

## **C'è ancora indicazione alla terapia radioablattiva con <sup>131</sup>I nel carcinoma tiroideo differenziato a basso rischio?**

Rossella Elisei<sup>1</sup>, Eleonora Molinaro<sup>1</sup> e Francesco Trimarchi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale Università di Pisa; <sup>2</sup> Accademia Peloritana dei Pericolanti - Università di Messina

Il trattamento del carcinoma differenziato della tiroide si è basato, fino ad oggi, sulla tiroidectomia totale, seguita dall'ablazione del residuo post-chirurgico mediante la somministrazione di <sup>131</sup>I e la terapia TSH soppressiva con L-T4. L'ablazione del residuo ha diverse finalità: i) l'eliminazione di tessuto tiroideo residuo che può nascondere altri microfocolai neoplastici (multifocalità), ii) la facilitazione della stadiazione precoce tramite la scintigrafia totale corporea post dose terapeutica di <sup>131</sup>I, iii) il monitoraggio a lungo termine mediante il dosaggio della tireoglobulina circolante (Tg).

Tale pratica è certamente utile per facilitare *follow up* senza però che siano stata dimostrata una riduzione della frequenza di recidiva a medio/lungo termine né di riduzione della mortalità. Le linee guida ATA del 2015 (1) rivedono, modificando le precedenti, le indicazioni alla terapia radioablattiva in base alla stratificazione del rischio che, nel basso rischio, non è più raccomandata.

I pazienti a basso rischio includono, secondo le LG, quelli classificati come carcinomi T1a-T2, unifocali, variante non aggressiva, intratiroidei, senza invasione vascolare, N0 o N1 < 5 micrometastasi, e comprendono il carcinoma follicolare minimamente invasivo. Il quiz n 27 (2) della rubrica WeekEndo, *on line* su questo sito, per cui circa la metà degli utenti non ha preso in considerazione le raccomandazione delle LG, è infatti relativo ad un paziente a basso rischio, per i quali non è consigliata la radioablazione post chirurgica (Tab 1). La Tab.1 riproduce, per completezza, la Tab 14 del lavoro originale relativo alle LG ATA (1).

Secondo le LG, quindi, non c'è indicazione alla radioablazione in pazienti con carcinoma tiroideo classificato come basso rischio, in considerazione della bassa probabilità di persistenza/recidiva (tra 1% e 3%) e di mortalità cancro-correlata. Tale raccomandazione si basa sulle conclusioni della maggior parte di studi retrospettivi osservazionali disponibili che suggeriscono che la terapia radioablattiva ha un impatto trascurabile sulla sopravvivenza libera da malattia in questo tipo di pazienti, in assenza di altri fattori di rischio (3-5).

E' opportuno inoltre considerare che nei lavori di Mazzaferri degli anni 90 (6-7) in cui si dimostrava un impatto significativo della radio ablazione sia sul rischio di recidiva di malattia sia sulla sopravvivenza, i pazienti trattati e inclusi negli studi erano pazienti con carcinoma tiroideo con diametro minimo >1.5 cm ed erano pertanto nella maggior parte dei casi di stadio 2 o 3, cioè quelli che oggi definiremmo a "rischio intermedio". Purtroppo, l'informazione derivata da questi studi è stata impropriamente applicata anche ai casi a basso rischio per i quali non esiste alcuna evidenza di un impatto della radioablazione sull'outcome della malattia. L'unico vero motivo per cui tale terapia può aver senso nel basso rischio è quello di facilitare il follow up e certamente in passato ciò poteva avere un senso poiché l'unico modo per identificare precocemente una eventuale

recidiva era la positività della Tg. Azzerarne il valore era quindi fondamentale per osservarne le variazioni nel tempo. Oggi, invece non è necessario ottenere l'azzeramento della Tg, peraltro tecnicamente difficile con gli attuali sistemi di dosaggio di Tg (hTg) ultrasensibili (8), considerando che la maggior parte delle recidive soprattutto dei casi a rischio basso e intermedio si verificano a livello del collo e sono quindi facilmente e precocemente identificabili con la ecografia(9).

