

## IL FOLLOW-UP DEI TUMORI DIFFERENZIATI DELLA TIROIDE A BASSO RISCHIO

### SINTESI DELLE RACCOMANDAZIONI CLINICHE

**Definizione:** la grande maggioranza dei pazienti con tumori differenziati della tiroide (80-85%) sono a basso rischio di recidiva e mortalità. Per tale motivo non necessitano di follow-up aggressivo.

**Primo follow-up:** -6 mesi dopo la terapia iniziale (chirurgia ed eventuale terapia con radioiodio) è sufficiente un controllo clinico con dosaggio degli ormoni tiroidei, tireoglobulina ed anticorpi anti-tireoglobulina ed ecografia del collo.

**Secondo follow-up:** il follow-up a 6-12 mesi comprende ecografia del collo e dosaggio della tireoglobulina e degli anticorpi dopo stimolo con TSH ricombinante, senza scintigrafia diagnostica con radioiodio.

**Controlli successivi:** in caso di negatività degli esami ed in assenza di anticorpi dosabili, il rischio di persistenza o recidiva di malattia è trascurabile: la terapia con tiroxina va ridotta a dosaggi sostitutivi ed i successivi controlli, annuali, consistono in dosaggio degli ormoni tiroidei, tireoglobulina ed anticorpi ed ecografia del collo.

### CONSIDERAZIONI GENERALI

I tumori differenziati della tiroide (papillifero e follicolare) costituiscono il 90% circa dei tumori tiroidei. Negli Stati Uniti vengono diagnosticati oltre 20000 nuovi casi/anno e l'incidenza sembra in costante aumento (nell'80% dei casi si tratta di carcinomi papilliferi). Il sempre più frequente utilizzo di metodiche d'indagine quali ecografia del collo ed ecoDoppler dei vasi del collo può, almeno in parte, spiegare questo incremento. Il trattamento iniziale dei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide prevede l'intervento di tiroidectomia totale, possibilmente con ablazione dei linfonodi del comparto centrale del collo in caso di sospetto citologico o all'esame istologico estemporaneo di carcinoma papillifero o a cellule di Hürthle. Il trattamento radiometabolico con I131 effettuato dopo l'intervento chirurgico può migliorare l'accuratezza del follow-up e ridurre il rischio di recidiva o di mortalità nei pazienti ad alto rischio, mentre rimane **controversa** la sua utilità nei pazienti a basso rischio. In caso di **microcarcinoma** (dimensioni inferiori al cm) **unifocale intraghiandolare senza metastasi locali o a distanza** (pazienti "a bassissimo rischio"), il trattamento radiometabolico non è indicato. Comunque, dopo l'intervento di tiroidectomia totale, seguito o meno

dall'ablazione del residuo con radioiodio, si pone il problema di come seguire nel tempo questi pazienti, che teoricamente possono presentare recidive di malattia anche 15-20 anni dopo l'intervento. Fino ad epoche recenti, il follow-up consisteva in esecuzioni annuali di scintigrafie total body (TB) diagnostiche con radioiodio (per almeno 3-5 anni consecutivi) in sospensione della terapia con L-tiroxina e nel dosaggio contemporaneo della tireoglobulina plasmatica (Tg- marker specifico di questi tumori). Questo schema comportava l'induzione di uno stato di ipotiroidismo, spesso fonte di disagi fisici per il paziente e potenzialmente dannoso, specie negli anziani o nei cardiopatici. Recenti evidenze in letteratura hanno dimostrato che, nei pazienti classificati come a basso rischio di recidiva o mortalità (che costituiscono la grande maggioranza), la TB non è utile per la bassa sensibilità dimostrata nell'individuare eventuali recidive o persistenze di malattia. Al contrario, l'ecografia (ETG) del collo eseguita da un operatore esperto (se possibile lo stesso endocrinologo del Centro di riferimento che ha in cura il paziente) ha mostrato un'alta sensibilità nell'individuare malattia residua (in particolare nei tumori papilliferi, che nella grande maggioranza dei casi metastatizzano ai linfonodi cervicali). Inoltre, la recente introduzione del TSH ricombinante umano (rhTSH) ha permesso di evitare la sospensione della terapia con L-tiroxina, ottenendo uno stimolo paragonabile sulle cellule tiroidee normali o neoplastiche a produrre Tg, risparmiando al paziente i disturbi legati all'ipotiroidismo.

