

I MICROCARCINOMI PAPILLIFERI DELLA TIROIDE

INTRODUZIONE

L'incidenza dei tumori differenziati della tiroide appare in costante aumento: negli USA si è passati dai 37.000 casi nel 2008 ai 44.000 nel 2010, con un incremento del 19%. Tale aumento di incidenza è, fortunatamente, interamente sostenuto dai tumori papilliferi di piccole dimensioni e quindi dalle forme meno aggressive. I microcarcinomi papilliferi (diametro ≤ 1 cm di diametro massimo) sono spesso di riscontro occasionale, generalmente nel corso di ecografie cervicali eseguite per vari motivi o ecocolor-Doppler dei vasi del collo, oppure vengono diagnosticati all'esame istologico definitivo dopo una tiroidectomia per gozzo.

Nella maggior parte dei casi sono tumori indolenti e non aggressivi, con una percentuale di guarigione vicina al 100%; coesistono però anche rari casi di microcarcinomi aggressivi, che possono dare metastasi loco-regionali e più raramente anche a distanza, in genere polmonari. Il follow-up dei microcarcinomi non è ben definito neanche dalle linee guida più recenti (ad esempio quelle recentemente aggiornate dall'ATA nel 2009). L'endocrinologo degli anni 2000 si trova quindi di fronte ad un'entità nosologica di dimensioni crescenti e, in assenza di chiare indicazioni da parte delle attuali linee guida, si impone la necessità di meglio stabilire quali procedure siano davvero utili e quali possano essere evitate per un migliore equilibrio costi-benefici.

ABLAZIONE DEL RESIDUO: SÌ O NO?

Le attuali linee guida non consigliano l'ablazione con ^{131}I del residuo tiroideo post-chirurgico in caso di microcarcinomi unifocali senza altri fattori di rischio, mentre la multifocalità apparirebbe di per sé come fattore di rischio e quindi consiglierebbe l'utilizzo del radioiodio. Di fatto, talvolta ci troviamo di fronte a situazioni "intermedie", ad esempio 2 o 3 microfocolai molto piccoli (1-2 mm), in cui l'applicazione rigida dei protocolli prevederebbe l'ablazione del residuo. In assenza di dati di letteratura a tal proposito, un atteggiamento pratico seguito da alcuni Centri, tra cui il nostro, è quello di **riservare la terapia ablativa ai casi in cui la somma dei diametri dei vari microfocolai superi il centimetro** e risparmiare il trattamento a tutti gli altri, che costituiscono la grande maggioranza.

QUALE FOLLOW-UP?

Attualmente, i pazienti con microcarcinomi trattati con radioiodio perché associati a fattori di rischio vengono inclusi nel normale follow-up dei tumori differenziati della tiroide, di cui non ci occuperemo in questa sede. La maggior parte dei microcarcinomi (70-80%) rientra invece nella categoria del “rischio molto basso”, che comprende le forme ben differenziate, unifocali, senza superamento della capsula tiroidea e senza metastasi linfonodali o a distanza, in assenza di storia di precedente irradiazione del collo o familiarità (tabella).

Tabella
Caratteristiche cliniche dei microcarcinomi papilliferi “a rischio molto basso”
1. Assenza di familiarità
2. Non precedente irradiazione del distretto capo-collo
3. Stadiazione TNM: T1 ≤ 1cm, NO, MO
4. Non estensione oltre la capsula tiroidea
5. Unifocalità
6. Non istotipo aggressivo
7. Non invasione locale (angio-linfatica)

