

## TIREOGLOBULINA ULTRASENSIBILE E *FOLLOW-UP* DEI TUMORI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE: META-ANALISI

Responsabile Editoriale  
Vincenzo Toscano

La tireoglobulina (Tg) è il marcatore neoplastico utilizzato durante il *follow-up* dei tumori differenziati della tiroide. **In assenza di anticorpi dosabili anti-Tg, il dosaggio plasmatico della Tg risulta affidabile e, associato all'ecografia (ETG) del collo, rappresenta il gold standard per stabilire la presenza o meno di malattia residua.**

Gli attuali protocolli prevedono, **6-12 mesi dopo il trattamento iniziale** (tiroidectomia totale e ablazione del residuo con radioiodio) una **misurazione della Tg** più accurata, effettuata **dopo stimolazione**, che si ottiene mediante sospensione della L-T4 o dopo somministrazione di TSH umano ricombinante (rhTSH): in una certa percentuale di casi (fino al 20% secondo alcune casistiche) una Tg indosabile in terapia sostitutiva o soppressiva con ormone tiroideo (L-T4) è in realtà dosabile dopo stimolazione, nel qual caso il paziente va valutato con maggiore attenzione nell'ipotesi di una possibile persistenza di malattia.

Negli ultimi anni è stato sviluppato un sistema di **dosaggio "ultrasensibile" della Tg (usTg)**, con una sensibilità funzionale (cioè il valore minimo misurato considerato affidabile) di 0.1-0.2 ng/mL, nettamente inferiore rispetto a quella di 1 ng/mL dei dosaggi tradizionali; questo significa che **livelli < 0.1-0.2 ng/mL vanno considerati come "valori indosabili"**. Il vantaggio potenziale è quello di poter disporre di uno strumento più preciso per la valutazione della Tg plasmatica basale, evitando in molti pazienti l'ipotiroidismo o una costosa stimolazione con rhTSH.

Giovanella et al. hanno recentemente pubblicato una **meta-analisi** dei dati presenti in letteratura riguardanti l'**utilizzo della usTg basale**, confrontato con i risultati della Tg stimolata (1). I 9 articoli selezionati per la meta-analisi comprendevano una coorte di 3178 pazienti. Il metodo di dosaggio più utilizzato negli studi, in immunochemiluminescenza, era il Tg Access (BeckmanCoulter, USA, 8 studi); in 3 studi, due dei quali associavano anche il Tg Access, era stato utilizzato il metodo enzimatico immuno-assorbente EIASON TgCa (IASON GmbH, Austria). Il *cut-off* di positività per la usTg considerato dagli estensori della meta-analisi era  $\geq 0.1$  ng/mL. L'eterogeneità degli studi presi in considerazione comprendeva sia il metodo di stimolazione della Tg (sospensione di L-T4 o rhTSH) che il *cut-off* di positività dopo stimolazione ( $> 1$  o  $> 2$  ng/mL). È inoltre importante considerare che uno solo degli studi presi in considerazione era descritto chiaramente come eseguito su base prospettica (2). Un altro limite della meta-analisi è il numero ridotto degli studi considerati valutabili (nove), anche se con discreto livello di evidenza complessivo e un buon numero di pazienti totali ( $> 3000$ ).

Considerando come riferimento di positività un *cut-off* di Tg stimolata rispettivamente  $> 1$  o  $> 2$  ng/mL, il dosaggio basale della usTg (Tg Access) dimostrava:

- sensibilità del 91 o 97% (probabilità che un malato risulti positivo al test);
- specificità dell'87 o 77% (probabilità che un sano risulti negativo al test);
- accuratezza dell'88 o 80% (capacità del test di fornire valori corrispondenti a quelli veri);
- potere predittivo positivo (PPV) del 70 o 42% (proporzione di persone malate sul totale di quelle positive al test);
- potere predittivo negativo (NPV) del 97 o 99% (proporzione di pazienti liberi da malattia sul totale di quelli negativi al test).

Tali dati indicano che in particolare il PPV è insoddisfacente, in quanto un valore di 70% o 42% significa nel 30 o 60% dei casi di usTg positiva ( $> 0.1$  ng/mL), il valore di Tg stimolata è in realtà negativo ( $< 1$  o  $< 2$  ng/mL) e non si pone quindi il sospetto di persistenza o recidiva di malattia (alto numero di falsi positivi). Al contrario, il valore del NPV vicino al 100% (97-99%) è in grado di confermarci l'assenza di malattia senza la necessità di eseguire una stimolazione (basso numero di falsi negativi). In conclusione, **un livello di Tg plasmatica < 0.1-0.2 ng/mL misurato con metodica ultrasensibile in corso di terapia con L-tiroxina ci conferma che il paziente da noi esaminato è libero da malattia con un'approssimazione vicina al 100%.**



Dal punto di vista pratico un **controllo del valore plasmatico della usTg in terapia dopo 12 mesi dal trattamento iniziale** (tiroidectomia totale e successiva ablazione con radioiodio), in assenza di interferenza da parte degli anticorpi, **è sufficiente per selezionare alla successiva stimolazione con rhTSH solo la minoranza di pazienti che presentino un valore > 0.1-0.2 ng/mL, evitando la stessa in tutti gli altri**, che vanno considerati liberi da malattia in presenza di ETG collo negativa.

Diverso è il discorso relativo ai **pazienti che non** sono stati **sottoposti ad ablazione con radioiodio**: in questi spesso la Tg plasmatica è dosabile e **la stimolazione non è utile**, perché andrebbe a misurare la Tg prodotta dalle cellule del residuo tiroideo. In questi pazienti, **in presenza di un'ecografia del collo negativa, è sufficiente un monitoraggio nel tempo dei valori di Tg**, che nella stragrande maggioranza dei casi presenteranno un *trend* in discesa, per la progressiva atrofia delle cellule tiroidee residuali (3).

#### **Bibliografia essenziale**

1. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, et al. Unstimulated high-sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 440-7](#).
2. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 2487-95](#).
3. Nascimento C, Borget I, Troalen F, et al. Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *Eur J Endocrinol* [2013, 169: 689-93](#).
4. Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Massa M. Follow-up dei tumori differenziati della tiroide. [Endowiki](#).
5. Dorizzi R. Tireoglobulina. [Endowiki](#).