



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

**Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN
MEDICINA E CHIRURGIA**

Tesi di Laurea

**Ruolo della PET/TC con ^{18}F -FDG nel follow-up del
carcinoma tiroideo differenziato con anticorpi anti-
tireoglobulina positivi**

Relatore: Prof. Matteo Bauckneht

Candidata: Anna Gavazzi

Anno accademico: 2025/2026

Alla mia nonna.

Sommario

1	6
CARCINOMA TIROIDEO	6
1.1 EPIDEMIOLOGIA	6
1.2 FATTORI DI RISCHIO	7
1.3 CLINICA	10
1.4 ANATOMIA PATOLOGICA	12
1.4.1 Classificazione WHO 2022	12
1.4.2 Caratteristiche istopatologiche del carcinoma papillare.....	13
1.4.3 Caratteristiche istopatologiche del carcinoma follicolare	14
1.5 DIAGNOSI	15
1.5.1 Ecografia tiroidea	15
1.5.2 Agoaspirazione con ago sottile (FNA).....	16
1.5.3 Dosaggi biumorali	18
1.5.4 Ulteriori indagini	19
1.6 TERAPIA	20
1.6.1 Terapia chirurgica.....	20
1.6.2 Terapia con radioiodio (¹³¹ I)	22
1.6.3 Terapia ormonale sostitutiva e soppressiva	24
1.6.4 Terapie sistemiche per la malattia avanzata	25
1.7 FOLLOW-UP	25
1.7.1 Obiettivi e strumenti del follow-up	25
1.7.2 Il ruolo della tireoglobulina come marcatore tumorale.....	26
1.7.3 Gli anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb): il problema centrale.....	28
1.8 PET/TC CON ¹⁸F-FDG NEL CARCINOMA TIROIDEO DIFFERENZIATO	32
1.8.1 Principi fisici e basi fisiologiche	32
1.8.2 Il razionale oncologico: l'effetto Warburg e la dedifferenziazione nel CTD	33
1.8.3 Il fenomeno "flip-flop".....	34
1.8.4 Indicazioni cliniche secondo le linee guida e performance diagnostiche	35
1.8.5 PET/TC con ¹⁸ F-FDG nei pazienti con TgAb positivi: razionale e stato dell'arte.....	37
2. STUDIO SPERIMENTALE	39
2.1 METODI	39
2.1.1 Disegno dello studio.....	39
2.1.2 Popolazione in studio e criteri di selezione	39
2.1.3 Dati raccolti	39
2.1.4 Acquisizione e interpretazione della PET/TC con ¹⁸ F-FDG.....	40
2.1.5 Standard di riferimento	40
2.1.6 Analisi statistica	41
3. RISULTATI	42
3.1 Caratteristiche della popolazione	42
3.2 Esiti della PET/TC con ¹⁸F-FDG	43
3.3 Accuratezza diagnostica	43
3.4 Correlazione tra marcatori biumorali ed esito PET	44
3.5 Analisi di sopravvivenza	45
4. DISCUSSIONE	47
5. Conclusioni	53

6. BIBLIOGRAFIA..... 54

1

CARCINOMA TIROIDEO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Il carcinoma tiroideo risulta essere la neoplasia maligna endocrina più frequente a livello mondiale. (1)

Secondo le stime, Italia nel 2019 sono stati diagnosticati circa 12.200 nuovi casi di carcinoma della tiroide, di cui solo un terzo nel sesso maschile, in quanto la maggior parte riguardavano il sesso femminile. (2)

L'incidenza è più elevata nelle donne, con un rapporto di 3:1 rispetto agli uomini, così come la prevalenza degli istotipi meno aggressivi risulta essere più elevata nelle donne rispetto agli uomini, mentre gli istotipi più aggressivi hanno una prevalenza molto simile in entrambi i generi. (3)

In termini di incidenza, nella donna, questo tumore occupa la quinta posizione, dopo il carcinoma mammario, colorettaie, polmonare ed endometriale.

Negli ultimi anni si è assistito ad un incremento dell'incidenza, soprattutto grazie alle tecniche diagnostiche di imaging, migliorate nel tempo, come l'ecografia e l'aspirazione con ago sottile (FNA, fine needle aspiration), che hanno consentito la rilevazione di lesioni di piccole dimensioni, che in passato sarebbero rimaste misconosciute. (1)

Questa patologia, inoltre, è più prevalente nelle popolazioni di ascendenza caucasica, seguite poi dalle popolazioni asiatiche, delle isole del Pacifico, nativi americani, appartenenti all'Alaska ed infine l'etnia africana/afroamericana. (3)

La fascia d'età più frequentemente colpita è quella rappresentata dalla quinta decade di vita, nonostante il carcinoma differenziato della tiroide possa manifestarsi a qualsiasi età,

inclusa l'infanzia e l'adolescenza. La prognosi è tendenzialmente favorevole: la sopravvivenza a 5 anni si attesta intorno al 98,5% per la totalità dei casi, grazie alla diagnosi precoce e all'efficacia delle terapie attualmente presenti. Tuttavia, una percentuale significativa di pazienti sviluppa malattia persistente o recidivante, con ripercussioni sulla qualità di vita e sulla prognosi a lungo termine. (1)

I dati epidemiologici basati sul database GLOBOCAN hanno evidenziato che il tasso di mortalità è inferiore a 1 su 100.000 per entrambi i sessi, considerando i paesi studiati, mentre la Corea del Sud è risultata essere il paese con il rapporto incidenza/tasso di mortalità più elevato. (3)

1.2 FATTORI DI RISCHIO

I fattori di rischio per lo sviluppo del carcinoma tiroideo differenziato sono molti, classificabili in modificabili e non modificabili.

Fattori di rischio non modificabili:

- **Sesso:** il sesso femminile risulta essere quello maggiormente affetto. Un ruolo diretto nella biologia tumorale è dovuto al fatto che la tiroide presenta i recettori per gli estrogeni. Sembra che i livelli di estrogeni, mai uguali durante la durata ciclo mestruale, influenzino i livelli ematici di TSH stimolando secrezione del TSH stesso e alterando sia i livelli della TGB (thyroxine-binding globulin) sia la disponibilità di tiroxina.
- **Fattori genetici:** mutazione genetiche (nei geni BRAF, RAS, RET, NTRK, PAX8-PPAR γ), sindromi genetiche, patologie preesistenti benigne della tiroide.

Fattori di rischio modificabili:

- **Obesità:** l'obesità è uno dei principali fattori di rischio modificabile associato allo sviluppo di carcinoma tiroideo, difatti un BMI elevato (25.0-29.9) si correla ad un rischio maggiore rispetto ad un BMI normale o comunque inferiore a 25.0. Come è noto, l'obesità porta con sé uno stato infiammatorio cronico e uno stato di stress ossidativo persistente, i quali a loro volta genereranno ROS (specie reattive dell'ossigeno), una divisione cellulare accelerata e l'attivazione della trascrizione di diversi fattori quali NF-kB, STAT3, AP1. Questi ultimi, lavorando in comunione, inducono una condizione di ipossia, promuovono l'angiogenesi e la crescita di cellule cancerose. Le citochine pro-infiammatorie che derivano dall'attivazione di NF-kB hanno un ruolo non poco importante nella progressione tumorale. L'obesità inoltre induce un aumento dei valori ematici della leptina, la quale, attraverso vie di segnalazione cellulare quali JAK/STAT3 e il meccanismo delle MAP kinasi, promuove la crescita di cellule tumorali.
- **Fumo:** non solo il fumo di sigaretta, ma anche il fumo passivo sono coinvolti nel processo che induce uno stato di infiammazione cronico, ma soprattutto un danno al DNA e una potenzialità non bassa nella trasformazione maligna delle cellule della tiroide. Sebbene sottovalutato, il fumo passivo contiene tiocianato, un composto che disturba ed interrompe la sintesi degli ormoni tiroidei, inoltre induce la produzione di citochine proinfiammatorie che possono condurre l'organismo a sviluppare un'autoimmunità nei confronti della tiroide. Tuttavia, sono presenti opinioni contrastanti riguardo il fumo, in quanto in alcuni casi sembra avere un effetto protettivo, ma non sono presenti sufficienti studi a riguardo. (3)
- **Esposizione a radiazioni:** le radiazioni sono fortemente correlate con lo sviluppo del carcinoma della tiroide, specie nel caso del carcinoma papillare (CTP), soprattutto quando l'esposizione si verifica ad una età inferiore ai 15 anni e a dosi

anche inferiori a 0,1 Gray (Gy). L'interazione diretta e indiretta con il genoma da parte delle radiazioni può indurre riarrangiamenti degli oncogeni RET e TRK. Negli ultimi 60 anni, si sono verificati due picchi di incidenza di questo carcinoma: il primo si è verificato negli anni 50 quando le terapie radianti venivano frequentemente utilizzate per la cura di alcune patologie dermatologiche, tonsillite cronica e iperplasia del timo nella popolazione pediatrica; il secondo picco riguarda tutti coloro che si trovavano in età pediatrica durante il disastro di Chernobyl che ha causato la captazione di isotipi radioattivi dello iodio. Inoltre, si è osservato un incremento dell'esposizione alle radiazioni ionizzanti dovuta alle indagini e procedure radiologiche diagnostiche, specie a livello testa-collo e torace e questo parrebbe aumentare lo sviluppo di patologie maligne a livello tiroideo. (2,3)

- **Attività fisica:** così come in altri tipi di tumori, anche in questo la carenza di attività fisica ha un impatto negativo sullo sviluppo del carcinoma tiroideo, mentre una regolare attività fisica sembra ridurre il rischio. Così come altri fattori di rischio aumentano lo stato infiammatorio dell'organismo, l'attività fisica riduce tale stato di infiammazione, conseguentemente vengono abbassate le citochine pro-infiammatorie e aumentano quelle anti-infiammatorie, regolando così la prevenzione dalla progressione tumorale. L'esercizio fisico, inoltre, stimola la produzione di anti-ossidanti e rinforza le difese dell'organismo contro il danno ossidativo a cui il corpo viene sottoposto quotidianamente.
- **Alcol:** specie se associato al fumo, l'alcol parrebbe avere, secondo i più recenti studi, un effetto sottomoltiplicativo sullo sviluppo del carcinoma della tiroide. Il ruolo potenzialmente protettivo dell'alcol risiederebbe nelle alterazioni che induce sul metabolismo tiroideo, interrompendo la funzione della tiroide e modificando la regolazione dell'asse ipotalamo–ipofisi–tiroide. (3)

1.3 CLINICA

Il carcinoma tiroideo differenziato (CTD) si presenta, nella maggior parte dei casi, in modo clinicamente silente nelle fasi iniziali, rendendo la diagnosi spesso incidentale nel corso di esami ecografici eseguiti per altre indicazioni. (1)

Tale tumore presenta molti sintomi aspecifici, comprendendo anche ansia, depressione, alterazione della fisiologia del sonno, affaticamento; più frequentemente si osserva raucedine, intorpidimento a livello della regione tiroidea, ma la manifestazione clinica più comune è il riscontro di un nodulo tiroideo.

Questi ultimi sintomi citati sono dovuti all'interazione con il nervo laringeo ricorrente e le paratiroidi da parte della massa tumorale e rappresentano un segno di allarme per l'invasione locoregionale e devono essere indagate con laringoscopia.

Più raramente si può osservare dispnea da compressione tracheale o tosse persistente. (1,3)

Il nodulo tiroideo può essere solitario o nell'ambito di un gozzo multinodulare, di consistenza aumentata ed a margini irregolari all'esplorazione ecografica; tipicamente tale nodulo è asintomatico, palpabile o rilevabile solo strumentalmente. (1)

La crescita del nodulo tiroideo è dovuta all'anomala crescita di cellule cancerose all'interno della ghiandola tiroide, per lo stesso motivo tale ghiandola può aumentare di dimensioni. Spesso, peraltro, il carcinoma tiroideo, in particolar modo se di piccole dimensioni, viene alla luce in seguito alla rimozione della tiroide per condizioni benigne. (3)

Quando presenti, i sintomi sono tendenzialmente correlati alle dimensioni del tumore, alla sua estensione locale e al coinvolgimento delle strutture anatomiche adiacenti. La disfagia e la sensazione di compressione si verificano se è presente un notevole ingombro

volumetrico della neoformazione o di invasione esofagea. La disfonia o la raucedine, causate dalla compromissione del nervo laringeo ricorrente. (1)

Le linfadenopatie laterocervicali omolaterali alla lesione primitiva costituiscono una manifestazione clinica frequente, in particolare nei pazienti con carcinoma papillare, dovuto alla sua spiccata tendenza alla disseminazione per via linfatica. I linfonodi metastatici si presentano spesso di consistenza aumentata, non dolenti alla palpazione e talvolta confluenti in pacchetti. Nei casi più avanzati, la loro presenza può essere visibile anche ad occhio nudo come tumefazione del collo. (4)

La funzione tiroidea è generalmente: la maggior parte dei pazienti con CTD è eutiroidea al momento della diagnosi, si verifica più raramente il fatto che il tumore possa determinare iperfunzione ormonale nei casi in cui coinvolga tessuto funzionante, oppure ipotiroidismo in caso di sostituzione massiva del parenchima. È importante considerare che non è infrequente la coesistenza con patologie autoimmuni — in particolare la tiroidite di Hashimoto — e ciò può complicare il quadro clinico.

