



Tireoglobulina: come, quando e perché dosarla

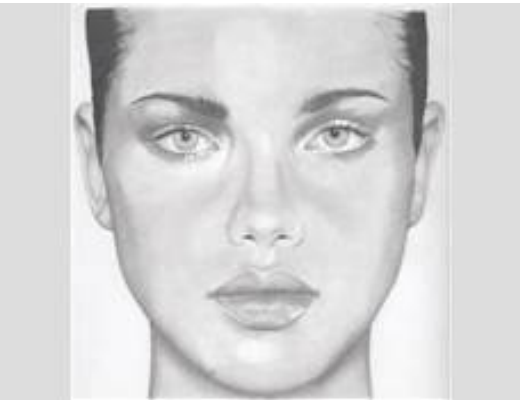
Massimo Torlontano
IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza
San Giovanni Rotondo

VII Corso Nazionale AME di Endocrinologia Clinica
Bari, 17-19 marzo 2016



Caso clinico 1

- G.B., 25 anni
- PTC var. follicolare 2.7 cm lobo dx, minima estensione ai tessuti molli; non linfadenectomia
- **pT3Nx Stadio I; ATA risk: intermediate (rischio recidiva 36-40%)**
- Dopo 2 mesi: 1850 MBq di ^{131}I (rhTSH): **captazione nel letto tiroideo; Tg : 25.3 ng/ml, TgAb neg.**





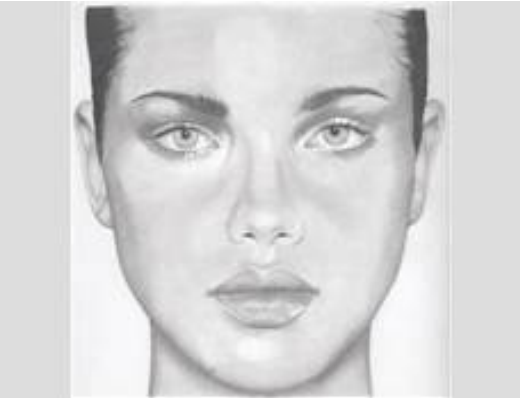
Classificazione ATA risk

<i>Low risk</i>	<i>Intermediate risk</i>	<i>High risk</i>
<ul style="list-style-type: none">✓ pT1-pT2✓ N0✓ No aggressive histology✓ No vascular invasion✓ No pathological ¹³¹I uptake	<ul style="list-style-type: none">✓ pT3✓ N0-N1✓ Aggressive histology	<ul style="list-style-type: none">✓ pT4✓ M1
Intra-thyroidal disease	Loco-regional disease	Metastatic disease



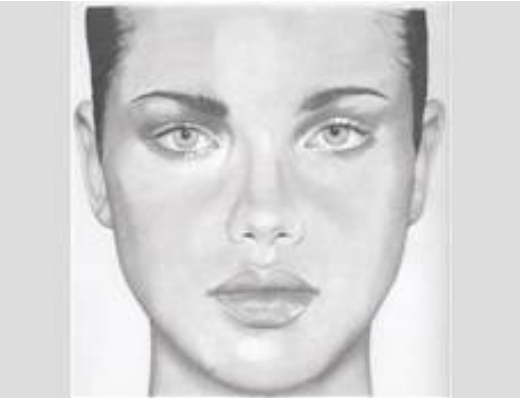
Caso clinico 1

- G.B., 25 anni;
pT3Nx Stadio I; ATA risk: intermediate (rischio recidiva 36-40%)
- 6 mesi dopo il trattamento iniziale: (in terapia “semi-soppressiva” : TSH 0.1 mUI/ml): Tg 2.1 ng/ml, TgAb 3 UI/ml; ETG collo: negativa
- **Risposta biochimica incompleta**





Risposta biochimica incompleta



- Imaging negativo
- Tg in terapia >1 ng/ml*, o
- Tg stimolata >10 ng ml*, o
- TgAb in aumento

* Livelli di Tg misurati ad almeno 1 anno di follow-up
(studi generalmente retrospettivi)

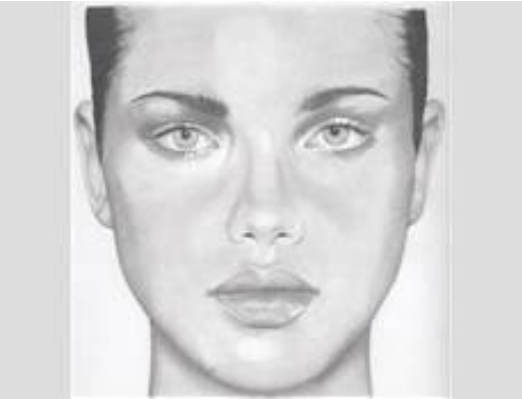
ATA Guidelines 2015



Quali indagini o procedure?

