

La Misura della Tireoglobulina nel Tumore Differenziato della Tiroide

LIGAND ASSAY 2009

15° Simposio Annuale ELAS - Bologna, 23 - 25 Novembre '09



Epidemiologia del nodulo tiroideo e del carcinoma tiroideo differenziato (CTD)

2

- 4-7% della popolazione (dati rilevati con la semplice palpazione)
- 19-67% della popolazione (dati ecografici)
- 10% noduli neoplastici
- 49% microcarcinomi (<1 cm); 87% tumori < 2cm (dati U.S.A.)
- 5.2 (uomini)-15.5 (donne) casi di tumore/100.0000 abitanti (dati italiani)
- 0.7 % (uomini)-2.5% (donne) di tutte le neoplasie maligne
(= Ca esofago, laringe, cervice uterina)
- Mediana età alla diagnosi: 45 aa
- 90% di tutte le neoplasie maligne endocrine
- 64% dei decessi per neoplasia maligna endocrina



Trattamento del CTD

3

Trattamento primario:

a) Terapia chirurgica

b) Terapia radiometabolica

c) Terapia “adiuvante” (L-T4)



Terapia chirurgica del CTD

4

Tiroidectomia “totale” o “quasi totale”

Vantaggi:

- riduce il rischio di recidiva
- tratta la multifocalità del tumore (papillare)
- facilita l'ablazione totale con ^{131}I
- facilita il follow-up (scan e Tg)
- relativo basso rischio (< 2-3%) di complicanze paratiroidee e ricorrenziali



Perche' la tiroidectomia totale?

5

Presenza di multifocalita' bilaterale "ab initio" nel 60-85% dei casi

- 5-10% delle riprese di malattia del CTD papillare avviene nel lobo controlaterale a quello asportato per presenza di CTD
- L'efficacia del trattamento radioablativo e la specificita' della misura della Tg nel follow-up sono tanto migliori quanto maggiore e' stata l'estensione della tiroidectomia

Scherman S. et Al., Lancet 2003



Stadiazione del CTD: Sistema TNM

6

Elementi per la stadiazione:

Estensione del tumore primario

Presenza/assenza linfadenopatia

Presenza/assenza lesioni metastatiche

TNM “Clinico” (c), preoperatorio

TNM “Anatomo-patologico” (p), postchirurgico



CTD: Stadiazione Clinico-Prognostica

7

Assegnazione del gruppo di rischio di recidiva o decesso in base:

- Dimensioni del tumore primitivo
- Istotipo
- Invasione loco-regionale
- Presenza/assenza di metastasi a distanza
- Età



Ablazione del residuo chirurgico con ^{131}I (completamento del trattamento primario)

8

Vantaggi:

- aumenta la sensibilità dello scan con radioiodio e la specificità della misura della Tg nel follow-up
- distrugge i possibili microfocolai residui di tumore
- aumenta la sensibilità dello scan post trattamento radiometabolico



Follow-up del CTD: perché tante controversie?

9



Forma neoplastica tra le più curabili



**Prognosi comunque favorevole; sopravvivenza totale a 10 anni:
> 95% per Ca papillare
e > 90% per Ca follicolare**



Difficoltà nel dimostrare l'efficacia dei diversi tipi di trattamenti; scarsità di studi prospettici randomizzati a lungo termine (> 30-40 anni)



Follow-up del CTD: dati epidemiologici

10

Sopravvivenza a 10 aa > 90%

30% dei pz sviluppa recidiva (in dipendenza del trattamento primario)

2/3 dei pz presenta recidiva entro 10 aa; 1/3 dopo 10 aa

30% delle recidive non trattato con successo; 15% muore per complicanze della malattia

21% dei pz presenta nel tempo metastasi a distanza (63% polmonari con 50% di mortalità)

Con un approccio aggressivo iniziale (tiroidectomia “totale” + ablazione con 131-I) > 90% dei pz liberi da malattia per sempre

Mazzaferri EL, Thyroid 1999



Gli strumenti cardine nel follow-up del CTD trattato

11

- Esame clinico
- Scintigrafia diagnostica corporea con radioiodio
- Ecografia del collo
- **Determinazione della Tg** (in assenza di Ab anti Tg circolanti)
- **Strumenti aggiuntivi**
- Rx torace
- Tac
- RM
- PET



Criticità nel follow-up dei pazienti trattati per CTD

12

- I pazienti sottoposti a trattamento primario per CTD hanno una bassa probabilità di ripresa della malattia
- Risulta essenziale che i protocolli di follow-up del CTD presentino un elevato VPN per ridurre i tests non strettamente necessari ed un elevato VPP per identificare i “relativamente pochi” pazienti con ripresa di malattia o con malattia persistente



Follow-up del CTD: quando considerare un paziente “libero da malattia”?

13

- Negatività Clinica
- Assenza di lesioni ecografiche/radiologiche
- Tg < 1 ng/ml (sensibilità funzionale < 1 ng/ml)
- Scan con radioiodio “negativo”

Linee Guida SIE-AIMN-AIFM 2004



La misura della Tg nei pazienti trattati per CTD: “KEY POINTS” universalmente accettati

14

- La misura della Tg circolante rappresenta lo strumento diagnostico piu' specifico e sensibile da impiegare nel follow-up dei pz con CTD
- L'utilita' clinica della Tg e' basata sulla capacita' di evidenziare la neoplasia prima che questa si manifesti all'esame obiettivo o con le comuni metodiche di “imaging”

Mazzaferri EL. et al. Thyroid 2000



Scan diagnostico con ^{131}I : quando negativo?

