

## **OVER-DIAGNOSIS E OVER-TREATMENT DEI TUMORI TIROIDEI A BASSO RISCHIO: COME EVITARE GLI ECCESSI SENZA PERDERE I “TUMORI VERI” ?**

Il *British Medical Journal* sta pubblicando una serie di articoli sui rischi per il paziente degli “eccessi di diagnosi” secondari al continuo ampliamento delle “definizioni” di malattia e all’incremento dell’uso di nuove tecnologie diagnostiche (1). Il tema dei possibili danni da eccessi terapeutici che seguono a eccessi diagnostici comincia a essere riconosciuto in molti campi della Medicina e la ricerca sulla “*overdiagnosis*” è ora parte anche dei futuri indirizzi scientifici del *National Cancer Institute*.

Sul numero del 27 agosto 2013 del BMJ compare un articolo di Brito e coll della Divisione di Endocrinologia della *Mayo Clinic* dal titolo “*Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumors*” (2).

La riflessione degli autori parte dalla considerazione dell’incremento nella diagnosi di carcinoma della tiroide, con un’**incidenza** che si è quasi **triplicata** negli ultimi 30 anni negli Stati Uniti, a fronte di una **mortalità** per questa patologia che fortunatamente **non è cresciuta**. Cellule maligne vengono rilevate in circa il 10% di tutti i noduli tiroidei studiati secondo le correnti linee guida. I carcinomi papillari (PTC), che rappresentano la grande maggioranza (85%) dei tumori della tiroide, hanno prognosi eccellente, specie per i noduli < 20 mm, con il 99% dei pazienti vivi dopo 20 anni dalla diagnosi. I pazienti con PTC < 15-20 mm, senza storia familiare di tumore tiroideo o di esposizione personale a radiazioni/radioterapia e senza estensione extra-tiroidea del tumore all’ecografia, sono considerati a basso rischio di progressione.

I piccoli PTC rappresentano circa il 90% dei casi nei paesi in cui l’incidenza di carcinoma tiroideo è in rapida crescita. **L’avvento dell’ecografia** negli anni ‘80 e **l’utilizzazione dell’agoaspirato eco-guidato** dagli anni ‘90 hanno permesso di **rilevare e diagnosticare anche noduli millimetrici**. L’uso della TC e RM del collo ha portato al riscontro di **noduli tiroidei “incidentali”** nel 16% dei casi (così come l’esame ecodoppler TSA). Le regioni degli Stati Uniti in cui il livello di accesso all’assistenza sanitaria è più elevato sono anche quelle in cui l’incidenza dei PTC è aumentata maggiormente. In uno studio osservazionale compiuto in Giappone tra il 1993 e il 2004 (3), a 1395 pazienti con PTC a basso rischio è stata lasciata libertà di scelta tra trattamento chirurgico e “sorveglianza attiva”. Un quarto dei pazienti (340) aveva optato per la sorveglianza attiva con l’ecografia, inizialmente a intervalli di 6 mesi e poi annuale per una media di 74 mesi. Solo in 31/340 pazienti il nodulo era incrementato in questo periodo di *follow-up* e non si era comunque avuto un incremento della mortalità. In un altro studio, l’analisi del *database* dell’*US National Cancer Institute’s Surveillance Epidemiology and End Result* (SEER), che include i dati di 32 anni, non ha mostrato differenze di mortalità nei pazienti con PTC a basso rischio che non avevano ricevuto un trattamento chirurgico immediato rispetto a quelli sottoposti subito a intervento (4).

Negli Stati Uniti **il numero di tiroidectomie per carcinoma tiroideo è cresciuto del 60% negli ultimi 10 anni**. A prescindere dai costi, la tiroidectomia comporta un rischio di complicazioni dell’1-6% e richiede una terapia sostitutiva per tutta la vita.

Nonostante le raccomandazioni contrarie al trattamento con radioiodio nei tumori tiroidei a basso rischio, il suo uso era aumentato negli Stati Uniti tra il 1973 e il 2006, anche perché si riteneva che facilitasse il *follow-up*. Il radioiodio non è scevro di effetti collaterali a breve e lungo termine.