Data l'estrema scarsità di dati in letteratura riguardanti questa sotto-categoria di pazienti e la conseguente assenza di chiare indicazioni nelle linee guida, abbiamo recentemente raccolto in uno studio retrospettivo multicentrico i dati riguardanti oltre 300 pazienti consecutivi “a rischio molto basso”, che oltre alle caratteristiche cliniche precedentemente elencate avessero un follow-up di almeno 5 anni e fossero stati seguiti dall'inizio anche con l'ecografia del collo. La durata del follow-up andava da 5 a 23 anni (mediana 6.7 anni) e in quasi la metà dei casi era stata effettuata anche l'ablazione del residuo post-chirurgico per la diagnosi in anni lontani, prima delle più aggiornate linee guida. In tutti i casi il primo esame ecografico di controllo, eseguito 6-12 mesi dopo il trattamento iniziale, non aveva dimostrato la presenza di malattia residua e tale negatività è stata confermata alla fine del periodo di follow-up. I livelli di tireoglobulina (Tg) in terapia con L-tiroxina sono risultati negativi (< 1 ng/mL) al termine del follow-up in tutti i pazienti che erano stati sottoposti all'ablazione del residuo e nel 93% di quelli non ablati. Nessuno dei 12 pazienti che ancora presentavano livelli dosabili di Tg presentava alcun segno clinico o morfologico-strumentale di persistenza o recidiva di malattia; infine, i livelli di Tg apparivano in tutti comunque stabili o in decremento, compatibili quindi con la semplice persistenza di piccoli residui di tessuto tiroideo normale e non neoplastico. I risultati di questo studio, ancorché retrospettivo, sembrano escludere la necessità di sottoporre questa grossa popolazione di pazienti “a rischio molto basso” a terapie o indagini diagnostiche impegnative per il paziente, costose e/o potenzialmente dannose quali l'ablazione del residuo con radioiodio, la scintigrafia total body diagnostica, il dosaggio della Tg dopo stimolazione con TSH umano ricombinante.

LA NOSTRA PROPOSTA DI FOLLOW-UP NEI PAZIENTI “A RISCHIO MOLTO BASSO”

Un corretto ed equilibrato follow-up di questi pazienti dovrebbe prevedere, a nostro parere, semplicemente un **controllo clinico ed ecografico dopo circa 6 mesi dall'intervento**: è probabile che a questo punto una discreta percentuale di pazienti presenteranno ancora livelli dosabili di Tg (> 1 ng/mL, oppure $> 0.2-0.3$ ng/mL con i nuovi dosaggi “ultrasensibili”) che, in assenza di segni clinici ed ecografici di persistenza di malattia, saranno ascrivibili solo alla presenza del residuo di tessuto tiroideo normale.

I successivi controlli annuali clinici ed ecografici ci permetteranno di seguire il paziente con “minimo dispendio di energie”: molto probabilmente nella grande maggioranza dei casi assisteremo al progressivo decremento dei livelli di Tg, come da spontanea necrosi del tessuto residuo da alterata vascolarizzazione post-chirurgica.

Una **maggiore attenzione** clinica sarà quindi focalizzata **solo sugli eventuali rari casi di aumento dei livelli di Tg nel corso del follow-up**, tali da porre il sospetto di recidiva di malattia. Solo in questi pazienti la terapia con L-tiroxina sarà di tipo soppressivo, o meglio semi-soppressivo per evitare danni a lungo termine a livello cardiaco e osseo (livelli di TSH tra 0.5 e 0.1 mUI/L); in tutti gli altri la terapia sarà semplicemente sostitutiva.

Naturalmente tutto questo è ottenibile avendo a disposizione un medico esperto di ecografia del collo (possibilmente lo stesso clinico che segue i pazienti) ed un laboratorio affidabile (sempre lo stesso) a cui affidare i dosaggi. Infine, va sempre ricordato che in presenza di livelli dosabili di **anticorpi anti-Tg**, il dosaggio della Tg stessa non è affidabile per possibile interferenza; in tali casi, se la Tg è indosabile, il marker neoplastico da utilizzare sono gli anticorpi stessi, il cui andamento andrà seguito nel tempo: anche in questo caso, un incremento dei livelli nel tempo può essere indice di persistenza/recidiva di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2009, 19: 1167-214](#).
2. Torlontano M, Crocetti U, Augello G, et al. Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, ^{131}I whole-body scintigraphy, and neck ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 60-3](#).
3. Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, et al. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* [2008, 159: 659-73](#).
4. Durante C, Attard M, Torlontano M, et al. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* [2010, 95: 4882-8](#).