

Medicina di laboratorio e carcinomi tiroidei

L. Giovanella

*Divisione di Medicina Nucleare e Centro Malattie Tiroidee, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona (Svizzera)
Dipartimento di Chimica Clinica e Medicina di Laboratorio, Ente Ospedaliero Cantonale, Bellinzona (Svizzera)
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, UniversitätsSpital Zürich (Svizzera)*

Riassunto

I carcinomi tiroidei differenziati (CTD) sono complessivamente rari ma in progressivo aumento negli ultimi anni. Questo fenomeno è legato alla diagnosi precoce e spesso occasionale di carcinomi tiroidei ben differenziati scoperti in fase iniziale mentre sono in riduzione i casi di malattia avanzata alla presentazione. Pertanto è stato necessario rivedere le strategie diagnostiche, terapeutiche e di follow-up, adattandole ai diversi profili di rischio dei pazienti. In tale contesto le metodiche di laboratorio hanno acquisito un ruolo sempre più importante e centrale e la presenza del laboratorista nell'ambito del management disciplinare è specificamente contemplata nelle più recenti linee-guida. Il suo ruolo non può pertanto limitarsi alla prestazione analitica ma esce dal laboratorio per fornire agli altri specialisti una consulenza sul significato (ed i limiti) del dato che ne consenta una applicazione personalizzata al paziente con CTD. Scopo della presente rassegna è l'analisi delle problematiche diagnostiche e cliniche e delle risposte (e dei limiti) della medicina di laboratorio nei pazienti affetti da CTD.

Summary

Laboratory medicine and thyroid carcinomas

Differentiated thyroid carcinomas (DTC) are rare but progressively increased in last years. This is due to the increasingly more common discovery of asymptomatic small cancers on imaging studies while less patients presented with advanced disease. Consequently, strategies for diagnosis, treatment and follow-up of DTC, have been revised in light of personalized risks stratification. In this context, the laboratory medicine acquired a pivotal role and laboratory physician is now required to be part of multidisciplinary team for DTC management. The role of laboratory physician is not restricted to the analytical performance itself and aims to optimize the laboratory informations in the patient management. We intended here to illustrate the clinical and diagnostics problems and the role (and limits) of clinical laboratory in DTC management.

Key-words: thyroid nodule, differentiated thyroid carcinoma, thyroglobulin, follow-up.

Introduzione

Le patologie nodulari della tiroide presentano una elevata prevalenza nella popolazione generale, ulteriormente aumentata dopo l'ampia diffusione della diagnostica ecografia. Per contro, i carcinomi tiroidei sono complessivamente rari e la loro prognosi generalmente favorevole. Infatti, nonostante l'incidenza del carcinoma tiroideo appaia in rapido incremento negli Stati Uniti ed in Europa non si registra alcun aumento della mortalità associata. Questo apparente paradosso è dovuto al netto aumento di carcinomi tiroidei ben differenziati scoperti in fase iniziale (spesso incidental-

mente) con una importante riduzione di pazienti con malattia avanzata alla presentazione. Ne consegue la necessità di rivedere le strategie diagnostiche, terapeutiche e di follow-up, adattandole ai diversi profili di rischio dei pazienti con carcinoma tiroideo, con una complessiva riduzione della "aggressività" diagnostica e clinica in una gran parte dei casi.

Scopo di questa rassegna è l'inquadramento del ruolo delle metodiche di laboratorio nell'ambito della diagnosi differenziale dei noduli tiroidei e del *management* dei pazienti con carcinoma della tiroide in funzione delle nuove evidenze epidemiologico-cliniche.

Nodulo tiroideo

I noduli tiroidei costituiscono un reperto clinico molto comune con una prevalenza del 3-7% alla palpazione, che sale al 30-50% utilizzando l'ultrasonografia (US), con un drammatico incremento delle diagnosi di noduli clinicamente inapparenti ("incidentalomi")¹. I noduli tiroidei sono più frequenti nel sesso femminile, negli anziani, nelle aree iodio-carenti e nei soggetti esposti a radiazioni ionizzanti². L'importanza clinica dei noduli tiroidei è legata alla necessità di escludere una lesione maligna, presente nel 2-5% dei casi, con una strategia diagnostica efficace anche sul piano gestionale ed economico³ (Tab. I).

Valutazione clinica

Anamnesi

Una storia familiare di carcinoma midollare, MEN2, carcinoma papillare, sindrome di Gardner e malattia di Cowden aumenta il rischio di noduli maligni. L'incidenza di noduli maligni è doppia nei maschi rispetto alle femmine ed è più elevata in caso di pregressa irradiazione del collo. Il rapido aumento dimensionale del nodulo e/o la presenza di disfagia e mutamenti del tono della voce sono elementi altamente sospetti per malignità; tuttavia la maggior parte dei pazienti con noduli maligni sono asintomatici⁴.

Esame obiettivo

Non esistono segni obiettivi in grado di discriminare accuratamente noduli maligni rispetto a lesioni benigne. L'aumento della consistenza e la fissità del nodulo e/o la presenza di linfadenopatie sono segni indicativi di potenziale malignità, ma presentano una bassa sensibilità e specificità⁵.

Nel complesso quindi la valutazione clinica è importante per inquadrare il caso ed indirizzare il successivo iter diagnostico ma, di per sé, non consente quasi mai di distinguere i noduli maligni da quelli benigni⁶ (Tab. II).

Medicina di laboratorio

Tireotropina (TSH) ed ormoni tiroidei

Il test fondamentale per la valutazione della funzionalità tiroidea è il dosaggio del TSH, eseguito con una metodica immunometrica ad elevata sensibilità. In presenza di normali concentrazioni di TSH circolante è

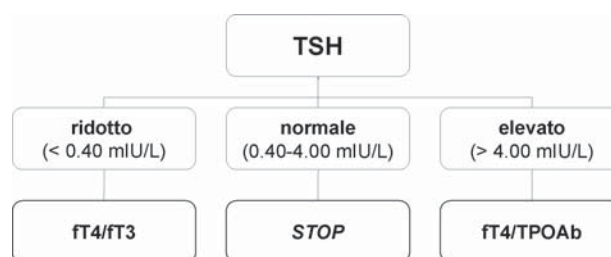


Figura 1. Nodulo tiroideo: indagini di laboratorio.

possibile escludere una condizione di ipertiroidismo primario e di ipotiroidismo primario e non è di norma necessaria la determinazione di altri parametri. Infatti, la misurazione degli ormoni tiroidei liberi non aggiunge ulteriori significative informazioni in caso di TSH normale e dovrebbe essere riservato ai casi di TSH ridotto (fT4 ed fT3) o aumentato (fT4)⁷ (Fig. 1).

Anticorpi anti-tiroide

Il dosaggio degli anticorpi anti-tireoperossidasi (AbTPO) dovrebbe essere riservato solo al sospetto di tiroidite autoimmune (aumento del TSH, sospetto palpatorio). La coesistenza di AbTPO positivi e di tiroide irregolare, di dimensioni aumentate e/o di consistenza aumentata è fortemente indiziaria di tiroidite autoimmune o di Hashimoto (che occasionalmente può simulare alla palpazione una patologia nodulare). Il dosaggio degli anticorpi anti-tireoglobulina non deve essere, di norma, eseguito in caso di nodulo tiroideo (ipoteticamente utile solo in caso di sospetta tiroidite autoimmune con livelli normali di AbTPO)⁸.

Tireoglobulina

I livelli di tireoglobulina (Tg) circolante si correlano con l'apporto iodico e con il volume tiroideo e possono aumentare in corso di patologie tiroidee benigne e maligne. Pertanto questa determinazione (di fondamentale importanza nel follow-up dei carcinomi tiroidei differenziati, *vedi oltre*) non riveste significato diagnostico e non è raccomandata nell'inquadramento iniziale della patologia nodulare tiroidea⁹.

Calcitonina

La calcitonina (CT) è un importante marcatore sierico del carcinoma midollare tiroideo (MTC) il cui im-

Tabella I. Noduli tiroidei: cause più frequenti.

Noduli benigni (95%)	Maligni (5%)
Gozzo iperplastico	Carcinoma papillare
Gozzo colloidale-cistico	Carcinoma follicolare
Tiroidite autoimmune	Carcinoma midollare
Cisti semplici ed emorragiche	Carcinoma anaplastico
Adenoma follicolare	Linfoma tiroideo primario
Tiroidite subacuta	Metastasi intra-tiroidee

Tabella II. Noduli tiroidei: fattori clinici di rischio di malignità.

