

FOLLOW-UP DEL DTC A BASSO RISCHIO IN REMISSIONE COMPLETA: STOP DOPO 5 ANNI?

L'incidenza del carcinoma tiroideo è aumentata del 300% negli ultimi 30 anni, soprattutto in relazione all'uso sistematico di procedure di *imaging*, in particolare l'ecografia, che hanno incrementato la diagnosi di entità pre-cliniche, come il micro-carcinoma. A ciò non è corrisposto un aumento della mortalità correlata, poiché la maggior parte delle nuove diagnosi riguarda neoplasie tiroidee differenziate (DTC) di piccole dimensioni e per lo più intra-tiroidee.

Al fine di consentire la migliore gestione clinica di tale numero crescente di casi, le Società Scientifiche internazionali hanno reso disponibili diversi sistemi di stratificazione del rischio, sia per la mortalità (AJCC/UICC TNM, 8° edizione) (1) sia per la persistenza/recidiva di malattia (Linee guida -LG - ATA 2015) (2).

Secondo le LG ATA, rientrano tra i **DTC "a basso rischio"**:

1. il carcinoma papillare tiroideo (PTC) con le seguenti caratteristiche:
 - assenza di metastasi loco-regionali o a distanza;
 - resezione completa del tumore primitivo e assenza d'invasione dei tessuti o delle strutture loco-regionali;
 - assenza d'invasione vascolare;
 - varianti istologiche non aggressive;
 - assenza di captazione del radioiodio al di fuori della loggia tiroidea alla prima scintigrafia post-dose ablativa (se eseguita);
 - NO (clinico) o pN1 con ≤ 5 micro-metastasi linfonodali (< 2 mm di diametro massimo);
2. il PTC variante follicolare intra-tiroideo, incapsulato (*noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features*, NIFTP);
3. il carcinoma follicolare (FTC) intra-tiroideo, ben differenziato, con invasione capsulare e < 4 foci di invasione vascolare;
4. Il micro-PTC intra-tiroideo, uni- o multi-focale \pm mutazione BRAF^{V600E}.

La stima iniziale del rischio, in accordo con le LG ATA 2015, viene successivamente ridefinita a distanza di 6-18 mesi dal trattamento, sulla base dei valori di tireoglobulina (Tg), degli anticorpi anti-tireoglobulina (Tg-Ab) e dell'ecografia del collo, prevedendo quattro possibili risposte al trattamento:

- eccellente,
- biochimica incompleta,
- strutturale incompleta,
- indeterminata.

Nei pazienti con DTC a basso rischio e risposta eccellente alla terapia (Tg basale < 0.2 ng/mL, Tg dopo stimolo < 1 ng/mL; Tg-Ab assenti ed ecografia negativa), il rischio di morte correlato alla malattia è $< 1\%$ e quello di recidiva è tra 1-4% (2). Questo ha aperto un dibattito sulla reale necessità di sottoporre a *follow-up life-long* tutti i pazienti con DTC a basso rischio in remissione completa. A tal proposito, è molto interessante il confronto di due esperti europei, Livia Lamartina e Daria Handkiewicz-Junak, sulla possibile interruzione del *follow-up* a 5 anni dalla remissione completa nei pazienti con DTC a basso rischio (3).

In particolare, Lamartina riporta le seguenti **argomentazioni a sostegno dell'interruzione del follow-up**.

1. **Prevalenza di tumori con prognosi eccellente:** nelle coorti degli studi più recenti, circa i 2/3 dei pazienti con DTC appartiene alla categoria "a basso rischio". Ciò è dovuto, in particolare, al *downstaging* in questa categoria dei pazienti con ≤ 5 micro-metastasi linfonodali, all'introduzione della nuova entità NIFTP considerata benigna e al fatto che circa il 23% di tutti i DTC sono rappresentati da micro-PTC intra-tiroidei. In estrema sintesi, la diagnosi avviene sempre più in uno stadio di malattia molto precoce.
2. **Recidive:** nei pazienti con DTC vengono per lo più rilevate entro i 5 anni dal primo trattamento e non superano il 2% in studi con *follow-up* fino a 10-15 anni.
3. **Tecniche diagnostiche:** il dosaggio di Tg e Tg-Ab e l'ecografia del collo hanno ormai raggiunto livelli molto elevati di accuratezza. L'80-90% dei pazienti "a basso rischio" mostra una risposta eccellente alla terapia entro 6-18 mesi dalla diagnosi.
4. **Costi e qualità di vita:** il *follow-up* a lungo termine ha un impatto significativo in termini di costi economici e di ansia/depressione e dopo il quinto anno di remissione completa il paziente con DTC "a basso rischio"



potrebbe essere riaffidato al medico di base.