Nelle forme avanzate o in presenza di malattia metastatica a distanza, possono emergere sintomi sistemici correlati alle sedi di metastatizzazione. Le metastasi polmonari, presenti prevalentemente nel carcinoma papillare e in forme scarsamente differenziate, possono essere asintomatiche o manifestarsi con tosse, emottisi e insufficienza respiratoria progressiva. Le metastasi ossee, più frequenti nel carcinoma follicolare, si manifestano con dolore scheletrico localizzato, rischio di fratture patologiche e, in caso di localizzazione vertebrale, con sintomi neurologici da compressione midollare. Più raramente, ma particolarmente gravi in termini prognostici, si possono trovare localizzazioni epatiche e cerebrali. (4)

La prognosi del CTD è complessivamente favorevole, con tassi di sopravvivenza a cinque anni superiori al 98% per le forme localizzate, tuttavia, una percentuale non trascurabile di pazienti sviluppa malattia persistente o recidivante, che può manifestarsi anche a distanza di molti anni dall'intervento chirurgico iniziale, rendendo indispensabile un follow-up clinico e biumorale protratto nel tempo. (1,3)

1.4 ANATOMIA PATOLOGICA

1.4.1 Classificazione WHO 2022

La classificazione dei tumori della tiroide è stata aggiornata dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel 2022, introducendo importanti modifiche rispetto all'edizione precedente del 2017. La nuova classificazione distingue le neoplasie tiroidee in base all'istogenesi e al grado di differenziazione. Le neoplasie derivanti dalle cellule follicolari, che comprendono il CTD oggetto del presente lavoro, vengono ulteriormente suddivise in tumori benigni, tumori a comportamento biologico incerto, tumori maligni differenziati, tumori scarsamente differenziati e tumori indifferenziati (anaplastici).

Tra le principali novità della classificazione OMS 2022 vi è il riconoscimento del carcinoma tiroideo papillare a basso rischio come entità distinta, nonché la ridefinizione dei criteri diagnostici per il carcinoma follicolare minimamente invasivo e per le neoplasie follicolari capsulate a comportamento incerto.

Particolare rilevanza riveste inoltre la rivalutazione del carcinoma tiroideo scarsamente differenziato (PDTC), la cui diagnosi richiede la presenza di criteri istologici specifici quali crescita solida, trabecolare o insulare, assenza di caratteristiche nucleari del papillare, e presenza di almeno uno tra: necrosi, figure mitotiche ≥ 3 per 2 mm², convoluzione nucleare. (5)

1.4.2 Caratteristiche istopatologiche del carcinoma papillare

Il carcinoma tiroideo papillare (CTP) è responsabile di circa l'80-90% di tutti i tumori maligni della tiroide, sia negli adulti sia in età pediatrica in cui, nonostante sia un tumore raro, è comunque il più frequente in questa popolazione.

Si caratterizza istologicamente per la presenza di strutture papillari vere, con assi fibrovascolari rivestiti da cellule epiteliali, e da peculiari alterazioni nucleari considerate patognomoniche: nuclei con cromatina dispersa (aspetto a "vetro smerigliato"), pseudoinclusioni intranucleari (corpi di Orphan Annie), scanalature nucleari e sovrapposizione nucleare. La diagnosi di CTP può essere posta anche in assenza di architettura papillare evidente, purché siano presenti le tipiche caratteristiche nucleari, dal momento che vengono considerate patognomoniche. (3,5)

Sono riconosciute numerose varianti istologiche del CTP, alcune delle quali rivestono importanza clinico-prognostica rilevante. La variante follicolare è la più comune dopo la forma classica e presenta architettura prevalentemente follicolare con le caratteristiche nucleari del papillare; la sua forma incapsulata non invasiva è stata recentemente riclassificata come NIFTP (Non-Invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features), a sottolineare il suo comportamento biologico indolente. La variante a cellule alte (tall cell variant) e la variante colonnare sono invece associate a comportamento più aggressivo, con maggiore tendenza alle recidive e alla dedifferenziazione.

Tendenzialmente questo carcinoma risulta essere meno aggressivo e più facilmente operabile e il suo carattere meno aggressivo spesso si correla con le ridotte dimensioni (<1,5cm); tuttavia, a causa di alcune caratteristiche aggressive che possono essere intrinsecamente presenti o che si sviluppano successivamente – come la transizione epiteliomesenchimale, modifiche epigenetiche – i carcinomi possono essere più aggressivi e sviluppare metastasi a distanza e recidive post-operatorie.

Il CTP diffonde principalmente per via linfatica quindi, in circa il 70% dei casi, le metastasi si localizzano nel contesto linfonodale del collo (pretracheali e paratracheali), mentre le metastasi a distanza, invece, diffondendo per via ematica, trovano la loro sede principale a livello di polmoni, ossa, fegato e cervello; le metastasi a distanza, comunque, non sono così comuni come quelle linfonodali.

1.4.3 Caratteristiche istopatologiche del carcinoma follicolare

Il carcinoma tiroideo follicolare (CTF) si distingue dall'adenoma follicolare per la presenza di invasione capsulare e/o invasione vascolare, criteri che non possono essere valutati su agobiopsia e richiedono l'esame istologico del pezzo operatorio. In base all'entità dell'invasione, il CTF viene classificato in: minimamente invasivo (solo invasione capsulare focale), capsulato angioinvasivo (invasione vascolare con capsula intatta) e ampiamente invasivo (estesa invasione capsulare e/o vascolare con infiltrazione del parenchima tiroideo circostante). Questa distinzione ha implicazioni prognostiche significative: il CTF ampiamente invasivo presenta un rischio nettamente superiore di metastasi a distanza e mortalità malattia-specifica rispetto alle forme minimamente invasive. (3,5)

Il CTF non è un tumore che ha una crescita rapida, al contrario, rispetto alle altre neoplasie tiroidee; inoltre, in una percentuale non indifferente (circa il 20%) di adenomi follicolari non funzionanti si ha poi la progressione a carcinoma tiroideo follicolare, per caratteristiche molecolari intrinseche. È importante tenere in considerazione che, dal punto di vista prettamente citologico, l'adenoma e il carcinoma follicolare non possono essere distinti, ciò rende quindi fondamentale un'analisi istologica del pezzo anatomico per poter porre diagnosi.

Per quanto riguarda le metastasi, a differenza del CTP, sono molto più frequenti quelle ad invasione ematica rispetto a quelle ad invasione linfatica, inoltre sono anche più elevate

le probabilità di svilupparle in pazienti più anziani rispetto a quelli più giovani. Essendo principalmente la via ematica quella di maggior rilievo per quanto riguarda l'invasione, le sedi principali saranno i polmoni, seguite poi da ossa, fegato, cervello e pelle. (3)

Una variante di particolare interesse clinico è il carcinoma a cellule di Hürthle (o carcinoma oncocitario), caratterizzato da cellule con abbondante citoplasma eosinofilo granulare ricco di mitocondri. Questa variante presenta una maggiore tendenza alle metastasi a distanza e una minore responsività alla terapia con radioiodio rispetto al CTF convenzionale, configurandosi come un'entità con caratteristiche biologiche peculiari. Nella classificazione OMS 2022, il carcinoma a cellule di Hürthle è stato formalmente riconosciuto come entità separata. (5)

1.5 DIAGNOSI

1.5.1 Ecografia tiroidea

Tutte le più recenti linee guida suggeriscono quanto sia importante svolgere una valutazione ecografica della regione del collo in caso di accrescimento, aumentata consistenza, noduli fissi, alterazione del timbro della voce in maniera stabile nel tempo; dall'altra parte non è consigliato, anzi viene scoraggiato, uno screening ecografico ai soggetti che non presentano sintomi. (2)

L'ecografia tiroidea rappresenta la metodica di primo livello per la valutazione dei noduli tiroidei, grazie alla sua elevata sensibilità nel rilevare lesioni anche di piccole dimensioni, alla disponibilità, al basso costo e all'assenza di radiazioni ionizzanti. (1)

L'ecografia consente di valutare le caratteristiche morfologiche – strutturali dei noduli tiroidei, dei linfonodi del collo, in modo che si possano selezionare quelli che verranno, in seguito, valutati attraverso la citologica tramite agoaspirato. (2)

L'esame consente di caratterizzare il nodulo in base a parametri quali dimensioni, ecostruttura (solida, cistica, mista), ecogenicità, margini, presenza di calcificazioni e vascolarizzazione al color-Doppler. (1,5)

Il limite dell'indagine ecografica risulta essere la bassa specificità e la variabilità inter-operatore e per superare ciò sono stati creati dei sistemi standardizzati per una accurata stratificazione del rischio di malignità dei noduli, tra cui il sistema *EU-TIRADS* (European Thyroid Imaging Reporting and Data System), adottato dalla Società Europea di Radiologia, e il sistema *ACR TI-RADS* (American College of Radiology Thyroid Imaging Reporting and Data System), ampiamente utilizzato in ambito internazionale. Entrambi assegnano un punteggio di rischio crescente in base alle caratteristiche ecografiche del nodulo, guidando la decisione di procedere o meno a citologia con agoaspirazione. (1,5)

Una volta presente il sospetto citologico di tumore tiroideo, l'ecografia consente financo una valutazione dei linfonodi, specialmente i laterocervicali, in corso di valutazione preoperatoria, mentre i linfonodi della stazione centrale, dal momento che sono coperti dalla ghiandola tiroide stessa, saranno valutati con una accuratezza inferiore. (2)

1.5.2 Agoaspirazione con ago sottile (FNA)

L'agoaspirazione con ago sottile (FNA, Fine Needle Aspiration) ecoguidata rappresenta la metodica citologica di riferimento per la diagnosi preoperatoria dei noduli tiroidei, il rationale di questa metodica è il poter identificare i noduli neoplastici con indicazione all'asportazione chirurgica, evitando, quindi, l'intervento chirurgico per le lesioni che non risultano essere neoplastiche. (2)

L'analisi citologica del materiale aspirato viene classificata secondo il sistema Bethesda (TBSRTC, The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology), articolato in sei categorie diagnostiche con rischio di malignità crescente: I) non diagnostico/insoddisfacente; II) benigno; III) atipia di significato indeterminato/lesione follicolare di significato indeterminato (AUS/FLUS); IV) neoplasia follicolare/sospetto per neoplasia follicolare; V) sospetto per malignità; VI) maligno.

Tabella 2. Confronto fra la classificazione citologica Italiana, Americana e Inglese

ITALIA: SIAPEC-IAP, AIT, AME, SIE	USA: Bethesda	UK: RCPATH
TIR1. Non diagnostico TIR1 C. Non diagnostico cistico	I. non diagnostico. Cistico.	Thy 1 / Thy 1c. Non diagnostico. Cistico
TIR2. Non maligno	II. Benigno	Thy 2 / Thy 2c. Non neoplastico
TIR3 A. Lesione indeterminata a basso rischio	III. Atipie di significato indeterminato o lesione follicolare (AUS / FLUS)*	Thy 3a. Possibile neoplasia – atipia / non diagnostico
TIR3 B. Lesione indeterminata ad alto rischio	IV. Neoplasia follicolare o sospetta per neoplasia follicolare	Thy 3f. Possibile neoplasia / suggestivo di neoplasia follicolare
TIR4. Sospetto di malignità	V. Sospetto di malignità	Thy 4. Sospetto di malignità
TIR5. Maligno	VI. Maligno	Thy 5. Maligno

* AUS (atypia of undetermined significance); FLUS (follicular lesion of undetermined significance)

Le categorie I, III e IV possono richiedere procedure diagnostiche aggiuntive, tra cui la ripetizione della FNA, l'impiego di test molecolari (come il pannello Afirm GEC o ThyroSeq v3, che analizzano profili genomici e trascrittomici per migliorare la caratterizzazione delle lesioni indeterminate) o la resezione chirurgica diagnostica. I test molecolari sono in grado di identificare mutazioni genetiche e alterazioni che sono direttamente correlate al rischio di malignità: le mutazioni BRAF V600E, RET/PTC e quella a livello del promotore TERT sono associate alle forme più aggressive di carcinoma della tiroide.

Le categorie V e VI orientano direttamente verso l'intervento chirurgico. (1,3,5)

Sono stati sviluppati nuovi test molecolari per aumentare l'accuratezza diagnostica della citologia FNA del nodulo tiroideo; sono stati studiati approcci in modo che si possa predire l'andamento del carcinoma affinché possa essere pianificata la chirurgia preoperatoria.

