

Follow up del cancro della tiroide: i quesiti del clinico, le risposte del laboratorio

R.M. Dorizzi^a, R. Castello^b, L. Giovanella^c, F. Zambotti^b

^aLaboratorio Analisi Chimico-Cliniche e Microbiologia, Ospedale di Forlì

^bDivisione di Endocrinologia e Malattie del Ricambio, Azienda Ospedaliera di Verona

^cMedicina Nucleare e Centro PET-CT, Istituto Oncologico della Svizzera Italiana, Bellinzona (CH)

Riassunto

L'epidemiologia del carcinoma della tiroide è caratterizzata dall'elevata frequenza della patologia nodulare tiroidea (è 2-4 volte più frequente nel sesso femminile che in quello maschile) che raramente è maligna. In Italia il tumore della tiroide ha rappresentato nel periodo 1998-2002 lo 0.7% del totale delle diagnosi tumorali negli uomini e il 2.5% del totale nelle donne con una mortalità dello 0.2% del totale dei decessi neoplastici nei maschi e dello 0.5% nelle femmine. Nel carcinoma tiroideo differenziato, la prognosi a 5 anni è favorevole in più dell'85% dei casi. Nella diagnostica dei noduli tiroidei hanno un ruolo, oltre al laboratorio, l'anamnesi, l'ecografia del collo, l'agoaspirazione ecoguidata e la scintigrafia. Negli ultimi anni sono state prodotte o aggiornate numerose linee guida e raccomandazioni dedicate a noduli e cancro della tiroide che affrontano spesso, anche in maniera dettagliata, il ruolo del laboratorio. In generale tutti questi documenti raccomandano l'impiego del TSH con una elevata sensibilità funzionale, della tireoglobulina (solo nel follow-up) e della calcitonina in casi selezionati. Il ruolo del laboratorio è quello di tenersi aggiornato su quanto è raccomandato dalle principali società scientifiche e di costituire una sorta di ponte tra quanto è reso disponibile dalle aziende di diagnostici e quanto è praticabile. I principali problemi tecnico-analitici relativi al dosaggio della tireoglobulina sono rappresentati da: 1) mancanza di uno standard internazionale riconosciuto; 2) sensibilità limitata; 3) scarsa precisione interdosaggio; 4) interferenza degli anticorpi anti-tireoglobulina; 5) effetto gancio (*hook effect*). La determinazione della calcitonina si avvia ad essere raccomandata in modo sistematico nella fase di inquadramento del carcinoma midollare della tiroide, una volta escluse le cause di elevata calcitoninemia come insufficienza renale ed altri tumori endocrini (ad esempio del polmone o del pancreas). Anche in questo caso le problematiche relative al livello decisionale (legate alle differenze metodologiche ed alle diverse condizioni fisio-patologiche) devono essere gestite in modo condiviso dal clinico, dal laboratorio e dalle aziende di diagnostici.

Summary

Follow up of thyroid carcinoma: the questions of clinicians, the answers of laboratorians

Thyroid cancer is 2-4 folds more frequent in females than in males even if malignancy is more frequent in males. Thyroid carcinoma management must take account of its low rate (0.7% of all cancers, 2.5% in women, with 0.2% deaths in men and 0.5% in women). The prognosis of differentiated thyroid carcinoma is good in 85% of cases. The management of this disease requires a multidisciplinary approach involving clinical examination, laboratory, ultrasonography and whole body scanning. Many guidelines have been proposed discussing the role of the laboratory and the major outlined points are: a TSH assay with high functional sensitivity must be preferred, thyroglobulin must be used only in follow-up of thyroidectomized patients, calcitonin should be requested only in selected cases. The most relevant analytical issues are: the lack of an international standard; inadequate sensitivity and precision; anti-thyroglobulin antibodies interference, hook effect. The measurement of calcitonin is being advocated in the management of medullary thyroid carcinoma, once other causes of increased calcitonin, such as kidney failure and endocrine cancer (i.e. lung or pancreas cancer) have been excluded. The calcitonin levels are influenced by the differences between methods by different physio-pathological conditions; therefore also in this case interaction between clinicians, laboratorians and manufacturers is needed.

Key words: thyroid cancer, thyroglobulin, calcitonin, thyroid antibodies, TSH, hook effect.

La clinica

L'epidemiologia del carcinoma della tiroide è caratterizzata dall'elevata frequenza della patologia nodulare tiroidea e dalla bassa percentuale di malignità (3-5%)¹. Nel carcinoma tiroideo differenziato, la prognosi a 5 anni è favorevole in più dell'85% dei casi. Per tale motivo è difficile dedurre l'incidenza di tale patologia dal tasso di mortalità, come è possibile per altre patologie oncologiche ad elevata aggressività. Variazioni di questo parametro sono da imputare, tra l'altro, al carattere indolente della malattia ed al diverso programma di procedure diagnostiche adottato nelle diverse aree territoriali. L'incidenza del carcinoma tiroideo è progressivamente aumentata nell'ultimo ventennio, come rilevato dalla maggior parte dei Registri Tumori. Negli Stati Uniti, i dati del SEER (*Surveillance Epidemiology and End Results Cancer Registries Program*)² indicano un'incidenza annuale media del carcinoma tiroideo pari a 6.6/100.000 (9.5 e 3.5/100.000, rispettivamente per donne e uomini) con un incremento annuo > 5% nel periodo 1975-2002 (Fig. 1). Già 50 anni fa era stato segnalato che il cancro della tiroide (soprattutto papillare) costituiva un reperto autoptico frequente, anche se spesso non aveva dato nessun segno/sintomo nel corso della vita. Harach si era addirittura chiesto provocatoriamente nel 1985 se il carcinoma papillare occulto della tiroide poteva costituire un reperto "normale" in Finlandia³. L'incidenza del carcinoma tiroideo è variabile tra aree geografiche diverse e in diversi gruppi etnici. È particolarmente elevata in Islanda, Hawaii (in cui è più frequente nel maschio), Filippine, Giappone e Israele rispetto all'Europa del Nord, Canada e Stati Uniti^{2,3} (Tab. I). Il cancro della tiroide è 2-4 volte più frequente nel sesso femminile, anche se la malignità dei noduli è maggiore negli uomini, raro sotto i 16 anni ed eccezionale al di sotto dei 10 anni. Nell'adulto, con l'aumentare dell'età, aumenta l'incidenza e l'età media alla diagnosi è per lo più compresa tra 45 e 50 anni (Fig. 2). Nonostante la rarità del carcinoma tiroideo in età infantile, la stadiazione della malattia risulta in genere più avanzata al momento della diagnosi, così come il rischio di malignità dei noduli tiroidei è più elevato nei soggetti di età superiore ai 60 anni. L'età media al momento della diagnosi è di circa 40-45 anni per i carcinomi papillari, ≥ 50 anni per i carcinomi follicolari e > 70 anni per gli anaplastici. Nonostante l'importante aumento dell'incidenza, la mortalità per carcinoma tiroideo non è aumentata in eguale misura. Risulta due volte più elevata nei soggetti di sesso femminile

