

## QUALI VALORI DI TSH MANTENERE DOPO LOBECTOMIA PER PTC?

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Le evidenze scientifiche relative ai livelli ottimali di TSH dopo lobectomia per carcinoma papillare della tiroide (PTC) sono scarse. Le linee guida (LG) ATA del 2015 suggerivano di mantenere il TSH nella metà inferiore dell'intervallo di riferimento (0.5-2 mU/L), pur sottolineando l'assenza di studi di correlazione tra TSH e prognosi in questo sottogruppo di pazienti (1).

Negli ultimi anni sono stati condotti diversi studi con l'obiettivo di valutare l'impatto dei livelli di TSH sul rischio di recidiva nei pazienti sottoposti a lobectomia per PTC. In particolare, è stato recentemente pubblicato uno **studio retrospettivo** su un'ampia coorte di soggetti sottoposti a lobectomia per PTC tra il 2000 e il 2014 presso il *National Cancer Center* di Pechino (2).

L'**endpoint primario** era la recidiva strutturale, valutata in termini di sopravvivenza libera da malattia (*recurrence-free survival*, RFS).

L'analisi statistica è stata condotta attraverso modelli di regressione di Cox e tramite le curve di Kaplan-Meier e test *log-rank*.

Sono stati arruolati nello studio **2297 pazienti** adulti (18-75 anni, mediana 42, 76.2% donne).

La **stratificazione iniziale del rischio di recidiva** ha mostrato un rischio basso (41.2%) o intermedio (42.4%) nella maggior parte dei pazienti, mentre il restante 16.4% rientrava nella categoria ad elevato rischio. In particolare, il tumore presentava dimensioni  $\leq 1$  cm nel 59.2% dei casi, di 1-4 cm nel 39.4% e  $> 4$  cm nell'1.4%. Erano state riscontrate metastasi ai linfonodi ricorrentiali nel 24.9% dei pazienti e latero-cervicali nel 19.9%. Non erano disponibili dati relativi alle caratteristiche ecografiche pre-operatorie delle lesioni.

In tutti i pazienti nel post-operatorio è stata avviata la terapia sostitutiva con L-tiroxina, con l'obiettivo di mantenere il TSH tra 0.5 e 1 mU/L. I **livelli medi di TSH** sono risultati  $1.46 \pm 2.22$  mU/L, senza differenze significative tra le diverse categorie di rischio. Sono stati riscontrati livelli medi di TSH al di sotto ( $\leq 0.5$  mU/L), nella metà bassa (0.6-2 mU/L), nella metà alta (2.1-4 mU/L) e al di sopra ( $> 4$  mU/L) dell'intervallo di riferimento, rispettivamente, nel 29.1%, 50.6%, 15.0% e 5.3% dei pazienti.

In un **follow-up mediano di 70 mesi**, il 7.3% dei pazienti ha presentato una recidiva di malattia (l'84.4% a livello loco-regionale e il restante 15.6% a distanza) e lo 0.5% dei pazienti è deceduto per PTC. La RFS a 5 e a 10 anni è risultata pari al 94.7% e all'84.7%, rispettivamente.

**Non è stata riscontrata un'associazione significativa tra livelli di TSH e RFS:** la RFS si è dimostrata simile nei pazienti con TSH medio al di sotto, nella metà bassa, nella metà alta e al di sopra dell'intervallo di riferimento, per ciascuna categoria di rischio.

### Conclusioni

Questo studio in un'ampia coorte di soggetti sottoposti a lobectomia per PTC mostra che il rischio di recidiva non appare correlato ai livelli di TSH durante il *follow-up* (come suggerito da studi precedenti, condotti su un numero minore di soggetti).

I **limiti** principali dello studio sono rappresentati dalla sua natura retrospettiva (con *follow-up* e intervalli di misurazione del TSH variabili a seconda del paziente) e dalla mancanza di dati relativi al dosaggio della terapia sostitutiva e di eventuali effetti collaterali della stessa (es, rischio di aritmie e/o osteoporosi da sovradosaggio, specialmente nel paziente anziano o con comorbilità). Emerge inoltre nello studio la presenza di un numero elevato di pazienti a rischio intermedio-alto di recidiva, una percentuale elevata di tumori con metastasi loco-regionali alla diagnosi (considerata l'indicazione alla lobectomia), elementi che potrebbero aver avuto un impatto sugli esiti.

### Commento

È difficile definire con precisione l'impatto del TSH sulla prognosi nei pazienti sottoposti a lobectomia per PTC. Pur trattandosi generalmente di tumori di piccole dimensioni e circoscritti alla tiroide, è ragionevole pensare che il rialzo del TSH possa incrementare il rischio di recidiva.



Per tale motivo, le LG ATA del 2015 suggeriscono di mantenere il TSH nella metà inferiore dell'intervallo di riferimento. I dati attualmente disponibili in letteratura sembrano tuttavia indicare l'assenza di correlazione tra livelli di TSH e rischio di recidiva in questo sottogruppo di pazienti.

Tali considerazioni hanno un risvolto importante nella pratica clinica. Dopo lobectomia per PTC, per mantenere il TSH nell'intervallo indicato dalle LG ATA è infatti necessario avviare la terapia sostitutiva con L-tiroxina nella maggior parte dei pazienti (75% circa), come recentemente dimostrato da uno studio statunitense (3), con un impatto inevitabile sui costi sanitari, sulla frequenza dei controlli biochimici e sui possibili effetti avversi legati a un eccesso di terapia, soprattutto nei pazienti anziani.

Per definire più accuratamente l'effetto dei livelli di TSH sulla prognosi di questi pazienti, da maggio 2020 è in corso lo studio multicentrico "MASTER" (4), nel quale i pazienti sottoposti a lobectomia per PTC vengono randomizzati in gruppi con TSH "alto" (*target* 2-7.99 mU/L) o "basso" (*target* 0.3-1.99 mU/L). L'obiettivo primario dello studio è la RFS a 5 anni. I risultati di tale studio saranno utili per una gestione più appropriata basata sull'evidenza dei pazienti sottoposti a lobectomia per PTC.

### Bibliografia

1. Haugen BR, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1-133](#).
2. Xu S, et al. Optimal serum thyroid-stimulating hormone level for patients with papillary thyroid carcinoma after lobectomy. *Thyroid* [2021, DOI: 10.1089/thy.2021.0404](#).
3. Reed R, et al. 2015 American Thyroid Association guidelines and thyroid-stimulating hormone suppression after thyroid lobectomy. *Head Neck* [2021, 43: 639-44](#).
4. Lee EK, et al. A multicenter, randomized, controlled trial for assessing the usefulness of suppressing thyroid stimulating hormone target levels after thyroid lobectomy in low to intermediate risk thyroid cancer patients (MASTER): a study protocol. *Endocrinol Metab (Seoul)* [2021, 36: 574-81](#).