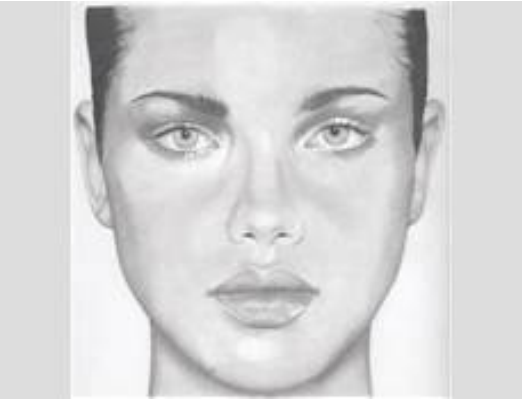


- Dose terapeutica di ^{131}I
- TAC mediastino-torace
- ^{18}F FDG-PET
- Scintigrafia ossea
- TSH ricombinante
- Controllo a 6 mesi
- Altro?





Controllo dopo altri 6 mesi (1 anno dopo il trattamento)



- TSH 0.2 mUI/ml
- Tg 0.1 ng/ml (**stesso laboratorio**)
- TgAb 6 UI/ml
- ETG collo: negativa
- **Ri-stadiazione ATA: da “intermediate” a “low risk” (rischio recidiva 2%)**
- **“Risposta eccellente”**



Risposta eccellente

1. Non evidenza clinica di malattia
2. Non evidenza biochimica (Tg <0.2 ng/ml in terapia o <1 dopo stimolo)
3. Non evidenza morfologica:
 - Assenza di captazione patologica dopo dose terapeutica
 - Ecografia del collo negativa

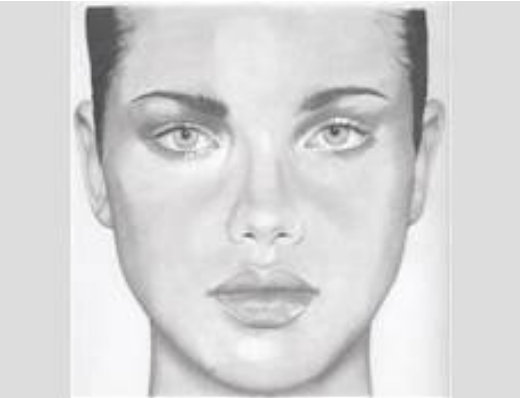


Quale follow-up successivo?



“In ATA low and intermediate risk patients that achieve an excellent response to therapy, the utility of subsequent Tg testing is not established. The time interval between serum Tg measurements can be lengthened to at least 12-24 months.”

(Weak recommendation, Low quality evidence)





Dopo Tx totale + ablazione

Alto valore predittivo negativo: se Tg ultra $<0.1-0.2$ ng/ml: probabilità di assenza di malattia 97-99%

Se primo test negativo: probabilità di assenza di malattia 97-98% *(Castagna 2008, Crocetti 2009)*

C) Subsequent TSH stimulated Tg testing may be considered in patients with an indeterminate, biochemical incomplete or structural incomplete response following either additional therapies or a spontaneous decline in Tg values on thyroid hormone therapy over time in order to reassess response to therapy. (Weak recommendation, Low-quality evidence)



Caso clinico 2

- S.R, 40 aa.
- Carcinoma papillifero var. classica 15 mm, no superamento capsula tiroidea, no angio-invasione, margini resezione indenni

pT1bNx Stadio I

Classificazione ATA: Low-risk

- No ablazione del residuo
- Dopo 6 mesi: TSH 1.1 mUI/ml, Tg 2.8 ng/ml, TgAb neg. ETG collo: piccoli residui tiroidei bilaterali

Risposta biochimica incompleta





Controllo a 1 anno



- ETG collo: piccoli residui bilaterali (invariata)
- TSH 1.3 mUI/ml, Tg 1.8 ng/ml, TgAb neg.
- **Classificazione ATA invariata**
- **Tg in diminuzione (stesso laboratorio)**



Controllo a 2 anni

- ETG: non evidenza di residui locali
- TSH 1.3 mUI/ml, Tg 0.7 ng/ml (**stesso laboratorio**), TgAb neg.