15

Non indicato nelle Linee Guida internazionali piu' accreditate

Negatività se la captazione a 48-72 ore risulta:

0.2% (De Groot LJ, Ann. Intern. Med. 1982)

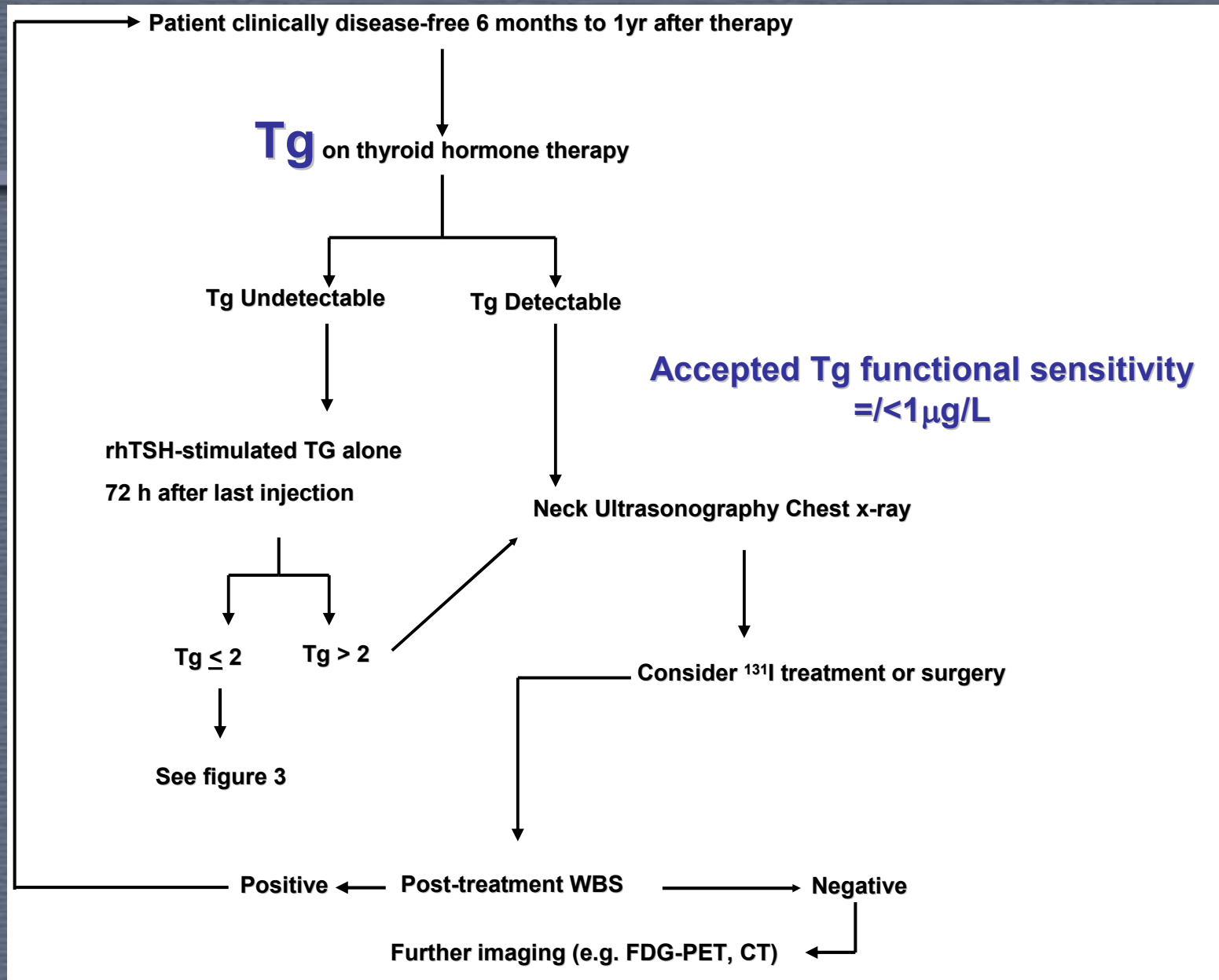
0.3% (Mc Dougall IR, Thyroid 1997)

0.5% (Leung SF, Br. J. Radiol. 1992)

1% (Snyder J, J. Nucl. Med. 1983)

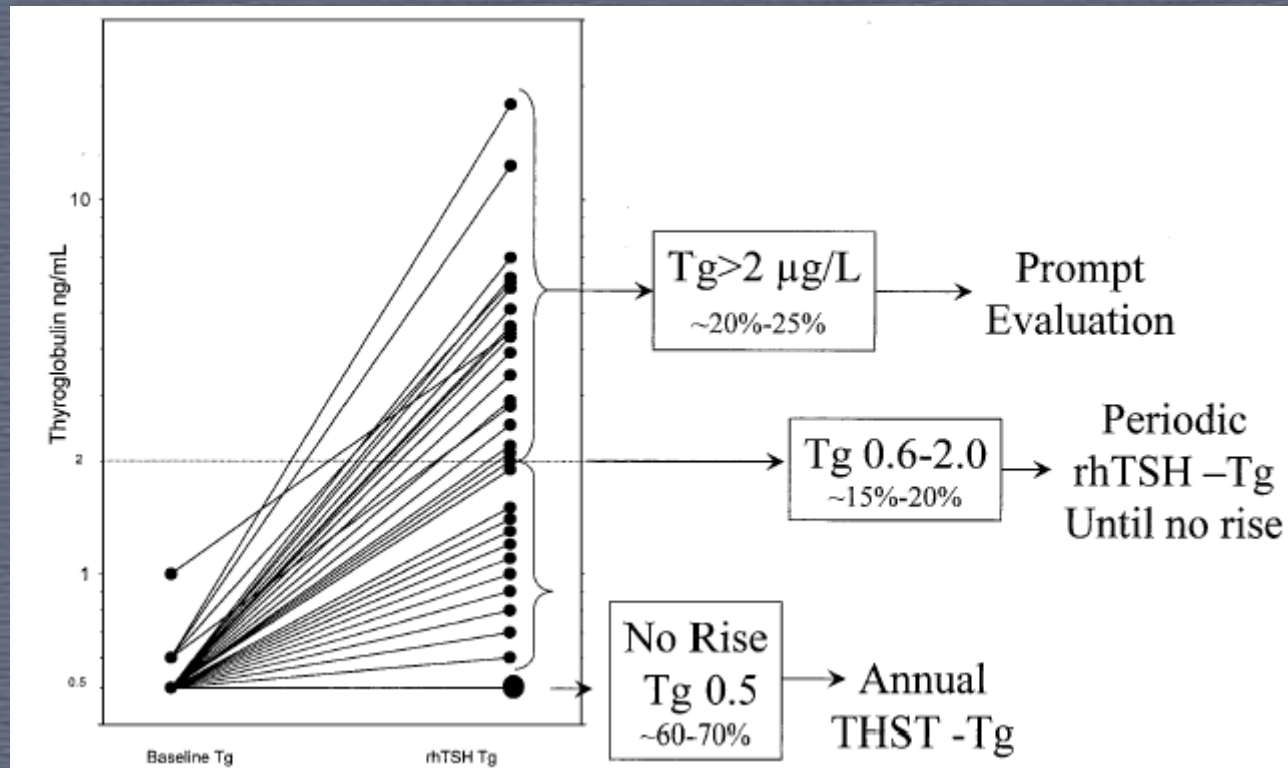
0.1% (Elisei R, J. Clin. Endocrinol. Metab. Nov 2009)



