

TERAPIA TSH-SOPPRESSIVA NEL DTC: ENDOCRINOLOGI E CHIRURGI SEGUONO LE LG?

PREMESSA

Le attuali linee-guida (LG) sono generalmente non favorevoli alla soppressione del TSH nei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato (DTC) a basso rischio (1). Tuttavia, è esperienza comune che numerosi pazienti vengono ancora mantenuti in terapia TSH-soppressiva con alte dosi di tiroxina.

LO STUDIO (2)

Scopo: capire l'approccio dei medici alla soppressione del TSH nei pazienti con carcinoma papillare della tiroide (PTC).

Metodologia

Sulla base del registro SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) della Georgia e di Los Angeles (2018-2019) sono stati identificati endocrinologi e chirurghi, a cui veniva chiesto di segnalare con quale probabilità avrebbero raccomandato la soppressione del TSH (< 0.5 mIU/L) nei pazienti con PTC in tre diversi scenari clinici: rischio intermedio, basso e molto basso. Le risposte sono state misurate su una scala Likert a 4 punti (da estremamente improbabile a estremamente probabile).

Risultati

Il tasso di risposta è stato del 69% (448/654).

La percentuale dei medici intervistati che riteneva probabile/molto probabile raccomandare la soppressione del TSH per un paziente con PTC in relazione al rischio era:

- intermedio: 80.4%;
- basso: 48.8%;
- molto basso: 29.7%.

Rispetto agli endocrinologi, i chirurghi avevano meno probabilità di raccomandare la soppressione del TSH per un PTC a rischio intermedio: *odds ratio* (OR) 0.36 (IC 95% 0.19-0.69).

La probabilità di raccomandare la soppressione del TSH era minore nei medici con elevato numero di pazienti (> 40 casi/anno vs 0-20 casi/anno):

- per rischio basso OR 0.53 (IC 95% 0.30-0.96);
- per rischio molto basso OR 0.49 (IC 95% 0.24-0.99).

In un paziente con PTC a rischio molto basso la probabilità di raccomandare la soppressione del TSH era maggiore fra i medici che stimavano una probabilità di recidiva (OR 2.34, IC 95% 1.91-4.59).

Conclusioni

Numerosi pazienti con PTC a basso rischio continuano a essere trattati con terapia soppressiva. La discrepanza tra il comportamento rilevato dai presenti dati e quanto raccomandato nelle LG porta a ribadire ancora una volta la necessità di favorire la diffusione delle LG e la loro traduzione in comportamenti clinici pratici, adattandoli alla situazione locale di ogni singolo centro.

COMMENTO

Il modo di gestire il DTC è molto cambiato negli ultimi 10-15 anni, con una **generale riduzione dell'aggressività del trattamento**.

Da un'indicazione **chirurgica** invariabilmente orientata alla tiroidectomia totale con eventuale svuotamento del compartimento centrale, si è passati in casi selezionati alla chirurgia conservativa (lobo-istmectomia tiroidea), sino a considerare la sola sorveglianza attiva in situazioni cliniche particolari.



Il ricorso al trattamento adiuvante/ablattivo con **radioiodio** non viene più proposto ai pazienti con stadiazione pT₁N₀M₀, e a volte anche a pazienti con stadiazione superiore.

Anche le raccomandazioni rilasciate dalle LG in merito a tempi e modi del **follow-up** sono meno cogenti rispetto al passato (basti pensare alla drastica riduzione del ricorso alla scintigrafia totale corporea).

Analogamente anche l'indicazione, fino a non molto tempo fa assoluta e obbligatoria, di mantenere *sine die* una completa **soppressione del TSH**, è stata ridimensionata nelle più recenti LG. Si veda in particolare la raccomandazione n. 59 della LG ATA 2015 (1), che declina nel dettaglio il grado di soppressione di TSH da raggiungere e mantenere nelle diverse categorie di pazienti.

Il presente studio dimostra come un'elevata percentuale di medici sia solita ottenere una completa soppressione del TSH anche in pazienti con PTC a rischio basso o molto basso. Questi dati confermano come esista un'**inerzia tra il rilascio delle raccomandazioni e la loro applicazione nella pratica clinica**. Questo divario temporale è tanto più lungo quanto più radicato è il comportamento da modificare, e la soppressione del TSH è certamente una pratica che storicamente è sempre stata raccomandata e confermata. Non c'è da stupirsi, quindi, che ancora oggi un numero eccessivo di pazienti con PTC sia esposto a *over-treatment* con tiroxina, che viene prescritta a dosi superiori al necessario e per tempi troppo prolungati dopo il trattamento iniziale del carcinoma. È un dato ormai acquisito che **l'esposizione a dosi eccessive di tiroxina aumenta significativamente il rischio di aritmie e la mortalità cardio-vascolare**, soprattutto nei pazienti anziani o cardiopatici, **e di osteoporosi**, soprattutto nelle donne in post-menopausa.

Se è caduto il dogma di mantenere una soppressione completa del TSH in tutti i pazienti e per sempre, allora è necessario stabilire i criteri in base ai quali personalizzare la terapia con tiroxina, riguardo a tempi, modi e, oggi, anche formulazioni farmaceutiche disponibili. In sintesi, la LG ATA sopra ricordata riguardo ai **valori di TSH da ottenere raccomanda:**

- **pazienti ad alto rischio:** soppressione completa (< **0.1 mU/L**);
- **pazienti a rischio intermedio:** mantenere valori **tra 0.1 e 0.5 mU/L**;
- **pazienti a basso rischio** (sottoposti sia a tiroidectomia totale che a lobectomia): mantenere valori **tra 0.5 e 2 mU/L**.

Vi sono altre considerazioni, alcune legate al paziente e altre legate alla neoplasia, che informano la decisione di come condurre la terapia con tiroxina. In particolare, si dovrà tenere conto, oltre che della stima del rischio basale, anche della risposta al trattamento (completa, incompleta biochimica, incompleta strutturale), della variazione del rischio durante il *follow-up*, del tempo intercorso dall'intervento chirurgico o dal trattamento con radioiodio, dell'età del paziente, della presenza di comorbilità e delle condizioni generali, **valutando complessivamente le priorità cliniche individuali**.

Tenere in adeguata considerazione tutti questi aspetti è parte integrante del lavoro dello specialista endocrinologo: è necessario evitare che, accanto a troppi pazienti portatori sani di terapia con tiroxina (cioè quelli con tireopatie di vario tipo, che non hanno o non hanno più necessità di assumere tiroxina, ma ai quali nessuno ha provato a sospenderla), si aggiungano ora troppi pazienti con DTC portatori sani di terapia con tiroxina a dosi eccessive.

Bibliografia

1. 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](#).
2. Papaleontiou M, et al. Thyrotropin suppression for papillary thyroid cancer: a physician survey study. *Thyroid* [2021, 31: 1383-90](#).