L'agoaspirazione con ago sottile nei casi in cui il nodulo tiroideo sia di dimensioni ≤ 1 cm e non si abbiano particolari caratteristiche di rischio, mentre nel caso in cui il carcinoma tiroideo dovesse essere diagnosticato attraverso la metodica FNA e fosse di dimensioni ≤ 1 cm, allora sarà necessaria sorveglianza attiva nei confronti di quel paziente. (1)

1.5.3 Dosaggi biumorali

Sono a disposizione diversi marcatori biumorali da poter dosare, ma la tireoglobulina e la calcitonina sono quelli che hanno una rilevanza più spiccata per quanto riguarda il carcinoma tiroideo differenziato. (3)

- **TSH:** ormone tireostimolante, lega il recettore legante il TSH localizzato sulla tiroide e ciò stimola la produzione e il rilascio degli ormoni tiroidei, oltre a indurre molti altri meccanismi metabolici che influenzano grandi aspetti dell'organismo. Il dosaggio sierico del TSH è raccomandato come esame di primo livello in tutti i pazienti con nodulo tiroideo, in quanto un valore soppresso orienta già verso la valutazione di un'autonomia funzionale (nodulo tossico), che si associa ad un rischio di malignità inferiore.
- **Calcitonina:** Il dosaggio della calcitonina sierica è indicato per l'esclusione del carcinoma midollare della tiroide, sebbene le linee guida internazionali non siano unanimi riguardo alla sua misurazione di routine. (1,2)
- **Tireoglobulina (Tg):** la tireoglobulina sierica ha un ruolo molto importante come marcatore tumorale nel CTD; tuttavia, non ha ruolo diagnostico nella valutazione del nodulo tiroideo primitivo — in quanto elevata anche in numerose condizioni benigne

—, ma assume importanza centrale nel follow-up post-chirurgico del CTD, come dettagliato nella sezione dedicata. Il dosaggio preoperatorio degli anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb) è tuttavia raccomandato, poiché la loro presenza influenzerà l'interpretabilità della Tg nel follow-up successivo. Inoltre, i livelli sierici della tireoglobulina hanno un potenziale nel consentire di capire quali siano i noduli benigni e quali maligni in caso di dubbi riguardanti la citologia. È da tenere in considerazione il fatto che la secrezione di tireoglobulina si verifica sia nelle patologie benigne, sia nei carcinomi ben differenziati, difatti, la presenza degli anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb) possono alterare i risultati delle analisi per indagare la tireoglobulina e da quest'ultimo dato è nato lo spunto per questo studio, dal momento che serve qualcosa per poter indagare il carcinoma che non sia la tireoglobulina, in presenza di suddetti anticorpi.

- **microRNA:** i miRNA esosomici sembrano essere una nuova frontiera di indagine per quanto riguarda le analisi prognostiche del carcinoma della tiroide, specie il papillare. I livelli di espressione di miRNA come miR-221, miR-222, e miR-146 hanno dimostrato di distinguere tra nodulo tiroideo maligno e benigno, conseguentemente potrebbero essere potenziali biomarcatori di diagnosi precoce. Inoltre, i miRNA come miR-136 sono espressi in modo anomalo nei tumori metastatici, svolgendo un ruolo significativo nello sviluppo e nella progressione del tumore. In sostanza, miRNA sono ottimi candidati per la diagnosi, la prognosi offrendo speranza per una diagnosi del cancro più accurata e meno invasiva (1,3,6)

1.5.4 Ulteriori indagini

Nei casi con sospetto di malattia localmente avanzata, la tomografia computerizzata (TC) del collo e del torace con mezzo di contrasto iodato (da eseguire, ove possibile, prima della

scintigrafia con radioiodio per evitare la saturazione iodica) fornisce informazioni sull'estensione extratiroidea del tumore, sull'eventuale coinvolgimento mediastinico e sulla presenza di metastasi polmonari. La risonanza magnetica (RM) può essere impiegata in alternativa alla TC in caso di controindicazioni al mezzo di contrasto iodato o per la valutazione di localizzazioni specifiche (es. metastasi ossee, coinvolgimento del rachide).

1.6 TERAPIA

1.6.1 Terapia chirurgica

La terapia di prima scelta, ormai il cardine del trattamento, per quanto riguarda il CTD, è quella chirurgica, ovvero la tiroidectomia totale; questa tecnica chirurgica consente di eradicare il tessuto tiroideo residuo, rendendo di più efficace effetto la successiva ablazione con radioiodio e il monitoraggio attraverso il dosaggio della tireoglobulina sierica.

La scelta tra tiroidectomia totale e lobectomia è guidata dalla stratificazione del rischio preoperatoria e dalle caratteristiche del tumore. La tiroidectomia totale è raccomandata per la maggior parte dei carcinomi differenziati, in particolare nei casi con diametro superiore a 4 cm, con estensione extratiroidea documentata, con caratteristiche istologiche aggressive o con metastasi a distanza; è inoltre l'intervento di scelta per coloro che hanno familiarità per il carcinoma tiroideo o nei casi di istotipi ad alto rischio.

La lobectomia, secondo le linee guida ATA, con istmectomia rappresenta invece un'opzione adeguata alle forme a basso rischio con diametro compreso tra 1 e 4 cm, in assenza di coinvolgimento linfonodale clinicamente evidente e di altri fattori di rischio. (1,4)

Invece, per i noduli di dimensioni minori o uguali al centimetro, una soluzione alternativa all'intervento chirurgico può essere la sorveglianza attiva in caso di soggetti a basso rischio, ovvero coloro che non presentano metastasi né locoregionali né a distanza e che a livello clinico od ecografico non presentano segni di infiltrazione della capsula della tiroide.

Tuttavia, se tali noduli, seppur di dimensioni ridotte e senza segni di rischio, si dovessero trovare topologicamente vicini al nervo ricorrente o adiacenti alla trachea, non potrebbero beneficiare della sola sorveglianza attiva. (2)

Per quanto riguarda la dissezione linfonodale, la dissezione dei linfonodi noti o comunque sospetti dovrebbe essere eseguita in quanto ciò consente un vantaggio in termini di non ricorrenza. Nel compartimento centrale, sarebbe necessario svolgere la dissezione quantomeno dei linfonodi paratracheali, pretracheali e prelaringei, dal momento che le metastasi linfonodali (1). Tuttavia, la linfadenectomia centrale profilattica (stazione VI) è oggetto di dibattito: le linee guida ATA 2015 non la raccomandano di routine nei pazienti con carcinoma papillare T1 o T2, mentre la considerano nelle forme T3-T4 o in caso di linfonodi clinicamente sospetti, quindi in presenza di varianti istologiche aggressive. La dissezione di questo compartimento, però, in casi particolari quali pazienti ad alto rischio, può essere presa in considerazione. Il fatto che la dissezione profilattica sia oggetto di dibattito, secondo le linee guida AIOM 2021, è dovuto ai rischi delle complicanze chirurgiche, in particolar modo l'ipotiroidismo. (2)

La dissezione laterocervicale (stazioni II-V) è invece indicata in presenza di linfonodi clinicamente positivi documentati in sede pre-operatoria o all'esplorazione intraoperatoria. Un'accurata valutazione ecografica preoperatoria del compartimento linfonodale è quindi imprescindibile per pianificare l'estensione della chirurgia. (1,5)

In un articolo, Miller et al. hanno dimostrato come sia importante migliorare le tecniche di imaging linfonodale per ridurre le metastasi linfonodali, sia quelle derivanti da un mancato riconoscimento in sede preoperatoria, sia quelle che derivano da una dissezione linfonodale incompleta. Implementare l'imaging indurrebbe un decremento del rischio di persistenza di malattia, oltre che di trattamenti aggiuntivi. (1)

1.6.2 Terapia con radioiodio (¹³¹I)

Dopo l'esecuzione della tiroidectomia totale, la terapia con iodio radioattivo (RAI) può essere indicata nei pazienti affetti da CTD per differenti finalità cliniche. È infatti riconosciuto che la prima dose di iodio radioattivo somministrata dopo l'intervento chirurgico possa essere impiegata con l'obiettivo di eliminare il tessuto tiroideo residuo presumibilmente benigno, eventuali focolai di malattia persistente sospettati ma non identificabili con certezza, oppure lesioni residue o recidivanti già documentate. (7)

In ogni caso, nei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato ad alto rischio e metastasi linfonodali od a distanza, questa terapia determina significativi aumenti della sopravvivenza sul lungo periodo.

La decisione di procedere con la terapia mediante iodio radioattivo viene generalmente basata sulla stratificazione del rischio di recidiva proposta dall'American Thyroid Association (ATA). Tuttavia, l'applicazione di tale sistema nella pratica clinica può risultare complessa a causa del numero elevato di variabili clinico-patologiche da considerare. In questo contesto, l'esecuzione di ulteriori accertamenti diagnostici, quali il dosaggio della tireoglobulina (Tg) e degli anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb), associati all'ecografia del collo, può contribuire a una più accurata selezione dei pazienti candidati al trattamento con iodio radioattivo. (3)

In un documento elaborato dalla European Thyroid Association (ETA), dall'American Thyroid Association (ATA), dalla European Association of Nuclear Medicine (EANM) e dalla Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (SNMMI), è stato proposto di adottare il termine generale di “terapia con iodio radioattivo” per comprendere tre distinti obiettivi terapeutici: l'ablazione del residuo tiroideo, il trattamento adiuvante e il trattamento della malattia nota.

La terapia con iodio radioattivo (^{131}I) sfrutta la capacità unica delle cellule tiroidee differenziate di captare attivamente lo iodio attraverso il cotrasportatore sodio-ioduro (NIS), espresso sulla membrana basolaterale dei tireociti. Dopo somministrazione orale di iodio radioattivo (^{131}I), il radiofarmaco viene captato selettivamente dal tessuto tiroideo residuo e dalle eventuali metastasi iodocaptanti, determinando un danno radiobiologico localizzato per emissione di particelle beta. (7)

Nel contesto del CTD, la terapia con ^{131}I può essere impiegata con tre finalità distinte. La prima è l'ablazione del residuo tiroideo, ovvero la distruzione del parenchima tiroideo residuo post-chirurgico, con l'obiettivo di facilitare e migliorare il follow-up mediante il dosaggio della tireoglobulina e l'esecuzione della scintigrafia total-body (WBS), eliminando il "rumore di fondo" dato dal tessuto sano residuo. La seconda è la terapia adiuvante, diretta a distruggere eventuali focolai microscopici subclinici di malattia residua dopo l'asportazione chirurgica di tutto il tessuto neoplastico macroscopicamente identificabile, sia a livello della lesione primaria sia delle eventuali localizzazioni metastatiche. Lo scopo della seconda finalità ovvero della terapia adiuvante è quindi ridurre il rischio di recidiva e migliorare la sopravvivenza libera da malattia. La terza finalità della terapia con radioiodio è il trattamento della malattia strutturale nota, sia locoregionale che a distanza, nelle metastasi iodocaptanti persistenti o recidivanti, documentate clinicamente, biochimicamente o con indagini strumentali.

Le indicazioni alla terapia con ^{131}I sono calibrate sulla classe di rischio ATA: nei pazienti a basso rischio non è raccomandata di routine, mentre è indicata nelle classi a rischio intermedio-alto. (1,7)

Affinché la captazione del ^{131}I sia ottimale, è necessario che i livelli di TSH siano elevati (generalmente > 30 mU/L), condizione che stimola l'espressione del NIS e la captazione iodica. Tale condizione può essere ottenuta mediante due approcci: la sospensione della

terapia sostitutiva con levotiroxina per 3-4 settimane (ipotiroidismo endogeno), oppure la somministrazione di TSH umano ricombinante (rhTSH), che consente di stimolare adeguatamente la captazione iodica senza esporre il paziente alle conseguenze dell'ipotiroidismo. La stimolazione con rhTSH rappresenta oggi l'approccio preferito nelle linee guida europee (ETA 2022) per i pazienti con malattia a basso rischio che necessitano di ablazione del residuo, e è anche impiegata per ottimizzare la sensibilità di alcune indagini diagnostiche, tra cui la PET/TC con ^{18}F -FDG. (7)

Nonostante questo tipo di terapia offra notevoli benefici al carcinoma tiroideo differenziato, esso presenta dei limiti: la resistenza a tale terapia, che si verifica nel 33-50% dei casi nel tempo, comporta il fatto che il paziente avrà una prognosi peggiore e una sopravvivenza ridotta. Spesso la resistenza è correlata all'età del paziente (>55 anni), estensione tumorale al di fuori della tiroide, dimensioni tumorali notevoli (>4 cm), un rapido aumento dei livelli di tireoglobulina (Tg). (3)

1.6.3 Terapia ormonale sostitutiva e soppressiva

Dopo tiroidectomia totale, tutti i pazienti richiedono una terapia sostitutiva con levotiroxina (L-T4) per prevenire l'ipotiroidismo. Nei pazienti con CTD, il dosaggio della L-T4 viene modulato in funzione della classe di rischio al fine di mantenere i livelli di TSH in un range soppresso (terapia soppressiva): la soppressione del TSH riduce lo stimolo proliferativo sulle cellule tiroidee neoplastiche TSH-dipendenti, riducendo il rischio di recidiva. Nei pazienti ad alto rischio si raccomanda una soppressione del TSH al di sotto di 0,1 mUI/L; nei pazienti a basso rischio con risposta eccellente al trattamento, il mantenimento del TSH nell'intervallo di normalità bassa (0,5–2,0 mUI/L) è sufficiente e preferibile per limitare gli effetti avversi della soppressione cronica (fibrillazione atriale, osteoporosi). (1,4)

1.6.4 Terapie sistemiche per la malattia avanzata

Per i pazienti con malattia metastatica radioiodio-refrattaria (RAIR-DTC), definita dall'assenza di captazione di ^{131}I nelle sedi di malattia o dalla progressione di malattia nonostante la terapia radiometabolica, sono disponibili trattamenti sistemici mirati. I sorafenib e lenvatinib, inibitori multichinasici (MKI) diretti contro VEGFR e altri recettori tirosin-chinasici, sono approvati in prima e seconda linea rispettivamente, con dimostrata efficacia nel prolungare la sopravvivenza libera da progressione. (4,8)