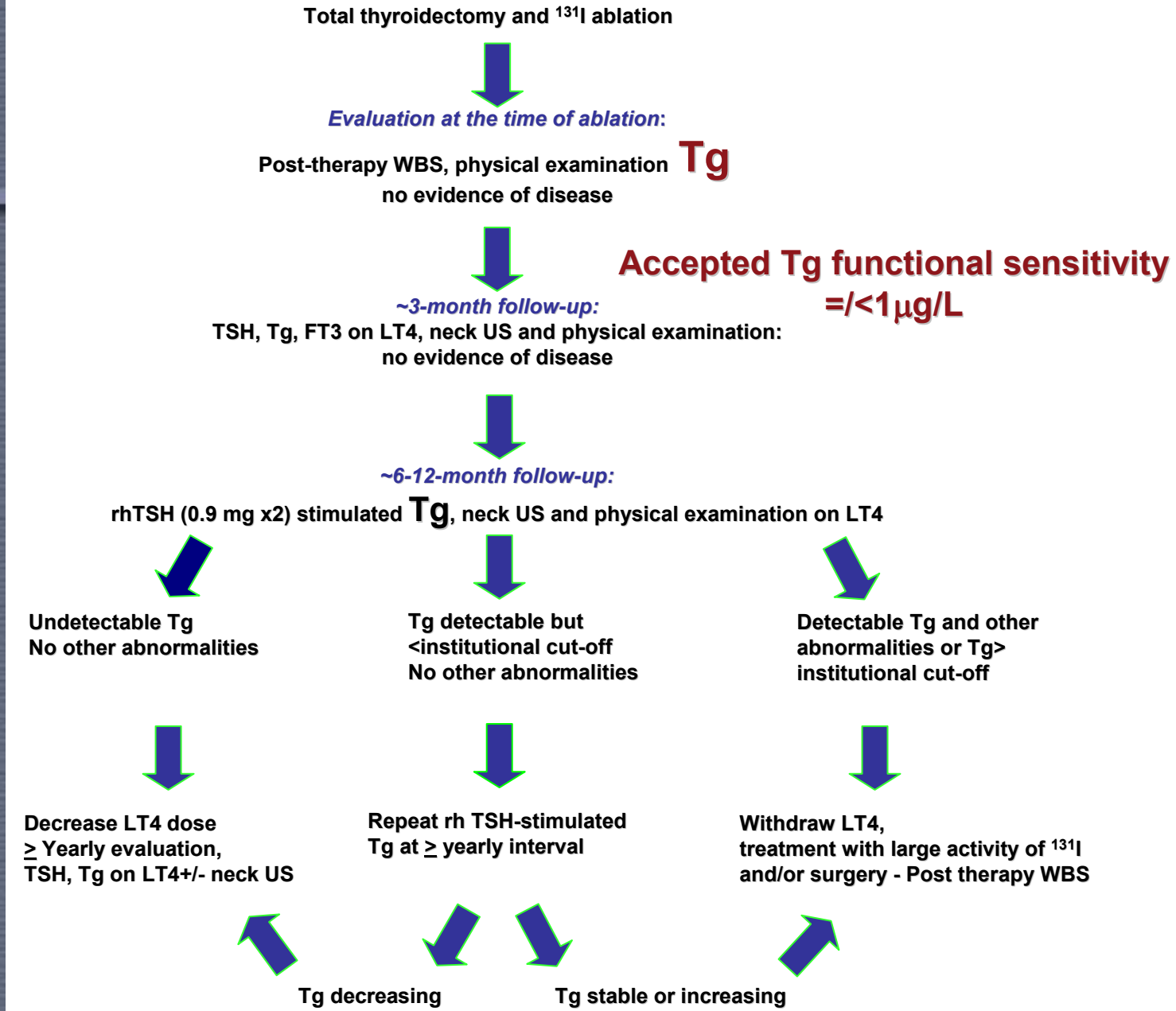


Ruolo della misura della Tg nel follow-up dei pazienti con CTD a basso rischio: il CONSENSUS REPORT del 2003