Anamnesi	Esame obiettivo
storia familiare di MTC o MEN2	nodulo duro
sesso maschile	nodulo fisso
età < 20 o > 70 anni	adenopatie cervicali
pregressa irradiazione del collo	
nodulo in accrescimento	
tosse, disfonia, disfagia, dispnea	

piego nella valutazione routinaria dei noduli tiroidei rimane controverso. La prevalenza di MTC nella popolazione di pazienti con noduli tiroidei è inferiore allo 0.5% ed il rischio di false-positività non è trascurabile (tiroidite autoimmune, insufficienza renale, farmaci, neoplasie extra-tiroidee). Pertanto il dosaggio routinario della calcitonina in pazienti con noduli tiroidei è tuttora in discussione in relazione al rapporto costo-efficacia. La determinazione della CT è indicata in tutti i casi di pazienti con storia familiare di MTC o MEN2 ma attualmente lo screening delle forme familiari dovrebbe essere condotto mediante test genetico su campione ematico con ricerca delle mutazioni germinali del proto-oncogene RET¹⁰.

Ultrasonografia

L'esame ultrasonografico (US) è molto sensibile nell'evidenziare lesioni tiroidee, anche di minime dimensioni (≤ 2 mm) ma non è uno strumento di screening. Pertanto, deve essere impiegato in caso di palpazione tiroidea patologica oppure nei pazienti ad alto rischio familiare o personale (in questo caso anche con palpazione normale)¹¹. Le caratteristiche ecografiche sono utili per valutare il rischio di malignità di un nodulo tiroideo. Una lesione ipoecogena di forma rotondeggiante (o "more tall than wide") con microcalcificazioni e/o margini irregolari e/o vascolarizzazione caotica è altamente sospetta per lesioni neoplastiche tiroidee (87%-93% dei casi), indipendentemente dal diametro del nodulo e dal numero di noduli (gozzo uninodulare vs multinodulare)^{11,12}. Tuttavia il valore predittivo positivo è solo del 25% e, pertanto, il nodulo ecograficamente sospetto deve essere verificato mediante esame citologico¹³. L'incidenza di neoplasie maligne risulta invece molto bassa nei noduli isoecogeni ed iperecogeni, a margini regolari, con sottile alone ipoecogeno completo e vascolarizzazione prevalentemente perinodulare (valore predittivo negativo $> 90\%$)^{14,15}.

Citopatologia

Il prelievo citologico si esegue sotto guida ecografica mediante ago sottile (22-27G) al fine di ottenere uno striscio sottile ed omogeneo di cellule. Dopo adeguata colorazione del preparato, il citopatologo sarà in grado di formulare una diagnosi citologica (Fine-Needle Cytology, FNC)¹⁶.

Il referto citologico deve porre una conclusione diagnostica, preferibilmente corredata da una categoria diagnostica (i.e. lesioni omogenee per rischio di malignità e opzione terapeutica)¹⁷.

L'accuratezza diagnostica della FNC, in mani esperte, è del 95% (parametri ideali di qualità: falsi negativi $< 2\%$, falsi positivi $< 3\%$)¹⁸. Un accurato esame citologico consente di a) selezionare i noduli da asportare e b) pianificare l'intervento chirurgico minimizzando il ricorso agli interventi "diagnostici" e a successivi reinterventi (i.e. tiroidectomia "in due tempi"). Riporta-

mo di seguito le categorie diagnostiche proposte dalla British Thyroid Association nel 2006 ed impiegate nel nostro centro.

Thy 1 (non diagnostico)

Comprende campioni inadeguati o non rappresentativi (se $> 15\%$ delle indagini il centro deve rivedere le procedure). Viene definito *inadeguato* un campione mal strisciato e/o mal fissato e/o mal colorato, mentre viene definito *non rappresentativo* un campione che non abbia un numero sufficiente di cellule (minimo 6 gruppi di 10-20 cellule epiteliali ben conservate).

Thy 2 (negativo per cellule maligne)

Costituisce circa il 60-75% degli esami citologici tiroidei. Include il gozzo colloidale-cistico, la tiroidite autoimmune (di Hashimoto) e la tiroidite granulomatosa (di De Quervain) ed altre tireopatie benigne.

Thy 3 (indeterminato)

Questa categoria costituisce circa il 20% degli esami citologici e comprende tutte le *lesioni follicolari*: in questi casi la citologia non è in grado di fornire una conclusione diagnostica che è possibile solo con l'esame istologico. In circa l'80% dei casi si tratta di lesioni benigne (adenoma follicolare) ed il 20% risulta maligno all'esame istologico (carcinoma follicolare). Alcuni marcatori immunocitochimici GAL-3, HBME-1, CK-19, possono aumentare l'accuratezza diagnostica ma non sono sufficienti ad evitare la conferma istologica.

Thy 4 (sospetto per malignità)

Questa categoria costituisce circa il 5% degli esami citologici e comprende lesioni che presentano alterazioni non sufficienti a porre con sicurezza la diagnosi di malignità (es. poche cellule neoplastiche maligne, numericamente insufficienti, o atipie citologiche non conclusive). Si tratta in genere di sospetti carcinomi papillari.

Thy 5 (positivo per cellule maligne)

Comprende tutti i casi con citologia sicuramente diagnostica di neoplasia maligna (carcinoma papillare, midollare, anaplastico, linfoma e neoplasia metastatica). Costituisce il 5-15% dei risultati citologici.

Scintigrafia tiroidea

La scintigrafia con ^{99m}Tc-pertechnetato o iodio-123 è l'unica tecnica diagnostica che consente di evidenziare aree di autonomia funzionale tiroidea, che risultano iperfissanti (noduli "caldi") e sono maligne solo in casi eccezionali. Circa l'80-90% dei noduli tiroidei sono ipocaptanti ("freddi") con un rischio di malignità del 5%-8%. Pertanto la scintigrafia tiroidea è utile per evidenziare i noduli "caldi", a bassissimo rischio di malignità, ed escluderli da ulteriori accertamenti diagnostici, mentre il rilievo di nodulo "freddo" ha un basso valore

predittivo sulla natura della lesione nodulare¹⁹. Poiché una autonomia funzionale clinicamente significativa si associa a riduzione/soppressione del TSH, l'indicazione alla scintigrafia può essere ristretta ai pazienti con TSH inferiore a 0.40 mUI/L¹⁴.

Indagini radiologiche

Le indagini radiologiche (radiografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica) rivestono un ruolo limitato nella valutazione della patologia nodulare tiroidea (es. valutazione rapporti anatomici di uno struma intra-mediastinico).

Protocolli diagnostici

Nodulo palpabile

L'approccio iniziale comprende anamnesi, esame obiettivo, dosaggio del TSH ed ecografia tiroidea. In caso di riduzione del TSH valutare fT4 (ed fT3) ed eseguire una scintigrafia tiroidea con ^{99m}Tc-pertecnato o iodio-123. Il rilievo di nodulo "caldo" conferma l'autonomia funzionale di cui andrà discusso l'eventuale trattamento (radioiodio, chirurgia). In caso di TSH normale o elevato e nodulo sospetto alla US, dovrà essere eseguita una FNC: la successiva decisione clinica sarà basata sulle categorie diagnostiche citologiche. Viceversa, se il quadro US non fosse sospetto, dovrà essere programmato solo un follow-up periodico (palpazione e/o US dopo 12-18 mesi)^{14,20-22} (Fig. 2).

Nodulo non palpabile

In caso di rilievo occasionale di un nodulo non palpabile il dosaggio del TSH è indicato per identificare i pazienti con ipotiroidismo e probabile tiroidite autoimmune; l'ipertiroidismo invece è molto raro in questi casi. In assenza di fattori di rischio e/o caratteristiche ecografiche sospette è previsto unicamente un follow-up clinico ed ecografico, le cui modalità sono ancora oggetto di discussione (il nostro orientamento è di rivalutare i pazienti ogni 18-24 mesi). In presenza di fattori di rischio e/o caratteristiche ecografiche sospette la FNC è sempre indicata (in caso di difficoltà tecnica - i.e. noduli di diametro < 4 mm. - andrà programmato un monitoraggio ecografico ogni 4-6 mesi)^{14,23-25}.

