

CANCRO TIROIDEO DIFFERENZIATO: LG ESMO PER DIAGNOSI, TRATTAMENTO E FOLLOW-UP

Coordinatore

Vincenzo Toscano

Editors

Marco Caputo & Renato Cozzi

La Società Europea di Oncologia Medica (ESMO) ha recentemente pubblicato le linee guida (LG) di pratica clinica relative al cancro della tiroide, di cui riportiamo alcuni punti di rilievo riguardanti i tumori differenziati (DTC), in particolare la gestione del *follow-up* (1).

Incidenza

Si conferma l'incremento a livello globale dell'incidenza del carcinoma papillare (PTC), in gran parte dovuto a un maggiore utilizzo di metodiche diagnostiche (es. ecografia, ago-aspirato tiroideo), che conducono a una diagnosi precoce dei microPTC con il rischio di *overtreatment*. Risulta invece relativamente stabile negli ultimi 30 anni l'incidenza dei carcinomi follicolare (FTC), anaplastico e midollare.

NIFTP

Questa forma di tumore follicolare incapsulato non invasivo con aspetti papillari non viene più considerata col termine di "carcinoma", in quanto non associata a mortalità e con rischio di recidiva < 1%. Ciò comporta la possibilità di un trattamento chirurgico non radicale, la non indicazione all'utilizzo del radioiodio (RAI) e un *follow-up* simile a quello dei carcinomi "a rischio molto basso".

Stadiazione per rischio di mortalità e rischio di persistenza/recidiva

Si rimanda all'AME Flash "Stratificazione del rischio nel carcinoma differenziato della tiroide" (2).

Chirurgia

Le indicazioni all'eventuale sorveglianza attiva (senza chirurgia) o alla tiroidectomia totale (TT), con o senza asportazione profilattica dei linfonodi del comparto centrale, oppure alla semplice emitiroidectomia ricalcano le raccomandazioni delle LG dell'*American Thyroid Association* (ATA) del 2015 (3).

Radioiodio

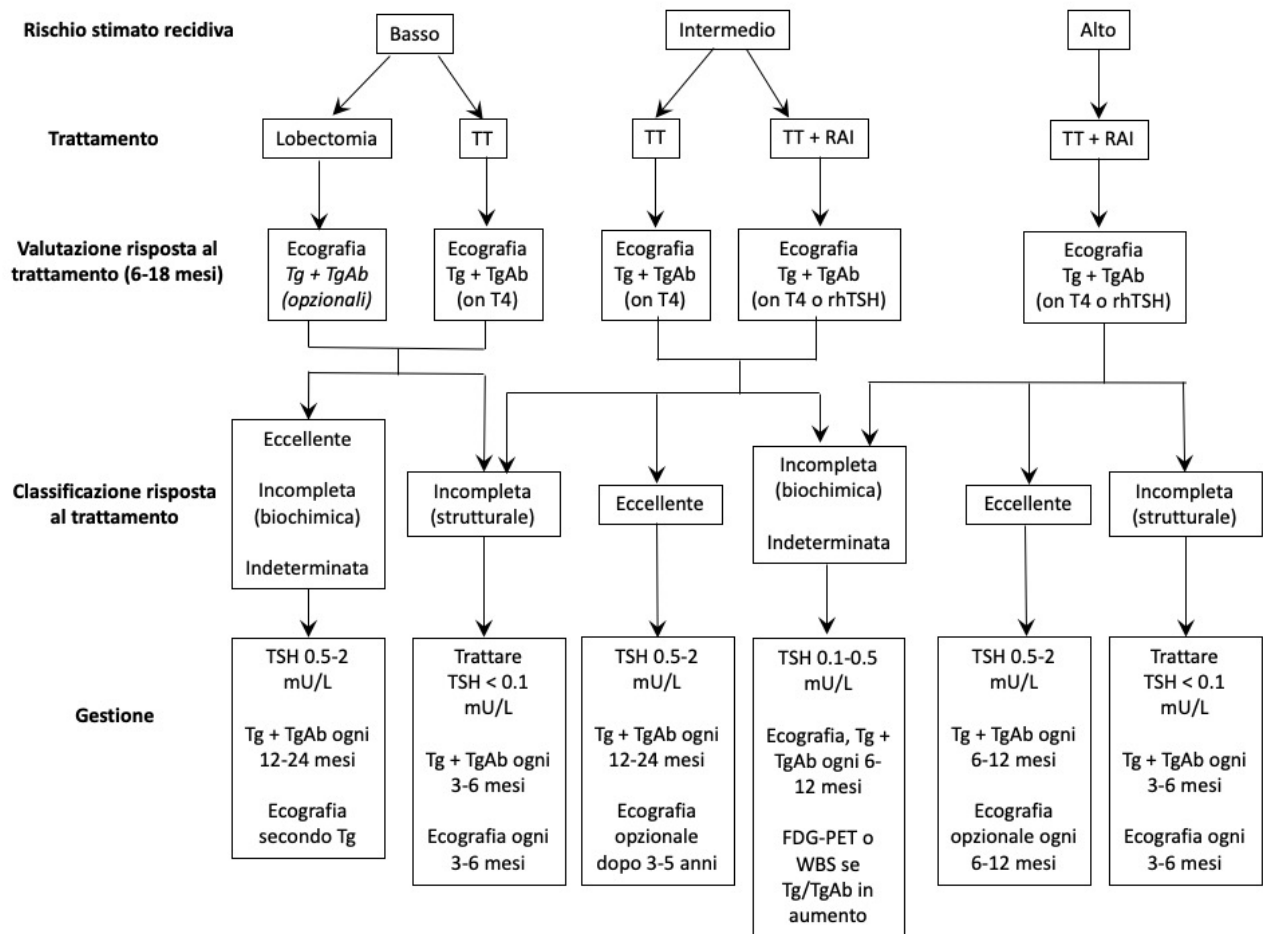
Le LG ESMO concordano nel raccomandare il trattamento nei pazienti ad **alto rischio** di recidiva e non in quelli a **rischio molto basso** (carcinomi ≤ 1 cm, intra-tiroidei e senza evidenza di metastasi loco-regionali). La terapia adiuvante con radioiodio può essere considerata nei pazienti a **rischio intermedio**.