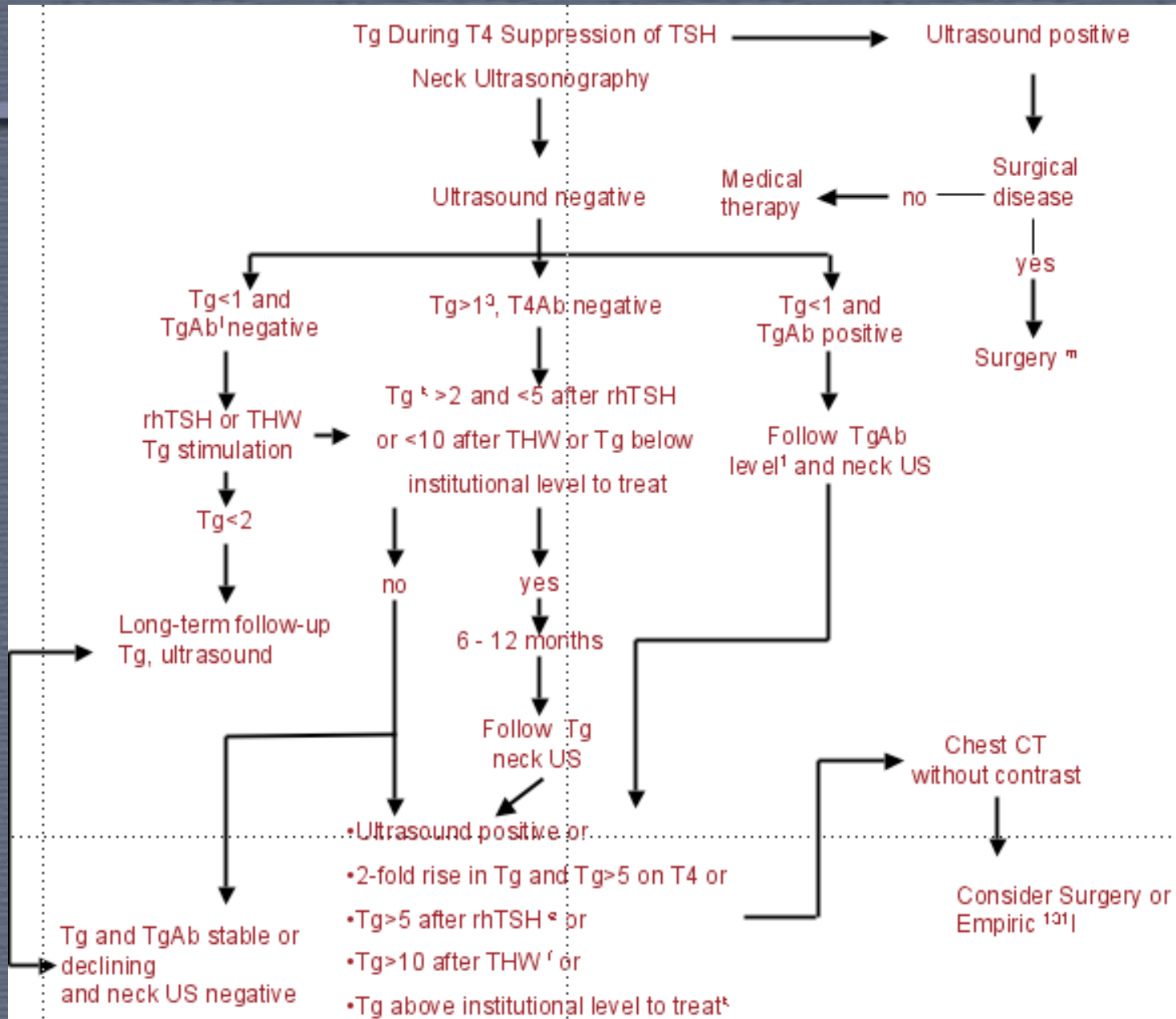
17



Mazzaferri EL. et A. J Clin Endocrinol Metab 2003



6-12 mesi dopo ablazione del residuo: Linee Guida ATA 2006



Siamo soddisfatti dei metodi di misura di Tg convenzionali, con sensibilità funzionale <1 ng/ml?

20

- Circa il 20% dei pazienti clinicamente liberi da malattia con $Tg < 1$ ng/ml durante trattamento soppressivo con LT4 presentano valori di Tg > 2 ng/ml dopo stimolazione con TSH
- Circa 1/3 dei pazienti con $Tg < 1$ ng/ml durante trattamento soppressivo con L-T4 risulta positivo per malattia con studi “imaging”

Linee Guida ATA 2006-2009



Raccomandazioni per la misura della Tg e la sua interpretazione clinica nel follow-up dei tumori tiroidei trattati

21

- La Tg dovrebbe essere preferibilmente misurata nel tempo con lo stesso saggio nello stesso paziente
- La Tg dovrebbe essere preferibilmente misurata nel tempo nello stesso laboratorio
- I valori di cut-off della Tg per la rilevazione di presenza di tumore sia durante trattamento soppressivo con LT4 che dopo stimolazione con TSH non sono noti ma in ogni caso **livelli di Tg > 2 ng/ml e che tendono ad aumentare nel tempo sono altamente indicativi di ripresa di malattia**

Linee Guida ATA 2006-2009

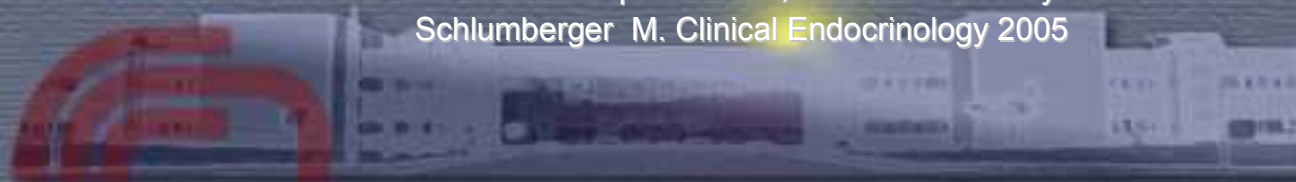


La misura della Tg nei pazienti trattati per CTD: “KEY POINTS” non risolti

22

- Il pattern di modifica dei valori di Tg circolante durante terapia con L-T4 rappresenta un indicatore di stato di malattia molto migliore rispetto alla singola determinazione di Tg
- I valori di Tg circolante durante terapia con L-T4 sono un indicatore di massa tumorale piu' stabile rispetto al valore di Tg misurato durante stimolazione con TSH (esogena od endogena)

Demers and Spencer Eds, National Academy of Clinical Biochemistry 2002;
Schlumberger M. Clinical Endocrinology 2005



Cosa aggiungono le nuove Linee Guida ATA 2009 ? Quali sono gli elementi di discussione ?