Nei pazienti con mutazione *BRAF* V600E (frequente nel CTP, presente in circa il 60% dei casi), l'associazione di inibitori di BRAF (dabrafenib) e MEK (trametinib) ha mostrato risultati promettenti, con possibile recupero della radioiodio-sensibilità (redifferenziazione). Ulteriori strategie terapeutiche in fase di sviluppo o studio includono gli inibitori di RET (selpercatinib, pralsetinib) per i tumori con riarrangiamenti RET/PTC, e gli inibitori di NTRK per i tumori con fusioni NTRK. (4,8)

La radioterapia a fasci esterni (EBRT) può essere considerata in casi selezionati con malattia locoregionale non resecabile o metastasi ossee sintomatiche non captanti il radioiodio. Il trattamento multidisciplinare, discusso nell'ambito di team dedicati che comprendono endocrinologi, chirurghi, oncologi, medici nucleari e radiologi, è raccomandato per tutti i pazienti con malattia avanzata. (1,4)

1.7 FOLLOW-UP

1.7.1 Obiettivi e strumenti del follow-up

Il follow-up del CTD, dopo il trattamento iniziale, presenta tre obiettivi principali: rilevare precocemente la malattia persistente, identificare le recidive locoregionali o a distanza, e adeguare nel tempo l'intensità della terapia soppressiva in base alla risposta terapeutica. Nonostante la prognosi complessivamente favorevole del CTD, una quota non

trascurabile di pazienti (stimata tra il 15 e il 30% nelle casistiche di rischio intermedio-alto) manifesta malattia persistente o recidivante anche a molti anni dall'intervento, rendendo indispensabile un monitoraggio protratto nel tempo. (1,7)

Gli strumenti principali del follow-up includono il dosaggio sierico della tireoglobulina, il dosaggio degli anticorpi anti-tireoglobulina, l'ecografia cervicale, la scintigrafia total-body con ^{131}I (WBS) e, in casi selezionati, la PET/TC con ^{18}F -FDG. La tireoglobulina è il marcatore sierico di riferimento: essendo prodotta esclusivamente dalle cellule tiroidee differenziate, la sua presenza nel siero è indicativa di tessuto tiroideo residuo e, dopo ablazione completa, di malattia persistente o recidivante. (9)

Le linee guida ATA 2015 identificano quattro categorie di risposta alla terapia iniziale, che guidano le decisioni cliniche nel follow-up: la risposta eccellente (Tg soppressa o stimolata indosabile, imaging negativo) si associa a un rischio di recidiva inferiore al 2%; la risposta biochimica indeterminata (Tg o TgAb dosabili in assenza di malattia strutturale) richiede una sorveglianza più stretta; la risposta biochimica incompleta (Tg elevata o in incremento, TgAb positivi o in incremento, imaging negativo) indica la presenza di malattia biochimica senza correlato strutturale identificato; la risposta strutturale incompleta identifica la malattia locoregionale o a distanza documentata all'imaging. (7)

1.7.2 Il ruolo della tireoglobulina come marcatore tumorale

La tireoglobulina è una glicoproteina iodata di elevato peso molecolare (660 kDa), sintetizzata esclusivamente dai tireociti e immagazzinata nel colloide follicolare come substrato per la produzione degli ormoni tiroidei. Dopo tiroidectomia totale e ablazione con radioiodio, i livelli sierici di Tg dovrebbero essere indosabili: una sua presenza nel siero è pertanto indicativa di tessuto tiroideo funzionante, sia esso residuo tiroideo benigno che malattia neoplastica. Questa caratteristica rende la Tg il marcatore tumorale di elezione nel

follow-up del carcinoma tiroideo differenziato, con una sensibilità e specificità elevate per la rilevazione di malattia residua o recidivante. (10)

Nei pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato, la tireoglobulina rappresenta un biomarcatore fondamentale durante il follow-up, in quanto consente di valutare la risposta ai trattamenti e di stimare il rischio di recidiva di malattia. Dopo l'intervento chirurgico, il rischio iniziale di recidiva viene definito sulla base di diversi fattori, tra cui il tipo istologico di tumore, lo stadio TNM e le caratteristiche anatomopatologiche della neoplasia.

Mentre le linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) del 2015 prevedevano una classificazione del rischio strutturata in tre categorie (basso, intermedio e alto rischio), l'aggiornamento del 2025 ha introdotto un sistema a quattro livelli, distinto per carcinoma papillare (PTC), follicolare (FTC) e oncocitico (OTC). In questo nuovo modello, il rischio iniziale di recidiva viene suddiviso in basso (<10%), basso-intermedio (10–15%), alto-intermedio (16–30%) e alto (>30%).

Il monitoraggio seriale dei livelli di Tg dopo il trattamento permette di valutare l'andamento della malattia nel tempo e di aggiornare la stratificazione prognostica del paziente. L'integrazione tra la classe di rischio iniziale, basata sulle caratteristiche istopatologiche del tumore, e l'evoluzione dei valori di Tg nel corso del follow-up consente una valutazione più accurata e dinamica del rischio di persistenza o recidiva di malattia, favorendo l'elaborazione di strategie terapeutiche e di sorveglianza sempre più personalizzate. (11)

Il dosaggio della Tg può essere eseguito in condizioni di soppressione del TSH (Tg soppressa, con sensibilità ridotta ma sufficiente per il monitoraggio di routine) oppure dopo stimolazione del TSH endogena o esogena con rhTSH (Tg stimolata, con sensibilità superiore). Con l'introduzione dei metodi immunometrici di seconda generazione ad alta

sensibilità (functional sensitivity < 0,1 ng/mL), la Tg soppressa ha raggiunto una sensibilità diagnostica tale da consentire, in molti pazienti a basso rischio con eccellente risposta iniziale, di evitare la stimolazione routinaria con rhTSH. (10)

1.7.3 Gli anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb): il problema centrale

Gli anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb) sono immunoglobuline di classe G dirette contro epitopi conformazionali della tireoglobulina. La loro produzione è associata alla risposta autoimmune nei confronti degli antigeni tiroidei, e sono comunemente rilevati nella tiroidite di Hashimoto e nel morbo di Graves-Basedow. Nella popolazione generale la prevalenza dei TgAb si attesta intorno all'10-15%, ma sale significativamente nei pazienti con CTD, raggiungendo circa il 20-25% nella valutazione postoperatoria iniziale.

Il problema clinico centrale posto dai TgAb è la loro capacità di interferire con il dosaggio immunometrico della tireoglobulina sierica. Nei metodi immunometrici (IMA), i TgAb competono con gli anticorpi della metodica per il legame alla Tg, determinando una sottostima sistematica dei livelli sierici di Tg, sino all'apparente completa negativizzazione del marcatore. Questo fenomeno di interferenza è particolarmente insidioso perché può portare alla falsa conclusione di una risposta eccellente alla terapia, mascherando la presenza di malattia residua o recidivante. L'interferenza si manifesta anche a titoli anticorpali relativamente bassi, al di sotto del cut-off. (6)

Per questo motivo, le linee guida internazionali raccomandano che ogni dosaggio di Tg sia accompagnato dalla misurazione simultanea dei TgAb. In presenza di TgAb, il dosaggio della Tg perde la sua affidabilità come marcatore tumorale nei metodi immunometrici, e il clinico è privato del suo principale strumento di monitoraggio biochimico. La ricerca di approcci alternativi per il dosaggio della Tg in questi pazienti ha portato allo sviluppo dei

metodi in spettrometria di massa con cromatografia liquida (LC-MS/MS), che misurano la Tg senza fare uso di anticorpi e risultano pertanto immuni all'interferenza dei TgAb.(1)

La spettrometria di massa con cromatografia liquida si basa sulla quantificazione di peptidi specifici dopo digestione triptica dell'insieme proteico, incluse le immunoglobuline anti-tireoglobulina (TgAb), e successiva immuno-cattura di peptidi derivati dalla tireoglobulina. Tra i diversi peptidi ottenuti dal taglio enzimatico della tireoglobulina a livello di lisina o arginina mediante tripsina, due sequenze peptidiche specifiche sono state identificate come target affidabili per l'analisi mediante spettrometria di massa LC-MS/MS. (12) Tali metodiche, tuttavia, non sono ancora disponibili su larga scala nella pratica clinica routinaria. (1)

Tuttavia, i TgAb non devono essere considerati esclusivamente come fattori interferenti, poiché le loro variazioni nel tempo si sono dimostrate promettenti come marker predittivi della progressione di malattia e della risposta terapeutica nei pazienti con DTC. Tali variazioni sembrano riflettere una risposta immunologica alla presenza di tessuto tiroideo neoplastico o residuo. Diversi studi longitudinali, hanno evidenziato come una riduzione dei titoli di TgAb dopo chirurgia e ablazione radioiodio sia associata a remissione di malattia, mentre un incremento dei titoli risulti frequentemente correlato a un aumentato rischio di recidiva. In particolare, pazienti che presentano una sierconversione da negatività a positività per TgAb oppure un incremento $\geq 50\%$ dei titoli mostrano una probabilità significativamente maggiore di malattia persistente o recidivante. Al contrario, una riduzione $\geq 50\%$ dei livelli anticorpali si associa quasi invariabilmente a remissione clinica. Tale andamento dinamico rende il monitoraggio dei TgAb utile nella modulazione dell'intensità del follow-up, soprattutto nei casi in cui la Tg non risulti affidabile. Tuttavia, poiché la quantità assoluta di TgAb non riflette direttamente la massa tumorale, la loro interpretazione deve sempre essere effettuata nel contesto dell'andamento temporale. (11)

La specificità degli epitopi della tireoglobulina riconosciuti dagli anticorpi anti-tireoglobulina presenti nel siero vari a seconda che si utilizzi il materiale di riferimento internazionale (IRP) oppure standard di dosaggio secondari. In generale, le concentrazioni sieriche di TgAb sembrano correlare sia con il numero di epitopi della Tg riconosciuti, sia con il grado di restrizione della specificità epitopica. L'eterogeneità del riconoscimento degli epitopi TgAb nei sieri di pazienti con CTD è dimostrata da studi che evidenziano come, nonostante una correlazione generale tra i diversi metodi di dosaggio, i singoli campioni sierici mostrino relazioni ampiamente variabili tra le diverse tecniche analitiche.

Gli studi di glicosilazione e le analisi di mappatura degli epitopi, condotti mediante anticorpi monoclonali o sonde costituite da frammenti Fab (fragment antigen-binding), suggeriscono che gli anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb) associati al carcinoma papillare della tiroide possano derivare da due distinti meccanismi patogenetici. In alcuni casi, essi sarebbero espressione di una preesistente patologia tiroidea autoimmune, come la tiroidite linfocitaria istologicamente documentata; in altri, rappresenterebbero una risposta immunitaria secondaria all'infiammazione associata alla tumorigenesi, potenzialmente in grado di favorire il rilascio di antigeni della tireoglobulina post-traduzionalmente modificati e caratterizzati da una maggiore immunogenicità. Tale eterogeneità dei meccanismi patogenetici può in parte spiegare la variabilità della specificità dei TgAb nei sieri dei pazienti e il motivo per cui anticorpi rilevati con una determinata metodica possano non essere identificati con un'altra. (13)

L'andamento nel tempo dei TgAb è stato proposto come marcatore surrogato del carico tumorale: un incremento progressivo dei TgAb è associato alla progressione di malattia, mentre la loro riduzione o negativizzazione è correlata con la risposta al trattamento. Tale approccio presenta tuttavia una specificità limitata, poiché livelli persistentemente elevati di TgAb possono riflettere fenomeni autoimmuni indipendenti dall'attività tumorale, come la

tiroidite cronica o la persistenza di residui tiroidei. In questo scenario di incertezza diagnostica biochimica, il ricorso all'imaging funzionale — e in particolare alla PET/TC con ^{18}F -FDG — diventa cruciale. (1,10)

In ogni caso, considerando che le concentrazioni sieriche di anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb) riflettono le variazioni della massa di tessuto tiroideo secernente tireoglobulina, appare evidente come il monitoraggio delle loro variazioni nel tempo possa avere un valore clinico superiore rispetto alla semplice valutazione qualitativa (positiva/negativa), utilizzata esclusivamente per escludere interferenze nella misurazione della tireoglobulina. Quando il test viene impiegato in senso qualitativo, assumono particolare importanza parametri analitici quali sensibilità, specificità e valore soglia utilizzato per definire la positività del risultato. Al contrario, quando utilizzato in maniera quantitativa come marker tumorale surrogato, diventa essenziale che la precisione analitica inter-seduta del dosaggio (espressa come coefficiente di variazione percentuale) sia inferiore al 10% nell'arco del follow-up di 12–18 mesi, intervallo tipico per il monitoraggio dei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato dopo il primo anno dall'intervento chirurgico.