- **Commento:** il *trend* della Tg è in diminuzione:

2.8 → 1.8 → 0.7 ng/ml

- **Classificazione ATA invariata (low risk)**
- **Evoluzione da “risposta biochimica incompleta” a “risposta eccellente”**





Commento

- Utilizzare dosaggi di Tg “ultrasensibile” (II generazione, metodi immunometrici standardizzati (CRM-457): sensibilità funzionale 0.1-0.2 ng/ml; svantaggio: minore specificità (falsi positivi)
- Sempre lo stesso laboratorio (“affidabile”; preferire quelli ospedalieri)
- Associare sempre dosaggio degli anti-Tg nello stesso prelievo



Ri-stadiazione (ongoing risk)

Probabilità di recidiva:

Interm. risk 36-40%



Low-risk 2%





Risposta biochimica incompleta

20% di paz. con $LT4-Tg < 1 \text{ ng/ml}$: $sTg > 2 \text{ ng/ml}$
Ai controlli successivi:

1/3: evidenza
malattia

2/3: Tg indosabile/in riduzione,
non evidenza malattia

Cailleux et al. JCEM 2000

Pacini et al. JCEM 2002

Baudin et al. JCEM 2003

Torlontano et al. JCEM 2004

Castagna et al. JCEM 2008

Crocetti et al. Thyroid 2009



Come misurare la Tg?

- Low/intermediate-risk:
 - se Tg basale dopo 1 anno $<0.1-0.2$ ng/ml: si può evitare rhTSH
 - Se $>0.1-0.2 < 1$ ng/ml (“zona grigia”): rhTSH
 - Se $>1-2$ ng/ml ed imaging negativo: ripetere ogni 6 mesi (*trend* della Tg)

- N.B.: se TgAb positivi non è utile rhTSH:
trend dei TgAb



Tx parziale o senza ablazione



RECOMMENDATION 64

“Periodic serum Tg measurements on thyroid hormone therapy should be considered during follow-up of patients with DTC who have undergone less than total thyroidectomy and in patients who have had a total thyroidectomy but not RAI ablation. While specific cutoff levels of Tg that optimally distinguish normal residual thyroid tissue from persistent thyroid cancer are unknown, rising Tg values over time are suspicious for growing thyroid tissue or cancer.»

(Strong recommendation, Low-quality evidence)



Tx senza ablazione: rhTSH?

80 pz con microcarcinomi (very low risk):
rhTSH dopo 1 anno

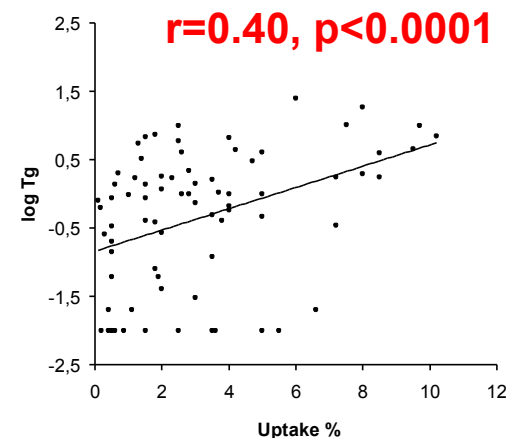


Tg \leq 1 ng/ml: 45 paz.
(1 con meta linfonodali)

Tg > 1 ng/ml: 35 paz.
(2 con meta linfonodali)