23

- L'impiego di un saggio per la misura della Tg con sensibilità funzionale <0.1 ng/ml può ridurre l'uso del test con rhTSH nelle fasi iniziali del follow-up
- 14% dei pz in follow-up per CTD presentano valori misurabili di Tg cioè $Tg > 0.1$ ng/ml durante terapia soppressiva con L-T4
- 35% dei paz con Tg misurabile (>0.1 ng/ml) risultano poi "falsamente positivi" quando utilizzato il cut-off di 2 ng/ml dopo stimolo con rhTSH
- Pazienti che mostrano valori di Tg <0.5 ng/ml dopo stimolo con rhTSH risultano al follow up competentemente liberi da malattia in oltre il 98-99.5% dei casi



Patients with Tg Immulite post rh-TSH > 2 µg/l (true positive)

Pts	Age	Initial stage* (TNM UICC 2002)	Histological type	Basal Tg Imm (µg/l)	Basal Tg Acc (µg/l)	Post rh-TSH Tg Imm (µg/l)	Post rh-TSH Tg Acc (µg/l)	USTB†	USexTB‡	¹³¹ IWBSTB§	¹³¹ IWBSexTB¶	Others: PET**/CT††/ NRM‡‡
1	41	pT2N0M0	Pap/Foll	< 0.9	0.10	2.08	1.07	Neg	Neg	Neg	Neg	NP
2	34	pT2N0M0	Pap	< 0.9	0.10	3.23	2.78	Neg	Pos (C In§§)	Neg	Neg	NP
3	39	pT1N0M0	Pap	< 0.9	0.14	7.80	5.43	Pos	Neg	Pos	Neg	NP
4	39	pT2N0M0	Pap/Foll	< 0.9	0.15	3.10	4.31	Neg	Neg	Neg	Neg	PET,CT,NRM, Pos (medias¶¶)
5	33	pT2N0M0	Pap	< 0.9	0.26	2.12	2.06	Neg	Pos (C In§§)	Neg	Pos (lung)	NP
6	43	pT2bN0M0	Pap	1.36	0.53	2.85	1.54	Neg	Pos (C In§§)	NP	NP	NP
7	38	pT2bN1BM0	Pap/Foll	< 0.9	0.16	2.44	1.42	Pos	Neg	Neg	Neg	PET Pos (para-trach***)
8	43	pT2bN0M0	Pap	< 0.9	0.42	2.54	1.58	Neg	Pos (C In§§)	Neg	Neg	NP
9	34	pT3bN0M0	Pap	< 0.9	0.56	4.57	2.28	Neg	Pos (C In§§)	Neg	Neg	NP
10	35	pT2N0M0	Pap	< 0.9	0.66	3.53	2.27	Neg	Neg	Neg	Pos (lung)	NP
11	45	pT2N0M0	Pap	< 0.9	0.90	8.50	6.50	Neg	Neg	Neg	Neg	NP
12	35	pT2N0M0	Pap	1.90	0.90	3.60	4.80	Neg	Neg	Neg	Neg	NP

*TNM classification system for differentiated thyroid carcinoma according to the *AJCC Cancer Staging Manual*.³¹

†USTB, ultrasound of thyroid bed; ‡USexTB, ultrasound of the neck outside the thyroid bed.

§¹³¹IWBSTB, total body scintigraphy ¹³¹I uptake in thyroid bed; ¶¹³¹IWBSexTB, total body scintigraphy ¹³¹I uptake outside the thyroid bed.

**PET, positron emission tomography; ††CT, computed tomography; ‡‡NMR, nuclear magnetic resonance; §§C In, pathological cervical lymph nodes.

¶¶Medias, mediastinal metastasis; ***Para-trach, para-tracheal recurrence; NP, not performed.

Patients with Tg Access between 0.1 and 1 µg/l during suppressive therapy (basal Tg)

