo. Nei pazienti trattati con terapia radio-metabolica, è opportuno eseguire anche la scintigrafia *whole-body*.

Tireoglobulina e anticorpi anti-tireoglobulina. Il dosaggio della Tg insieme a quello dei TgAb è un buon marcatore per il *follow-up* dei pazienti operati, anche se non sottoposti a terapia radio-metabolica.

- Nei pazienti a basso rischio tale dosaggio andrebbe eseguito ogni 3-6 mesi per i primi due anni, poi annualmente. Poiché esistono pochi dati riguardo l'interpretazione dei livelli di Tg nel bambino, il *trend* di crescita è considerato più informativo del singolo risultato di laboratorio. Secondo alcuni lavori, inoltre, a parità di estensione di patologia, la Tg è più alta nei bambini rispetto agli adulti (4).
- Nel *follow-up* dei pazienti con rischio intermedio o alto, che siano stati sottoposti a terapia radio-metabolica, è opportuno eseguire il dosaggio della Tg dopo stimolo del TSH:
 - valori non dosabili di Tg definiscono il paziente in remissione e consentono di proseguire il *follow-up* mediante il dosaggio della sola Tg basale;
 - valori di Tg dopo stimolo con TSH compresi tra 2 e 10 ng/mL possono indicare persistenza di malattia, ma nei pazienti pediatrici si è visto che questi valori possono ridursi nel tempo anche in assenza di ulteriori terapie (5). Pertanto, nel caso in cui non si riuscisse a localizzare eventuale residuo di malattia, è consigliato seguire il paziente con un *follow-up* che preveda ecografia e dosaggi basali di Tg e TgAb;
 - valori di Tg dopo stimolo con TSH > 10 ng/mL indicano che è necessario eseguire indagini diagnostiche volte alla localizzazione della sede di malattia, mediante ecografia del collo e scintigrafia *whole-body* e, in caso di negatività, TC o RM di collo e torace; non ci sono sufficienti evidenze per proporre lo studio mediante ^{18}F -FDG-PET/TC in età pediatrica. Qualora l'*imaging* non riuscisse a localizzare la sede della recidiva, può essere eseguita un'ulteriore terapia radio-metabolica empirica solo nel caso di evidenza di progressione clinica di malattia, per esempio per incremento nel tempo della Tg, nei pazienti in cui ci sia già stata una risposta documentata a una precedente terapia radio-metabolica.

Nel caso di pazienti con TgAb positivi, è opportuno monitorare l'andamento dei loro livelli e in caso di un *trend* in aumento, eseguire appropriate indagini strumentali di localizzazione di malattia.

Ecografia del collo. Deve essere eseguita in tutti i pazienti operati per carcinoma della tiroide a distanza di almeno sei mesi dalla chirurgia. Nei pazienti a basso rischio, deve essere ripetuta ogni anno, nei pazienti a rischio intermedio o elevato ogni 6-12 mesi.

Scintigrafia whole-body. Viene eseguita nel *follow-up* dei pazienti che sono stati sottoposti a terapia radio-metabolica dopo almeno un anno dalla terapia. Nel caso di negatività, non è indicato eseguire ulteriori scintigrafie in assenza di chiari segni di ripresa di malattia.

Persistenza o recidiva di malattia

Nel caso di persistenza o recidiva di malattia in regione cervicale, le terapie indicate sono quella chirurgica, da preferire nel caso di lesioni macroscopiche (> 1 cm) e in assenza di ulteriori metastasi, e la terapia radio-metabolica.

Nel caso di metastasi polmonari, la terapia di scelta è quella radio-metabolica.

Terapia soppressiva

In letteratura sono presenti pochi dati sugli effetti della terapia soppressiva nel bambino. Le linee guida raccomandano di decidere **in base alla classe di rischio** del paziente:

- in bambini con evidenza o sospetto di persistenza di malattia, è opportuno mantenere il TSH soppresso (< 0.1 mIU/L);
- nei bambini appartenenti alla classe di rischio intermedio, l'obiettivo della terapia è mantenere il TSH tra 0.1 e 0.5 mIU/L;
- nei pazienti a basso rischio, il TSH può essere mantenuto tra 0.5 e 1 mIU/L.

Durata del follow-up

Poiché sono stati descritti casi di recidive anche a distanza di 40 anni (6), si consiglia di monitorare i pazienti con pregresso carcinoma tiroideo **per tutta la vita**, con un'intensità ovviamente correlata alla categoria di rischio.

Riscontro di carcinoma papillare incidentale

Le linee guida raccomandano, nel caso di riscontro bioptico incidentale di carcinoma papillare, l'esecuzione di accurata ecografia del collo per valutazione dei linfonodi o di eventuali ulteriori noduli in pazienti sottoposti a chirurgia parziale. Nel caso di negatività dell'esame, non è necessario eseguire la radicalizzazione chirurgica.

CARCINOMA FOLLICOLARE TIROIDEO

Il carcinoma follicolare della tiroide è molto più raro in età pediatrica rispetto al PTC. Un importante fattore di rischio è rappresentato dalla carenza di iodio, mentre, al contrario del PTC, risulta meno chiaro il ruolo patogenetico delle radiazioni ionizzanti.

Vista la rarità della patologia, non esistono forti evidenze su cui basare raccomandazioni terapeutiche. Pazienti con tumori di grandi dimensioni (> 4 cm), o con metastasi a distanza o con chiara invasione vascolare, dovrebbero essere trattati con tiroidectomia totale ed eventuale terapia radio-metabolica. Nel caso di pazienti con malattia minimamente invasiva, le linee guida consigliano di valutare la terapia caso per caso, prendendo in considerazione la possibilità di eseguire la sola lobectomia.

BIBLIOGRAFIA

1. Francis GL, Waguespack SG, Bauer AJ, Angelos P, et al; American Thyroid Association Guidelines Task Force. Management guidelines for children with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2015, 25: 716-59](#).
2. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, et al. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [2008, 93: 504-15](#).
3. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. *Br J Cancer* [2003, 89: 1638-44](#).
4. Hänscheid H, Verburg FA, Biko J, et al. Success of the postoperative ¹³¹I therapy in young Belarusian patients with differentiated thyroid cancer after Chernobyl depends on the radiation absorbed dose to the blood and the thyroglobulin level. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [2011, 38: 1296-302](#).
5. Padovani RP, Robenshtok E, Brokhnin M, Tuttle RM. Even without additional therapy, serum thyroglobulin concentrations often decline for years after total thyroidectomy and radioactive remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2012, 22: 778-83](#).
6. Hay ID, Gonzalez-Losada T, Reinalda MS, et al. Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J Surg* [2010, 34: 1192-202](#).
7. Cappa M, Bizzarri C. Nodulo tiroideo in età pediatrica. [Endowiki](#).