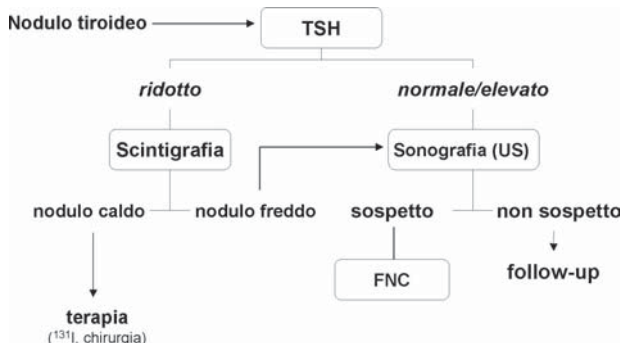


Figura 2. Nodulo tiroideo: algoritmo diagnostico.

Un caso particolare: incidentaloma tiroideo PET

La diffusione della tomografia ad emissione di positroni (PET) in ambito clinico ha evidenziato una discreta frequenza di incidentalomi tiroidei captanti il ¹⁸F-fluorodeossiglucosio (FDG) in pazienti sottoposti all'indagine per altri motivi. In questi casi la probabilità di carcinoma tiroideo è del 30-50%. Per tale motivo, tutte le lesioni focali FDG-attive tiroidee devono essere sottoposte ad accertamento mediante citoaspirazione (nel caso in cui tale accertamento possa modificare la gestione e la prognosi del paziente)²⁶.

Terapia

In caso di nodulo autonomo dovrà essere valutato una terapia ablativa mediante radioiodio o, in casi selezionati, chirurgia. Nei noduli associati ad eutiroidismo o ipotiroidismo senza caratteristiche US sospette verrà generalmente proposto un follow-up nel tempo (e.g. palpazione e/o US, dosaggio del TSH ogni 12-24 mesi). Nei casi sospetti all'US verrà eseguita una FNC ed i successivi provvedimenti dipenderanno del risultato citologico:

Thy 1. Ripetizione dell'FNC trascorso almeno un mese.

Thy 2. Follow-up clinico ed ecografico (eventuale ripetizione dell'FNC nel tempo a giudizio del clinico o del citopatologo).

Thy 3. Asportazione chirurgica della lesione ed esame istologico definitivo (nota: l'esame istologico intraoperatorio è sconsigliato perché scarsamente accurato nelle lesioni follicolari).

Thy 4. Intervento chirurgico con esame istologico intraoperatorio. Eventuale ripetizione della FNC (approccio chirurgico radicale in caso upgrading a Thy 5).

Thy 5. Intervento chirurgico per i carcinomi differenziati. Iter diagnostico-terapeutico specifico in caso di carcinoma anaplastico, linfoma o neoplasia metastatica.

1. Chirurgia

Il carcinoma tiroideo differenziato viene trattato mediante chirurgia, radioiodio e somministrazione di l-tiroxina. Rimangono ancora aperte alcune controversie relative alla ottimale estensione della chirurgia, all'impiego del radioiodio ed alla sua dosimetria nonché al grado di soppressione del TSH richiesto nel corso del trattamento. Il ogni caso il tempo chirurgico è di fondamentale importanza e condiziona sia il successivo iter terapeutico che la prognosi complessiva. Schematicamente gli approcci chirurgici possono essere distinti in totali (tiroidectomia totale o near-total) e parziali (lobotomectomia): attualmente una tiroidectomia totale è prevista in tutti i casi di carcinoma tiroideo differenziato tranne che in caso di carcinoma papillare tipico o follicolare minimamente invasivo di diametro < 10 mm. con quadro clinico-strumentale negativo per lesioni nel lobo controlaterale ed a livello dei linfonodi

cervicali (loboistmectomia)²⁴.

2. Radioiodio

Lo iodio-131 viene somministrato dopo l'intervento chirurgico di tiroidectomia per tre fondamentali motivazioni:

1. distruggere ogni residuo di tessuto tiroideo normale per facilitare il successivo follow-up ed aumentare l'accuratezza della scintigrafia whole body con ¹²³I o ¹³¹I e del dosaggio della tireoglobulina circolante;
2. eradicare eventuali microfocolai carcinomatosi all'interno del/i residuo/i di tessuto tiroideo normale ed eventuali micrometastasi in altre sedi, e quindi ridurre il rischio di recidiva a lungo termine e prolungare la sopravvivenza nei pazienti a medio-alto rischio di recidiva;
3. permettere un accurato re-staging post-chirurgico mediante l'esecuzione di una scintigrafia whole body post-dose terapeutica (PT-WBS), utilizzando l'elevata attività di iodio-131 somministrata a scopo terapeutico.

Indicazioni e selezione dei pazienti

Sulla base delle evidenze disponibili è possibile evitare la terapia radiometabolica nei pazienti a rischio molto basso di recidiva o mortalità-specifica, affetti da carcinomi unifocali < 10 mm, senza invasione extracapsulare e senza metastasi linfonodali. Viceversa, nel gruppo di pazienti con malattia residua o ad alto rischio per recidiva i benefici della terapia con radioiodio in termini di riduzione delle recidive e miglioramento della sopravvivenza è ampiamente dimostrato. Inoltre il follow-up e la rilevazione precoce di recidive, molto importante in questo gruppo, viene facilitata dalla ablazione tiroidea completa. Nel gruppo di pazienti collocato fra questi due estremi non esistono ancora evidenze definitive, ma la terapia radiometabolica è probabilmente utile in caso di chirurgia incompleta, di mancata dissezione linfonodale (Nx), in caso di neoplasie T1>10 mm e T2 (N0M0) o in presenza di istotipi tumorali sfavorevoli²⁴. Per l'ablazione del remnant tiroideo è necessario favorire l'ingresso del radioiodio all'interno delle cellule tiroidee stimolando il co-trasportatore NIS (*Na⁺/I symporter*). Sono pertanto necessarie condizioni di stimolazione sovralfisiologica del recettore del TSH, che vengono ottenute con livelli sierici di TSH>30 mUI/L. Tale incremento del TSH circolante può essere raggiunto utilizzando due modalità:

- 1) stimolazione endogena del TSH per sospensione della terapia ormonale sostitutiva/soppressiva, portando il paziente in condizioni di ipotiroidismo clinico con conseguente rialzo del TSH endogeno;
- 2) somministrazione esogena di TSH umano ricombinante (*rTSH*) con mantenimento della terapia [due somministrazioni i.m. di *rTSH* (0,9 mg di tireotropina alfa per ciascuna dose) 48 e 24 ore prima della somministrazione dell'attività ablativa di ¹³¹I].

Il radiofarmaco utilizzato e registrato per la terapia del carcinoma differenziato della tiroide è lo iodio-131 (¹³¹I) nella forma di ioduro di sodio, che possiede una emivita pari a 8.04 giorni ed emette radiazioni corpuscolari di tipo β^- (elettroni) con energia media di 191 KeV, che esplicano il loro effetto citotossico nel raggio di 1-2 mm. dal punto di emissione, e radiazioni fotoniche γ con energia media di 364 KeV. I criteri di determinazione della attività ablativa esulano dallo scopo della presente rassegna ed attengono alla specifica competenza e responsabilità dello specialista in medicina nucleare.

Scintigrafia whole body post-dose terapeutica (PT-WBS)

Lo studio scintigrafico post-dose è dotato di elevata sensibilità diagnostica, sia nella valutazione dell'estensione del residuo post-chirurgico che nella identificazione di lesioni metastatiche non documentabili in fase pre-ablativa. Le immagini tridimensionali ottenute mediante acquisizione tomografica della regione cervico-mediastinica e/o di altri distretti (SPET o, preferibilmente, SPET/CT) aumentano ulteriormente l'accuratezza diagnostica. Le informazioni fornite da tale indagine, unitamente ai fattori prognostici individuali, consentono un accurato re-staging della malattia tumorale tiroidea e possono condizionare un differente approccio terapeutico e la pianificazione delle successive strategie di follow-up²⁷.