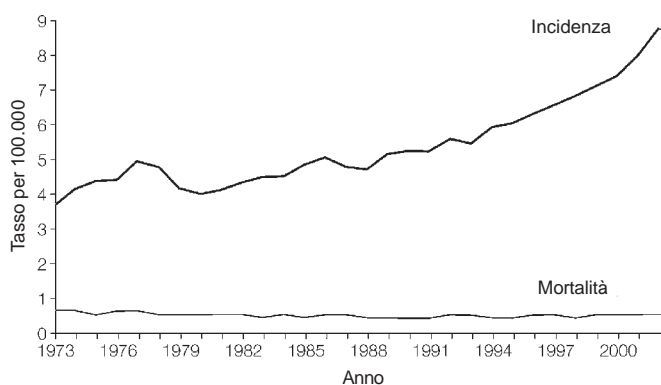


Figura 1. Incidenza annuale e mortalità del carcinoma tiroideo nel periodo 1975-2002 (Da rif 2 modificato).

con un tasso di mortalità annuo compreso tra 0.4-2.8 e 0.2-1.2/100.000, rispettivamente per donne ed uomini¹. Numerosi Registri Tumori indicano l'aumento di incidenza in particolare dei carcinomi tiroidei a basso rischio probabilmente più apparente e dovuto ad una più accurata e precoce diagnosi (soprattutto per l'introduzione e la diffusione dell'ecografia nella diagnostica delle patologie tiroidee), che hanno consentito la diagnosi di un elevato numero di carcinomi tiroidei asintomatici e in fase preclinica. Negli Stati Uniti l'aumento della incidenza del cancro della tiroide è legato virtualmente all'aumento dell'incidenza del carcinoma papillare (che è aumentata di 3 volte da 2.7 a 7.7 per 100000). Tra il 1988 ed il 2002 la metà dei carcinomi aveva dimensioni inferiori a 1 cm e l'87% inferiori a 2 cm e la mortalità è rimasta stabile intorno a 0.5 morti per 100000 confermando che tale trend è compatibile con la presenza di cancro subclinico del quale si aveva solo un aumento della rivelazione non un reale aumento della incidenza. I carcinomi tiroidei con diametro ≤ 1 cm sono definiti microcarcinomi e sono di sempre più frequente riscontro, spesso incidentale. La maggior parte dei microcarcinomi è di tipo papillare, con aspetto sclerotico del nodulo e con prevalenza simile nei due sessi⁴. Questi tumori sono rari nei bambini, mentre negli adulti la frequenza è simile in tutte le fasce d'età di soggetti sottoposti ad autopsia⁵ suggerendo che i microcarcinomi insorgono nei giovani adulti e per la maggior parte regrediscono o non raggiungono la manifestazione clinica. Molti di questi tumori potrebbero essere di fatto sovradagnosticati e destinati, in assenza di *screening*, a non manifestarsi nel corso della vita. Secondo Mazzaferri è importante, comunque, tenere conto che nelle donne la sopravvivenza a 5 anni è aumentata dal 92.7% al 97.4%, che nell'uomo la percentuale delle metastasi a distanza erano più del doppio di quelle della donna (9% vs 4%) e la mortalità è aumentata significativamente del 4.4% dal 1992 al 2000⁴. Ricordava che anche se la evoluzione clinica della maggior parte degli incidentalomi maligni era positiva, la percentuale di quelli che invadevano la capsula o i linfonodi era rilevante. La maggior parte dei pazienti con microcarcinoma, optava comunque per la chirurgia, anche se più del 70%, monitorati per 1-5 anni, non presentava aumenti delle dimensioni

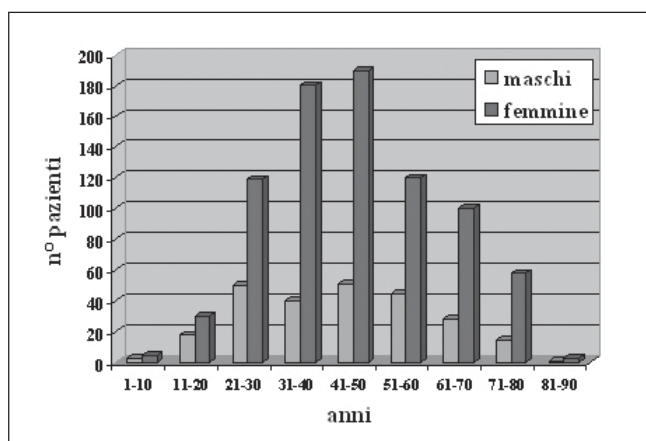


Figura 2. Distribuzione per decenni e sesso del carcinoma tiroideo differenziato nella casistica del Dipartimento di Endocrinologia di Pisa¹.

Tabella I. L'incidenza del carcinoma tiroidea.