Durante il follow-up a lungo termine, circa il 75% dei pazienti TgAb-positivi mostra una tendenza alla riduzione progressiva dei livelli anticorpali in risposta al trattamento, che include tiroidectomia e terapia radioiodio. In questi soggetti si osserva generalmente un rischio più basso di malattia recidiva o persistente (<3%) e, nonostante ciò, solo circa la metà raggiunge una negativizzazione completa degli anticorpi. Le evidenze suggeriscono che la presenza di tessuto tiroideo secernente tireoglobulina sia necessaria per mantenere la produzione continua di TgAb. Tuttavia, quando i livelli anticorpali permangono bassi e stabili nel tempo, risulta spesso complesso distinguere se la fonte antigenica residua sia rappresentata da tessuto tiroideo normale residuo oppure da microfocolai neoplastici, considerando che anche il trattamento con radioiodio può non eradicare completamente il

tessuto residuo e necessita di anni per esplicitare il suo effetto massimo. Alcuni studi indicano inoltre che la probabilità di ottenere una negativizzazione dei TgAb in risposta alla terapia è inversamente correlata alla concentrazione iniziale degli anticorpi: pazienti con valori elevati al momento della tiroidectomia iniziale hanno minori probabilità di raggiungere la negatività sierologica nel follow-up. (13)

1.8 PET/TC CON ¹⁸F-FDG NEL CARCINOMA TIROIDEO DIFFERENZIATO

1.8.1 Principi fisici e basi fisiologiche

La tomografia a emissione di positroni (PET) è una metodica di imaging funzionale che sfrutta le proprietà fisiche dei radionuclidi emettitori di positroni. Il ¹⁸F-fluorodesossiglucosio (¹⁸F-FDG) è un analogo del glucosio marcato con fluoro-18, un emettitore di positroni con emivita di circa 110 minuti. Dopo somministrazione endovenosa, il ¹⁸F-FDG viene captato dalle cellule metabolicamente attive attraverso i trasportatori del glucosio (GLUT), fosforilato dall'esochinasi a FDG-6-fosfato e intrappolato intracellularmente per impossibilità di proseguire la via glicolitica, determinando un accumulo proporzionale al metabolismo glucidico cellulare. I positroni emessi dal ¹⁸F si annichilano con gli elettroni tissutali generando coppie di fotoni gamma da 511 keV emessi in direzioni opposte, rilevati in coincidenza dai detector della PET. La tomografia computerizzata (TC) integrata nel sistema PET/TC fornisce il riferimento anatomico per la localizzazione precisa dei focolai di aumentata captazione metabolica, inoltre è estremamente consigliata nel follow-up di quei pazienti ad alto rischio che presentano elevati livelli di tireoglobulina sierica e scintigrafia a radioiodio negativa, oltre che per individuare eventuali metastasi e per predire l'outcome di tali pazienti.

L'integrazione della PET con la TC in un'unica apparecchiatura (PET/TC) offre numerosi vantaggi, tra cui una localizzazione e una caratterizzazione delle lesioni più accurate rispetto all'impiego separato delle due metodiche. Inoltre, l'aggiunta della componente TC consente una correzione dell'attenuazione più precisa, aspetto fondamentale per lo studio di distretti come encefalo, collo e torace. Oltre all'analisi visiva delle immagini, la PET/TC permette anche una valutazione semi-quantitativa dell'accumulo del radiofarmaco, attraverso parametri come lo standardized uptake value (SUV). Grazie all'elevata sensibilità e risoluzione spaziale, la PET/TC si è affermata come strumento diagnostico di riferimento rispetto ad altre tecniche di imaging contemporanee. (14)

1.8.2 Il razionale oncologico: l'effetto Warburg e la dedifferenziazione nel CTD

Il razionale biologico dell'utilizzo del ^{18}F -FDG nei tumori solidi si basa sull'effetto Warburg: le cellule tumorali mostrano un aumento della glicolisi aerobica rispetto alle cellule normali, con conseguente incremento dell'espressione dei trasportatori del glucosio (soprattutto GLUT1) e dell'attività enzimatica dell'esochinasi, determinando una captazione preferenziale di ^{18}F -FDG che le differenzia dal tessuto sano circostante. (15)

Nel CTD, tuttavia, tale meccanismo presenta una particolarità fisiopatologica rilevante. Le cellule tiroidee ben differenziate mantengono l'espressione del cotrasportatore NIS e la capacità di captare iodio, ma mostrano un metabolismo glucidico relativamente basso: per questa ragione, le forme di carcinoma tiroideo differenziato ad alto grado di differenziazione presentano una scarsa avidità al ^{18}F -FDG. Al contrario, con il progredire della dedifferenziazione tumorale — processo che può avvenire spontaneamente nel tempo o in risposta alla pressione selettiva della terapia — si assiste alla progressiva perdita dell'espressione del NIS (e quindi della captazione iodica) e a un contestuale incremento

dell'espressione di GLUT1 e del metabolismo glicidico, con aumento della captazione di ^{18}F -FDG. (15,16)

1.8.3 Il fenomeno “flip-flop”

L'articolo originale in cui si è scoperto il fenomeno “flip-flop” è del 1996 e parla del fatto che il protocollo di imaging combinato con ^{18}F -FDG e scintigrafia total-body con ^{131}I consente l'identificazione di recidive locali o metastasi in tutto il corpo, spesso non evidenziabili mediante altre metodiche di imaging. Tale approccio permette inoltre una possibile stratificazione biochimica del carcinoma tiroideo. I tumori che mantengono una certa differenziazione funzionale, con capacità di sintesi ormonale e captazione dello iodio, presentano in oltre il 95% dei casi un ridotto metabolismo glucidico. Al contrario, le neoplasie che hanno perso tale capacità funzionale di captazione dell' ^{131}I mostrano un aumento del metabolismo del glucosio: “fenomeno flip-flop”.

L'uptake di ^{18}F -FDG sembra quindi rappresentare un indicatore di ridotta differenziazione funzionale e potenzialmente di maggiore aggressività biologica del carcinoma tiroideo. (17)

La relazione inversa, quindi, tra la captazione dello iodio radioattivo e quella del ^{18}F -FDG nelle lesioni metastatiche del CTD è nota con il termine di “fenomeno flip-flop”. Tale fenomeno riflette la diversa biologia dei focolai tumorali in relazione al loro grado di differenziazione: le lesioni ben differenziate, iodocaptanti, presentano bassa avidità al FDG; le lesioni dedifferenziate, non iodocaptanti, mostrano invece una elevata captazione di FDG. (16)

La dedifferenziazione nel carcinoma tiroideo è associata a una sovraregolazione del GLUT1 ed ad un incremento dell'attività proliferativa cellulare. Il carcinoma tiroideo scarsamente differenziato (PDTC) presenta caratteristiche intermedie tra il carcinoma

differenziato (DTC) e quello anaplastico (ATC), sia in termini di espressione di GLUT1 sia per quanto riguarda l'assorbimento di ^{18}F -FDG e I-124. Tali evidenze suggeriscono che il cosiddetto fenomeno "flip-flop" si manifesti in una fase di dedifferenziazione intermedia tra DTC e ATC. (15)

In alcuni casi può coesistere nello stesso paziente la presenza di lesioni con entrambi i pattern di captazione, espressione della nota eterogeneità intra- e inter-lesionale dei carcinomi tiroidei.

In presenza del "fenomeno flip-flop", caratteristico del carcinoma tiroideo differenziato in fase di progressione, è necessario mantenere un elevato indice di sospetto clinico nei casi in cui i reperti risultino discordanti tra loro. Tale atteggiamento è fondamentale al fine di garantire una corretta diagnosi differenziale e un'adeguata gestione clinico-terapeutica della malattia. (16)

Il fenomeno flip-flop ha importanti implicazioni prognostiche: la positività al ^{18}F -FDG nei carcinomi tiroidei differenziati è associata a una prognosi sfavorevole, essendo espressione di dedifferenziazione e di perdita della suscettibilità al radioiodio. Analogamente, la negatività alla scintigrafia iodica con positività alla PET/TC con ^{18}F -FDG definisce un subset di pazienti con malattia non iodocaptante ma metabolicamente attiva, per i quali si pone il problema della gestione terapeutica in assenza di una malattia trattabile con radioiodio. (15,18)

1.8.4 Indicazioni cliniche secondo le linee guida e performance diagnostiche

Nelle linee guida ATA 2015, l'indicazione principale alla PET/TC con ^{18}F -FDG nel CTD era riservata ai pazienti ad alto rischio con tireoglobulina elevata (in genere > 10 ng/mL stimolata) e scintigrafia con radioiodio negativa. Questa indicazione derivava dalla comprensione del fenomeno flip-flop: in questi pazienti, la negatività della WBS suggeriva

una perdita della capacità iodocaptante, mentre l'incremento della Tg segnalava la persistenza di tessuto tumorale produttore. Le nuove linee guida ATA 2025 hanno sensibilmente ampliato le indicazioni, raccomandando di considerare la PET/TC con ¹⁸F-FDG anche in presenza di incremento della Tg o dei TgAb dopo tiroidectomia totale con ecografia cervicale negativa o con minimo carico tumorale, e nei carcinomi scarsamente differenziati con Tg o TgAb elevati dopo chirurgia. (1,3)

Nonostante la prognosi generalmente favorevole, circa il 15% dei pazienti affetti da CTD presenta una progressione di malattia durante il follow-up. Le recidive, locali o regionali, si osservano nel 5–20% dei casi, mentre le metastasi a distanza, principalmente a livello polmonare e osseo, possono interessare fino al 10% dei pazienti. Secondo le linee guida dell'American Thyroid Association (ATA), il follow-up viene generalmente effettuato mediante dosaggio sierico della tireoglobulina (Tg), ecografia del collo e scintigrafia total-body con I-123/I-131 nei pazienti a rischio intermedio–alto. Tuttavia, nei casi di malattia più aggressiva, la scintigrafia con iodio radioattivo può risultare falsamente negativa, rendendo la PET/TC con ¹⁸F-FDG una metodica potenzialmente più efficace nell'identificazione di metastasi a distanza.

La PET/TC con ¹⁸F-FDG ha dimostrato, nel rilevamento delle recidive di CTD, una sensibilità del 93%, una specificità dell'81% e un'accuratezza diagnostica del 93%. (14)

Le meta-analisi disponibili in letteratura documentano buone performance diagnostiche della PET/TC con ¹⁸F-FDG nel CTD. La meta-analisi di Filippi et al. (2024) — specificamente condotta in pazienti con DTC, scintigrafia negativa e TgAb elevati — ha riportato, su 608 pazienti provenienti da 13 studi, una sensibilità pooled dell'84% (IC 95%: 78-87%), una specificità dell'82% (IC 95%: 78-86%), un valore predittivo negativo del 90% (IC 95%: 87-93%) e un'accuratezza diagnostica globale dell'83% (IC 95%: 79-86%). (5)

La PET con ^{18}F -FDG si conferma una metodica utile nella rilevazione delle recidive del carcinoma tiroideo, mostrando una sensibilità e una specificità globali, basate sull'analisi per paziente, pari al 79,4% nei diversi studi disponibili. (19)

La sensibilità della PET/TC con ^{18}F -FDG può essere ulteriormente aumentata mediante la stimolazione con TSH, sia endogena (sospensione della L-T4) che esogena (rhTSH). Come descritto da Lazar et al., l'elevazione del TSH aumenta l'attività metabolica del tessuto tiroideo residuo e delle metastasi differenziate, migliorando la captazione del radiofarmaco. Studi comparativi hanno documentato che la stimolazione con rhTSH incrementa significativamente il numero di lesioni rilevate rispetto alla condizione basale, con una variazione della gestione terapeutica nel 6% dei casi. (8)

1.8.5 PET/TC con ^{18}F -FDG nei pazienti con TgAb positivi: rationale e stato dell'arte

La presenza di anticorpi anti-tireoglobulina, soprattutto quando positivi o elevati, interferisce con la corretta misurazione dei livelli sierici di tireoglobulina, potendo mascherare la presenza di una malattia recidiva e/o metastatica. È stato riportato che la persistenza di TgAb positivi può essere interpretata come espressione della presenza continua di tessuto tiroideo funzionante, sia benigno che maligno. Inoltre, valori elevati di TgAb potrebbero essere indicativi di malattia recidiva e/o metastatica e possono essere considerati, in tali contesti, un possibile marker tumorale alternativo nel follow-up del carcinoma tiroideo differenziato. (6)

Nei pazienti con CTD e TgAb positivi, quindi, la PET/TC con ^{18}F -FDG acquisisce un ruolo diagnostico del tutto peculiare. Come precedentemente discusso, l'interferenza dei TgAb sul dosaggio immunometrico della Tg priva il clinico del principale marcatore biomorale di recidiva, rendendo necessario un approccio diagnostico alternativo per la rilevazione della malattia strutturale. La PET/TC con ^{18}F -FDG, in quanto metodica

funzionale indipendente dal dosaggio della Tg, diventa in questo contesto lo strumento di elezione per l'individuazione di focolai metabolicamente attivi non rilevabili con la scintigrafia iodica.

L'ipotesi alla base di questo approccio è che i pazienti con CTD e TgAb elevati presentino frequentemente una malattia con un certo grado di dedifferenziazione, tale da ridurre o abolire la captazione iodica e da aumentare nel contempo il metabolismo glucidico, rendendola rilevabile con ^{18}F -FDG. Tale ipotesi trova supporto nel fatto che la prevalenza di isotipi aggressivi è tendenzialmente più elevata nelle coorti TgAb-positivo rispetto alla popolazione generale di CTD. I dati della letteratura confermano che la PET/TC con ^{18}F -FDG è in grado di rilevare malattia strutturale in una quota significativa di pazienti con TgAb positivi e scintigrafia iodica negativa, modificando la gestione clinica in un numero rilevante di casi. (6,20)

Nonostante questi dati promettenti, la letteratura disponibile su questo specifico sottogruppo di pazienti rimane limitata sul piano numerico: la meta-analisi di riferimento (Filippi et al., 2024) include soltanto 13 studi e 608 pazienti, raccolti in un arco temporale di oltre vent'anni con eterogeneità nei criteri di inclusione, nei protocolli di acquisizione e nella definizione dello standard di riferimento. Mancano in particolare studi multicentrici prospettici disegnati specificamente su questa popolazione, con protocolli standardizzati, criteri di selezione omogenei e follow-up adeguato.