3. Terapia ormonale

I pazienti sottoposti a tiroidectomia per carcinoma tiroideo differenziato devono essere trattati con L-tiroxina (LT4) al duplice scopo di correggere l'ipotiroidismo indotto dalla chirurgia e sopprimere i livelli ematici di TSH endogeno (target: TSH <0.1 mUI/L con fT3 normale ed fT4 normale/borderline). L'efficacia della terapia soppressiva nel ridurre la prevalenza di recidive e la mortalità tumore-specifica risulta evidente soltanto nei pazienti ad alto rischio, nei quali è stato dimostrato un aumento sia della sopravvivenza che dell'intervallo libero da malattia. Nei pazienti con malattia persistente o con elevato rischio di recidiva o mortalità tumore-specifica i livelli di TSH devono pertanto essere mantenuti ≤ 0.1 mUI/L, in assenza di controindicazioni specifiche²⁸. A tale proposito, viene suggerita una dose giornaliera di 2.5 μ g/Kg/die nel paziente giovane, 1.5-2.5 μ g/Kg/die nel paziente in età adulta e 1.2-1.8 μ g/Kg/die nell'anziano. Nei pazienti classificati a "basso rischio" ed in quelli in cui si è ottenuto un grado di cura completo, è sufficiente un minore grado di soppressione, mantenendo il TSH nell'intervallo compreso tra 0.1-0.5 mUI/L.

Alcuni Autori suggeriscono un trattamento ancora meno aggressivo, utilizzando un regime di semplice terapia sostitutiva in grado di mantenere il TSH nei valori bassi dell'intervallo di riferimento (0.5-1.0 mUI/

L)²⁹. I livelli di TSH devono essere misurati, insieme ai valori di fT3 ed fT4, a distanza di 24 ore dall'ultima assunzione della LT4, circa 3 mesi dopo l'inizio del trattamento. Una volta raggiunta la posologia ottimale la valutazione del quadro ormonale viene eseguita con cadenza annuale.

Follow-up

Gli obbiettivi primari del follow-up sono:

1. individuare precocemente eventuali recidive e/o metastasi, stabilirne la capacità iodocaptante o meno ed intervenire di conseguenza con terapia radiometabolica con ¹³¹I ad alte dosi e/o con altri presidi terapeutici.
2. mantenere la terapia ormonale a dosi tali da sostituire la funzione tiroidea con soppressione o meno dei livelli di ormone tireotropo, a seconda che il paziente sia stato radicalmente curato o meno.

Nel corso dell'ultimo decennio lo spettro dei pazienti con tumori della tiroide si è modificato sostanzialmente: il carcinoma papillare, che attualmente rappresenta l'istotipo di gran lunga più frequente (80-90% dei casi), presenta un'aggressività in genere moderata ed un decorso relativamente indolente ed è spesso diagnosticato in fase iniziale. Solo una minoranza dei carcinomi tiroidei si presenta al momento della diagnosi in fase avanzata o con caratteri istologici aggressivi. Le modalità e l'intensità del follow-up dei tumori della tiroide devono quindi basarsi sul rischio di mortalità o di recidiva di malattia presentato dai singoli pazienti. La stadiazione TNM consente di valutare efficacemente il rischio di mortalità tumore-specifica mentre una serie di caratteri clinici, strumentali ed istologici permette di meglio definire il rischio di recidiva di malattia. Allo scopo di orientare le modalità del follow-up, è stata proposta la suddivisione dei pazienti operati per carcinoma tiroideo in tre gruppi: a basso, intermedio ed alto rischio di recidiva.

- *basso rischio di recidiva*: assenza di metastasi locali o a distanza, resezione completa del tumore, assenza di invasione delle strutture cervicali, istotipo non aggressivo, non evidenza istologica di invasione vascolare, captazione di ¹³¹I limitata alla loggia tiroidea nella scintigrafia corporea post-dose ablativa;
- *rischio intermedio di recidiva*: istotipo aggressivo, reperto istologico (e non macroscopico) di diffusione extratiroidea o di invasione vascolare;
- *alto rischio di recidiva*: invasione macroscopicamente apprezzabile delle strutture cervicali, incompleta resezione del tumore, metastasi a distanza o captazione extratiroidea di ¹³¹I nella scintigrafia corporea post-dose ablativa.

Tradizionalmente, la valutazione del successo dell'ablazione del residuo tiroideo veniva eseguita 6-12 mesi dopo il trattamento, mediante determinazione della tireoglobulina e studio scintigrafico whole body con attività diagnostica di ¹³¹I (WBS-D) dopo stimola-

zione del TSH (endogena o esogena). L'ablazione completa del tessuto tiroideo residuo era confermata dalla indosabilità della tireoglobulina sierica e dalla negatività del WBS-D. In realtà, in questi ultimi anni, l'importanza del WBS-D è stata ridimensionata in favore dell'uso dell'ecografia associata al dosaggio della tireoglobulina dopo stimolo con TSH²⁴. Il dosaggio della tireoglobulina ha pertanto assunto un ruolo sempre più centrale nel management del paziente affetto da carcinoma tiroideo differenziato ed è necessario che sia il clinico che il medico di laboratorio siano consapevoli della problematiche cliniche ed analitiche di tale indagine.

Misurazione della tireoglobulina

I metodi di dosaggio impiegati in clinica possono essere di tipo competitivo (RIA o metodi competitivi non-isotopici) o immunometrici (IMA). I metodi immunometrici (immunoradiometrici, IRMA; immunochimiluminometrici, ICMA; immunoenzimatici, ELISA) sono decisamente più diffusi poiché presentano caratteristiche favorevoli (minore tempo di incubazione, intervallo di misura più ampio, anticorpo legato al tracciante stabile e meno suscettibile al danno da marcatura rispetto alla molecola della Tg) ed una maggiore sensibilità analitica. Le principali problematiche analitico-cliniche relative al dosaggio della Tg sono 1) standardizzazione ed immunoreattività, 2) sensibilità 3) interferenze anticorpali ed 4) effetto gancio (*hook effect*).

Standardizzazione ed immunoreattività

Uno studio collaborativo internazionale ha dimostrato come un valore di Tg possa variare del 40-60% se misurato con metodi differenti. La diffusione di un preparato di riferimento da parte del Community Bureau of Reference (CBR) della Commissione della Comunità Europea (CRM-457) ha ridotto la variabilità tra metodi al 30% senza tuttavia eliminare il problema³⁰. La Tg circolante è eterogenea in relazione al differente splicing del suo RNA messaggero (mRNA) ed alla differente componente carboidratica e iodica della molecola. Inoltre la regolazione della biosintesi della Tg si modifica in caso di carcinoma e ciò può comportare l'immissione in circolo di isoforme differenti. Complessivamente, questi fenomeni possono determinare l'esposizione o il mascheramento di diversi epitopi della molecola e, conseguentemente, determinare una variabile immunoreattività della molecola in funzione degli anticorpi impiegati nei differenti dosaggi. Tali metodi impiegano anticorpi differenti la cui specificità per i diversi siti epitopici della Tg può variare anche ampiamente. Pertanto, metodi differenti possono misurare isoforme differenti, spiegando le possibili ampie differenze nella Tg misurata con diversi metodi. Complessivamente la variabilità inter-metodi attuale produce differenze superiori alla fisiologica variabilità individuale. Pertanto, il follow-up del carcinoma tiroideo deve avvenire con lo stesso metodo e, idealmente,

Tabella III. Sensibilità analitica (LoR) e funzionale (LoQ) di differenti metodi immunometrici per il dosaggio della tireoglobulina (Tg espressa in ng/mL; ICMA immunochemiluminometric assay; IRMA immunoradiometric assay; ILMA immunoluminescent assay; ELISA enzyme-linked immunosorbent assay).

Dosaggio	Produttore	Metodo	Sensibilità analitica	Sensibilità funzionale
Immulin TG	DPC Siemens, US	ICMA	0.20	0.90
Dynotest TG Plus	BRAHMS, Germany	IRMA	0.04	0.20
Dynotest TG Plus	BRAHMS, Germany	ILMA	0.02	0.06
Tg-Access	Beckman, US	ICMA	0.01	0.10
e-Iason TgCa	Iason, Austria	ELISA	0.02	0.02

presso lo stesso laboratorio³¹. La misurazione della Tg in fase preoperatoria non riveste significato diagnostico né prognostico; tuttavia il rilievo di concentrazioni ridotte o indosabili di Tg in questa fase identifica la presenza di isoforme circolanti scarsamente reattive con il dosaggio impiegato. Analizzando la Tg preoperatoria in 436 pazienti affetti da CTD con tre differenti dosaggi è stato dimostrato che il 3-5% presenta Tg ridotta (i.e. < limite inferiore dell'intervallo di riferimento) o indosabile (i.e. < sensibilità funzionale). Tuttavia, impiegando un dosaggio differente la Tg ha presentato concentrazioni "normali" o elevate nella maggior parte dei pazienti. Pertanto, la determinazione preoperatoria della Tg dovrebbe essere considerata quale controllo della immunoreattività della Tg ed il metodo di dosaggio cambiato in caso di bassi livelli del marcatore³².