Registri Tumori	Donne			Uomini		
	Casi	Tassi grezzi	Tassi standardizzati	Casi	Tassi grezzi	Tassi standardizzati
USA, SEER: Bianchi (1993-97)	323	4.4	4.0	86	1.3	1.4
USA, SEER: Neri (1993-97)	4658	9.3	7.7	1664	3.4	2.8
Canada, Ontario (1993-97)	2696	9.7	7.9	844	3.1	2.6
USA, California, Los Angeles: Filipino (1993-97)	117	15.7	12.1	33	5.1	5.0
Israele: Ebrei nati in Africa o Asia	269	17.9	11.4	94	6.7	3.2
Giappone, Hiroshima (1991-95)	393	14.0	10.5	71	2.6	2.1
Giappone, Miyagi Prefecture (1993-97)	771	13.0	9.3	125	2.2	1.5
Austria, Tirolo (1993-97)	185	11.0	8.5	117	3.2	2.2
Finlandia (1993-97)	1355	10.3	7.8	85	5.3	4.4
Francia, Calvados (1993-97)	193	11.8	10.1	377	3.0	2.3
Francia, Tarn (1993-97)	134	15.3	12.0	31	2.0	1.8
Groenlandia (1993-97)	99	14.8	12.6	23	2.8	2.1
Italia, Ferrara (1993-97)	130	14.0	8.6	36	5.4	4.3
Italia, Firenze (1993-97)	317	10.5	6.9	49	5.8	3.5
Italia, Modena (1993-97)	191	12.2	8.4	100	3.6	2.5
Italia, Romagna (1993-97)	328	13.2	9.4	54	3.6	2.6
Italia, Sassari (1993-97)	147	12.4	9.4	34	2.9	2.2
Italia, North East Surveillance Network (1995-97) (1993-97)	384	11.8	8.1	112	4.8	3.3
Gran Bretagna, Inghilterra (1993-97)	3383	2.6	1.9	1262	1.1	0.8
USA, Hawaii: Filipino (1993-97)	97	22.7	19.4	26	5.9	5.0
USA, Hawaii: Hawaiiiani (1993-97)	58	10.3	11.0	23	4.1	4.6

e circa 1% dei noduli delle dimensioni inferiori a 7 mm addirittura scompariva completamente. Metastasi linfonodali erano rilevate in quasi la metà di pazienti operati e la stessa percentuale aveva tumori multinodali. Non si può trascurare, secondo Mazzaferri, il fatto che anche se la mortalità del microcarcinoma è intorno all'1%, il 25% dei casi di carcinoma papillare di diametro inferiore a 1.5 cm l'anno vanno incontro a recidiva o malattia persistente dopo l'intervento, mentre la terapia azzera virtualmente le recidive; è comprensibile pertanto che il paziente con questo tipo di informazione non scelga opzioni diverse dall'intervento. L'eziologia dei tumori della tiroide sembra essere multifattoriale e risultare da una complessa interazione di fattori genetici ed ambientali nei soggetti a rischio e la precedente esposizione a radiazioni ionizzanti rappresenta il fattore di rischio più importante. Il ruolo nella carcinogenesi della precedente esposizione a radiazioni ionizzanti, accertato fin dal 1950, è stato studiato dopo il disastro di Chernobyl ed è stato dimostrato un aumento d'incidenza di neoplasie tiroidee nei soggetti che al momento dell'esplosione nucleare avevano un'età compresa tra 5 mesi e 10 anni⁶. L'età media alla diagnosi del carcinoma tiroideo era di 14 anni con nessuna sostanziale differenza in termini di incidenza tra maschi e femmine. Riguardo alle caratteristiche del tumore, gli istotipi più frequenti erano le varianti solida e follicolare del carcinoma tiroideo papillare. Al momento della diagnosi, la malattia si trovava in uno stadio già avanzato presentandosi con metastasi linfonodali e polmonari con una frequenza maggiore rispetto alla media ed un comportamento biologico più aggressivo; inoltre, era più usuale il riscontro della neoplasia in associazione con tiroidite autoimmune. Anche nei bambini sottoposti a radioterapia in età pediatrica per neoplasie oncologi-

che ed ematologiche, come il linfoma o le leucemie, è nota l'aumentata incidenza di patologia tiroidea, in particolare del carcinoma della tiroide, rispetto a soggetti di pari età non sottoposti a tali interventi terapeutici⁷. Nel 3-5% dei pazienti affetti da carcinoma tiroideo l'anamnesi familiare è positiva per neoplasie della tiroide nei congiunti di primo grado. Nel carcinoma familiare non midollare l'istotipo è quasi sempre papillare, la trasmissione sembra essere di tipo autosomico dominante a penetranza incompleta e l'aggressività del tumore è maggiore rispetto a quella osservata nella popolazione generale (elevata frequenza di multifocalità ed un più elevato tasso di recidiva rispetto ai soggetti con carcinoma tiroideo papillare sporadico)⁸. Nella poliposi familiare del colon, il rischio di sviluppare il carcinoma papillare della tiroide è circa 100 volte più elevato rispetto al rischio osservato nella popolazione generale. I soggetti di sesso femminile e di età inferiore a 35 anni sono colpiti più frequentemente ed il carcinoma presenta particolari caratteristiche istologiche: frequente multicentricità, associazione di aspetti papillari classici con aspetti solidi e a cellule fusate⁹. L'incidenza di noduli maligni è maggiore nei soggetti affetti da Morbo di Basedow e in particolare in quelli che presentavano noduli palpabili o rilevati attraverso esami strumentali ultrasonografici o scintigrafici; questi tumori sembrano avere un'evoluzione clinica più aggressiva¹⁰. Non rappresentano fattori di rischio aggiuntivo l'ipertiroidismo (adenoma tossico e gozzo multinodulare tossico) o la tiroidite di Hashimoto¹¹. Il rapporto di incidenza tra femmine e maschi, che nelle donne in età fertile è circa 2-4:1, si riduce a 1.5:1 in età pre-pubere e in menopausa. In gravidanza, è frequente la diagnosi di gozzo o noduli tiroidei e può verificarsi un aumento di volume della tiroide e dei noduli. Non è ben chiaro il ruolo

lo dell'apporto di iodio (l'alta prevalenza di cancro tiroideo in regioni con elevato apporto iodico come Hawaii ed Islanda suggerisce che altri fattori giochino un ruolo carcinogenetico) e di altri fattori alimentari. Scarso o irrilevante sembra essere il ruolo rivestito dal contenuto alimentare di glucosidi cianogeni, trasformati durante il processo metabolico in tiocianati, mentre nessun ruolo sembra avere il consumo di tabacco¹¹.

