

ESITO DELLA SORVEGLIANZA ATTIVA DEI MICRO-NODULI TIROIDEI EU-TIRADS 5

BACKGROUND

Esiste un ampio dibattito sulla sorveglianza attiva dei micro-carcinomi tiroidei (1). Nelle linee guida (LG) ATA (2) e nelle LG ETA sulla stratificazione del rischio ecografico (3) l'ago-aspirato (FNAB) non è raccomandato per i noduli tiroidei ecograficamente sospetti < 10 mm, in assenza di interessamento linfonodale o estensione extra-tiroidea. Questa classe ecografica a rischio elevato di malignità è definita dalla presenza di almeno un carattere sospetto del nodulo (forma non ovale — *taller than wide* —, margini irregolari, micro-calcificazioni, marcata ipoecogenicità), con un rischio di malignità crescente quando più caratteri sospetti sono associati. Secondo queste LG, tutti i noduli con tali caratteristiche vanno sottoposti a FNAB se > 10 mm, mentre viene proposta la sorveglianza attiva in caso di noduli sub-centimetrici, in assenza di linfadenopatie patologiche o di estensione extra-tiroidea, posto che il paziente acconsenta a sottoporsi a controlli ecografici periodici regolari. FNAB deve essere poi eseguito in caso di crescita dei noduli o di comparsa di linfonodi.

LO STUDIO (4)

Disegno: retrospettivo.

Pazienti arruolati: 80 (> 18 anni, età media 53 anni, 86% donne) **con noduli tiroidei EU-TIRADS 5 di diametro maggiore ≤ 10 mm** (medio 5.4 ± 2 mm), **che avevano scelto la sorveglianza attiva**. In 10 pazienti erano presenti più noduli EU-TIRADS 5. Il 31% dei noduli presentava un solo criterio EU-TIRADS 5, il 52% due criteri, il 16% tre criteri, nessuno aveva tutti i quattro criteri. I pazienti erano stati arruolati nel processo di sorveglianza attiva dal 2017, ma alcuni erano già seguiti nei centri di origine da anni, e sono state revisionate le immagini ecografiche precedenti per attribuire correttamente la classe ecografica di rischio; i pazienti erano sottoposti a *follow-up* ecografico annuale. Erano disponibili i dati inerenti livelli di TSH e calcitonina, familiarità per cancro tiroideo (11 pazienti), presenza di tiroidite autoimmune (13 pazienti), trattamenti in atto per tireopatie (L-tiroxina in 12 pazienti, tireostatici in 7).

Obiettivo primario dello studio era determinare gli esiti della sorveglianza attiva, per verificare la sicurezza di questa strategia; obiettivo secondario era l'identificazione di eventuali fattori di progressione.

Risultati

Il *follow-up* medio in sorveglianza attiva è stato di **53 ± 37 mesi**.

Progressione di malattia: è stata rilevata in 29 pazienti (**36.3%**), con incremento volumetrico del nodulo ≥ 50% in 28 pazienti (35%), incremento del diametro massimo ≥ 3 mm in 3 pazienti (3.8%), tutti compresi nella quota con aumento di volume ≥ 50%, a testimoniare che l'incremento volumetrico (che richiede una misurazione tridimensionale del nodulo) è una misura più affidabile dell'incremento del solo diametro massimo; in 3 pazienti (3.8%) erano comparsi linfonodi sospetti (in 2 coesisteva aumento del volume nodulare). Considerando solo il primo e l'ultimo *follow-up*, il 26.3% dei noduli presentava un incremento di volume ≥ 50%, il 63.8% era stabile e il 10% presentava una riduzione. Il paragone tra i pazienti con e senza progressione di malattia non mostrava significative differenze per tutti i parametri studiati (sesso, età, modalità di primo riscontro nel nodulo, inclusa la presenza di familiarità per carcinoma tiroideo).

FNAB: è stato eseguito in 24 pazienti (30%), con esame citologico (secondo la classificazione Bethesda) indicativo di malignità nel 45.8%, di benignità nell'8.3%, indeterminato nel 33.3% e non diagnostico nell'8.3%.

Decisione terapeutica ed esito: 16 pazienti (20%) sono stati avviati a intervento, dopo un *follow-up* mediano di 57.2 mesi, che ha confermato la diagnosi di carcinoma papillare (PTC) in 15/16 casi (10 forme classiche e 5 varianti follicolari, in un caso non era disponibile il risultato istologico). L'istologia ha rilevato metastasi linfonodali cervicali in 5 pazienti (31%) (in 2/5 non rilevate ecograficamente, di 3 e 4 mm), a conferma del fatto che non c'è rapporto diretto tra dimensioni dei noduli e sviluppo di metastasi linfonodali, come osservato da altri autori (1). Dieci pazienti sono stati classificati a basso rischio e 5 a rischio intermedio secondo le LG ATA. Sette pazienti sono poi stati sottoposti ad ablazione con radioiodio.



Follow-up post-operatorio medio di 6 mesi in 10 pazienti: nessuno mostrava persistenza di malattia strutturale, in 7/10 la tireoglobulina era indosabile, con Ab anti-Tg negativi. Il 6.3% dei pazienti è stato perso al *follow-up*.

Conclusioni degli autori

La sorveglianza attiva nei noduli tiroidei subcentimetrici ecograficamente sospetti (in assenza di estensione extra-tiroidea e di linfadenopatie sospette) in pazienti selezionati, con restrizione dell'esecuzione di FNAB solo a quelli che nel tempo mostrano progressione di malattia, è una procedura sicura che può nel contempo contribuire alla riduzione dell'*overtreatment* dei micro-PTC.

COMMENTO

I maggiori **limiti** dello studio sono la natura retrospettiva, la bassa numerosità campionaria e il breve *follow-up*, specie post-operatorio.

Resta materia di riflessione l'opportunità di **eseguire FNAB** subito al riscontro di un micro-nodulo tiroideo ecograficamente sospetto, oppure di riservarlo al momento in cui si riscontra una progressione di malattia durante la sorveglianza attiva. Gli autori dello studio sottolineano come il risultato di FNAB nei micro-noduli sia spesso non diagnostico o indeterminato, e che vada tenuta sempre presente anche la possibilità di falsi negativi, oltre al fatto che difficilmente FNAB è in grado di discriminare tra le varianti del PTC.

È importante sottolineare la necessità del dosaggio della **calcitonina** plasmatica in tutti i pazienti, per escludere il sospetto di carcinoma midollare, come correttamente fatto dagli autori dello studio.

Inoltre, fondamentale è il **desiderio del paziente**, che deve essere disponibile a fare regolarmente controlli a lungo termine; la rassicurazione da parte del medico, che si prenderanno tempestivamente i provvedimenti diagnostici e terapeutici nel caso si riscontrasse progressione di malattia, rimane fondamentale nel ridurre la possibilità che il paziente "si perda" al *follow-up*.

Studi prospettici dedicati ci potranno probabilmente aiutare a capire la validità di questo approccio e a selezionare meglio i pazienti cui proporre la sorveglianza attiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Sasaki T, Miyauchi A, Ito Y, et al. Marked decrease over time in conversion surgery after active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* [2021, 31: 217-23](#).
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1-133](#).
3. Gilles R, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: the EU-TIRADS. *Eur Thyroid J* [2017, 6: 225-37](#).
4. Rozenbaum A, Buffet C, Bigorgne C, et al. 2021: Outcome of active surveillance of EU-TIRADS 5 thyroid nodules. *Eur J Endocrinol* [2021, 184: 677-86](#).