

FOLLOW-UP DEL CARCINOMA TIROIDEO DIFFERENZIATO: COSA FARE E COSA NON FARE

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il trattamento dei pazienti affetti da tumore differenziato della tiroide è stato modificato profondamente negli ultimi anni: si è passati da un approccio *standard* uguale per tutti, a un approccio personalizzato, variabile dalla semplice sorveglianza attiva alla chirurgia totale seguita da ablazione del residuo con radioiodio. Questo atteggiamento diversificato è stato determinato dal fatto che l'aumento di incidenza di questi tumori riscontrato nelle ultime decadi si accompagna a una mortalità globale molto bassa (< 2% a 5 anni) e che la maggior parte dei pazienti appare libera da malattia al termine del trattamento iniziale (con rischio di recidiva < 1-2%). **La strategia attuale è, quindi, quella di identificare la minoranza di pazienti a maggior rischio di persistenza/recidiva di malattia e/o mortalità e riservare solo a questi una sorveglianza a maggior grado di intensità.**

La revisione recentemente presentata da Lamartina e coll (1) focalizza in particolare i seguenti punti chiave.

- Il **follow-up** varia a seconda di istotipo, trattamento iniziale, rischio iniziale di recidiva (classificazione ATA) e risposta al trattamento (per i dettagli si rimanda a 2).
- Una **risposta eccellente al trattamento iniziale** è rappresentata da tireoglobulina (Tg) indosabile, in assenza di anticorpi (TgAb) e di alterazioni all'ecografia (ETG) del collo.
- I **pazienti a rischio basso e intermedio di recidiva**, che presentano una risposta eccellente alla terapia, possono essere seguiti annualmente solo con dosaggi ematici di Tg, TgAb e TSH, senza ETG del collo (rischio di recidiva < 2%). Nota bene: è fondamentale che i dosaggi di Tg (con metodica ultra-sensibile) e TgAb siano effettuati sempre nello stesso laboratorio, per consentire la valutazione dell'eventuale *trend*.
- **Per qualunque classe di rischio**, in caso di *trend* in crescita di Tg e/o TgAb (**risposta biochimica incompleta alla terapia iniziale** confermata ai controlli successivi) sono indicati gli esami morfologici (ETG del collo e, se ritenuto necessario, anche TC o RM) e/o ulteriori indagini funzionali (¹⁸F-FDG-PET, in particolare per livelli di Tg > 10 ng/mL).
- I **pazienti ad alto rischio di recidiva** e che presentano una risposta eccellente alla terapia iniziale, devono essere seguiti ogni 6-12 mesi con i dosaggi ematici e l'ETG del collo. Questi pazienti hanno comunque un rischio di recidiva del 14% circa, poiché livelli indosabili di Tg non escludono la possibilità di malattia negli istotipi poco differenziati. In questi pazienti, salvo controindicazioni, i livelli di TSH vanno mantenuti < 0.1 mUI/L.
- Se non trattata chirurgicamente, la **malattia strutturale persistente o recidivante identificata morfologicamente** deve essere seguita periodicamente con indagini e frequenza appropriate, a seconda di sede, dimensioni ed eventuale rapidità di progressione.

La **stratificazione del rischio iniziale** si attua utilizzando sia il sistema TNM (8° Edizione) per il rischio di mortalità, sia la classificazione ATA (rischio basso, intermedio o alto) per il rischio di persistenza/recidiva.

La **risposta al trattamento iniziale** si valuta dopo 6-12 mesi: in base a questa, il paziente viene ri-classificato e poi successivamente rivalutato a ogni tappa del *follow-up*. Questa **stratificazione dinamica** permette di individuare quel piccolo gruppo di pazienti che necessita di un *follow-up* più stretto. Alla prima valutazione a 6-12 mesi, circa il 10% dei pazienti a basso rischio e il 20% di quelli a rischio intermedio presentano livelli dosabili di Tg (risposta biochimica incompleta), in assenza di alterazioni morfo-strutturali. I 2/3 di questi pazienti mostreranno comunque un progressivo declino dei livelli di Tg ai controlli successivi, sino a soddisfare i criteri di risposta eccellente.

La **terapia ablativa con radioiodio** dopo tiroidectomia non viene più consigliata in un numero crescente di casi (pazienti a basso rischio, con tumore intra-tiroideo uni- o multi-focale, oppure a rischio intermedio-basso con meno di 5 micro-metastasi linfonodali e/o con minima invasione extra-tiroidea). Inoltre, i pazienti a basso rischio, con carcinoma papillare intra-tiroideo < 4 cm e lobo contro-laterale indenne, possono essere sottoposti a sola lobectomia o lobo-istmectomia. In questi casi i pazienti presenteranno, dopo l'intervento iniziale, tessuto residuo tiroideo di entità variabile, con conseguenti livelli dosabili di Tg. Di conseguenza, per queste categorie di pazienti sono stati proposti *cut-off* di Tg diversi rispetto a quelli sottoposti a tiroidectomia e ablazione (2) e il *follow-up* dovrà tenere conto in particolare del *trend* dei livelli di Tg. In caso di tiroidectomia eseguita da chirurghi esperti, si evidenziano già al primo *follow-up* livelli indosabili di Tg (< 0.2 ng/mL) in corso di terapia con L-tiroxina nel 60% circa dei pazienti (e fino al 75% dopo 5 anni).



L'ETG del collo è l'esame morfologico fondamentale nel corso del *follow-up*, perché la maggior parte delle recidive avviene nel letto tiroideo o a livello dei linfonodi del collo. Si possono quindi evidenziare **anomalie linfonodali**:

- **altamente sospette**: presenza di micro-calcificazioni o aree cistiche, vascolarizzazione periferica o diffusa, aspetto solido con ecogenicità simile a quella della tiroide;
- con **caratteristiche indeterminate di sospetto**: assenza di ilo centrale più almeno una tra:
 - aspetto rotondeggiante,
 - diametro trasversale aumentato (≥ 8 mm nel II livello, ≥ 5 mm nel III-IV livello),
 - incremento della vascolarizzazione centrale.

La **scintigrafia whole body** diagnostica con radioiodio, pietra miliare del *follow-up* in epoca pre-ecografia, non è più consigliata nei pazienti con risposta eccellente alla terapia iniziale ed è limitata a singoli casi particolari.

In **conclusione**, nella maggior parte dei pazienti (in particolare quelli a rischio basso o intermedio con risposta eccellente alla terapia iniziale) può essere sufficiente un controllo annuale di TSH, Tg e TgAb per i primi 5 anni e successivamente ogni 2 anni; l'ETG del collo dovrebbe essere riservata solo ai pazienti con livelli alterati di Tg e/o TgAb. Solo un gruppo selezionato di pazienti necessita di studi morfologici di seconda linea e *follow-up* più serrati. Il successivo *follow-up* a lungo termine non dovrebbe più essere eseguito presso i Centri di riferimento.

Bibliografia

1. 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](#).
2. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Massa M. Follow-up dei tumori differenziati della tiroide. [Endowiki](#).