Sensibilità

La sensibilità analitica (limite di rilevazione) è definita come la minima concentrazione di analita che può essere distinta da zero (calcolata come valore corrispondente a 2 o 3 deviazioni standard di 20 replicati del calibratore zero). Questo valore non ha alcun significato nella pratica clinica mentre è decisamente più utile la sensibilità funzionale (limite di quantificazione) che è usata per definire il valore minimo che può essere misurato in modo affidabile (calcolata come il valore che può essere misurato con un coefficiente di variazione prefissato). La variabilità biologica individuale della Tg circolante nei soggetti eutiroidei è del 14%. Tuttavia questo dato non può essere applicato direttamente a pazienti affetti da CTD che possono presentare fluttuazioni del TSH, concentrazioni estremamente basse o molto elevate di Tg e che necessitano di valutazioni seriate ogni 6-12 mesi. Sulla base di queste considerazioni, in analogia con quanto avvenuto per il TSH, il CV prefissato per valutare la sensibilità funzionale della Tg è stato definito per convenzione pari al 20%. Conseguentemente la determinazione della sensibilità funzionale della Tg è definita dalla concentrazione che mantiene un CV inter-dosaggi <20%. I dosaggi devono essere eseguiti su siero umano in un periodo di almeno 6 mesi, usando almeno due differenti lotti di reagenti e due differenti calibrazioni³² (Tab. III). L'in-

tervallo di riferimento per la Tg non ha sostanziale rilevanza nel monitoraggio dei CTD trattati mediante ablazione tiroidea totale: in questi casi infatti la Tg dovrebbe essere indosabile anche dopo stimolazione del TSH. Tuttavia conoscere la distribuzione della Tg nei soggetti "normali" può essere utile per valutare la performance del metodo di dosaggio a basse concentrazioni: infatti i metodi che meglio discriminano il valore di sensibilità funzionale dal valore inferiore dell'intervallo di riferimento sono in grado di identificare con maggiore sensibilità piccoli residui tiroidei anche in condizione di soppressione del TSH (quando le concentrazioni di Tg sono mediamente ridotte del 50-60%)³³. L'intervallo di riferimento dovrebbe essere valutato su soggetti eutiroidei con TSH compreso fra 0.5 e 2.00 mUI/L, non-fumatori, con anamnesi negativa per tireopatie, tiroide non visibile né palpabile, con ricerca degli Ab anti-tireoperossidasi (AbTPO) negativa³⁴.

Interferenze anticorpali

Anticorpi anti-Tg ed anticorpi eterofili possono interferire il dosaggio della Tg determinando una sottostima o, rispettivamente, una sovrastima della misurazione. La sottostima può potenzialmente mascherare una recidiva mentre una sovrastima può portare a trattamenti non necessari.

Anticorpi anti-tireoglobulina. L'interferenza da AbTg rappresenta un importante problema e compromette l'utilizzo della Tg nel monitoraggio dei CTD nei pazienti AbTg-positivi (circa il 10-20% dei pazienti affetti da CTD).

Generalmente gli AbTg determinano una sottostima della Tg nei dosaggi immunometrici che sembra indipendente dalla concentrazione della Tg e degli anticorpi stessi. I metodi RIA sarebbero meno proni all'interferenza ma gli AbTg possono comunque indurre una sovrastima del marcatore in questi dosaggi. E' pertanto mandatorio determinare gli AbTg simultaneamente alla Tg in ogni campione inviato. E' importante considerare che anche i dosaggi degli AbTg presentano una grande variabilità rispetto agli epitopi caratteristici degli anticorpi endogeni: conseguentemente, come per la Tg, anche i dosaggi degli AbTg non possono essere usati in modo intercambiabile³⁵. Il test di recu-

pero può essere un utile complemento del dosaggio degli AbTg ma il suo utilizzo non è codificato ed è sconsigliato da molti autori^{36,37}.

Anticorpi eterofili. Gli anticorpi eterofili (HAB) possono legare antigeni animali e formare un "ponte" fra anticorpo di cattura ed anticorpo di rilevazione determinando una sovrastima nella misurazione della Tg con metodi IMA. Nonostante gli immunodosaggi contengano agenti bloccanti allo scopo di prevenire interferenze da HAB è stata descritta recentemente una sovrastima HAB-indotta nel 1.5-3% dei sieri testati per la Tg mediante un metodo ICMA automatizzato³⁸. Successivamente, tuttavia, è stata dimostrata anche la possibilità di sottostima della Tg indotta da HAB (verosimilmente per interferenza diretta sugli Ab di cattura o di rilevazione)³⁹. E' quindi consigliabile rianalizzare dopo trattamento con tubi bloccanti (HBT) ogni campione con risultato sospetto per interferenza o, come proposto da alcuni autori, trattare in HBT tutti i campioni inviati per il dosaggio della Tg³⁸.

Effetto gancio

Il termine "effetto gancio" viene utilizzato per definire un risultato inappropriatamente basso ottenuto in un campione che, in realtà, contiene concentrazioni estremamente elevate di analita, impiegando metodi immunometrici. La presenza di tale effetto è verificabile utilizzando diluizioni del campione: infatti le concentrazioni rilevate tenderanno ad aumentare consensualmente alla diluizione⁴⁰. Un valore falsamente ridotto di Tg per effetto gancio può determinare conseguenze estremamente rilevanti in caso di carcinoma tiroideo metastatico o, ad esempio, nella valutazione della Tg su citoagoaspirato di masse cervicali.

Follow-up dopo tiroidectomia e radioiodioablazione

Follow-up precoce

L'assenza di malattia metastatica alla scintigrafia post-dose terapeutica, la negatività dell'ecografia cervicale e una tireoglobulina indosabile, sono considerati segni prognostici molto favorevoli. Numerosi Autori raccomandano un test di stimolo con *rh*TSH ad un anno dalla terapia ablativa per la diagnosi di malattia occulta. Se la tireoglobulina dopo stimolo risulta ≤ 2 ng/mL (in assenza di anticorpi anti-tireoglobulina) il rischio di recidiva stimato è $< 0.5\%$. Lo studio WBS-D in questi pazienti non è ritenuto necessario in quanto i pazienti con metastasi dovrebbero avere livelli dosabili di tale marcatore⁴¹. L'esecuzione del WBS-D è tuttavia mandatoria nei pazienti con positività degli Ab anti-tireoglobulina, in quelli con carcinoma ad alto rischio ed istologia sfavorevole e in presenza di ampi residui allo studio scintigrafico post-ablazione²⁴.

In circa il 15-20% dei pazienti, la tireoglobulina dopo stimolo diventa invece dosabile. Il significato di bassi valori dopo stimolo rimane attualmente controverso.

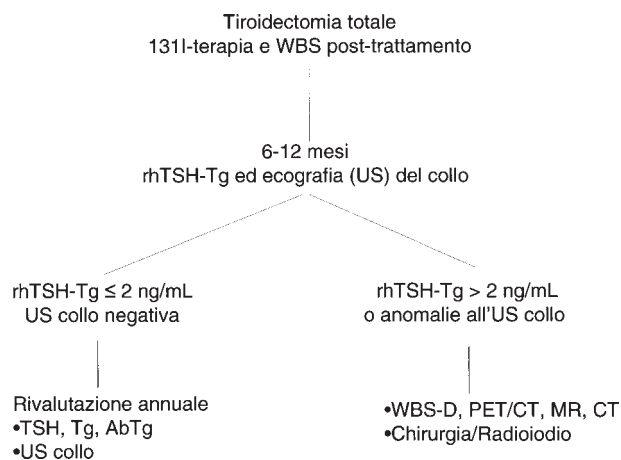


Figura 3. Follow-up del carcinoma tiroideo differenziato basato sulla Tg stimolata mediante *rh*TSH.

Il follow-up di questi pazienti ha mostrato come tali valori di tireoglobulina dopo *rh*TSH possono decrescere nel corso di mesi o anni e diventare poi indosabili in circa 2/3 dei casi⁴²⁻⁴⁴. Nell'altro terzo dei pazienti, la tireoglobulina sierica invece aumenta progressivamente, con riscontro di recidiva tumorale. Pertanto, l'andamento della tireoglobulina (trend incrementale) è decisamente più informativo di ogni singolo dosaggio (Fig. 3).