### **DEFINIZIONE DI "BASSO RISCHIO" DI RECIDIVA**

Secondo le più recenti indicazioni, il paziente sottoposto a tiroidectomia totale (possibilmente con ablazione dei linfonodi del comparto centrale del collo in caso di carcinoma papillifero) e successiva ablazione del residuo con  $^{131}\text{I}$  (se indicata) può essere considerato a basso rischio di recidiva se:

1. di età superiore a 16 ed inferiore a 45 anni;
2. con istotipo ben differenziato e minimamente invasivo in caso di carcinoma follicolare (istotipi aggressivi sono il follicolare ampiamente invasivo, quello a cellule di Hürthle, l'insulare, quello a cellule alte o a cellule colonnari e le forme poco differenziate);
3. non c'è stato superamento della capsula tiroidea da parte del tumore;
4. non sono state evidenziate metastasi a distanza o metastasi linfonodali multiple;
5. la chirurgia è stata completa
6. e eseguita l'ablazione del residuo con  $^{131}\text{I}$ , non si sono evidenziate captazioni patologiche alla TB eseguita dopo 3-5 giorni.

Poiché tali pazienti sono a basso rischio, la **terapia soppressiva con L-tiroxina non è più necessaria** ed è sufficiente una terapia **sostitutiva con TSH "verso il basso"** (tale da mantenere livelli di TSH tra 0.5 e 1  $\mu\text{UI/ml}$ ).

Possiamo distinguere un follow-up a breve termine ed uno a più lungo termine.

### **3-6 MESI DOPO IL TRATTAMENTO RADIOMETABOLICO:**

- Dosaggio di fT3-fT4-TSH-tireoglobulina-anticorpi anti-Tg;
- ETG collo;
- se la Tg è indosabile (<1 ng/ml) e l'ETG collo negativa per linfadenopatie sospette si programma il follow-up a più lungo termine.

### **6-12 MESI DOPO IL TRATTAMENTO RADIOMETABOLICO:**

- Dosaggio di fT3-fT4-TSH-Tg-anticorpi anti-Tg basali;
- dosaggio di TSH-Tg-anticorpi anti-Tg da eseguire 3 giorni dopo la 2a iniezione di rhTSH;
- ETG collo.

### **SONO POSSIBILI LE SEGUENTI SITUAZIONI:**

1. **Tg dopo stimolo indosabile ed ETG collo negativa** (in assenza di anticorpi anti-Tg, che possono essere causa di false negatività): il paziente può essere considerato guarito (rischio di recidiva a 10 anni ~1%) e saranno sufficienti controlli successivi biochimici ed ecografici annuali.
2. **Tg dopo stimolo dosabile ed ETG collo negativa:** il successivo protocollo va modulato secondo i livelli di Tg, tenendo conto che non esistono dei valori rigidamente stabiliti (ogni centro di riferimento dovrebbe validare il proprio cut-off):
  - **livelli di Tg dosabili ma bassi** ad esempio 1-5 ng/ml): in assenza di sospetto clinico, nuovo controllo dopo rhTSH dopo 2-3 anni (possibile persistenza di transitoria attività secretoria da parte delle residue cellule tiroidee normali irradiate: in tal caso i livelli potranno divenire indosabili in 2-3 anni);
  - **livelli di Tg dosabili più elevati** (ad esempio >5 ng/ml): sospetta persistenza di malattia. In tal caso verranno utilizzate le metodiche di immagine ritenute necessarie (TAC, PET). Un approccio che favoriamo è il trattamento con una dose prestabilita di 100 mCi di radioiodio, per ottenere una TB più sensibile rispetto alla diagnostica eseguita con 2-5 mCi. Le eventuali metastasi a distanza saranno trattate con successivi trattamenti radiometabolici o chirurgicamente, se eradicabili.