In Italia nel periodo 1998-2002 il tumore della tiroide ha rappresentato lo 0,7% del totale delle diagnosi tumorali negli uomini e il 2,5% del totale nelle donne; in termini di mortalità ha rappresentato lo 0,2% del totale dei decessi neoplastici nei maschi e lo 0,5% nelle femmine. Sono stati diagnosticati in media ogni anno 5,2 casi di tumore della tiroide ogni 100.000 uomini e 15,5 ogni 100.000 tra le donne. Le stime per l'Italia indicano un totale di 675 nuovi casi diagnosticati ogni anno tra i maschi e 2.579 tra le femmine, mentre per quanto riguarda la mortalità nel 2002 si sono verificati 189 decessi per tumore della tiroide tra gli uomini e 356 tra le donne. Il tumore della tiroide risulta frequente anche nelle età giovanili, infatti oltre il 50% del totale dei casi viene diagnosticato prima dei 55 anni di età. Il rischio di avere una diagnosi di tumore della tiroide nel corso della vita (fra 0 e 74 anni) è di 3,7‰ fra gli uomini (1 caso ogni 272 uomini) e di 10,8‰ fra le donne (1 caso ogni 93 donne), mentre il rischio di morire è di 0,4‰ per gli uomini e di 0,5‰ per le donne. I tassi di incidenza variano considerevolmente nel nostro paese con un rapporto fra i valori più alti (nella Regione Emilia Romagna) e quelli più bassi di circa 3-4¹². L'incidenza del tumore della tiroide è in fase di notevole crescita nel corso del tempo mentre la mortalità mostra una tendenza alla riduzione con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 90%¹³. I carcinomi tiroidei sono comunque il più frequente tumore endocrino (rappresentano circa il 5% dei noduli tiroidei presenti nel 20-50% della popolazione generale. Di conseguenza, i carcinomi tiroidei risultano essere materia quotidiana nella pratica clinica endocrinologica. La definizione di tumori della tiroide comprende più istotipi differenti: carcinoma papillare (circa 80% dei casi), follicolare (11%), midollare (4%), a cellule di Hurthle (3%) e carcinoma anaplastico (2%).

Nella diagnostica dei noduli tiroidei hanno un ruolo l'anamnesi, il laboratorio, l'ecografia del collo, l'agoaspirato ecoguidato e la scintigrafia. La gestione dei noduli e del cancro della tiroide è stata discussa da numerose linee guida e raccomandazioni; seguono alcuni cenni a quelle più autorevoli.

*American Thyroid Association*¹⁴

L'ATA distingue 3 classi di rischio:

- 1) rischio molto basso: microcarcinoma (≤ 1 cm) unifocale senza estensione oltre la capsula tiroidea e senza metastasi linfonodali. Non è indicato il trattamento post-chirurgico con radioiodio. Lo stimolo con rhTSH o con sospensione della terapia soppressiva non è di solito raccomandato. Il follow-up in questi casi si basa sulla determinazione di tireoglobulina (Tg) in corso di terapia con LT4 ed ecografia del collo;
- 2) rischio intermedio: invasione microscopica dei tessuti molli peritiroidei o tumore con istologia aggressiva o

con invasione vascolare. Strategia di intervento e di follow-up non ancora condivisa;

- 3) rischio alto: con invasione macroscopica, resezione incompleta, metastasi a distanza o captazione del radioiodio al di fuori della loggia tiroidea dopo terapia radioablativa. E' sempre indicato il trattamento post-operatorio con radioiodio per diminuire il tasso di recidiva e possibilmente prolungare la sopravvivenza. Il follow-up si basa sulla determinazione della Tg in corso di sospensione della terapia soppressiva.

Le indicazioni nella gestione del nodulo si possono sintetizzare in cinque punti:

- 1) è raccomandata la valutazione ecografia di tutti i pazienti con un nodulo sospetto;
- 2) deve essere misurato il TSH quando il nodulo ha un diametro maggiore di 1 cm; se diminuito, deve essere eseguita una scintigrafia partendo dall'assunto che i noduli funzionanti sono raramente maligni;
- 3) l'agoaspirato è la tecnica da preferire per la valutazione (quando sono presenti più noduli di diametro maggiore a 1 cm, devono essere esaminati quelli con un aspetto ecografico sospetto);
- 4) l'agoaspirazione può essere indicata nei casi con TSH aumentato per rilevare la malignità associata a malattia di Hashimoto; devono essere studiati anche noduli con diametro inferiore a 1 cm quando presentano caratteri ecografici sospetti (margini non netti, ecogenicità mista, calcificazioni intranodulari) accompagnati da linfonodi cervicali sospetti o con quadri anamnestici che aumentano il rischio; noduli non sospetti all'US possono essere monitorati senza agoaspirazione;
- 5) La determinazione routinaria alla diagnosi della Tg non è raccomandata poiché l'esame non è né sensibile né specifico. Anche se lo screening con calcitonina (CT) può rilevare iperplasia delle cellule C e carcinoma midollare della tiroide migliorando la sopravvivenza e concentrazioni di CT > 100 pg/mL sono suggestive di cancro midollare, l'ATA non si esprime né a favore né contro l'impiego della CT. Il trattamento standard dei tumori differenziati della tiroide è la tiroidectomia totale seguita o meno da terapia radiometabolica con radioiodio e terapia soppressiva con L-tiroxina allo scopo di mantenere il TSH, potente stimolo mitotico per il tessuto tiroideo, il più basso possibile ($< 0,1$ mU/L) senza causare sintomi clinici. Di importanza cruciale nella pianificazione del successivo follow-up è la stadiazione dopo tiroidectomia che si basa su istologia del tumore e scintigrafia total body, se eseguita nel perioperatorio.