In contrasto con le linee guida precedentemente citate (peraltro definite più dal consenso di esperti che da evidenze confermate) numerosi studi hanno evidenziato l'elevata accuratezza del dosaggio della Tg durante la terapia con T4 e, quindi, senza stimolazione esogena o endogena del TSH (onT4-Tg). Souza de Rosario et al. e Peerson et al. hanno dimostrato, impiegando due diversi metodi di dosaggio della Tg con sensibilità funzionale intorno a 1 ng/mL, che la sistematica stimolazione con *rh*TSH nei pazienti con Tg indosabile (i.e. < 1 ng/mL) determina un incremento pari a solo 0.8% nella identificazione di recidive^{45,46}. La capacità di misurare la Tg senza stimolazione del TSH è stata successivamente aumentata ed i metodi più recenti presentano una sensibilità funzionale fra 0.02 e 0.2 ng/mL⁴⁷. Utilizzando un metodo IRMA con sensibilità funzionale pari a 0.2 ng/mL il valore predittivo negativo (NPV) della onT4-Tg al primo follow-up (12 mesi dopo ablazione tiroidea) è risultato del 96% in un gruppo di 117 pazienti. L'impiego sinergico di ecografia tiroidea ed onT4-Tg ha incrementato il NPV al 99%. In tale contesto la stimolazione con *rh*TSH eseguita in 104 pazienti con onT4-Tg indosabile ha identificato un solo caso di recidiva locale⁴⁸ (Fig. 4). Risultati simili sono stati ottenuti da altri autori impiegando metodi con sensibilità funzionale variabile da 0.02 a 0.2 ng/mL. Sostanzialmente pochi pazienti con una onT4-Tg indosabile in un dosaggio ad alta sensibilità dimostrano un incremento patologico del marcatore dopo stimolazione con *rh*TSH (i.e. Tg > 2.00 ng/mL) che, peraltro, è indicativo di una vera recidiva solo nel

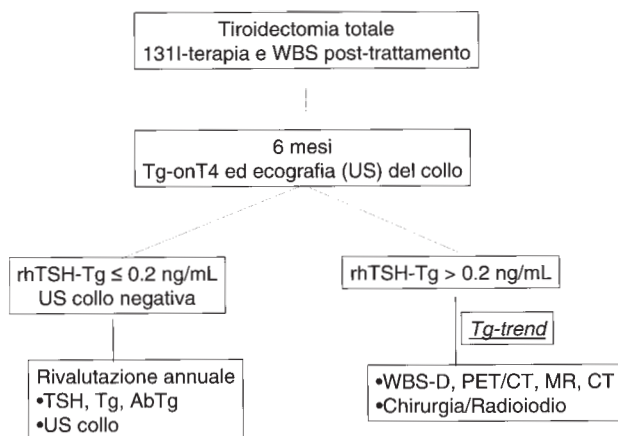


Figura 4. Follow-up del carcinoma tiroideo differenziato basato sulla Tg ad alta sensibilità. (protocollo Bellinzona).

30% dei casi⁴⁹⁻⁵¹. Il 10% dei pazienti con *rh*TSH-Tg < 2.00 ng/mL dimostrano livelli “dosabili” di onT4-Tg e ciò costituisce, secondo alcuni autori, un argomento a favore dell’esecuzione sistematica del test di stimolazione al primo follow-up dei CTD (6-12 mesi dopo l’ablazione tiroidea)⁵². Infatti non è chiaro, secondo tali autori, quale sia l’atteggiamento da adottare in caso di minime elevazioni della Tg in corso di terapia soppressiva. Il problema è tuttavia poco rilevante dal punto di vista clinico se si considera la possibilità di monitorare il trend della tireoglobulina consentita dai dosaggi ad alta sensibilità^{34,51}. La onT4-Tg è stata determinata 6 mesi dopo l’ablazione tiroidea in 195 pazienti ed ha identificato correttamente 3 pazienti con recidiva e 185 liberi da malattia (NED). Quattro pazienti hanno presentato una Tg dosabile senza alcuna conferma di recidiva: tuttavia il marcatore si è spontaneamente ridotto nel corso dei 3-6 mesi successivi. Tre dei 185 pazienti NED hanno sviluppato una recidiva nel corso degli anni successivi, sempre identificata da un trend incrementale della Tg misurata in corso di terapia con LT4⁵³ (Fig. 5). In conclusione, quindi, il dosaggio della Tg con metodi ad alta sensibilità ha dimostra-

Table IV. Problemi tecnici nella misurazione della tireoglobulina e relative azioni.

Problema	Azione
Immunoreattività	Misurazione preoperatoria
Sensibilità funzionale	Valutazione in-home
Interferenze da TgAb	Immunodosaggio TgAb (opzionale: test di recupero)
Interferenze da HAb	Pretrattamento siero (i.e. HBT)
Variabilità inter-metodi	Stesso metodo durante il follow-up • Programma CQ interno
Controllo di Qualità (QC)	• Programma CQ esterno • Feed-back Laboratorio-Clinica

to, in molte esperienze indipendenti, di essere estremamente accurato nel primo restaging di pazienti affetti da CTD senza necessità di stimolazione con *rh*TSH: questo semplifica notevolmente la gestione clinica e riduce notevolmente i costi senza determinare alcun detrimento ai pazienti. Il presupposto fondamentale di questa strategia è l’estremo rigore nella misurazione della tireoglobulina con attenzione alla immunoreattività (dosaggio preoperatorio), alle interferenze anticorpali, al controllo di qualità ed alla revisione critica dei dati clinici e di laboratorio in rapporto all’outcome dei pazienti (Tab. IV). Inoltre il monitoraggio ecografico deve essere eseguito da operatori esperti di imaging cervicale con possibilità di eseguire contestualmente una agoaspirazione delle lesioni sospette con esame citologico e dosaggio della tireoglobulina su liquido di lavaggio dell’ago. Su queste basi presso il nostro centro i pazienti affetti da CTD a basso rischio vengono gestiti senza alcuna stimolazione del TSH nel corso del loro follow-up post-ablativo. Nei casi di DTC a basso rischio caratterizzati da positività degli Ab anti-tireoglobulina e/o da ampio residuo allo studio scintigrafico post-ablazione e nei casi ad alto rischio il primo follow-up prevede invece l’esecuzione (a 6-12 mesi dalla ablazione tiroidea) di uno studio WBS-D e dosaggio della tireoglobulina dopo stimolazione con *rh*TSH associati all’ecografia cervicale.

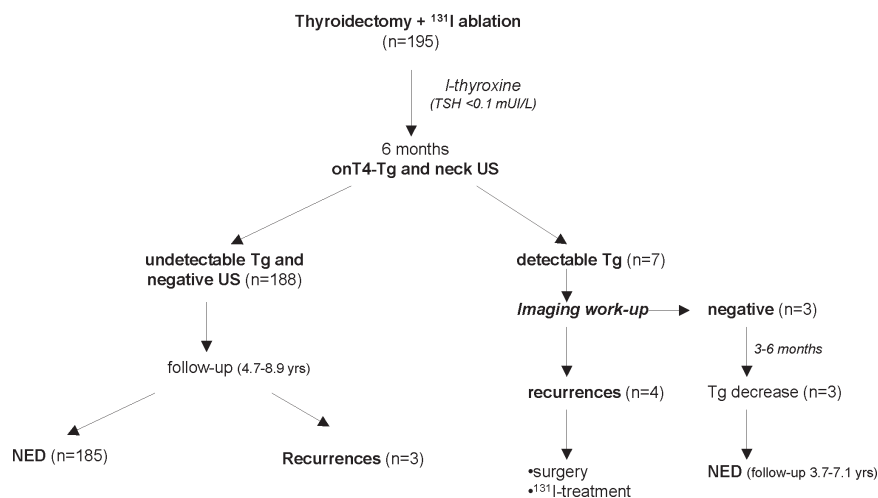


Figura 5. Protocollo Bellinzona: risultati studio prospettico⁵³.

Follow-up a lungo termine

Il follow-up del paziente deve essere continuato tutta la vita, anche qualora si siano verificate le condizioni cliniche e biochimiche che consentono di definire il paziente in remissione clinica di malattia. Il motivo di questo protratto follow-up è duplice, perché:

1. sebbene si verifichino più frequentemente nei primi 5 anni, le recidive della malattia possono comparire anche tardivamente. Infatti lo 0.5-0.6% dei pazienti possono recidivare anche dopo intervalli medi di 12-15 anni dal momento in cui sono stati dichiarati guariti;
2. si tratta comunque di pazienti tireoprivi e pertanto, devono essere monitorati per ciò che riguarda la terapia ormonale e possono esservi talvolta anche complicanze post-operatorie, quali ad esempio l'ipoparatiroidismo, che è opportuno controllare periodicamente.