Il presente studio si inserisce in questo contesto con l'obiettivo di contribuire, nell'ambito dello studio multicentrico TAPET, a raccogliere dati di real-world su questo sottogruppo di pazienti, nella casistica monocentrica dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova. (6)

2. STUDIO SPERIMENTALE

2.1 METODI

2.1.1 Disegno dello studio

Il presente lavoro si inserisce nello studio osservazionale retrospettivo multicentrico TAPET (*Ruolo della 18F-FDG PET/TAC nella ristadiatione dei pazienti affetti da carcinoma tiroideo differenziato con AbTg elevati od in incremento: un'esperienza multicentrica*), promosso dall'ASST Spedali Civili di Brescia. I dati presentati in questa tesi si riferiscono alla casistica monocentrica raccolta presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

2.1.2 Popolazione in studio e criteri di selezione

Sono stati inclusi nello studio i pazienti rispondenti ai seguenti criteri di inclusione: (i) diagnosi istologica confermata di carcinoma tiroideo differenziato; (ii) età ≥ 18 anni al momento della diagnosi; (iii) esecuzione di almeno una PET/TC con 18F-FDG in presenza di anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb) elevati o in incremento; (iv) almeno 24 mesi di follow-up dall'esecuzione della PET/TC. I criteri di esclusione comprendevano: diagnosi istologica non confermata, età inferiore a 18 anni, follow-up inferiore a 24 mesi, pregresse patologie oncologiche e assenza di consenso informato firmato. Sono stati inoltre esclusi i casi con diagnosi di carcinoma midollare della tiroide, in quanto questa neoplasia non esprime tireoglobulina.

2.1.3 Dati raccolti

Per ciascun caso sono state raccolte le seguenti informazioni: dati demografici (età, sesso); dati chirurgici (tipo di intervento, linfadenectomia); dati istopatologici (istotipo, dimensioni del tumore, multifocalità, lateralità, stadio pTNM); classe di rischio secondo le linee guida ATA 2015; dati bioumorali al primo ricovero per terapia radiometabolica e al

momento della PET (tireoglobulina sierica, valore di TgAb, unità di misura e metodo di dosaggio); dati relativi alla terapia radiometabolica con ¹³¹I (numero di somministrazioni, attività cumulativa); esito della scintigrafia total-body con ¹³¹I; esito e dettagli della PET/TC con ¹⁸F-FDG (positività, numero e sede delle lesioni); classificazione dell'esito PET rispetto allo standard di riferimento composito (vero positivo, vero negativo, falso positivo, falso negativo); dati di outcome (ricidiva/progressione, morte, data di ultimo follow-up).

2.1.4 Acquisizione e interpretazione della PET/TC con ¹⁸F-FDG

Le indagini PET/TC con ¹⁸F-FDG sono state eseguite secondo protocollo clinico standard, con acquisizione whole-body dopo somministrazione endovenosa di ¹⁸F-FDG. L'esame è stato definito positivo in presenza di aree di patologico accumulo del radiofarmaco, con uptake incrementato rispetto al background, al di fuori dei siti anatomici di normale distribuzione fisiologica. Le lesioni sono state classificate in base alla sede in: locoregionali, a distanza, o sia locoregionali che a distanza.

2.1.5 Standard di riferimento

Come standard di riferimento composito per la classificazione dell'accuratezza diagnostica della PET/TC sono stati utilizzati: l'esame istologico (ove eseguito), i risultati di altre indagini di imaging (ecografia del collo, TC torace, RM), il follow-up clinico-biumorale e la combinazione di questi elementi, in accordo con il protocollo dello studio TAPET.

2.1.6 Analisi statistica

Ciascuna PET/TC è stata analizzata come caso indipendente. Le variabili categoriali sono state descritte mediante frequenze assolute e percentuali; le variabili continue mediante mediana, intervallo interquartile (IQR) e range. Le performance diagnostiche della PET/TC con 18F-FDG sono state espresse in termini di sensibilità, specificità, valore predittivo positivo (VPP), valore predittivo negativo (VPN) e accuratezza diagnostica globale.

Le differenze nelle variabili continue tra gruppi (PET positiva vs negativa) sono state valutate con il test U di Mann-Whitney; le differenze nelle variabili categoriali con il test esatto di Fisher. La correlazione tra variabili continue è stata valutata con il coefficiente di Spearman. L'analisi di sopravvivenza è stata condotta con il metodo di Kaplan-Meier, con test log-rank per il confronto tra curve. L'analisi univariata dei fattori prognostici è stata condotta con il modello di regressione di Cox. Un valore di $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi sono state condotte con Python 3 (librerie pandas, scipy.stats, lifelines).

3. RISULTATI

3.1 Caratteristiche della popolazione

Sono stati analizzati 28 casi (corrispondenti a 18 pazienti unici), relativi a PET/TC con 18F-FDG eseguite presso l'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino di Genova nel periodo giugno 2015 – settembre 2025. Un caso di carcinoma midollare è stato escluso. Sei pazienti hanno eseguito PET/TC multiple (da 2 a 4 esami). La coorte era composta in prevalenza da maschi (21/28, 75,0%), con età mediana alla diagnosi di 67 anni (range 19–81). L'istotipo più rappresentato era il papillare (15/28, 53,6%), seguito dai tumori scarsamente differenziati/anaplastici (8/28, 28,6%). Nei 22 casi con classe di rischio ATA disponibile, il 59,1% era a rischio intermedio e il 31,8% ad alto rischio (Tabella 1).

Tabella 1. Caratteristiche della coorte (N=28 casi).

Variabile	Valore
Sesso, M/F	21/7 (75,0%/25,0%)
Età alla diagnosi, mediana (range)	67 anni (19–81)
Istotipo papillare	15 (53,6%)
Istotipo scarsamente differenziato/anaplastico	8 (28,6%)
Istotipo papillare variante follicolare	2 (7,1%)
Istotipo follicolare/Hürthle/NR	3 (10,7%)
ATA basso rischio	2/22 (9,1%)
ATA rischio intermedio	13/22 (59,1%)
ATA alto rischio	7/22 (31,8%)
N° terapie 131-I, mediana (range)	2 (1–2)

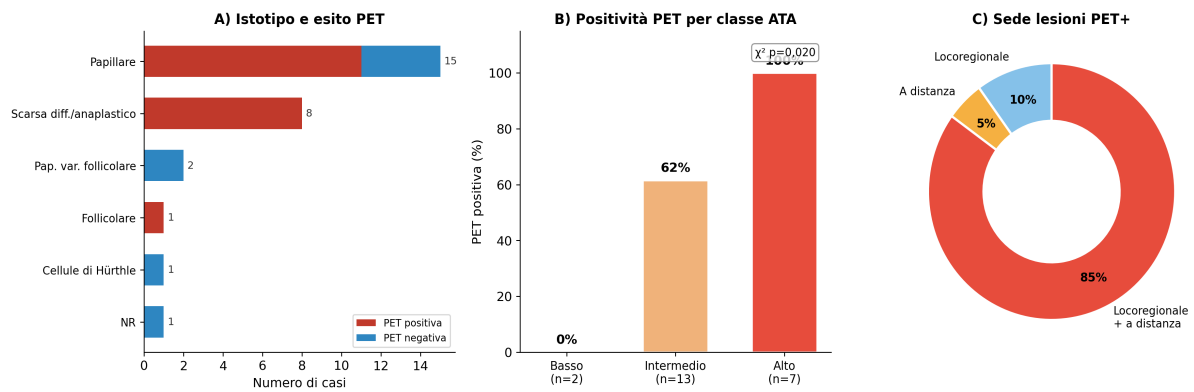


Figura 1. *Caratteristiche della coorte e risultati della PET/TC. A) Distribuzione degli istotipi tumorali stratificata per esito PET. B) Tasso di positività della PET per classe di rischio ATA. C) Distribuzione delle sedi di lesione nei casi PET-positivi.*

3.2 Esiti della PET/TC con 18F-FDG

La PET/TC è risultata positiva in 20/28 casi (71,4%) e negativa in 8/28 (28,6%). Tra le PET positive, 17/20 (85,0%) mostravano interessamento sia locoregionale che a distanza, 2/20 (10,0%) esclusivamente locoregionale e 1/20 (5,0%) esclusivamente a distanza (Figura 1C). Il numero mediano di lesioni PET-positive era 2 (range 1–6). Le sedi più frequentemente coinvolte erano il polmone e le stazioni linfonodali cervicali e mediastiniche. Tutti gli istotipi scarsamente differenziati/anaplastici presentavano PET positiva (8/8, 100%), mentre nel papillare il tasso di positività era del 66,7% (10/15). La positività PET presentava un chiaro gradiente crescente con la classe di rischio ATA (0% basso, 61,5% intermedio, 100% alto; $\chi^2 p=0,020$; Figura 1B).

3.3 Accuratezza diagnostica

La classificazione rispetto allo standard di riferimento composito era disponibile per 26/28 casi. L'analisi ha identificato 16 veri positivi, 5 veri negativi, 1 falso positivo e 4 falsi

negativi, con una sensibilità dell'80,0%, una specificità dell'83,3%, un VPP del 94,1%, un VPN del 55,6% e un'accuratezza globale dell'80,8% (Figura 2).

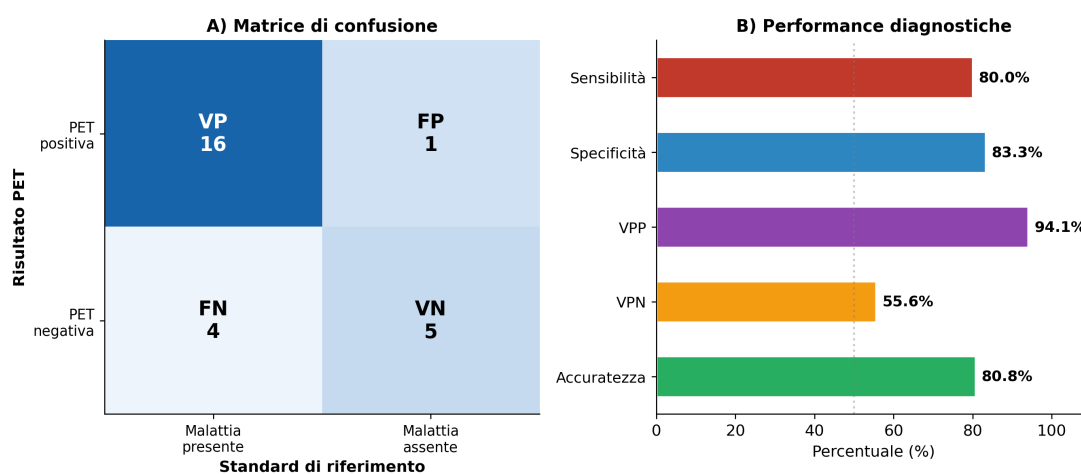


Figura 2. Accuratezza diagnostica della PET/TC con 18F-FDG. A) Matrice di confusione (VP=vero positivo, VN=vero negativo, FP=falso positivo, FN=falso negativo). B) Performance diagnostiche espresse in percentuale.

3.4 Correlazione tra marcatori biumorali ed esito PET

La Figura 3 illustra la distribuzione dei marcatori biumorali stratificata per esito PET. La Tg sierica mediana al momento della PET era nettamente inferiore nel gruppo PET-negativo (0,04 ng/mL, IQR 0,04–0,07) rispetto al gruppo PET-positivo (4,10 ng/mL, IQR 0,04–47,80), senza raggiungere la significatività statistica (Mann-Whitney, $p=0,150$). Una Tg dosabile ($>0,2$ ng/mL) era associata a un OR di 8,25 per positività della PET (Fisher, $p=0,081$). È da notare che 8/19 casi (42,1%) con PET positiva presentavano Tg sierica indosabile.

I TgAb mediani erano più elevati nel gruppo PET-positivo (285 UI/mL, IQR 37–2648) rispetto al gruppo PET-negativo (44 UI/mL, IQR 28–213), senza significatività statistica (Mann-Whitney, $p=0,213$). Si è osservata una correlazione inversa significativa tra i livelli

di Tg e di TgAb (Spearman $\rho=-0,607$, $p=0,001$; Figura 3C), coerente con l'interferenza analitica degli anticorpi sul dosaggio della Tg.