Le indicazioni al trattamento nei restanti pazienti a rischio basso presentano ancora controversie non risolte: le LG ATA 2015 consigliano di evitare il trattamento sistematico in questi pazienti, ma sono state contestate dall'*European Association of Nuclear Medicine* (EANM). Recentemente è stato pubblicato un documento congiunto da parte delle più importanti Società (ATA, EANM, *European Thyroid Association*, *Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*): in assenza di evidenze di alta qualità, si limitano a proporre una decisione su base individuale, tenendo conto delle caratteristiche del tumore (es. rischio di recidiva), dei fattori individuali del paziente (comorbidità, motivazione, aspetti emozionali), delle risorse a disposizione e delle abitudini del *team* di riferimento. Sono attualmente in corso due studi prospettici randomizzati comprendenti pazienti a basso rischio ([ESTIMABL2](#) e [IoN](#)), i cui risultati dovrebbero fare maggiore chiarezza.

Follow-up

Il dosaggio della tireoglobulina (Tg) sierica associato agli anticorpi anti-Tg (TgAb) e l'ecografia del collo si confermano i cardini del *follow-up* (4) (figura).





Gestione post-operatoria dei DTC

Glossario. TT: tiroidectomia totale; on T4: in corso di terapia con L-tiroxina; WBS: scintigrafia *whole body* dopo dose terapeutica di radioiodio.

- **Tg sierica.** La misurazione basale, in corso di terapia con L-tiroxina, effettuata con metodo ultra-sensibile può essere una valida alternativa alla stimolazione, endogena (mediante sospensione della terapia) o esogena (con rhTSH). Le LG ESMO non indicano in quali situazioni può essere preferibile un metodo o l'altro. La concomitante misurazione dei TgAb, se negativi, permette di escludere l'eventuale interferenza nei risultati della Tg (generalmente falsi negativi). Il riscontro di livelli indosabili di Tg ha un valore predittivo negativo molto alto (bassa probabilità di persistenza/recidiva di malattia), mentre livelli dosabili non raramente rappresentano falsi positivi, rispecchiando semplicemente la produzione da parte di cellule tiroidee normali residue. Questa situazione è comune, almeno nei primi anni di *follow-up*, nei pazienti sottoposti a sola tiroidectomia, senza ablazione del residuo. In questi casi va tenuto in considerazione l'andamento dinamico della Tg, dato che nel 60% dei casi circa i livelli di Tg diventeranno indosabili nel tempo (< 0.2 ng/mL). Analogo discorso riguarda il dosaggio dei TgAb, che possono rimanere dosabili per qualche tempo dopo il trattamento iniziale. In ogni caso, livelli di Tg o di TgAb in progressivo incremento sono fortemente sospetti per ripresa di malattia.
- **Ecografia del collo.** Si conferma l'esame strumentale più efficace nel riconoscere la presenza di malattia a livello del collo, in particolare quando sono presenti anche residui di tessuto tiroideo normale. Numerosi studi hanno confermato che, in associazione ai risultati dell'esame citologico e ai livelli sierici di Tg, l'ecografia può raggiungere un'accuratezza diagnostica vicina al 100%. I limiti della metodica comprendono l'esperienza dell'operatore, l'elevata frequenza di lesioni non specifiche e la difficoltà di evidenziare le strutture profonde o mascherate da strutture ossee o arie. In questi ultimi casi andranno utilizzate metodiche di *imaging* di II

livello (TC, RM, PET). Le lesioni aspecifiche possono essere classificate come **indeterminate** o **fortemente sospette** (tabella). A differenza del PTC, l'FTC determina più spesso metastasi per via ematogena e raramente coinvolge i linfonodi loco-regionali, per cui in questi casi l'ecografia è utile principalmente per escludere residui o recidive in loggia tiroidea.

Classificazione delle lesioni ecografiche		
	Loggia tiroidea	Linfonodi del collo
Aspetti normali	Area triangolare uniformemente iperecogena rispetto al tessuto muscolare circostante	Forma allungata Ilo visibile Vascolarizzazione assente o ilare
Lesioni indeterminate	Lesioni solo ipoecogene	Ilo non evidente Forma rotondeggiante
Lesioni sospette	Vascolarizzazione aumentata Micro-calcificazioni Aspetti cistici Margini irregolari <i>Taller than wide</i>	Micro-calcificazioni Aspetti cistici Vascolarizzazione periferica Aspetto solido simil-tissutale

Bibliografia

1. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol [2019, 30: 1856–83](#).
2. Frasoldati A, Zini M. Linee guida ATA sul carcinoma tiroideo: i sistemi classificativi per la stratificazione del rischio prognostico. AME Flash [5/3 2016](#).
3. Haugen BR, et al. 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](#).
4. Lamartina L, Grani G, Durante C, et al. Follow-up of differentiated thyroid cancer – what should (and what should not) be done. Nature Rev Endocrinol [2018, 14: 538–51](#).