In caso di primo follow-up basato sul dosaggio della Tg stimolata mediante rhTSH con risultato negativo non vi sono evidenze di utilità nel ripetere il test successivamente^{54,55}. I pazienti assumeranno una terapia semi-soppressiva ed effettueranno una visita clinica periodica (annuale) con dosaggio di TSH, Tg ed AbTg, ed una ecografia tiroidea⁵⁶. Presso il nostro centro un paziente affetto da carcinoma tiroideo a basso rischio con follow-up precoce negativo (onT4-Tg indosabile ed ecografia cervicale negativa) effettua un controllo annuale con visita clinica e dosaggio di TSH (fT3 ed fT4 solo se in terapia soppressiva) tireoglobulina e anticorpi anti-tireoglobulina. Nel caso di pazienti a rischio intermedio ed elevato con follow-up precoce negativo (rhTSH-Tg < 2 ng/mL, WBS-D negativo ed ecografia negativa) il controllo è semestrale nel primo anno e successivamente come nei casi a basso rischio. L'ecografia cervicale viene eseguita annualmente per primi 5 anni e ogni 2-3 anni successivamente, in tutti i casi.

Follow-up dopo chirurgia esclusiva

Il protocollo precedentemente illustrato, basato sulla misurazione della Tg stimolata con rhTSH o della onT4-Tg ad alta sensibilità a 6-12 mesi, non può essere applicato in caso di intervento chirurgico parziale (i.e. lobotomectomia) né in caso di tiroidectomia totale o near-total non seguite da una radioiodioablazione. In questi casi infatti la persistenza di tessuto tiroideo costituisce una fonte di tireoglobulina rilevabile in condizioni basali, la cui secrezione può essere ulteriormente stimolata con rhTSH. In questi pazienti la terapia con LT4 viene iniziata immediatamente dopo la chirurgia; la concentrazione di Tg dopo circa 2 mesi di terapia riflette la massa di tessuto tiroideo funzionante residuo. La progressiva riduzione della Tg in corso di terapia con LT4 è un accurato marcatore delle efficacia del trattamento ablativo, mentre il rilievo di una Tg in progressivo incremento rappresenta un segnale altamente sospetto (e generalmente precoce) di recidiva.

Su tali basi il follow-up viene generalmente eseguito, in questi pazienti, valutando periodicamente la tireoglobulina in corso di terapia con LT4 in associazione all'ecografia cervicale⁵⁷.

Follow-up nei pazienti AbTg-positivi

Come precedentemente indicato il riscontro di tireoglobulina indosabile non può essere assunto come indicatore di assenza di malattia nei pazienti con positività degli anticorpi anti-tireoglobulina (o con altre interferenze di segno negativo, i.e. Ab eterofili). E' noto che gli AbTg si riducono progressivamente dopo ablazione tiroidea, ma la loro scomparsa può richiedere fino a 2-3 anni. Tuttavia è stato dimostrato che un trend negativo degli AbTg (indipendentemente dalla scomparsa) è associato ad assenza di malattia mentre la persistenza e l'aumento degli anticorpi sono altamente sospetti per recidiva del carcinoma tiroideo. Pertanto la valutazione degli AbTg nel tempo può essere un utile complemento alle indagini di diagnostica per immagini (ecografia cervicale e scintigrafia WBS-D) che in questi pazienti devono essere eseguite periodicamente²⁴.

Recidiva biochimica

L'organificazione dell'iodio presenta una modulazione variabile nell'ambito dei DTC riducendosi progressivamente con l'aumentare del grado di de-differenziazione fino ad una totale scomparsa nei carcinomi anaplastici e in molti casi di carcinoma a cellule di Hürtle. In circa il 20% dei pazienti con DTC il processo di de-differenziazione si presenta durante il follow-up post-ablativo. In questi casi la malattia residua non risulta più in grado di accumulare radioiodio pur in presenza di mantenuta capacità tireoglobulina-sintetica (per de-differenziazione spontanea o per "emersione" di cloni de-differenziati dopo ablazione dei cloni più differenziati iodio-responsivi). Questo specifico quadro di relapse biochimico di malattia [tireoglobulina aumentata (Tg positiva)] senza equivalenti lesioni rilevabili alla scintigrafia con radioiodio (¹³¹I-WBS negativo) predice una maggiore aggressività biologica ed una prognosi meno favorevole. In questi casi l'ecografia cervicale rappresenta un importante ausilio diagnostico in ambito loco-regionale. Tuttavia, è operatore-dipendente e può comunque risultare inconclusiva, in particolare nei soggetti sottoposti a ripetuti interventi chirurgici cervicali. Inoltre, benché le più frequenti sedi di recidiva di malattia nei DTC siano loco-regionali [linfonodi cervicali (53%) e loggia tiroidea (28%)], circa il 5-10% dei pazienti sviluppa metastasi a distanza. Qualora non risultino evidenti lesioni curabili con chirurgia, può essere presa in considerazione la somministrazione di un'elevata attività di ¹³¹I a scopo diagnostico/terapeutico. Tale approccio può identificare malattia residua fino al 50% dei casi, a causa della maggiore disponibilità in circolo di radiofarmaco, del più alto accumulo intra-lesionale e del più elevato rappor-

to lesione/fondo⁵⁸. Non esistono comunque evidenze che il decremento dei livelli di Tg ematica circolante, ottenuto dopo la somministrazione di attività di ¹³¹I su base empirica, determini un miglioramento della sopravvivenza ed esistono inoltre, segnalazioni di spontanea riduzione dei valori di Tg senza specifica terapia⁵⁹. Per tale motivo è fondamentale che l'aumento della Tg circolante sia confermato e siano controllate possibili interferenze di segno positivo (i.e. anticorpi eterofili) prima di somministrare attività elevate di radioiodio. Non esistono univoci valori di Tg ematica circolante al di sopra dei quali somministrare un trattamento con attività empiriche di radioiodio, anche se vengono suggeriti valori >10 ng/mL dopo sospensione di terapia ormonale e >5 ng/mL dopo stimolazione con *r*/TSH. Qualora un'attività empirica di ¹³¹I non riesca a localizzare malattia residua lo studio PET/CT con ¹⁸F-FDG identifica lesioni ¹³¹I-negative, ma FDG-positive, nel 70-80% dei casi⁶⁰. Tali lesioni, se non suscettibili di terapia chirurgica, possono essere prese trattate, mediante radioterapia esterne, chemioterapia, ablazione con radiofrequenze, chemioembolizzazione o, in presenza di un quadro clinico stabile, osservazione e terapia ormonale soppressiva⁶¹.