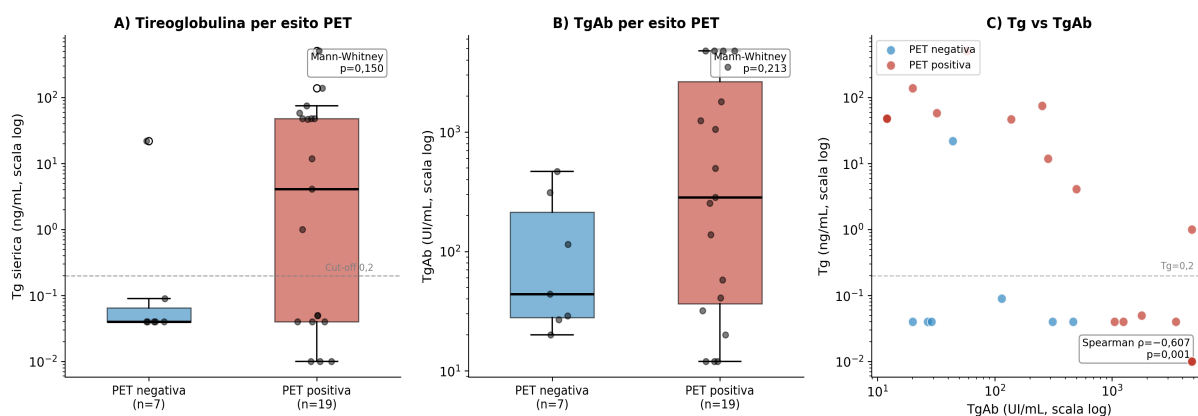


Figura 3. *Marcatori biumorali e esito PET. A) Box plot della tireoglobulina sierica (scala logaritmica) stratificata per esito PET, con sovrapposizione dei singoli dati; la linea tratteggiata indica il cut-off di 0,2 ng/mL. B) Box plot dei TgAb per esito PET. C) Scatter plot della correlazione tra Tg e TgAb (scale logaritmiche), colorato per esito PET.*

3.5 Analisi di sopravvivenza

Con un follow-up mediano di 8,9 mesi dalla PET (range 0,2–109,7 mesi), si sono verificati 11 decessi su 28 casi (39,3%). La sopravvivenza mediana globale era di 17,4 mesi; la sopravvivenza a 12 e 24 mesi era rispettivamente del 62,7% e del 49,3%.

La stratificazione per esito PET ha evidenziato una differenza significativa (log-rank, $p=0,049$; Figura 4A): nel gruppo PET-positivo (20 casi, 11 eventi) la sopravvivenza mediana era di 14,2 mesi con sopravvivenza a 12 mesi del 52,5%, mentre nel gruppo PET-negativo (8 casi, 0 eventi) non si sono verificati decessi. Una Tg dosabile ($>0,2$ ng/mL) si associava a sopravvivenza significativamente peggiore (log-rank, $p=0,050$; HR 4,05, IC 95% 1,03–15,90; Figura 4B). La stratificazione per livello di TgAb mostrava un trend non significativo (log-rank, $p=0,080$; Figura 4C), con un pattern paradossoso: i pazienti con TgAb più elevati tendevano a sopravvivenza migliore.

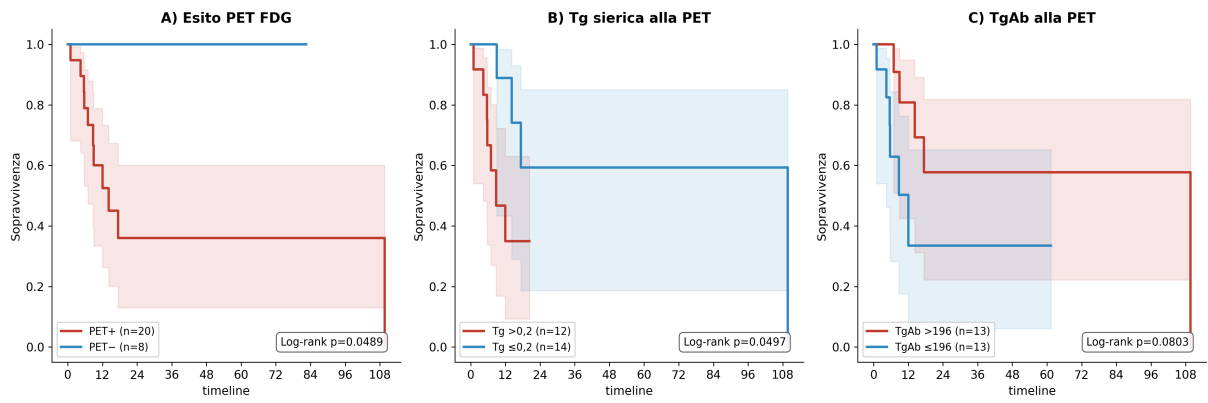


Figura 4. Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza dalla data della PET/TC con 18F-FDG. A) Stratificazione per esito PET (positiva vs negativa). B) Per livello di tireoglobulina (dosabile vs indosabile). C) Per livello di TgAb (superiore vs inferiore alla mediana di 196 UI/mL). Le bande colorate rappresentano gli intervalli di confidenza al 95%. I valori di p si riferiscono al test log-rank.

4. DISCUSSIONE

Attualmente, i livelli sierici di tireoglobulina risultano essere la strategia di misurazione migliore per il follow up del carcinoma tiroideo differenziato, insieme alla scintigrafia total-body.

Ciò è vero in quanto un valore sierico alto, rispetto alla norma, di tale proteina è un marker sensibile per poter affermare la presenza di una recidiva o la persistenza di suddetto carcinoma.

Tuttavia, alcuni pazienti sviluppano anticorpi diretti contro la tireoglobulina TgAb, conseguentemente, la ricerca della tireoglobulina stessa non può più essere considerata attendibile per l'interferenza di tali anticorpi.

La soluzione proposta in questi pazienti è quella di utilizzare, come strumento di ricerca di recidiva o persistenza di malattia, la PET/TC con 18F-FDG. (6)

Il presente studio ha analizzato il ruolo della PET/TC con 18F-FDG in una coorte monocentrica di pazienti con carcinoma tiroideo differenziato e TgAb elevati o in incremento, nell'ambito dello studio multicentrico TAPET. I risultati confermano l'utilità diagnostica della metodica in questo setting clinico complesso e ne suggeriscono un significato prognostico rilevante.

La prevalenza di positività PET nella nostra casistica è stata elevata (71,4%), un dato superiore a quanto riportato nella metanalisi di Bang et al. (2023) (21), che ha stimato una prevalenza compresa tra il 30% e il 60% a seconda dei criteri di selezione. Questa differenza è probabilmente attribuibile alla composizione della nostra coorte, caratterizzata da un'alta percentuale di istotipi aggressivi (28,6% di tumori scarsamente differenziati o anaplastici) e da una prevalenza di classi di rischio ATA intermedie e alte (90,9% dei casi con classe disponibile).

Bisogna altresì ricordare l'esistenza del fenomeno "flip-flop" che si verifica nel carcinoma della tiroide. Ciò consiste in una correlazione inversa tra l'accumulo di iodio e 18F-FDG, ovvero aumentano il metabolismo glucidico.

Queste cellule neoplastiche, quando iniziano a dedifferenziarsi, riducono l'avidità che presentano nei confronti del radioiodio e, per suddetta relazione inversa, svilupperanno una nuova capacità di assorbimento di 18F-FDG. (16)

Questa modifica di avidità che si verifica durante la dedifferenziazione del carcinoma della tiroide è provocata e supportata da un aumento dell'esposizione in membrana del recettore GLUT1 e da una proliferazione aumentata.

A confermare il fatto che il fenomeno flip-flop si verifica durante la dedifferenziazione, si nota come la variante PDTC, ovvero il carcinoma tiroideo scarsamente differenziato, presenta un'espressione dei recettori GLUT1 a metà strada tra l'istotipo differenziato e quello anaplastico.

In uno studio del 2007 di Leboulleux et al. (22) è stata proprio riscontrata, nei carcinomi tiroidei non differenziati, quindi senza avidità al radioiodio, una sensibilità dell'83% per quanto riguarda la 18FDG-PET/TC, mentre la specificità è risultata essere pari a 84%, ciò risulta proprio dal grado di dedifferenziazione del carcinoma. (15)

È inoltre da considerare che la casistica è stata raccolta in un centro di riferimento terziario, con un possibile bias di selezione verso pazienti con malattia più avanzata.

Le performance diagnostiche della PET/TC nella nostra coorte (sensibilità 80,0%, specificità 83,3%, accuratezza 80,8%) sono in linea con i dati della letteratura. La meta-analisi di Bang et al. ha riportato valori pooled di sensibilità del 78% e specificità dell'84%. Liu (2016) (23), in uno studio su 17 pazienti con DTC, Tg negativa e TgAb positivi, ha riportato una sensibilità del 70% e una specificità del 90%. Il VPP elevato nella nostra coorte

(94,1%) suggerisce che una PET positiva in questo contesto ha un'alta probabilità di corrispondere a malattia reale, dato particolarmente rilevante per le decisioni terapeutiche. Il VPN relativamente basso (55,6%), dovuto ai 4 falsi negativi, conferma tuttavia che una PET negativa non consente di escludere con certezza la presenza di malattia.

Un risultato di particolare rilievo clinico è rappresentato dal fatto che il 42,1% dei casi con PET positiva presentava Tg sierica indosabile. Questo dato sottolinea il limite della tireoglobulina come marcatore in presenza di TgAb positivi e rafforza il rationale per l'utilizzo della PET/TC come indagine complementare. La correlazione inversa significativa tra Tg e TgAb ($\rho=-0,607$, $p=0,001$) è coerente con il fenomeno di interferenza analitica: gli anticorpi anti-tireoglobulina determinano una sottostima dei livelli sierici di Tg nei metodi immunometrici, rendendo il marcatore inaffidabile proprio nei pazienti in cui è più necessario.

L'analisi di sopravvivenza ha evidenziato un dato prognostico significativo: i pazienti con PET positiva hanno presentato una sopravvivenza significativamente inferiore (log-rank $p=0,049$), con nessun decesso nel gruppo PET-negativo. Questo risultato suggerisce che la PET/TC non ha solo un ruolo diagnostico, ma fornisce anche un'informazione prognostica stratificante. Tra i marcatori bioumorali, la Tg dosabile si è confermata come fattore prognostico (HR 4,05, $p=0,045$). (10)

Come riportato nell'articolo di Hongxi Wang et al. (2021) il ruolo della PET/TC è stato inizialmente limitato all'identificazione delle lesioni responsabili dell'aumento della tireoglobulina (Tg) in pazienti con scintigrafia total-body (WBS) negativa, oppure alla definizione dell'estensione di malattia nei soggetti con Tg elevata e WBS positiva. Tuttavia, in questo contesto clinico, i parametri derivati dalla PET/TC possono fornire anche ulteriori informazioni prognostiche. Ad esempio, Pace et al. hanno osservato che i pazienti con assenza di captazione di ^{18}F -FDG presentano una migliore sopravvivenza libera da

progressione (PFS), sia nell'intera popolazione studiata sia nei sottogruppi con Tg elevata (>2 e >10 ng/mL). In tale analisi, solo i livelli di Tg e la captazione di FDG sono risultati predittori indipendenti di PFS nei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato (DTC).

Nei pazienti con metastasi polmonari, la presenza di invasione extratiroidea, lesioni FDG-avid e diagnosi metacrona di metastasi si sono dimostrate variabili indipendenti associate alla sopravvivenza globale (OS), mentre fattori quali età, sesso, momento della diagnosi di metastasi polmonari, diametro tumorale e dose cumulativa di radioiodio non hanno mostrato un'associazione significativa. È stato inoltre suggerito che la combinazione tra uptake di radioiodio e captazione di FDG possa identificare i pazienti con prognosi più sfavorevole, e che la positività alla FDG-PET abbia un impatto prognostico superiore rispetto alla captazione del radioiodio. (18)

Un altro marcatore biumorale che si è rivelato utile nella malattia attiva è il dosaggio degli anticorpi anti-tireoglobulina (TgAb), i cui livelli stabili o aumentati sono stati riscontrati nei pazienti che presentavano una malattia attiva. (10)

Un risultato intrigante riguarda gli stessi TgAb: si è osservato un trend paradossoso ($p=0,080$) per cui livelli più alti di TgAb tendevano ad associarsi a sopravvivenza migliore. Sebbene non significativo e da interpretare con cautela data la numerosità limitata, questo dato è coerente con l'ipotesi che gli TgAb possano in parte riflettere una risposta immunitaria anti-tumorale. Garo et al. (2022) hanno discusso la duplice interpretazione degli TgAb come marcatori sia di autoimmunità tiroidea sia di potenziale attività immunologica anti-tumorale. (24)

È anche vero però che un aumento degli anticorpi anti tireoglobulina (TgAb) spesso danno indicazione di un cambiamento a livello dimensionale del carcinoma in questione. Nello studio del 2020 di Reverter et al., che prende in considerazione una coorte significativa

di pazienti, si è osservato che una riduzione della concentrazione plasmatica di TgAb o una loro mancata rilevazione correla con una diminuzione dello stato di malattia in termini di persistenza o riattivazione; dall'altra parte, c'è una relazione tra i pazienti con livelli elevatamente stabili di TgAb o con una elevazione de novo e la presenza di una malattia attiva, ad avvalorare il fatto che questi anticorpi possano essere di supporto come marcatori alternativi alla Tg.

In questo studio è stato riscontrato quanto sopra, ovvero che un aumento de novo o un incremento stabile vede una correlazione con la persistenza o la ricorrenza di malattia, tuttavia sono presenti altri studi, compreso quello citato inizialmente riguardante l'ipotesi di attività anti-tumorale degli TgAb, che dimostrano come invece non ci sia questo rapporto diretto tra anticorpi elevati ed elevata possibilità di ricorrenza e/o mortalità.