Pts	Age	Initial stage* (TNM UICC 2002)	Histological type	Basal Tg Imm (µg/l)	Basal Tg Acc (µg/l)	post rh-TSH Tg Imm (µg/l)	post rh-TSH Tg Acc (µg/l)	USTB†	USexTB‡	¹³¹ IWBSTB§	¹³¹ IWBSexTB¶	Others: PET**/CT††/NRM‡‡
1	57	pT1 N0 M0	Pap	< 0.9	0-10	< 0.9	0.28	Pos	Neg	Neg	Neg	NP
2	39	pT2b N0 M0	Pap	< 0.9	0-10	< 0.9	0.29	Pos	Neg	Neg	Neg	NP
3	39	pT1N1AM0	Pap/Foll	< 0.9	0-10	1.16	0.83	Neg	Pos (C ln§§)	Neg	Neg	NP
4	37	pT3m N1 M0	Pap	< 0.9	0-10	1.32	0.99	Neg	Neg	Neg	Neg	NP
5	41	pT3N0M0	Pap/Foll	< 0.9	0-10	2.08	1.07	Neg	Neg	Neg	Neg	NP
6	34	pT2N0M0	Pap	< 0.9	0-10	3.23	2.78	Neg	Pos (C ln§§)	Neg	Neg	NP
7	34	pT3 N0 M0	Pap/Foll	< 0.9	0-10	1.64	1.01	Neg	Neg	Pos	Pos (liver uptake†††)	NP
8	47	pT3N0M0	Pap	< 0.9	0.11	< 0.9	0.48	Pos	Neg	Pos	Neg	NP
9	48	pT2bN0M0	Pap	< 0.9	0.11	0.94	0.70	Neg	Neg	Neg	Neg	NP
10	39	pT2N1 BM0	Pap/Foll	< 0.9	0.13	1.82	1.49	Pos	Pos (paratrach***)	Neg	Neg	PET, CT Pos (para-trach ¹¹)
11	39	pT1 NX MX	Pap/Foll	< 0.9	0.14	7.80	5.43	Pos	Neg	Pos	Neg	NP
12	59	pT3mN0M0	Pap	< 0.9	0.15	< 0.9	0.41	Neg	Pos (C ln§§)	Neg	Neg	NP
13	39	pT2N0M0	Pap/Foll	< 0.9	0.15	3.10	4.31	Neg	Neg	Neg	Neg	PET, CT, NMR pos (medias; ¶¶)
14	38	pT2N1 BM0	Pap/Foll	< 0.9	0.16	2.44	1.42	Pos	Neg	Neg	Neg	PET pos (para-trach***)
15	44	pT2bN0M0	Pap	< 0.9	0.19	1.37	1.12	Pos	Neg	Neg	Neg	NP
16	34	pT1mN1AM0	Pap	< 0.9	0.25	< 0.9	0.62	Pos	Neg	Neg	Neg	NP
17	34	pT3m N1 M1	Pap	< 0.9	0.26	2.12	2.06	Neg	Pos (C ln§§)	Neg	Pos (lung)	NP
18	43	pT2bN0M0	Pap	< 0.9	0.42	2.54	1.58	Neg	Pos (C ln§§)	Neg	Neg	NP
19	44	pT2bN0M0	Pap	1.36	0.53	2.85	1.54	Neg	Pos (C ln§§)	NP	NP	NP
20	34	pT3bN0M0	Pap	< 0.9	0.56	4.57	2.28	Neg	Pos (C ln§§)	Neg	Neg	NP
21	35	pT3bN0M0	Pap	< 0.9	0.66	3.53	2.27	Neg	Neg	Neg	Pos (lung)	NP
22	45	pT2N0M0	Pap	< 0.9	0.90	8.50	6.50	Neg	Neg	Neg	Neg	NP
23	35	pT2N0M0	Pap	1.90	0.90	3.60	4.80	Neg	Neg	Neg	Neg	NP

*TNM classification system for differentiated thyroid carcinoma according to the *AJCC Cancer Staging Manual*.³¹

†USTB, ultrasound of thyroid bed; ‡USexTB, Ultrasound of the neck outside the thyroid bed.

§¹³¹IWBSTB, total body scintigraphy ¹³¹I uptake in thyroid bed; ¶¹³¹IWBSexTB, total body scintigraphy ¹³¹I uptake outside the thyroid bed.

**PET, positron emission tomography; ††CT, computed tomography; ‡‡NMR, nuclear magnetic resonance; §§C ln, pathological cervical lymph nodes.

¶¶Medias, mediastinal metastasis; ***paratrach, para-tracheal recurrence; †††For details see Fig. 3; NP, not performed.

Please note that Table 3 also includes positive patients reported in Table 2.

Basal, TSH stimulated Tg values and predicitive values in 160 DTC patients

26

Tg Immulite

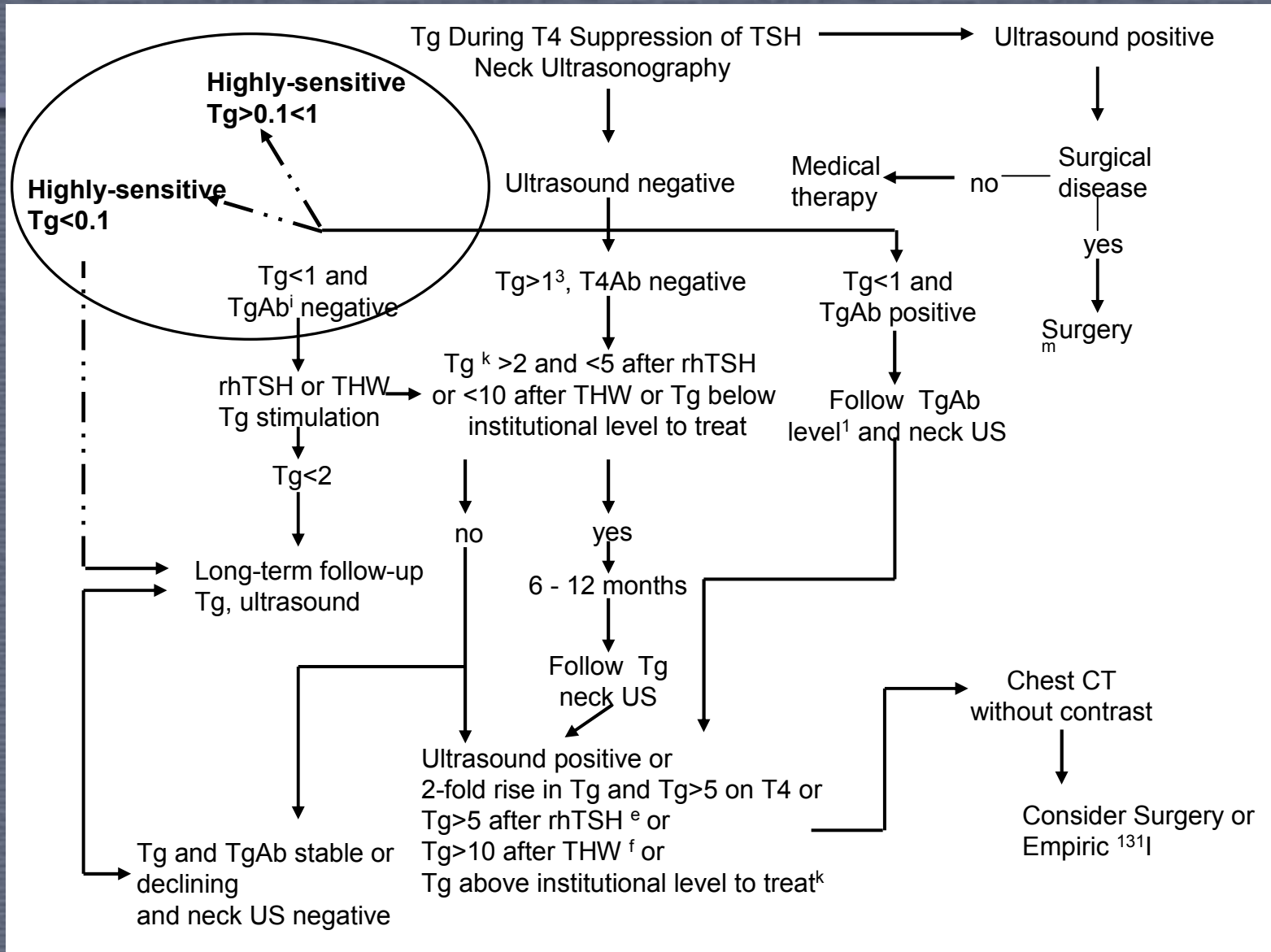
Tg response after rh-TSH cut-off = 2 µg/l	Basal Tg < 0.9 µg/l n. pts	Basal Tg > 0.9 µg/l n. pts	Predictive value %	Tg response after rh-TSH cut-off = 1 µg/l	Basal Tg < 0.9 µg/l n. pts	Basal Tg > 0.9 µg/l n. pts	Predictive value %
True negative			NPV*	True negative			NPV*
148	148	0	100%	129	129	0	100%
True positive			PPV†	True positive			PPV†
12	10	2	16.6%	31	29	2	6.5%
Total 160	158	2		Total 160	158	2	