Bibliografia

- Ezzat S, Sarti DA, Cain DR, Braunstein GD. Thyroid incidentalomas: prevalence by palpation and ultrasonography. *Ann Intern Med* 1994; 154:1838-40.
- Belfiore A, La Rosa G, La Porta G, Giuffrida D, Milazzo G, Lupo L, et al. Cancer-risk in patients with cold thyroid nodules: relevance of iodine intake, sex, age and multinodularity. *Am J Med* 1992; 99:685-93.
- Gharib H. Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26:777-800.
- Singer PA, Cooper DS, Daniels GS, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156:2165-72.
- Burch HB. Evaluation and management of the solid thyroid nodule. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24:663-709.
- Klee GG, Hay ID. Role of thyrotropin measurement in the diagnosis and management of thyroid disease. *Clin Lab Med* 1993; 13:673-82.
- Giovanella L. Is simultaneous measurement of anti-thyroid peroxidase and anti-thyroglobulin antibodies clinically useful in patients with thyroid dysfunction? *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:263-4.
- Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al. Guidelines Committee NACB. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003; 13:3-126.
- Marsh DJ, Mulligan LM, Eng C. RET proto-oncogene mutations in multiple endocrine neoplasia type 2 and medullary thyroid carcinoma. *Horm Res* 1997; 47:168-78.
- Papini E, Guglielmi R, Bianchini A, Crescenzi A, Taccogna S, Nardi F, et al. Risk of malignancy in nonpalpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1941-6.
- Frates MC, Benson CB, Doubilet PM, Kunreuther E, Contreras M, Cibas ES, et al. Prevalence and distribution of carcinoma in patients with solitary and multiple thyroid nodules on sonography. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:3411-7.
- Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Kim DI, Lee JT, et al. New sonographic criteria for recommending fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable solid nodules of the thyroid. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178:687-91.
- Gharib H, Papini E, Valcavi R, Baskin HJ, Crescenzi A, Dottorini M. AACE/AME Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of thyroid nodules. *Endocrine Pract* 2006; 12:63-102.
- Wienke JR, Chong WK, Fielding JR, Zou KH, Mittelstaedt CA. Sonographic features of benign thyroid nodules: interobserver reliability and overlap with malignancy. *J Ultrasound Med* 2003; 22:1027-31.
- The Papanicolaou Society of Cytopathology task force on standards of practice. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. *Mod Pathology* 1996; 9:710-5.
- British Thyroid Association. 2005 Guidelines for the management of thyroid cancer in adults. Royal College of Physicians of London and the British Thyroid Association, London, www.british-thyroid-association.org (date of consultation: 6.6.2009).
- Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37895 patients. *Cancer* 2000; 90:357-63.
- Meller J, Becker W. The continuing importance of thyroid scintigraphy in the era of high-resolution ultrasound. *Eur J Nucl Med* 2002; 29:425-38.
- American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2006; 2:2-33.
- European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology* 2006; 154:787-803.
- Alexander EK, Hurwitz S, Heering JP, Benson CB, Frates MC, Doubilet PM, et al. Natural history of benign solid and cystic thyroid nodules. *Ann Intern Med* 2003; 138:315-8.
- Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126:226-31.
- Ross DS. Non palpable thyroid nodules-managing an epidemic. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1938-40.
- Kang HW, No JH, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, et al. Prevalence, clinical and ultrasonographic characteristics of thyroid incidentalomas. *Thyroid* 2004; 14:29-33.
- Choi JY, Lee KS, Kim HJ, Shim YN, Kwon OJ, Park K, et al. Focal thyroid lesions incidentally identified by integrated ¹⁸F-FDG PET/CT: clinical significance and improved characterization. *J Nucl Med* 2006; 47:609-15.
- Aide N, Heutte N, Rame JP, Rousseau E, Loiseau C, Hen-

- ry-Amar M, et al. Clinical relevance of SPECT-CT of the neck and thorax in post-ablation ¹³¹I scintigraphy for thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 (epub ahead of print *doi:10.1210/jc.2008-2313*).
28. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, Lori CG, Pucino F, Sarlis NJ. Effects of thyroid hormone suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. *Ann Med* 2002; 34:554-64.
29. Cooper DS, Specker B, Ho M, Sperling M, Ladenson PW, Ross DS, et al. Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. *Thyroid* 1998; 8:737-44.
30. Feldt-Rasmussen U, Profilis C, Colinet E, Black E, Bornet H, Bourdoux P, et al. Human thyroglobulin reference material (CRM 457). 1st Part: Assessment of homogeneity, stability and immunoreactivity. *Ann Biol Clin* 1996; 54:337-42.
31. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyroglobulin assays. *Clin Chem* 1996; 42:164-73.
32. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Maffioli M, Keller F. Preoperative undetectable serum thyroglobulin in differentiated thyroid carcinoma: incidence, causes and management strategy. *Clin Endocrinology* 2007; 67:547-51.
33. Demers CM, Spencer CA. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. National Academy of Clinical Biochemistry ed. Available at: http://www.nacb.org/lmpg/thyroid_lmpg_pub.stm (date of consultation: 6.6.2009).
34. Giovanella L. Highly sensitive thyroglobulin measurements in differentiated thyroid carcinoma management. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:1067-73.
35. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, Lo-Presti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5566-75.
36. Spencer CA. Recoveries cannot be used to authenticate thyroglobulin (Tg) measurements when sera contain autoantibodies. *Clin Chem* 1997; 43:413-5.
37. Zophel K, Wunderlich G, Liepach U, Koch R, Bredow J, Franke WG. Recovery test or immunoradiometric measurement of anti-thyroglobulin autoantibodies for interpretation of thyroglobulin determination in the follow-up of different thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin* 2001; 40:155-63.
38. Preissner CM, O'Kane DJ, Singh RJ, Morris JC, Grebe SK. Phantoms in the assay tube: heterophile antibody interferences in serum thyroglobulin assay. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:3069-74.
39. Giovanella L, Ghelfo A. Undetectable serum thyroglobulin due to negative interference of heterophile antibodies in relapsing thyroid carcinoma. *Clin Chem* 2007; 53: 1871-2.
40. Cole TG, Johnson D, Eveland BJ, Nahm MH. Cost-effective method for detection of "hook-effect" in tumor marker immunometric assays. *Clin Chem* 1993; 39:695-6.
41. Mazzaferri EL, Kloos RT. 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* 2002; 87:1490-8.
42. Wartofsky L. Using baseline and recombinant human TSH-stimulated Tg measurements to manage thyroid carcinoma without diagnostic (¹³¹I) scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 87:1486-9.
43. Mazzaferri E, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, et al. 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* 2003; 88:1433-41.
44. Fatemi S, Lo Presti JS. 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* 2003; 88:4507-8.
45. Souza do Rosario PW, Ribeiro Borges MA, Fagundes TA, Franco AC, Purisch S. Is stimulation of thyroglobulin (Tg) useful in low-risk patients with thyroid carcinoma and undetectable Tg on thyroxine and negative neck ultrasound? *Clin Endocrinol* 2005; 62:121-5.
46. Persoon AC, Jager PL, Sluiter WJ, Plukker JT, Wolffenbuttel BH, Links TP. A sensitive Tg assay or rhTSH stimulated Tg: what's the best in the long-term follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma? *PLoS ONE* 2007 Aug 29;2(8): e816 (date of consultation: 6.6.2009).
47. Giovanella L, Ceriani L. High-sensitivity human thyroglobulin (hTG) immunoradiometric assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:480-4.
48. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A, Maffioli M, Keller F, Spriano G. Thyroglobulin assay during thyroxine treatment in low-risk differentiated thyroid cancer management: comparison with recombinant thyrotropin-stimulated assay and imaging procedures. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44:648-52.
49. Smallridge RC, Meek S, Morgan MA, Gates GS, Fox TP, Grabe S, et al. Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:82-7.
50. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, Solimeo C, Bottoni A, Rossi L, et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2007; 67:434-41.
51. Zophel K, Wunderlich G, Smith BR. Serum thyroglobulin measurements with high sensitivity enzyme-linked immunosorbent assay: is there a clinical benefit in patients with differentiated thyroid carcinoma? *Thyroid* 2003; 13:861-5.
52. Mazzaferri E. Will highly sensitive thyroglobulin assays change the management of thyroid cancer? *Clin Endocrinol* 2007; 67:321-3.
53. Giovanella L, Maffioli M, Ceriani L, De Palma D, Spriano G. Unstimulated high sensitive thyroglobulin measurement predicts outcome of differentiated thyroid carcinoma. *Clin Chem Lab Med* 2009 (*in press*).
54. Zanolli-Fregonara P, Khoury A, Duron F, Keller I, Bouchard P, Devaux JY, et al. Which thyroid cancer patients need periodic stimulation tests? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34:541-6.
55. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, Montanaro A, Cipri C, Fioravanti C, et al. Limited Value of Repeat Recombinant Thyrotropin (rhTSH)-Stimulated Thyroglobulin Testing

- in Differentiated Thyroid Carcinoma Patients With Previous Negative rhTSH-Stimulated Thyroglobulin and Undetectable Basal Serum Thyroglobulin Levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:76-81.
56. Task Force TC. AACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. *Endocrine Practice* 2001; 7:203-20.
57. Trattamento e Follow-up del Carcinoma Tiroideo Differenziato della Tiroide. Linee Guida SIE-AIMN-AIFM. 1a Edizione, Maggio 2004. www.aimn.it (date of consultation: 6.6.2009).
58. Mazzaferri EL. Empirically Treating High Serum Thyroglobulin Levels. *J Nucl Med* 2005; 46:1079-88.
59. Fatourechi V, Hay ID, Javedan H, Wiseman GA, Mullan BP, Gorman CA. Lack of impact of radioiodine therapy in thyroglobulin-positive, diagnostic whole-body scan-negative patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1521-6.
60. Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C, Ewertz M, Zeiger M, Ladenson PW, et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2005; 115:237-43.
61. Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Haynie TP, Johnson DA, et al. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: A retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75:714-20.