

¹⁸F-FDG-PET NEI PAZIENTI CON CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE, CON TIREOGLOBULINA POSITIVA E WBS NEGATIVA

Il carcinoma differenziato della tiroide (CDT), sebbene in progressivo incremento di incidenza, è un tumore poco aggressivo e con mortalità molto bassa (< 10% a 20 anni).

Una percentuale non trascurabile dei pazienti (fino al 20%, a seconda delle casistiche), dopo il trattamento iniziale, può presentare persistenza di livelli dosabili di tireoglobulina (Tg) durante il follow-up. Spesso questi livelli dosabili, specialmente se < 5-10 ng/mL (dopo stimolazione, rispettivamente, con TSH ricombinante o sospensione di L-tiroxina), tendono a decrescere spontaneamente nel tempo. In assenza di indagini morfologiche positive (ecografia in primis), sono generalmente attribuibili non a persistenza di malattia, ma alla presenza di cellule tiroidee normali ancora vitali, che progressivamente vanno incontro a citolisi per effetto del trattamento con radioiodio. Più raramente questi livelli "positivi bassi" di Tg presentano un progressivo incremento nel tempo (sospetta persistenza di malattia), oppure in altri rari casi livelli indosabili di Tg diventano dosabili nel corso del follow-up (sospetta recidiva di malattia): in tali casi è necessario eseguire indagini morfologiche più approfondite per individuare la sede di malattia.

L'indagine PET utilizza isotopi a emissione di positroni e la ¹⁸F-fluoro-desossi-glucosio (FDG)-PET è comunemente usata in oncologia. FDG è analogo strutturalmente al glucosio e, dopo aver subito una fosforilazione, si accumula nelle cellule che metabolizzano il glucosio, in particolare molti tipi di cellule neoplastiche, comprese quelle tiroidee. Quando associata alla TAC, l'indagine permette anche un preciso riscontro morfologico delle lesioni captanti.

È stato recentemente pubblicato su *Thyroid* uno studio retrospettivo (van Dijk et al), condotto in 52 pazienti consecutivi con CDT che presentavano livelli dosabili di Tg dopo l'iniziale trattamento con radioiodio (n = 35) o dopo successive terapie radiometaboliche per recidiva o persistenza di malattia (n = 17). In tutti i casi, i pazienti dimostravano negatività sia della scintigrafia total body (WBS) effettuata con dose terapeutica di radioiodio, sia della morfologia (ecografia del collo e/o RMN). Sottoposti a ¹⁸F-FDG-PET, 9/52 pazienti (17%) mostravano un risultato "vero positivo" dell'esame, che ha modificato la condotta clinica in 7 di questi (11% del totale), mentre in 2 sono state possibili solo cure palliative.

Lo studio presenta delle chiare limitazioni per le piccole dimensioni della popolazione studiata (52 pazienti) e il disegno retrospettivo. Inoltre, la presenza di linfadenopatie metastatiche, identificate in 5 dei 7 casi trattabili, pone il legittimo dubbio che un esame ecografico del collo effettuato da un operatore esperto avrebbe potuto dare gli stessi risultati, con costi decisamente inferiori. In realtà, come rilevato dagli stessi autori dello studio, l'utilizzo della ¹⁸F-FDG-PET nel follow-up dei CDT (consigliato anche nelle più recenti linee guida dell'American Thyroid Association - ATA) continua ad essere piuttosto prudente e permane l'indicazione all'esame solo per i pazienti Tg positivi-WBS negativi, con livelli di Tg stimolata > 10 ng/mL. I pazienti con CDT a basso rischio, che costituiscono almeno l'80% dei casi, hanno bassissime probabilità di rientrare in questa tipologia di pazienti. D'altra parte, come ricordato nell'introduzione, nelle fasi iniziali del follow-up è possibile riscontrare livelli dosabili di Tg plasmatica, che successivamente si rivelano non indicativi di persistenza di malattia (falsi positivi). Sottoporre a ¹⁸F-FDG-PET questi pazienti sarebbe quindi inutile e dispendioso. Un recente studio relativo a 71 pazienti con CDT a rischio intermedio/alto, ha dimostrato che l'utilizzo della ¹⁸F-FDG-PET nel follow-up precoce (6-12 mesi dopo il trattamento radio-metabolico) non aggiungeva informazioni rispetto agli esami "tradizionali" (WBS, ecografia e Tg stimolata).

I dati in letteratura sembrano indicare che questa metodica presenta una maggiore sensibilità nelle forme poco differenziate, che appaiono più avidi di glucosio, e le stesse linee guida ATA ne propongono l'utilizzo anche a scopo prognostico nei pazienti ad alto rischio con persistenza/recidiva di malattia: la positività dell'esame può predire una rapida progressione di malattia e la non risposta all'eventuale terapia radio-metabolica, per la scarsa differenziazione delle metastasi.

In conclusione, allo stato attuale rimangono valide le indicazioni poste dalle linee guida di **riservare l'utilizzo di tale metodica ai seguenti casi:**

1. pazienti con livelli di Tg stimolata > 10 ng/mL e WBS post-dose o diagnostica negativa, in presenza di negatività di ecografia ed altri esami morfologici (TAC o RMN);
2. nella stadiazione iniziale dei pazienti con tumori poco differenziati o a cellule di Hürthle invasivi;
3. a scopo prognostico nei tumori metastatici, allo scopo di identificare i pazienti a più alto rischio di progressione rapida e mortalità malattia-specifica;
4. nella valutazione post-terapia locale (generalmente chirurgia o radioterapia esterna) o sistemica (essenzialmente con inibitori delle tirosin-chinasi) rispettivamente della malattia localizzata o metastatica a distanza.

Bibliografia essenziale

1. van Dijk D, Plukker JT, Phan HT, et al. 18F-FDG-PET in the early diagnostic work up of differentiated thyroid cancer patients with a negative posttherapeutic iodine scan and detectable thyroglobulin. *Thyroid* **2013** Mar 21. [Epub ahead of print]
2. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, 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.
3. Kim MH, O JH, Ko SH, et al. Role of [(18)F]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography in the early detection of persistent/recurrent thyroid carcinoma in intermediate-to-high risk patients following initial radioactive iodine ablation therapy. *Thyroid* **2012**, *22*: 157-64.