Sono spesso presenti, come nel nostro caso di studio, pazienti in cui gli anticorpi TgAb sono persistentemente elevati, ma non vi è presenza di malattia o la sopravvivenza è migliore, questo per diversi motivi: la grande immunogenicità data dalla tireoglobulina, la possibile tiroidite, residui tiroidei. (25)

La forte associazione tra classe di rischio ATA ed esito PET ($p=0,020$) conferma l'utilità della stratificazione ATA nel selezionare i pazienti che più beneficerebbero della PET/TC con 18F-FDG. In particolare, la PET potrebbe essere considerata in prima linea nei pazienti con rischio intermedio-alto e TgAb elevati, dove il contributo diagnostico aggiuntivo appare massimo.

Le nuove linee guida ATA 2025 espandono ulteriormente l'uso della PET/TC con 18F-FDG, includendo la raccomandazione che, in caso di incremento della Tg o dei TgAb dopo tiroidectomia totale con ecografia cervicale negativa o con minimo carico tumorale, la PET/TC con 18F-FDG possa essere considerata, diversamente dalle linee guida del 2015 in

cui la PET era raccomandata in pazienti con carcinoma tiroideo differenziato ad alto rischio con una tireoglobulina elevata e scintigrafia radioiodio negativa.

Nella revisione del 2025, è molto utile l'imaging per valutare le eventuali aree di metastasi in caso i livelli plasmatici della tireoglobulina o degli anticorpi contro di essa dovessero elevarsi in seguito alla tiroidectomia, in concomitanza ad un'ecografia cervicale negativa o che presenti minimi segni di malattia.

In seguito all'intervento chirurgico, inoltre, anche nel carcinoma scarsamente differenziati che presentano elevati livelli di Tg o TgAb è importante eseguire una PET 18FDG.

Una nuova introduzione nelle linee guida del 2025 suggerisce di svolgere, “prima della terapia RAI, un'ecografia cervicale e/o imaging cross-section se i livelli di Tg dopo l'intervento chirurgico dovessero essere fuori dai range o se siano presenti i TgAb”. (1,14)

Il nostro studio si muove proprio nella direzione di queste linee guida, ovvero le più aggiornate al momento.

Il presente lavoro presenta alcuni limiti. La numerosità campionaria è limitata (28 casi, 18 pazienti), il che si riflette in intervalli di confidenza ampi e nella mancata significatività di alcune associazioni clinicamente rilevanti. La scelta di trattare ogni PET/TC come caso indipendente introduce una potenziale correlazione intra-paziente per i 6 soggetti con esami multipli. Il follow-up mediano è relativamente breve (8,9 mesi). La composizione della coorte, con un'elevata percentuale di tumori aggressivi, potrebbe non essere rappresentativa della popolazione generale di pazienti con DTC e TgAb elevati. La natura monocentrica rappresenta un ulteriore limite: l'integrazione con le casistiche degli altri centri partecipanti allo studio TAPET sarà essenziale per raggiungere la numerosità prevista (150–170 pazienti) e confermare i risultati.

5. Conclusioni

Nella casistica monocentrica dell'IRCCS Policlinico San Martino, la PET/TC con 18F-FDG ha dimostrato buone performance diagnostiche nei pazienti con carcinoma tiroideo differenziato e TgAb elevati o in incremento, con una sensibilità dell'80,0%, una specificità dell'83,3% e un VPP del 94,1%. La positività della PET si è associata a sopravvivenza significativamente peggiore, confermando il valore prognostico della metodica. Il 42,1% dei pazienti con PET positiva aveva Tg indosabile, ribadendo che la tireoglobulina da sola è un marcatore insufficiente in presenza di TgAb e che la PET/TC con 18F-FDG rappresenta uno strumento diagnostico complementare essenziale in questa categoria di pazienti.

6. BIBLIOGRAFIA

1. Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, Bischoff L, Bloom G, Brent GA, et al. 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* agosto 2025;35(8):841–985. doi:10.1177/10507256251363120 PubMed PMID: 40844370; PubMed Central PMCID: PMC13090833.
2. linee guida tumori della tiroide 2021 AIOM. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/&ved=2ahUKewjhiYGR7_6UAXUozwIHHfhPEw8QFnoECB0QAQ&usg=AOvVaw0SAhbUtpPqDEDwXkc1SHhQ
3. Forma A, Kłodnicka K, Pająk W, Flieger J, Teresińska B, Januszewski J, et al. Thyroid Cancer: Epidemiology, Classification, Risk Factors, Diagnostic and Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies. *Int J Mol Sci.* 28 maggio 2025;26(11):5173. doi:10.3390/ijms26115173
4. Fagin JA, Wells SA. Biologic and Clinical Perspectives on Thyroid Cancer. *N Engl J Med.* 15 settembre 2016;375(11):1054–67. doi:10.1056/NEJMra1501993 PubMed PMID: 27626519; PubMed Central PMCID: PMC5512163.
5. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, Durante C, Ngu R, Leenhardt L. European Thyroid Association Guidelines for Ultrasound Malignancy Risk Stratification of Thyroid Nodules in Adults: The EU-TIRADS. *Eur Thyroid J.* settembre 2017;6(5):225–37. doi:10.1159/000478927 PubMed PMID: 29167761; PubMed Central PMCID: PMC5652895.
6. Albano D, Piccardo A, Rizzo A, Cuzzocrea M, Bottoni G, Bellini P, et al. Diagnostic performance of 2-[18F]FDG PET/CT in recurrent differentiated thyroid cancer and elevated antithyroglobulin antibodies: an updated systematic review and bivariate meta-analysis. *Endocrine.* febbraio 2025;87(2):351–61. doi:10.1007/s12020-024-03989-9 PubMed PMID: 39249633; PubMed Central PMCID: PMC11811433.
7. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, Handkiewicz-Junak D, Leboulleux S, Luster M, et al. 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J.* 1 gennaio 2022;11(1):e210046. doi:10.1530/ETJ-21-0046 PubMed PMID: 34981741; PubMed Central PMCID: PMC9142814.
8. Lazar V, Bidart JM, Caillou B, Mahé C, Lacroix L, Filetti S, et al. Expression of the Na⁺/I⁻ symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab.* settembre 1999;84(9):3228–34. doi:10.1210/jcem.84.9.5996 PubMed PMID: 10487692.
9. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated highly sensitive thyroglobulin in follow-up of differentiated thyroid cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* febbraio 2014;99(2):440–7. doi:10.1210/jc.2013-3156 PubMed PMID: 24285679.

10. Garo ML, Campenni A, Petranovic-Ovcaricek P, D'Aurizio F, Giovanella L. Evolution of thyroid cancer biomarkers: from laboratory test to patients' clinical management. *Clin Chem Lab Med.* 25 aprile 2023;61(5):935–45. doi:10.1515/cclm-2022-1087 PubMed PMID: 36370420.
11. Links MH, Links TP, Zandee WT, Muller Kobold AC. Thyroglobulin and thyroglobulin antibodies in differentiated thyroid cancer: interpretation, challenges, and future perspectives. *J Mol Endocrinol.* 22 aprile 2026;76(4):e250217. doi:10.1530/JME-25-0217
12. Nishihara E, Hobo Y, Miyauchi A, Ito Y, Higuchi M, Hirokawa M, et al. Serum thyroglobulin evaluation on LC-MS/MS and immunoassay in TgAb-positive patients with papillary thyroid carcinoma. *Eur Thyroid J.* 19 gennaio 2022;11(1):e210041. doi:10.1530/ETJ-21-0041 PubMed PMID: 34981756; PubMed Central PMCID: PMC9142804.
13. Spencer C, Fatemi S. Thyroglobulin antibody (TgAb) methods - Strengths, pitfalls and clinical utility for monitoring TgAb-positive patients with differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* ottobre 2013;27(5):701–12. doi:10.1016/j.beem.2013.07.003 PubMed PMID: 24094640.
14. Zampella E, Klain M, Pace L, Cuocolo A. PET/CT in the management of differentiated thyroid cancer. *Diagn Interv Imaging.* settembre 2021;102(9):515–23. doi:10.1016/j.diii.2021.04.004 PubMed PMID: 33926848.
15. Grabellus F, Nagarajah J, Bockisch A, Schmid KW, Sheu SY. Glucose transporter 1 expression, tumor proliferation, and iodine/glucose uptake in thyroid cancer with emphasis on poorly differentiated thyroid carcinoma. *Clin Nucl Med.* febbraio 2012;37(2):121–7. doi:10.1097/RLU.0b013e3182393599 PubMed PMID: 22228332.
16. Cavaco D, Fraga D, Ferreira T. Coexistent thyroid and lung cancers resembling «flip-flop» phenomenon. *Clin Case Rep.* settembre 2021;9(9):e04770. doi:10.1002/ccr3.4770 PubMed PMID: 34484786; PubMed Central PMCID: PMC8405538.
17. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* settembre 1996;37(9):1468–72. PubMed PMID: 8790195.
18. Wang H, Dai H, Li Q, Shen G, Shi L, Tian R. Investigating 18F-FDG PET/CT Parameters as Prognostic Markers for Differentiated Thyroid Cancer: A Systematic Review. *Front Oncol.* 2021;11:648658. doi:10.3389/fonc.2021.648658 PubMed PMID: 34055616; PubMed Central PMCID: PMC8158293.
19. Haslerud T, Brauckhoff K, Reisæter L, Küfner Lein R, Heinecke A, Varhaug JE, et al. F18-FDG-PET for recurrent differentiated thyroid cancer: a systematic meta-analysis. *Acta Radiol.* ottobre 2016;57(10):1193–200. doi:10.1177/0284185115594645 PubMed PMID: 26163534; PubMed Central PMCID: PMC5015757.
20. Diwanji D, Carrodegua E, Seo Y, Kang H, Soe MH, Chiang JM, et al. Comparative Uptake Patterns of Radioactive Iodine and [18F]-Fluorodeoxyglucose (FDG) in Metastatic Differentiated Thyroid Cancers. *J Clin Med.* 6 luglio 2024;13(13):3963.

doi:10.3390/jcm13133963 PubMed PMID: 38999527; PubMed Central PMCID: PMC11242608.

21. Bang JI, Park S, Kim K, Seo Y, Chong A, Hong CM, et al. The Diagnostic Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/Computed Tomography in Differentiated Thyroid Cancer Patients with Elevated Thyroglobulin/Thyroglobulin Antibody Levels and Negative Iodine Scintigraphy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* ottobre 2023;33(10):1224–36. doi:10.1089/thy.2023.0264 PubMed PMID: 37597200.
22. Leboulleux S, Schroeder PR, Schlumberger M, Ladenson PW. The role of PET in follow-up of patients treated for differentiated epithelial thyroid cancers. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* febbraio 2007;3(2):112–21. doi:10.1038/ncpendmet0402 PubMed PMID: 17237838.
23. Liu JF, Ba L, Lv H, Lv D, Du JT, Jing XM, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Sci Rep.* 12 dicembre 2016;6:38551. doi:10.1038/srep38551 PubMed PMID: 27941815; PubMed Central PMCID: PMC5150572.
24. Giovanella L, Garo ML, Albano D, Görges R, Ceriani L. The role of thyroglobulin doubling time in differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocr Connect.* 15 aprile 2022;11(4):e210648. doi:10.1530/EC-21-0648 PubMed PMID: 35245206; PubMed Central PMCID: PMC9066573.
25. Reverter JL, Rosas-Allende I, Puig-Jove C, Zafon C, Megia A, Castells I, et al. Prognostic Significance of Thyroglobulin Antibodies in Differentiated Thyroid Cancer. *J Thyroid Res.* 2020;2020:8312628. doi:10.1155/2020/8312628 PubMed PMID: 32351680; PubMed Central PMCID: PMC7178500.

Ringraziamenti

Ai miei genitori, che mi hanno dato la possibilità, il sostegno e l'amore costante per affrontare questo lungo percorso; spero di non deludervi mai.

Ai miei nonni, per avermi cresciuta con i valori della terra.

Alla mia nonna, con la quale avrei voluto condividere questo traguardo. La vita ci ha separate prima di questo momento, ma lo sento nel cuore che tu non sei mai andata via, questa laurea è per te.

Ad Andre, per non aver mai avuto dubbi su di me e, per questo, per avermi supportata ogni volta che pensavo di non farcela, per amarmi e per farmi respirare quando sento che tutto potrebbe andare male. Con il tuo amore e le nostre risate, hai reso questi sei anni più leggeri.

A Carmen, per avermi sempre trattata come una figlia, per volermi bene davvero e credere in me.

A Silvia, che da 20 anni è sempre al mio fianco, disposta a rimanerci a prescindere da tutto, un'amica fedele, la migliore che potessi desiderare, in grado di sciogliere tutti i miei nodi e spronarmi a scegliere sempre ciò che mi suggerisce il cuore.

Ad Aurora, per non aver mai messo in discussione la nostra profonda amicizia nonostante i chilometri di distanza; la tua visione nel credere che siamo destinate a grandi responsabilità mi ha sempre spronata.

A Marta, che ha condiviso con me i drammi degli esami, le notti insonni, le lacrime e le paure e che è diventata un'amica vera, sincera e speciale, che avrà sempre un posto nel mio cuore, qualsiasi strada prenderemo.

Un ringraziamento *speciale* al Professor Fenga, al quale devo il mio approccio nello studio e nella vita; mi ha insegnato non solo le profondità delle lettere classiche, ma quelle della vita stessa. Non sarei la persona che sono senza le Sue lezioni del lunedì e venerdì, nelle quali abbiamo condiviso molto di più che cinque anni di greco e latino e tutto ciò rimarrà sempre con me.