American Association of Clinical Endocrinologists

L'evoluzione che hanno subito le due linee guida prodotte dall'AACE rispettivamente nel 1996¹⁵ e nel 2006¹⁶ consente di seguire il progresso della diagnostica. Nel 1996 venivano raccomandate la misurazione di TSH, tiroxina (FT4), triiodotironina (FT3), anticorpi Anti-TPO (Ab-TPO) e anti-tireoglobulina (Ab-Tg) e veniva raccomandato di non misurare la Tg e la CT. Dieci anni dopo le linee guida (elaborate congiuntamente alla Associazione Medici Endocrinologi) assumono completezza e compattezza formale ben maggiore; le 7 pagine diventano 40 e la presentazione segue tutti i criteri richiesti oggi dalla preparazione

di una linea guida evidence based. La diagnostica di laboratorio si basa sulla determinazione del TSH (precisando le caratteristiche prestazionali dell'esame) e la determinazione degli ormoni tiroidei liberi va limitata ai casi con valori di TSH al di fuori dei limiti di riferimento. La determinazione degli anticorpi anti-TPO deve essere preferita a quella degli Ab-Tg; mentre la determinazione di Tg e calcitonina continua a non essere raccomandata alla diagnosi.

British Thyroid Association, Royal College of Physicians, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons¹⁷

La seconda edizione delle Linee guida multidisciplinari è allineata con le precedenti per quanto riguarda il ruolo degli esami di funzionalità tiroidea, anticorpi anti-tiroide e CT. Molto interessanti appaiono le indicazioni dell'appendice 1 ripresa dalle linee guida di ACB, BTA e BTF:

- 1) Ogni laboratorio deve conoscere i requisiti e le caratteristiche di stabilità del campione per gli esami richiesti.
- 2) E' raccomandato l'uso di materiale di calibrazione standardizzato e certificato dal Community Bureau of Reference per la Tg (CRM 457).
- 3) Non deve essere usato l'intervallo di riferimento dai soggetti sani, dato che la Tg deve essere non dosabile nei pazienti tiroidectomizzati in terapia soppressiva con levotiroxina.
- 4) Laboratori ed aziende di diagnostici devono determinare il limite di rivelabilità sulla base della sensibilità funzionale e deve essere idealmente $\leq 0.2 \mu\text{g/L}$.
- 5) Il limite della Tg di $\geq 2 \mu\text{g/L}$ dopo rhTSH proposto come limite per indicare una risposta positiva può non essere applicabile a tutti i metodi analitici.
- 6) Deve essere identificato non solo l'ambito di misura del metodo ma anche la suscettibilità del metodo all'"effetto uncino".
- 7) I clinici devono essere informati circa le interferenze che gli anticorpi Ab-Tg possono indurre sul metodo di misura della Tg.
- 8) Le interferenze indotte dagli AbTg possono essere rivelate sia dalla discordanza tra i risultati prodotti da metodi immunometrici e competitivi mentre i test di diluizione non sono raccomandati.
- 9) Il prelievo ideale per calcitonina deve essere eseguito a digiuno e non deve essere eseguito prima che siano passati 10 giorni dalla tiroidectomia.
- 10) Il campione per la determinazione di calcitonina non deve presentare emolisi o lipemia, deve essere conservato in ghiaccio e deve essere separato entro 30 minuti dal prelievo.
- 11) La concentrazione di calcitonina può essere aumentata da insufficienza renale, gravidanza, anemia perniziosa e tireopatie autoimmuni.
- 12) I metodi devono essere standardizzati con lo standard WHO 89/620.

Beastall ha commentato la prima edizione delle linee guida britanniche dal punto di vista del laboratorio ed ha osservato che i campioni per Tg non devono essere raccolti prima di 4-6 settimane da tiroidectomia, ago aspirazione e somministrazione di radioiodio e i pazienti in remissione devono essere controllati una volta l'anno. La determinazione di Tg e di AbTg dovrebbe restare nell'ambito dell'atti-

vità dei laboratori specializzati nonostante la disponibilità sempre più ampia di metodi di misura¹⁸.

Anche le linee guida squisitamente cliniche come quelle prodotte nel 2007 dal *National Comprehensive Cancer Network*¹⁹ confermano i punti previsti dalle altre linee guida se non per alcuni punti. Riferiscono infatti che la persistenza di Ab-Tg per più di un anno dopo la tiroidectomia aumenta il rischio di recidiva e sostengono l'opportunità di associare la determinazione del CEA a quella della calcitonina nel follow-up del MTC. Occasionalmente, i pazienti con concentrazioni di CEA e calcitonina relativamente basse hanno una malattia metastatica, di solito al fegato.

Nel 2004 Schlumberger ha coordinato il lavoro di un gruppo di "tiroidologi" autorevoli che ha analizzato la letteratura relativa al follow up del cancro²⁰. Sono raccomandati metodi per la misura della Tg con una sensibilità funzionale di $1 \mu\text{g/L}$, l'impiego dello stesso metodo e si conclude che, in assenza di malattia, gli AbTg diminuiscono progressivamente e scompaiono entro i primi due anni di follow up.