Tg Access

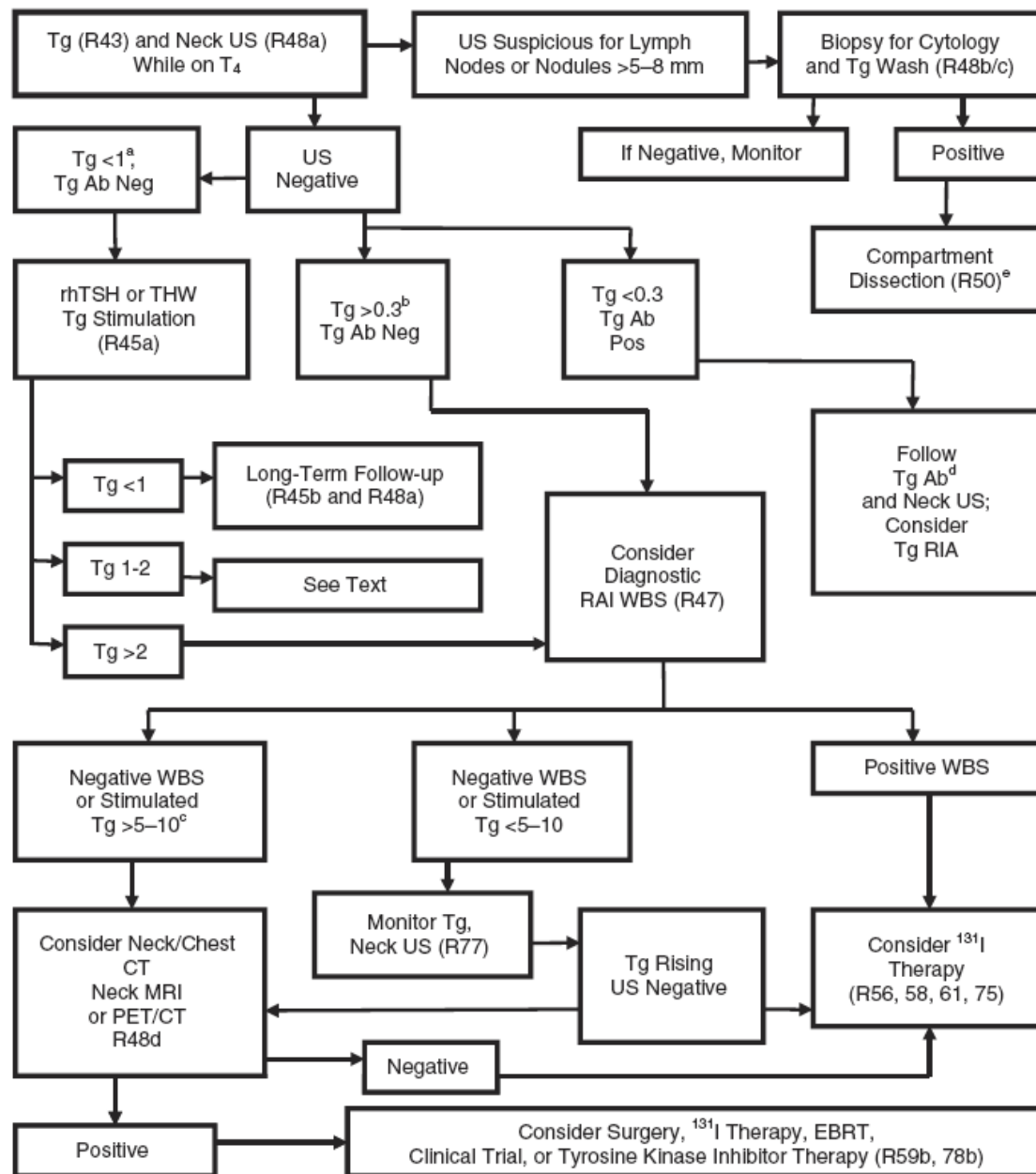
Tg response after rh-TSH cut-off = 2 µg/l	Basal Tg < 0.1 µg/l n. pts	Basal Tg > 0.1 µg/l n. pts	Predictive value %	Tg response after rh-TSH cut-off = 1 µg/l	Basal Tg < 0.1 µg/l n. pts	Basal Tg > 0.1 µg/l n. pts	Predictive value %
True negative			NPV*	True negative			NPV*
152	137	15	90.1%	141	133	8	94.3%
True positive			PPV†	True positive			PPV†
8	0	8	100%	19	4	15	78.9%
Total 160	137	23		Total 160	137	23	

*NPV, negative predictive value; †PPV, positive predictive value.