Gli autori propongono di **rinominare i PTC a basso rischio** (< 15-20 mm, senza storia familiare di tumore tiroideo o di esposizione personale a radiazioni e senza estensione extra-ghiandolare) **come “lesioni micropapillari a decorso indolente”**, per trasmettere un messaggio sulla loro prognosi favorevole ed evitare un sovra-trattamento, analogamente a quanto è stato fatto per altre patologie, e si spingono alla proposta di considerare di offrire ai pazienti la scelta tra intervento e *follow-up* per rilevare segni di progressione che indirizzerebbero ovviamente verso l’intervento.

Gli autori infine ammettono che ci sono ancora domande aperte sul fatto che l'*overdiagnosis* – pur giocando un ruolo molto importante – sia l'unico fattore che giustifica l'incremento nell'incidenza dei tumori della tiroide, poiché anche fattori ambientali, come l'esposizione a radiazioni, contaminanti, ecc, possono giocare un ruolo.

## Commento

- Le linee guida correnti (ATA, ETA, AACE-AME) concordano sul fatto che vada evitata l'*overdiagnosis*, non praticando *screening* ecografici di popolazione in pazienti privi di fattori di rischio e asintomatici. È anche ragionevole **evitare di richiedere esami non motivati** e di praticare uno stretto *follow-up* di lesioni millimetriche prive di segni ecografici di sospetto riscontrate incidentalmente.
- Va comunque ricordato che **“non tutti i tumori tiroidei (papillari inclusi) sono uguali”**, indipendentemente dalle dimensioni. È esperienza comune il riscontro di metastasi linfonodali anche multiple con partenza da PTC di dimensioni < 15 mm. Il nostro obiettivo dovrebbe essere quello di riuscire a identificare i pazienti con carcinoma tiroideo con comportamento biologico più aggressivo per concentrare su di loro i nostri sforzi. Qui **l'ecografia e l'esame citologico giocano un ruolo importante**.
- **Per quanto riguarda i PTC a basso rischio, le linee guida concordano ormai che non c'è indicazione alla radicalizzazione con radioiodio.**
- Nei PTC a basso rischio è possibile evitare anche l'intervento, eseguendo un *follow-up* attivo (ecografico) in queste forme? Alcuni fattori fanno propendere per l'intervento: 1) è risolutivo e permette di avere un esame istologico e quindi una migliore caratterizzazione del tipo di tumore; 2) costi “psicologici” per il paziente, che deve convivere per tutta la vita con il *follow-up* di una patologia comunque neoplastica non risolta; 3) i costi economici di un *follow-up* necessariamente prolungato sarebbero poi alla lunga inferiori?

L. Wartofsky in un suo editoriale intitolato: “*Management of papillary microcarcinomas: primum non nocere?*” (5) sostiene che, considerato il comportamento poco aggressivo dei microPTC, questi possono essere trattati con procedure chirurgiche meno estese rispetto alla tiroidectomia totale e senza ricorso al radioiodio, ma ricorda anche di non sottovalutare che una significativa percentuale di pazienti con microPTC presenta già metastasi linfonodali al momento della diagnosi. La sua conclusione è che è necessario applicare qualche forma di **stratificazione del rischio**, che possa guidare nella scelta del trattamento più adeguato. Nel 2013 F. Pacini nel suo editoriale (6) mantiene lo stesso titolo, sostituendo il punto interrogativo con un punto esclamativo per sottolineare che l'entità del trattamento deve comunque essere rapportata alla bassa aggressività della maggioranza dei microPTC.

**La consapevolezza dei rischi dell'*overdiagnosis* deve indirizzare verso l'uso mirato delle procedure diagnostiche e verso un trattamento proporzionato al rischio, con l'obiettivo di trovare un punto di equilibrio che eviti l'eccesso di medicalizzazione, senza perdere i “tumori veri”.**

## Bibliografia

1. Moynihan R, Doust JD, Henry D. Preventing overdiagnosis: how to stop harming the healthy. *BMJ* [2012, 344: e3502](#).
2. Brito JP, Morris JC, Montori VM. Thyroid cancer: zealous imaging has increased detection and treatment of low risk tumours. *BMJ* [2013, 347: f4706](#).
3. Hito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al. An observational trial for papillary thyroid microcarcinomas in Japanese patients. *World J Surg* [2010, 34: 28-35](#).
4. Davies L, Welch HG. Thyroid cancer survival in the United States: observational data from 1973 to 2005. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* [2010, 136: 440-4](#).
5. Wartofsky L. Management of papillary microcarcinoma: primum non nocere? *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 1169-72](#).
6. Pacini F. Management of papillary thyroid microcarcinoma: primum non nocere! *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 1391-3](#).