Un gruppo altrettanto autorevole, che comprendeva esperti di 25 paesi europei, ha steso nel maggio 2005 ad Atene una Consensus per la gestione del carcinoma differenziato della tiroide (DTC) che prevedeva per quanto riguarda il laboratorio²¹:

- 1) alla prima visita determinazione, in caso di nodulo, di TSH, AbTPO, CT;
- 2) nel DTC il follow up prevede la determinazione di Tg ed AbTg; la presenza di AbTg, che annulla qualunque importanza alla determinazione della Tg, può essere usata per valutare nel caso il titolo non cali entro due-tre anni, la persistenza della malattia. E' attribuito alla persistenza o alla ricomparsa degli AbTg un ruolo di "indicatore" della malattia e, poiché la produzione di Tg è sotto il controllo del TSH la concentrazione di Tg deve essere sempre interpretata insieme alla concentrazione di TSH;
- 3) i metodi supersensibili per la determinazione della Tg sacrificano la specificità e non sono raccomandati per la routine.

Recentemente, è stato reso conto anche da noi del ruolo degli esami di "funzionalità tiroidea", della tireoglobulina e della calcitonina^{22,23}.

Tireoglobulina

La Tg comprende la maggior parte della colloide follicolare e una parte sostanziale del materiale intracellulare e rappresenta fino al 75% del contenuto proteico della tiroide. Si tratta di una grossa proteina di 670 kDa prodotta esclusivamente dalle cellule follicolari tiroidee normali e neoplastiche, costituita da due subunità identiche che sono ampiamente modificate a livello post- traduzionale da processi di glicosilazione, fosforilazione, sulfonazione e iodinazione. Le sue funzioni fisiologiche sono quelle di ormone per la tiroxina e la tri-iodotironina e di fornire quindi una matrice per la sintesi degli ormoni tiroidei ed agire da deposito dello iodio in forma di precursori inattivi come mono- e di-iodotirosina. I 20 siti di glicosilazione della proteina sono associati con catene multiple, molto ramificate che determinano una elevata eterogeneità. Sono state attribuite numerose funzioni biologiche agli oligosaccaridi: iodinazione e sintesi degli ormoni, interazioni della

Tg con i microsomi tiroidei, interazione con i recettori di membrana, immunoreattività della Tg²⁴. Le catene peptidiche contengono residui fosforici e solforici e iodio che dipende dalla quantità di iodio trasportato nella cellula, e dalle azioni catalitiche della tireoperossidasi. La Tg, prodotta nei diversi stati fisiologici, presenta una struttura diversa; per esempio la presenza o l'assenza di tirotropina causa livelli diversi di ramificazione e di complessità diversa delle catene glucidiche ovvero la Tg prodotta da tessuti tiroidei affetti da patologie maligne è meno iodinata di quella prodotta da tessuti affetti da patologie benigne e presenta alterazioni delle cariche della superficie. Poiché gli epitopi anticorpali possono essere in tali regioni questo può influenzare l'immunogenicità della molecola soprattutto rispetto agli anticorpi monoclonali²⁵. Dopo la secrezione, la Tg viene eliminata con una emi-vita di circa 65 ore; è richiesto circa un mese perché la Tg circolante non sia più misurabile.

Anche se la maggior parte della Tg è contenuta nel follicolo tiroideo, una piccola percentuale passa in circolo ed è diventata misurabile nel 1973 quando van Herle ha allestito il primo metodo RIA che impiegava un anticorpo di coniglio per la sua determinazione. Negli anni '80 sono stati introdotti metodi immunometrici "sandwich" basati su due o più anticorpi diretti contro porzioni diverse della molecola di Tg.

Misurazione

La misurazione della Tg continua ad essere un argomento particolarmente complesso della diagnostica endocrinologica di laboratorio. La concentrazione della Tg è funzione della massa di tessuto tiroideo e dipende da processi citolitici a genesi flogistica e dalla stimolazione del recettore del TSH (da parte del TSH o di anticorpi antirecettore del TSH) che possono determinare incrementi della Tg circolante. L'utilizzo della Tg come marcatore del carcinoma tiroideo presuppone quindi la precedente ablazione del tessuto tiroideo. I metodi di dosaggio utilizzati in clinica possono essere di tipo competitivo (RIA o metodi competitivi non-isotopici) o immunometrici (IMA). I metodi immunometrici sono decisamente più utilizzati poiché presentano caratteristiche analitiche favorevoli (minore tempo di incubazione, intervallo di misura più ampio, anticorpo legato al tracciante stabile e meno suscettibile al danno da marcatura rispetto alla molecola della Tg) ed una maggiore sensibilità analitica. In generale vengono utilizzati metodi di dosaggio immunoradiometrico (IRMA) e più recentemente sono stati introdotti dosaggi immunochimiluminometrici (ICMA).

Le principali problematiche analitico-cliniche relative al dosaggio della Tg sono rappresentate da: 1) mancanza di uno standard internazionale riconosciuto, 2) sensibilità limitata, 3) scarsa precisione interdosaggio, 4) interferenza degli anticorpi anti-Tg ed eterofili, 5) effetto gancio (*hook effect*).

Standardizzazione

E' stato documentato da molti anni che la concentrazione della Tg, valutata con differenti metodi RIA o IMA, può variare fortemente (con un CV del 50% a concentrazioni < di 5 µg/L e dell'80-120% a concentrazioni più

basse). Tali variazioni sistematiche sono dovute principalmente alle differenze tra i calibratori e alle diverse specificità degli anticorpi usati. Il CV aumenta nei campioni che contengono anticorpi anti-Tg a causa del tipo e dell'entità diversa delle interferenze dei diversi metodi. Anche la variabilità intra-metodo era poco soddisfacente (CV del 49-117% a basse concentrazioni e 8-29% alle concentrazioni tra 7 e 73 µg/L). La diffusione di un preparato di riferimento da parte del Community Bureau of Reference (CBR) della Commissione della Comunità Europea (CRM-457) e il suo utilizzo ha dimostrato di ridurre la variabilità tra metodi ma non di eliminarla. La notevole variabilità rilevabile anche dopo introduzione di un riferimento standardizzato riflette verosimilmente le differenti specificità degli anticorpi diretti contro la Tg utilizzati nei vari metodi. Interessanti sono i dati relativi ad un Programma di Verifica Esterna di Qualità svolto nel 2005: un campione con una concentrazione di Tg di 36.2 µg/L e AbTg negativi aveva una variabilità intorno al 20%; uno con una concentrazione di Tg di 18.1 µg/L e AbTg positivi aveva una variabilità intorno al 70%; uno con una concentrazione di Tg di 0.76 µg/L e AbTg negativi aveva una variabilità intorno al 40%. Negli anni 2004-2005 la variabilità totale per i campioni per campioni AbTg negativi a concentrazioni < 1 µg/L erano intorno al 30%, < 5 e > 1 µg/L del 20% e < 5 µg/L del 10%.

