

FDG PET/TC IN PAZIENTI CON DTC E BASSI LIVELLI DI TIREOGLOBULINA

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

Premessa

Nonostante l'eccellente sopravvivenza, fino al 20% dei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato (*differentiated thyroid carcinoma*, DTC) va incontro a recidiva o persistenza di malattia dopo trattamento iniziale. Ad oggi, la misurazione dei livelli di **tireoglobulina sierica (Tg)** ricopre un ruolo fondamentale, con alto valore diagnostico nell'individuare sia recidive locali che metastasi a distanza nei pazienti sottoposti a terapia radiometabolica con radioiodio (RAI) (1,2).

La **RAI adiuvante** dopo tiroidectomia va considerata nei pazienti a rischio intermedio di recidiva ed è raccomandata di *routine* nei pazienti ad alto rischio. Nel *follow-up* dei pazienti ad alto rischio sottoposti a RAI terapeutico è raccomandata l'esecuzione di scintigrafia a 6-12 mesi di distanza nei casi di evidenza biochimica di malattia. Tuttavia, la resa diagnostica della *whole body scan* (WBS) dopo RAI non è eccellente in caso di residui di DTC non ¹³¹I-avidi, risultando non raramente falsamente negativa anche di fronte a evidenza biochimica di malattia (3,4).

In accordo con le ultime linee guida (LG) ATA, nei pazienti affetti da DTC, dopo tiroidectomia totale e RAI, con WBS negativo e con evidenza biochimica di malattia (**Tg sierica stimolata elevata > 10 ng/mL**), ad alto rischio di recidiva/persistenza, dovrebbe essere presa in considerazione la tomografia a emissione di positroni con ¹⁸F-fluorodeossiglucosio combinata con tomografia computerizzata (**FDG PET/TC**) (*raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata*) (1).

Lo studio (5)

Questo studio **retrospettivo** ha analizzato l'utilizzo della FDG PET/TC come modalità di *imaging* di prima linea in **27 pazienti** con DTC (**pT1-3a, N0-1b, M0**), gestiti in un singolo centro nel periodo 2012-2020, sottoposti a tiroidectomia totale e RAI, con riscontro al *follow-up* di livelli di **Tg ≥ 0.20 ng/mL e < 10 ng/mL**, diversamente da quanto raccomandato nelle LG ATA.

Tutti sono stati studiati con FDG PET/TC dopo almeno 6 mesi da RAI (media 1.4 anni, *range* 0.6-6.3), con esiti categorizzati in "positivo" o "negativo" per la presenza di possibile malattia, a prescindere da esiti di altre modalità di *imaging*. Solo 5/27 pazienti sono stati poi sottoposti a WBS, mentre il dato ecografico è riportato solo per 22/27.

Sono state poi adottate tre possibili strategie di gestione dopo FDG PET/TC (fig 1):

- chirurgia;
- RAI entro 3 mesi da FDG PET/TC;
- *wait & see* (W&S) con misurazione dopo 3 mesi di Tg e successiva classificazione di malattia (assente/presente) in base ai livelli riscontrati (< o > 0.2 ng/mL).

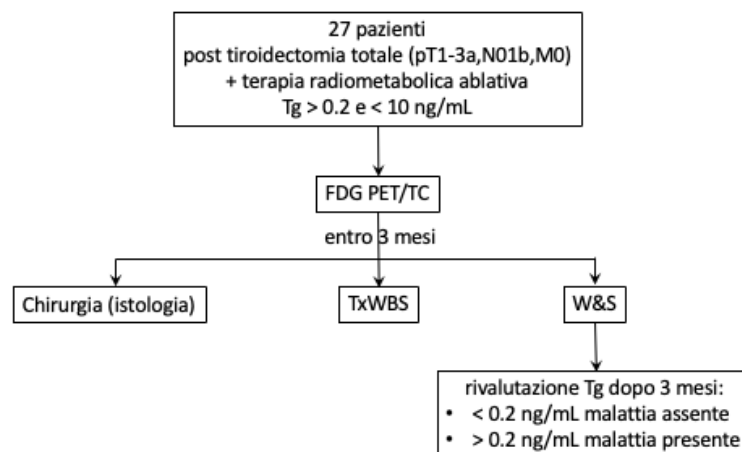


Figura 1



Lesioni positive (o negative) alla FDG PET/TC sono state poi riclassificate come vere positive (o negative) o false positive (o negative) in base ai risultati di istologia (per i pazienti operati), scintigrafia dopo RAI terapeutico (TxWBS) e livelli sierici di Tg (positivo se Tg persistentemente ≥ 0.2 ng/mL, negativo se < 0.2 ng/mL dopo 3 mesi di W&S) (fig 2).

