

IL FOLLOW-UP DEL CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE SECONDO LE LINEE GUIDA ATA 2016

Maria Grazia Castagna

Dipartimento di Medicina Interna, Scienze Endocrino-Metaboliche e Biochimica, Sezione di Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Università di Siena

Il *follow-up* diagnostico del carcinoma differenziato della tiroide (CDT) è caratterizzato dal mantenimento di un'adeguata terapia con ormoni tiroidei ed è finalizzato alla precoce individuazione di persistenza/ recidiva di malattia,

***Follow-up* iniziale**

Un primo controllo ormonale, finalizzato a verificare se il paziente assume una dose corretta di levo-tiroxina (LT4), è indicato a distanza di circa 3 mesi dal trattamento iniziale (chirurgia ± terapia ablativa con ^{131}I). Il TSH *target*, in questa fase, andrà modulato sulla base della classe di rischio del paziente (*Tab.1*). A distanza di circa 6-12 mesi dal trattamento iniziale si esegue il dosaggio della tireoglobulina (Tg) in corso di terapia ormonale e/o dopo stimolo con TSH (endogeno o ricombinante) associato al dosaggio degli anticorpi anti-tireoglobulina (AbTg) ed all'ecografia del collo. L'impiego della scintigrafia diagnostica con ^{131}I non è routinariamente indicata e trova una possibile applicazione solo in casi selezionati. Alla luce dei dati disponibili in questa fase, la risposta al trattamento verrà definita come:

- 1) ***risposta eccellente*** (non evidenza clinica, biochimica e strumentale di malattia)
- 2) ***risposta indeterminata*** (persistenza di valori dosabili di Tg stimolata e/o positività degli AbTg e/o alterazioni morfologiche aspecifiche)
- 3) ***risposta biochimica incompleta*** (persistenza di valori dosabili di Tg in terapia e dopo stimolo,

progressivo incremento degli AbTg in assenza di alterazioni strutturali)

4) **risposta strutturale incompleta** (malattia metastatica documentata) (Tab, 2).

Follow-up a lungo termine

La gestione successiva del paziente dovrà essere inizialmente modulata sulla risposta al trattamento iniziale e, successivamente, sui dati clinici disponibili ad ogni controllo, ridefinendo quindi in maniera dinamica lo stato di malattia del paziente con CDT (Tab. 2).

I pazienti con "**risposta eccellente**" hanno un bassissimo rischio di recidiva in corso di follow-up (1-4%), possono essere riclassificati come aventi un rischio molto basso di recidiva di malattia e non necessitano di controlli frequenti.

I pazienti con "**risposta indeterminata**" hanno una minima possibilità di evoluzione verso una persistenza di malattia per cui non necessitano di controlli frequenti e il trattamento con LT4 dovrà essere di tipo semi-soppressivo.

I pazienti con "**risposta incompleta biochimica**" hanno una buona prognosi con un tasso di remissione clinica in corso di follow-up di circa il 50-70%, spesso in assenza di ulteriori interventi terapeutici. In questi pazienti i controlli endocrinologici dovranno essere più frequenti modulando la rivalutazione strumentale sul base del trend della Tg sierica.

I pazienti con "**risposta strutturale incompleta**", nonostante ulteriori trattamenti terapeutici continuano ad avere persistenza (strutturale o biochimica) con un tasso di mortalità di circa il 15% e costituiscono il gruppo di pazienti con CDT che necessitano di un follow-up intensivo e di un trattamento con LT4 di tipo soppressivo.

Indicazioni conclusive

Nella gestione del follow-up, l'obiettivo del clinico dovrà essere quello di assicurare al

paziente con CDT una gestione sempre più personalizzata, basata sul suo reale rischio di persistenza/recidiva che andrà ridefinito ad ogni passaggio del suo follow-up. Tutto ciò escluderà da inutili procedure diagnostiche i pazienti con rischio di recidiva pressoché nullo, ma allo stesso tempo permetterà di individuare quella minoranza di pazienti ancora a rischio di persistenza/recidiva di malattia.