Era possibile anche rilevare che il metodo Modular Roche dava risultati più alti rispetto agli altri metodi e Immulite era più influenzato dagli AbTg e dava risultati più bassi. Sembra quindi che i metodi convenzionali non siano in grado di misurare i cut-off clinici (1 µg/L) che si misurano nel corso di terapia soppressiva: in un campione ottenuto dal siero di pazienti tiroidectomizzati senza evidenza clinica di recidiva, si sono misurate concentrazioni comprese tra 0.01 µg/L (Access) e 1 µg/L of (Liaison DiaSorin). Si conferma che è fondamentale che la Tg venga determinata sempre con lo stesso metodo e, se possibile, nello stesso laboratorio.

Sensibilità e precisione

La sensibilità analitica è definita come la minima concentrazione di molecole che può essere distinta da zero (calcolata di solito come il valore che corrisponde a 2 o 3 deviazioni standard di 20 replicati del calibratore zero). Questo limite di rivelabilità analitica non rappresenta un valore realistico nella pratica clinica mentre è più utile la sensibilità funzionale che è usata per definire il valore minimo che può essere misurato in modo affidabile (calcolata come il valore che può essere misurato con un coefficiente di variazione del 20%). Nel corso degli ultimi 30 anni la sensibilità analitica dei metodi di misura della Tg è passata da valori di 5 - 10 µg/L dei primi RIA a valori inferiori a 0.1 µg/L (con una sensibilità funzionale di 0.2 µg/L) ottenuta recentemente con un IRMA commerciale (DYNOtest, Brahms Diagnostica GmbH, Berlin, Germany) o 0.01 µg/L (sensibilità funzionale di 0.03 µg/L) con un metodo immunoenzimatico (RSR Ltd., Cardiff, UK). L'introduzione di metodi automatici come Modular/Elecsys (Roche), Immulite one/2000 (Siemens) ed Access (Beckman Coulter) ha consentito di ottenere risultati in tempi brevi e senza interventi da parte dell'operatore. In

Tabella II sono riassunte le caratteristiche di sensibilità analitica e funzionale e di Turn Around Time (TAT) dei metodi commerciali più diffusi anche nel nostro paese. Molti metodi utilizzati in clinica per la determinazione della Tg presentano una sensibilità sub-ottimale, dimostrata dalla impossibilità di identificare un limite inferiore di riferimento nei soggetti normali eutiroidei: in realtà i metodi di dosaggio dovrebbero essere in grado di identificare quantità dosabili di Tg nel siero di soggetti normali, anche in presenza di TSH soppresso. La sensibilità diventa cruciale nel monitoraggio del carcinoma tiroideo poiché dopo ablazione tiroidea totale il livello desiderabile è virtualmente eguale a zero ed ogni quantità rilevabile dovrebbe essere indicativa di ripresa di malattia. La precisione ai bassi livelli, misurata in pratica dalla sensibilità funzionale del metodo è fondamentale proprio nelle situazioni nelle quali sono attesi valori bassi, prossimi allo zero. La precisione tra dosaggi è un importante indicatore delle prestazioni nel monitoraggio dei pazienti che richiede determinazioni ogni 6-12 mesi. Il livello di imprecisione massimo proposto è quello del 5% che è richiesto anche nella valutazione della risposta al TSH ricombinante e richiede un attento controllo di variazioni di lotti, calibratori e prestazioni dell'analizzatore. La nuova generazione di metodi ad elevata sensibilità influenzerà sicuramente il follow-up del cancro della tiroide come è stato dimostrato da Iervasi et al. impiegando un analizzatore automatico in chemiluminescenza che ha consentito elevata sensibilità e specificità sia durante la terapia soppressiva che dopo stimolazione con TSH. Questo naturalmente ha causato un altro problema: come vanno gestiti i pazienti con Tg misurabile ma senza altri segni di cancro della tiroide? La proposta, infatti, che ogni centro definisca un cut-off, perfetto dal punto di vista accademico e teorico, risulta assai difficile da applicare nella pratica del laboratorio clinico dato che richiede la valutazione dei risultati a lungo termine di percentuale di recidive e sopravvivenza dei diversi protocolli e l'analisi dei rapporti costo-beneficio. Sono stati recentemente introdotti metodi con una sensibilità 10 volte maggiore di quelli tradizionali (0.1 µg/L vs 1 µg/L); non è ancora chiaro se una maggiore sensibilità porti ad un vantaggio clinico e consenta di rinunciare alla determinazione della Tg dopo stimolazione con TSH ricombinante. D'altra parte, alcuni clinici preferiscono metodi "meno sensibili" perché risulta spesso difficile, costoso, lungo e stressante per il paziente stabilire l'origine di una concentrazione di Tg < 0.5 µg/L; altri preferiscono comunque valutare in modo "completo" qualunque concentrazione di Tg superiore a tale cut-off. Va considerata la indubbia utilità di disporre di un metodo capace di rilevare un aumento di Tg da 0.2 a 0.8 µg/L ovvero di confermare una concentrazione che si mantiene a 0.8 µg/L in quanto il primo, ma non il secondo, può richiedere ulteriori approfondimenti. Impiegando un metodo ad alta sensibilità (limite di rivelabilità: 0.01 µg/L e sensibilità funzionale: 0.1 µg/L, è stato possibile documentare l'ablazione totale della tiroide con ¹³¹I (Tg < 0.1 µg/L), l'identificazione di pazienti "a basso rischio" rispetto a quelli di rischio "relativamente più alto" nel corso di terapia con tiroxina (Tg > 0.1 µg/L, < 1 µg/L), l'identificazione di pazienti a "rischio molto basso di recidiva" nel corso di terapia con tiroxina (Tg < 0.1 µg/L),