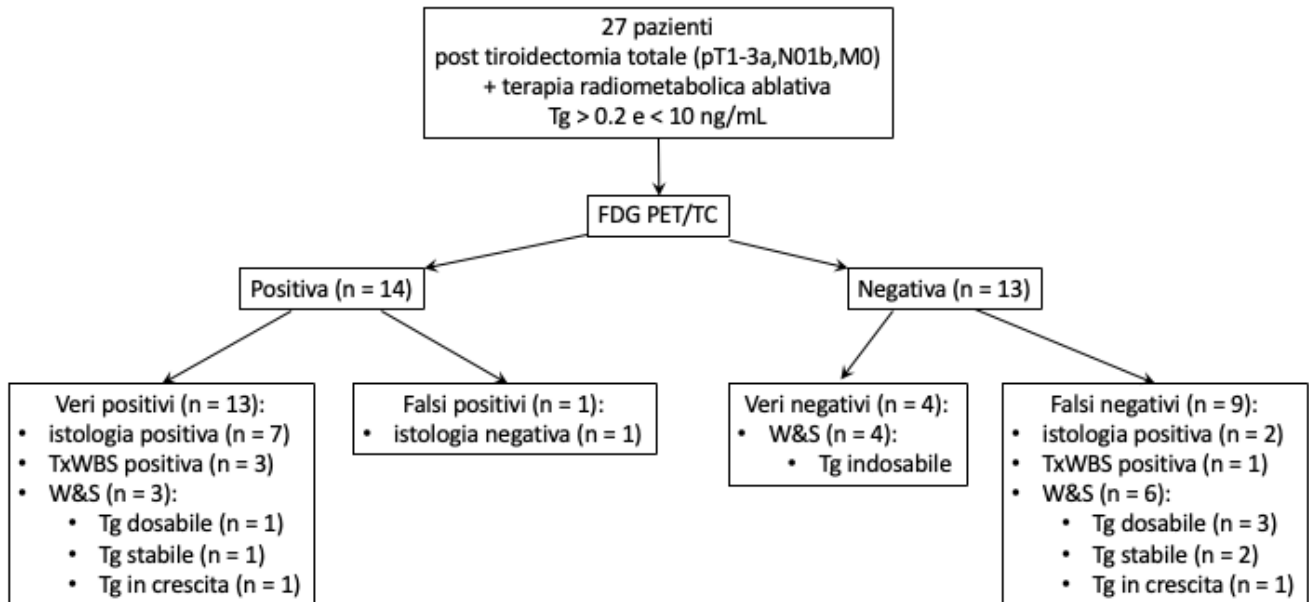


Figura 2

Sono state riscontrate **lesioni positive** all'FDG PET/TC in 14 pazienti. In 13 di questi, le lesioni sono state poi confermate come vere positive da istologia/TxWBS/Tg, mentre l'istologia dell'ultimo paziente, sottoposto a chirurgia per rimozione di linfonodo cervicale sospetto, ha rivelato una lesione falsamente positiva.

Nei restanti 13 pazienti la FDG PET/TC è risultata **negativa**: in 4 pazienti, tutti sottoposti a W&S, è stata poi confermata la negatività (veri negativi), mentre negli altri 9 pazienti si è trattato di un esito falsamente negativo (positività all'istologia nei due operati, alla TxWBS in 1 caso e alla W&S in 6 casi (fig 2).

Sono stati quindi calcolati i dati di:

- sensibilità: 59.1%;
- specificità: 80.0%;
- valore predittivo positivo (VPP): 92.9%;
- valore predittivo negativo (VPN): 30.8%.

In **conclusione**, gli autori ritengono che la FDG PET/TC potrebbe rappresentare una modalità diagnostica di prima linea accurata, con **elevato VPP** per i pazienti con Tg < 10 ng/mL durante il *follow-up* di DTC ad alto rischio dopo trattamento chirurgico e radiometabolico, mentre si mantengono **bassi la sensibilità e il VPN**, che non permettono di escludere residui di malattia di fronte ad un esame negativo.