WBS: no captaz. patologiche

Sensibilità ETG: 100%





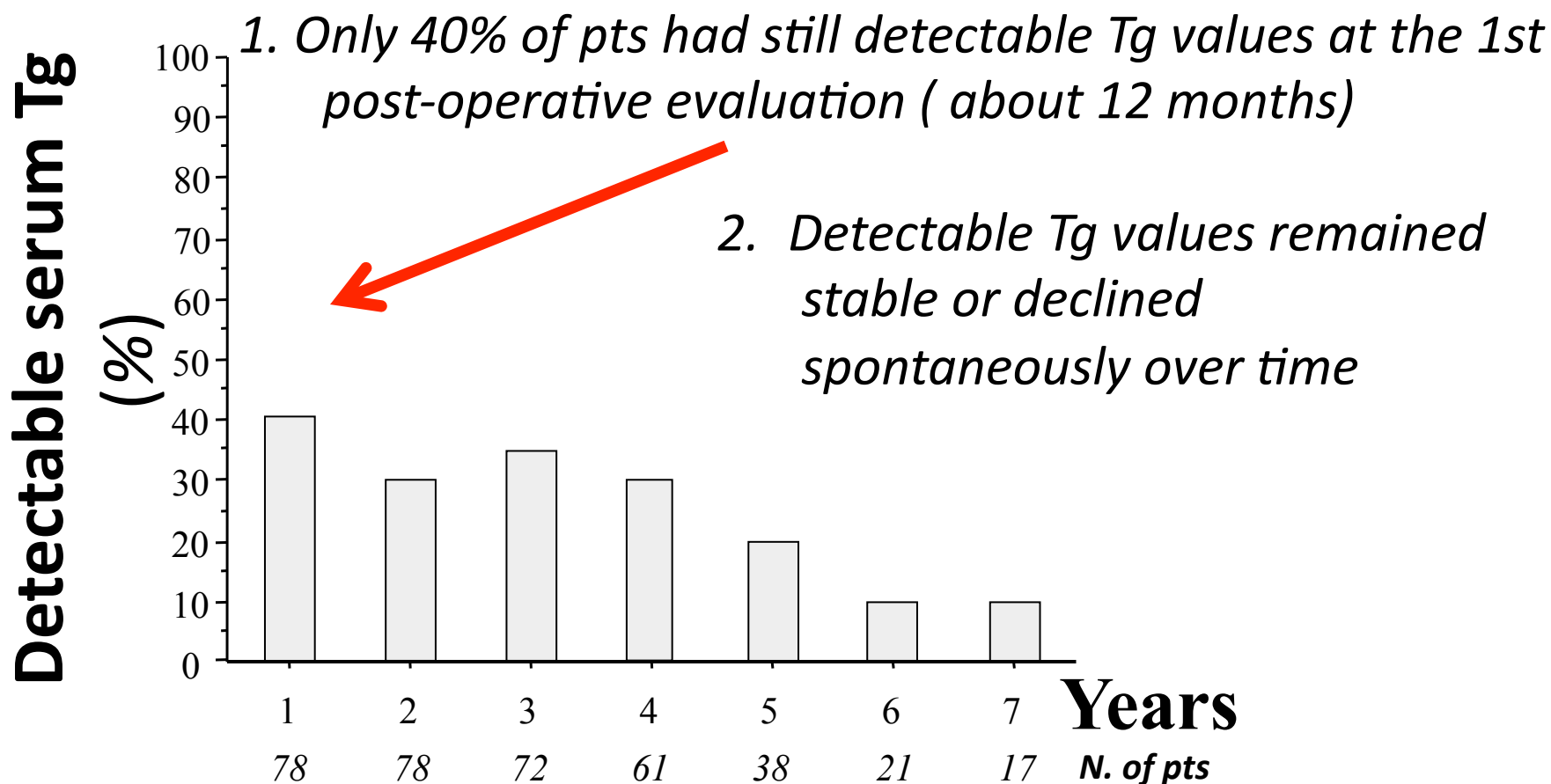
Conclusioni

- WBS diagnostica inutile nell'individuare metastasi
- ETG collo metodica di scelta
- Stimolazione inutile, perché misura la Tg prodotta dal residuo tiroideo
- Consigliata misurazione periodica in terapia



La “storia naturale della Tg”

295 paz. a basso rischio non sottoposti ad ablazione





Raccomandazioni finali

- Soprattutto per i pazienti a basso rischio, la Tg basale ultrasensibile può sostituire la stimolazione
- Importante la scelta del laboratorio
- Controlli longitudinali di Tg e TgAb (stesso laboratorio)
- Interpretazione dei risultati: non pretendete la «Tg zero» (valutazione complessiva del paziente)



Raccomandazioni finali

Tx non totale o senza ablazione:

- Tessuto residuo produce Tg
- Stimolazione inutile
- Non esistono cut-off per Tg
- Controlli periodici «light»: ETG + Tg e TgAb
- *Trend* della Tg o dei TgAb se positivi



- “...To minimize the diagnostic and therapeutic procedures without affecting the diagnostic accuracy and the therapeutic effectiveness, keeping in mind that we are dealing with patients who have a normal life expectancy and to whom we have to guarantee an excellent quality of life.”

- From: Pazaitou-Panayiotou, Thyroid 2007