Le **tesi contrarie** di Handkiewicz-Junak, invece, si basano sui seguenti punti.

1. **Storia naturale dei DTC:** sono tumori a lenta crescita, con basso rischio di mortalità, ma con tasso di recidiva relativamente alto.
2. **Limitazioni degli studi sui DTC:** la maggior parte di questi studi ha osservato solo pochi pazienti per un periodo > 5 anni e, talora, senza distinguere tra soggetti a rischio basso, intermedio e alto. Pertanto, non è noto il tasso reale di recidiva del DTC a 5-10 anni.
3. **Periodo di “quiescenza”:** nei DTC si registra un alto grado di variabilità del periodo in cui le micro-metastasi rimangono in uno stato di quiescenza, prima di manifestarsi clinicamente. Infatti, sebbene la maggior parte delle recidive avvenga entro 5 anni dalla diagnosi, recidive e mortalità causa-specifica possono manifestarsi anche molti anni dopo. A sostegno di questo, un recente studio ha evidenziato un primo picco di recidiva di DTC 12 anni dopo il trattamento iniziale e altri due picchi, 22 e 29 anni dopo la tiroidectomia (4).
4. **Conseguenze delle LG ATA 2015:** secondo queste LG, i pazienti “a basso rischio” non dovrebbero essere sottoposti di *routine* alla terapia ablativa con I-131 e questo potrebbe provocare in futuro tassi di recidiva maggiori di quelli riportati negli studi HiLo (5) ed ESTIMABL1 (6), che hanno incluso soggetti sottoposti sia a chirurgia sia a I-131.
5. **Rischio di secondo tumore:** sospendendo il *follow-up* dopo 5 anni, si ridurrebbe l’attenzione sul rischio di un possibile secondo nuovo tumore nei pazienti con DTC.
6. **Costi:** sebbene il *follow-up* presso i centri di terzo livello sia più costoso, vi è la garanzia dell’elevata qualità dei *test* diagnostici di laboratorio e di *imaging*.
7. **Impatto psicologico:** l’interruzione del *follow-up* potrebbe generare ansia nel paziente.

Commento

Entrambi gli autori articolano i propri punti di vista in modo approfondito e ben argomentato. Un problema particolare è rappresentato dai pazienti sottoposti a emitiroidectomia o a tiroidectomia totale senza successiva terapia con I-131: in tali casi, non possono essere usati per il *follow-up* i valori post-trattamento di Tg, perché non esistono livelli di *cut-off* validati; l’ecografia non sempre risulta dirimente; inoltre, nel lobo residuo va sempre considerato il rischio di multi-focalità del tumore primitivo, caratteristica peculiare del PTC. Infine, per quanto la “*real life*” dimostri che la maggior parte dei pazienti con DTC “a basso rischio” risponde in modo eccellente alla terapia senza mai recidivare, la legislazione attualmente in vigore nel nostro Paese in materia di responsabilità professionale, impone al medico di attenersi alle LG emanate dalle Società Scientifiche e al momento tutte consigliano il *follow-up* illimitato dei pazienti con DTC.

Tale lavoro ha dunque il pregio di stimolare la riflessione sulla necessità di un *follow-up*, nei casi favorevoli, meno aggressivo e più distanziato nel tempo.

Bibliografia

1. Amin MB, et al. (Eds). AJCC Cancer Staging Manual. 8th Ed. Springer, New York: [2017](#).
2. Haugen BR, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1-133](#).
3. Lamartina L, Handkiewicz-Junak D. Follow-up of low risk thyroid cancer patients: can we stop follow-up after 5 years of complete remission? *Eur J Endocrinol* [2020, 182: D1-16](#).
4. Dong W, et al. Time varying pattern of mortality and recurrence from papillary thyroid cancer: lessons from a longterm follow-up. *Thyroid* [2019, 29: 802-8](#).
5. Dehbi HM, et al. Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2019, 7: 44-51](#).
6. Schlumberger M, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* [2018, 6: 618-26](#).