Commento

In questa casistica la sensibilità della FDG PET/TC per localizzare DTC persistente o recidivante è stata del ~59%. Nel ~93% dei pazienti con FDG PET/TC positiva, la malattia è stata poi effettivamente confermata. Solo in un paziente una lesione sospetta alla FDG PET/TC si è poi rivelata un falso positivo all'istologia (linfonodo cervicale flogistico). Questo alto VPP **supporta il ruolo di FDG PET/TC per rilevare DTC persistenti o ricorrenti anche in pazienti con bassi livelli rilevabili di Tg**, ed è in linea con l'alto VPP già descritto in altri lavori (6,7). Il basso VPN, paragonabile ai risultati di un altro recente studio (8), suggerisce come una scansione FDG PET/TC negativa potrebbe non escludere la presenza di malattia.

Va ricordato come **questi dati vadano interpretati nel contesto di malattia con livelli di Tg < 10 ng/mL**, mentre la situazione è differente in pazienti con alti livelli di Tg sierica, come dimostrato in una metanalisi di 25 studi che includevano 789 pazienti con DTC ad alto rischio, non ^{131}I -avid, e livelli di Tg elevati (> 10 ng/mL), in cui la sensibilità di FDG PET/TC era dell'83% e la specificità dell'84% (9).

Lo studio ha diversi importanti **limiti**. Il principale risiede nel fatto che ecografia del collo e WBS non sono state eseguite congiuntamente in tutti i pazienti, rendendo poco efficace il confronto in termini di superiorità diagnostica e la definizione del reale valore aggiunto della metodica rispetto a queste tecniche di *imaging*: sono essenziali studi prospettici e comparativi nella definizione delle reali potenzialità applicative della metodica. Inoltre, la valutazione retrospettiva ha comportato approcci terapeutici eterogenei. Non è esplicitato nel lavoro il perché di alcune scelte terapeutiche, soprattutto in pazienti negativi alla FDG PET/TC. Nondimeno, nei pazienti sottoposti a W&S l'utilizzo di una singola misurazione della Tg dopo 3 mesi dalla FDG PET/TC non è del tutto affidabile per stabilire l'effettiva presenza o assenza di malattia e lascia spazio ad errori nella definizione di falso/vero positivo/negativo. Da sottolineare, inoltre, l'eterogeneità di valutazione della Tg sierica, dal momento che in 4 pazienti è riportato il dato dopo stimolo con rhTSH, per altro non enfatizzato nel lavoro e che decontestualizza i 4 pazienti in questione. Infine, la FDG PET/TC è stata eseguita durante terapia tiroxinica, sebbene alcuni lavori suggeriscano che la sensibilità possa essere superiore se eseguita in sospensione o dopo rhTSH (10).

Bibliografia

1. Haugen BR. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: what is new and what has changed? *Cancer* [2017, 123: 372-81](#).
2. Pacini F, Lari R, Mazzeo S, et al. Diagnostic value of a single serum thyroglobulin determination on and off thyroid suppressive therapy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* [1985, 23: 405-11](#).
3. Smallridge RC, Diehl N, Bernet V. Practice trends in patients with persistent detectable thyroglobulin and negative diagnostic radioiodine whole body scans: A survey of American Thyroid Association members. *Thyroid* [2014, 24: 1501-7](#).
4. van Tol KM, Jager PL, de Vries EGE, et al. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. *Eur J Endocrinol* [2003, 148: 589-96](#).
5. Lebbink CA, de Vries LH, Borel Rinkes IHM, et al. FDG PET/CT in differentiated thyroid cancer patients with low thyroglobulin levels. *Eur J Endocrinol* [2022, 187: 101-10](#).
6. Bertagna F, Bosio G, Biasiotto G, et al. F-18 FDG-PET/CT evaluation of patients with differentiated thyroid cancer with negative I-131 total body scan and high thyroglobulin level. *Clin Nucl Med* [2009, 34: 756-61](#).
7. Albano D, Tulchinsky M, Dondi F, et al. Thyroglobulin doubling time offers a better threshold than thyroglobulin level for selecting optimal candidates to undergo localizing [¹⁸F]FDG PET/CT in non-iodine avid differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* [2021, 48: 461-8](#).
8. Filippi L, Frantellizzi V, Monari F, et al. Usefulness of PET/CT with ¹⁸F-FDG in patients with differentiated thyroid carcinoma after radioiodine therapy: an Italian multicenter study. *Diagnostics (Basel)* [2021, 11: 1264](#).
9. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* [2007, 3: 112-21](#).
10. Leboulleux S, Schroeder PR, Busaidy NL, et al. Assessment of the incremental value of recombinant thyrotropin stimulation before 2-[¹⁸F]-fluoro-2 - deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography imaging to localize residual differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [2009, 94: 1310-6](#).