Per tale motivo, per i pazienti a basso rischio non c'è indicazione alla terapia radiometabolica a scopo ablativo del residuo post chirurgico mentre, al fine di identificare precocemente quei rari casi di recidiva, è l'indicazione ad eseguire un monitoraggio con visita medica, ecografia del collo e controllo biochimico della hTg, ogni 12-18 mesi (1).

### **Bibliografia**

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*, 2016 ; 26: 1-133.
2. <http://societaitalianadiendocrinologia.it/public//pdf/quiz27.pdf>
3. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery*, 2008; 144: 980-987.
4. Kim HJ, Kim NK, Choi JH, et al. Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013; 78: 614-620.
5. Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100: 1748-1761.
6. Mazzaferri E. Papillary and follicular thyroid cancer: selective therapy. *Compr Ther* 1981, 7: 6-14.
7. Mazzaferri E and Young RL. Papillary thyroid carcinoma: a 10 year follow up report of the impact of the therapy in 576 patients. *Am J Med* 1981, 70: 511-518.
8. Francis Z and Schlumberger M. Serum thyroglobulin determination in thyroid cancer patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol metab* 2008, 22: 1039-1046
9. Matrone A, Gambale C, Piaggi P et al. Postoperative thyroglobulin and neck ultrasound in the risk re-stratification and decision to perform 131-I J Clin Endocrinol Metab. 2016 Dec 8;jc20162860. [Epub ahead of print]

Tab1. Riproduzione della Tab14 di (1)

TABLE 14. CHARACTERISTICS ACCORDING TO THE AMERICAN THYROID ASSOCIATION RISK STRATIFICATION SYSTEM AND AJCC/TNM STAGING SYSTEM THAT MAY IMPACT POSTOPERATIVE RADIOIODINE DECISION-MAKING

<i>ATA risk Staging (TNM)</i>	<i>Description</i>	<i>Body of evidence suggests RAI improves disease-specific survival?</i>	<i>Body of evidence suggests RAI improves disease-free survival?</i>	<i>Postsurgical RAI indicated?</i>
ATA low risk T1a N0,Nx M0,Mx	Tumor size ≤1 cm (uni- or multi-focal)	No	No	No
ATA low risk T1b,T2 N0, Nx M0,Mx	Tumor size >1–4 cm	No	Conflicting observational data	Not routine <sup>b</sup> —May be considered for patients with aggressive histology or vascular invasion (ATA intermediate risk).
ATA low to intermediate risk T3 N0,Nx M0,Mx	Tumor size >4 cm	Conflicting data	Conflicting observational data	Consider <sup>b</sup> —Need to consider presence of other adverse features. Advancing age may favor RAI use in some cases, but specific age and tumor size cutoffs subject to some uncertainty. <sup>a</sup>
ATA low to intermediate risk T3 N0,Nx M0,Mx	Microscopic ETE, any tumor size	No	Conflicting observational data	Consider <sup>b</sup> —Generally favored based on risk of recurrent disease. Smaller tumors with microscopic ETE may not require RAI.
ATA low to intermediate risk T1-3 N1a M0,Mx	Central compartment neck lymph node metastases	No, except possibly in subgroup of patients ≥45 years of age (NTCTCSG Stage III)	Conflicting observational data	Consider <sup>b</sup> —Generally favored, due to somewhat higher risk of persistent or recurrent disease, especially with increasing number of large (>2–3 cm) or clinically evident lymph nodes or presence of extranodal extension. Advancing age may also favor RAI use. <sup>a</sup> However, there is insufficient data to mandate RAI use in patients with few (<5) microscopic nodal metastases in central compartment in absence of other adverse features.
ATA low to intermediate risk T1-3 N1b M0,Mx	Lateral neck or mediastinal lymph node metastases	No, except possibly in subgroup of patients ≥45 years of age	Conflicting observational data	Consider <sup>b</sup> —Generally favored, due to higher risk of persistent or recurrent disease, especially with increasing number of macroscopic or clinically evident lymph nodes or presence of extranodal extension. Advancing age may also favor RAI use. <sup>a</sup>
ATA high risk T4 Any N Any M	Any size, gross ETE	Yes, observational data	Yes, observational data	Yes
ATA high risk M1 Any T Any N	Distant metastases	Yes, observational data	Yes, observational data	Yes