Linee Guida ATA 2006



**ALGORITHM for MANAGEMENT of DTC
SIX to TWELVE MONTHS after REMNANT ABLATION**



Caso Clinico 1

29

Maschio, 25 aa

Diagnosi Istologica: Carcinoma papillare, variante follicolare del lobo destro (1 cm) ben capsulato. Collaterale parenchima tiroideo morfologicamente in ambito normale. Un linfonodo peritiroideo con iperplasia reattiva

Trattamento radioablattivo con ^{131}I : 80 mCi:

- AbTg negativi
- Tg basale dopo 12 mesi: 0.01 ng/ml TSH 0.01 mU/L
- Tg dopo rhTSH: 0.04 ng/ml 3° giorno
0.04 ng/ml 5° giorno



Caso Clinico 2

30

Femmina, 26 aa

Diagnosi Istologica: Carcinoma papillare, differenziato variante classica multifocale, bilaterale della tiroide (lobo sinistro 1.2 cm)

Trattamento radioablattivo con I131: 80 mCi:

- AbTg negativi
- Tg basale dopo 12 mesi: 0.01 ng/ml TSH 0.01 mU/L
- Tg dopo rhTSH: 0.01 ng/ml 3° giorno
0.01 ng/ml 5° giorno



Caso Clinico 3

Maschio, 51 aa

Diagnosi Istologica: Carcinoma follicolare minimamente invasivo (si reperta focale infiltrazione della capsula della neoplasia) (1,4 cm) e carcinoma papillare differenziato (0,7) variante follicolare, focalmente infiltrante i tessuti lassi peritiroidei. Metastasi linfonodali

Trattamento radioablattivo con ^{131}I : 100 mCi:

- AbTg negativi
- Tg basale dopo 8 mesi: 0.15 ng/ml TSH 0.01 mU/L
- Tg dopo rhTSH: 1.48 ng/ml 3° giorno
0.67 ng/ml 5° giorno
- Tg basale dopo 18 mesi: 0.23 ng/ml TSH 0.01 mU/L
- Tg dopo rhTSH 1.41 ng/ml 3° giorno



Caso Clinico 4

32

Femmina, 27 aa

Diagnosi Istologica: Carcinoma papillare, variante classica multifocale, infiltrante focalmente i tessuti molli peritiroidei (diametro max 0.5 cm). Parenchima tiroideo collaterale prevalentemente macrofollicolare.

Trattamento radioablattivo con I131: 80 mCi:

- AbTg negativi
- Tg basale dopo 12 mesi: 0.06 ng/ml TSH 0.05 mU/L
- Tg dopo rhTSH: 0.16 ng/ml 3° giorno
0.50 ng/ml 5° giorno



Caso Clinico 5

33

Maschio, 49 aa

Diagnosi Istologica: Carcinoma papillare, variante classica multifocale, infiltrante focalmente i tessuti molli peritiroidei (diametro max 0.5 cm). Parenchima tiroideo collaterale prevalentemente macrofollicolare.

Trattamento radioablattivo con I131: 100mCi:

- AbTg negativi
- Tg basale dopo 12 mesi: 0.01 ng/ml TSH 0.08mU/L
- Tg dopo rhTSH: 0.01 ng/ml 3° giorno
0.01 ng/ml 5° giorno



Caso Clinico 6

34

Femmina, 49 aa

Diagnosi Istologica (1995): Carcinoma papillare, multifocale (diametro max 1 cm), bilaterale, con infiltrazione capsulare.

Trattamento radioablativo con I131: 1996:30 mCi; 1997:100mCi

- AbTg negativi
- Tg basale dal 1998 al 2007 : <0.5 ng/ml TSH 0.01mU/L
- Tg basale u.s. (2007): 0.14 ng/ml
- Tg dopo rhTSH (2007): 0.42 ng/ml 3° giorno
0.60 ng/ml 5° giorno
- Tg basale 2008 e 2009: 0.11 ng/ml TSH 0.01mU/L

Eco collo: due piccoli linfonodi LC sx ad ecostruttura alterata ipoecogena di 8 e 5 mm ca., tondeggianti, imm modificati dal 1995 (preintervento) all' Ottobre 2009

Agoaspirato linfonodo: Nov 2009: metastasi di carcinoma papillare

Tg intralinfonodale: "362 ng/ml"



CONCLUSIONI

35

- Il monitoraggio nel tempo dei valori di Tg misurati con saggi ad elevata sensibilita' analitica durante terapia con L-T4 potrebbe fornire un valore predittivo piu' elevato rispetto al singolo valore di Tg misurato durante stimolazione con TSH
- Questa nuova strategia di follow-up dei pz trattati per CTD, anche se molto promettente, non e' a tutt'oggi universalmente riconosciuta e con un livello di evidenza tale da modificare i comuni protocolli di follow-up
- **Possibilita' di identificare da un punto di vista biumorale con maggiore affidabilita' i "veri negativi"**
- I risultati di studi multicentrici serviranno a confermare o meno queste ipotesi



Thanks for your attention !

36



**ALGORITHM for MANAGEMENT of DTC
TWELVE or more MONTHS after REMNANT ABLATION**

Empiric ¹³¹I Therapy Under Consideration: Evaluate History of Prior Therapy, Response to Therapy, Confounding Factors, and Current Staging of Patient as Assessed by Physical Examination, Laboratory Tests, and Imaging Studies^a