Tabella 1: Definizione della classe di rischio proposta dall'American Thyroid Association (ATA) e TSH target nel follow-up a breve termine in accordo con la classe di rischio ATA

Classi di rischio ATA	Basso rischio	Rischio intermedio	Rischio alto
	Tumore intratiroideo Non metastasi loco-regionali o a distanza < 5 linfonodi documentati all'istologia (<0.2 cm) Tumore intratiroideo < 1 cm BRAF+ Se terapia con ¹³¹ I assenza di captazione patologica	Minima estensione extratiroidea Varianti istologiche aggressive, invasione vascolare Metastasi linfonodali clinicamente evidenti o >5 linfonodi documentati alla istologia (<3.0 cm) PTC intratiroideo (1-4 cm) BRAf + Micro-PTC multifocale BRAF+	Metastasi a distanza Metastasi linfonodali > 3 cm Tg elevata al momento dell'ablazione con ¹³¹ I
TSH target nel follow-up a breve termine	± ablazione con ¹³¹ I: Tg indosabile, e TSH 0.5–2 mU/L. Bassi valori di Tg, TSH 0.1–0.5 mU/L	TSH 0.1-0.5 mU/l	TSH <0.1 mU/l

Table 2. Gestione del follow-up del CDT basato sulla risposta al trattamento

Risposta alla terapia	Criteri di risposta	Outcome a lungo termine	Gestione del follow-up
<i>Risposta eccellente</i>	LT4-Tg <0.2 ng/ml S-Tg <1 ng/ml AbTg negativi Indagini strumentali: negative	Rischio di recidiva: 1-4%	Controlli: 12-18 mesi TSH <i>target</i> : 0.5-2.0 mU/L
<i>Risposta indeterminata</i>	LT4-Tg <1.0 ng/ml e/o S-Tg 1-10 ng/ml e/o AbTg stabili o in riduzione e/o Indagini strumentali: alterazioni aspecifiche	Eccellente risposta: 80% Persistenza biochimica: 20% Malattia metastatica: 0% Mortalità: 0%	Controlli: 12 mesi TSH <i>target</i> 0.5- 1.0 mU/L Rivalutazione strumentale (ecografia del collo): 12-24 mesi
<i>Risposta biochimica incompleta</i>	LT4-Tg >1.0 ng/ml e/o S-Tg > ng/ml e/o AbTg in aumento e Indagini strumentali: negative	Eccellente risposta: 56-68% Persistenza biochimica : 10-27% Malattia metastatica: 8-17% Mortalità: 0%	Controlli: 6-12 mesi TSH <i>target</i> 0.1-0.4 mU/L Rivalutazione strumentale basata sul trend della Tg
<i>Risposta strutturale incompleta</i>	Malattia metastatica documentata	Risposta eccellente: 4% Persistenza di malattia: 45% Mortalità: 12%	TSH <i>target</i> <0.1mU/L Trattamenti terapeutici personalizzati

Legenda: LT4-Tg : tireoglobulina in terapia ormonale; S-Tg: tireoglobulina dopo stimolo con TSH esogeno o endogeno

Bibliografia

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al. (2016) 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* 26 1:1-133
2. Tuttle RM, Tala H, Shah J, et al: Estimating risk of recurrence in differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy and radioactive iodine remnant ablation: using response to therapy variables to modify the initial risk estimates predicted by the DRS American Thyroid Association staging system. *Thyroid*, 20 1341-1349, 2010.
3. Castagna MG, Maino F, Cipri C, et al: Delayed Risk Stratification, to include the response to initial treatment (surgery and radioiodine ablation), has better outcome predictivity in differentiated thyroid cancer patients. *Eur J Endocrinol* 165:441-6, 2011.