### **N.B.**

1. **Le linfadenopatie** riscontrate all'ETG andrebbero sempre **trattate chirurgicamente**. Il trattamento con radioiodio è da considerarsi di seconda scelta, limitato ai casi in cui l'intervento è controindicato.
2. In caso di **positività degli anticorpi** e negatività di Tg ed ETG, si consiglia di seguire nel tempo i livelli anticorpali: un progressivo innalzamento degli stessi è da considerare sospetto per persistenza di malattia.

## Bibliografia Essenziale

1. **Schlumberger MJ** 1998 Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 338:297-306
2. **Mazzaferri EL, Kloos RT** 2001 Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1447-1463
3. **Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce** 2006 European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 154: 787-803
4. **The American Thyroid Association Guidelines Taskforce Members:** David S. Cooper, (Chair), Gerard M. Doherty, Bryan R. Haugen, Richard T. Kloos, Stephanie L. Lee, Susan J. Mandel, Ernest L. Mazzaferri, Bryan McIver, Steven I. Sherman, and R. Michael Tuttle, 2006 Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* Volume 16, Number 2: 1-33
5. **Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M** 2000 Is diagnostic iodine-131 useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 85:175-178
6. **Mazzaferri EL, Kloos RT** 2002 Is diagnostic iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 87:1490-1498
7. **Pacini F, Capezzone M, Elisei R, Ceccarelli C, Taddei D, Pinchera A** 2002 Diagnostic 131-iodine whole-body scan may be avoided in thyroid cancer patients who have undetectable stimulated serum Tg levels after initial treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1499-1501
8. **Torlontano M, Crocetti U, D'Aloiso L, Bonfitto N, Di Giorgio A, Modoni S, Valle G, Frusciante V, Bisceglia M, Filetti S, Schlumberger M, Trischitta V** 2003 Serum thyroglobulin and 131I whole body scan after recombinant human TSH stimulation in the follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 148:19-24
9. **Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Agate L, Elisei R, Ceccarelli C, Lippi F, Taddei D, Grasso L, Pinchera A** 2003 Recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin combined with neck ultrasonography has the highest sensitivity in monitoring differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3668-3673
10. **Frasoldati A, Pesenti M, Gallo M, Caroggio A, Salvo D, Valcavi R** 2003 Diagnosis of neck recurrences in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 97:90-96
11. **Baudin E, Do Cao C, Cailleux AF, Leboulleux S, Travagli JP, Schlumberger M** 2003 Positive predictive value of serum thyroglobulin levels, measured during the first year of follow-up after thyroid hormone withdrawal, in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1107-1111
12. **Torlontano M, Attard M, Crocetti U, Tumino S, Bruno R, Costante G, D'Azzò G, Meringolo D, Ferretti E, Sacco R, Arturi F, Filetti S** 2004 Follow-up of low-risk patients with papillary thyroid cancer: role of neck ultrasonography in detecting lymph node metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3402-3407
13. **Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A** 2003 A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88:1433-1441
14. **Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Sánchez Franco F, Toft A, Wiersinga WM** 2004 Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 150:105-112
15. **Torlontano M, Crocetti U, Augello G, D'Aloiso L, Bonfitto N, Varraso A, Dicembrino F, Modoni S, Frusciante V, Di Giorgio A, Bruno R, Filetti S, Trischitta V** 2006 Comparative evaluation of recombinant human thyrotropin-stimulated thyroglobulin levels, 131I Whole-Body Scintigraphy, and neck Ultrasonography in the follow-up of patients with papillary thyroid microcarcinoma who have not undergone radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 91:60-63