Poiché la produzione di Tg nelle cellule tiroidee normali e neoplastiche dipende, almeno parzialmente, dalla tirotropina l'interpretazione della sua concentrazione nel siero deve tener conto della concentrazione di TSH e dell'eventuale presenza di tessuto tiroideo residuo. Concentrazioni misurabili di Tg in corso di trattamento con tiroxina presenteranno un ulteriore aumento dopo sospensione del trattamento. La determinazione della Tg risulta un eccellente indicatore prognostico: i pazienti con Tg non misurabili dopo sospensione del trattamento con tiroxina risultano liberi da malattia dopo oltre 15 anni di follow up. Per contro, l'80% dei pazienti con Tg superiore a 10 µg/L durante trattamento con l-tiroxina e a 40 µg/L, dopo sospensione della terapia, presentano focolai neoplastici cervicali o extra-cervicali evidenziabili mediante scintigrafia corporea con iodio-131.

Interferenze anticorpali

Le interferenze anticorpali sono il problema più importante della misurazione della Tg dato che nessuna metodica ne è indenne anche se in teoria questo effetto potrebbe essere eliminato selezionando degli Ab specifici per epitopi non coinvolti nella formazione degli AbTg endogeni. I metodi non competitivi (IMA) sembrano essere più sensibili a tali interferenze rispetto a quelli RIA o competitivi e presentano il rischio di risultati falsamente negativi, tanto che in passato era stato proposto di usare i metodi IMA per i campioni AbTg negativi ed i metodi RIA per quelli AbTg positivi. Va osservato che l'effetto sui risultati non è parallelo alla concentrazione degli AbTg e anche concentrazioni basse possono dare un'interferenza. Usando metodi sensibili sono rilevabili AbTg nel 4-27% dei soggetti eutiroidei, nel 51% dei soggetti con malattia di Basedow, nel 97% dei pazienti con malattia di Hashimoto e nel 15-30% dei pazienti con DTC^{26,27}. Non vi sono alternative quindi ad associare la determinazione degli AbTg in tutti i campioni in cui si misura la Tg tenendo conto che la negatività con un metodo non garantisce la reale assenza di AbTg che possono essere dimostrati da altri metodi.

Altro problema è dato dagli anticorpi eterofili, anticorpi che reagiscono con proteine animali che sono spesso non riconosciuti e non sospettati che interessano soprattutto i metodi "sandwich" e sono stati descritti virtualmente per tutti i dosaggi immunometrici. Anche se in alcuni casi gli anticorpi eterofili sono il risultato della esposizione ad un determinato antigene (come gli anticorpi monoclonali anti-topo usati in terapia) spesso non è possibile dimostrare nessuna esposizione precedente. La percentuale di soggetti positivi agli anticorpi più comuni (HAMA, anticorpi anti-topo) varia in letteratura da <1% all'80%. Nei metodi "sandwich" gli HAMA formano un ponte tra l'immunoglobulina di topo di cattura e quella di rivelazione producendo falsi positivi, mentre è meno comune che si leghi con uno dei reagenti e produca un risultato falso-negativo. Anche se le aziende aggiungono oggi immunoglobuline nei loro reagenti per ovviare al problema (per esempio Beckman ha aggiunto IgG monoclonali polimerizzati chimicamente) ottenendo il blocco degli anticorpi HAMA, e sono stati commercializzate delle cartucce contenenti anticorpi bloccanti gli HAMA o metodi per il dosaggio degli HAMA, laboratoristi e clinici devono sospettare questa

Tabella II. Sensibilità e TAT di alcuni dei metodi commerciali per la determinazione di Tg più diffusi (* µg/L).

METODO	Produttore	Sensibilità analitica*	Sensibilità funzionale*	TAT
ECLIA	Roche, Elecsys	0.10	1.0	18 min
ICMA	Liaison	0.20	0.5	30 min
ICMA	Access	0.01	0.1	40 min
ICMA	Immulite	0.50	0.9	90 min
ELISA.	RSD, Ldt	0.015	0.03	Overnight
IRMA	Brahms	0.08	0.2	Overnight
ILMA	Brahms	0.02	0.06	Overnight
IRMA	Nichols	0.07	0.5	Overnight

interferenza ogni volta che i risultati sono non sono compatibili con il quadro clinico.

E' importante sottolineare che i test di recupero non individuano in modo certo questa interferenza e viene oggi scoraggiato. Il test di recupero è una valutazione indiretta dell'accuratezza e misura la capacità del metodo di misurare una concentrazione nota di Tg. In pratica si aggiunge una quantità nota di Tg ad un campione che contiene AbTg, si misura la Tg e si calcola il recupero percentuale. Un recupero basso (< 80%) è compatibile con interferenza di anticorpi.

Intervallo di riferimento

I valori della Tg presentano nei soggetti eutiroidei (in cui sono state escluse una storia familiare e personale di tiropatia, la presenza di anticorpi interferenti e l'assunzione di tiroxina o altri farmaci interferenti sulla funzione tiroidea come amiodarone, sali di litio, prodotti iodati) una distribuzione log-normale. In ogni caso non è corretto usare intervalli di riferimento poichè nel paziente sottoposto ad ablazione tiroidea la Tg non deve essere dosabile e in altri contesti la concentrazione di Tg non ha nessun significato clinico. La reale interpretazione del valore della concentrazione di Tg deve tuttavia considerare alcuni fattori quali l'entità e l'estensione dell'intervento chirurgico, l'effettuazione o meno di un trattamento radiometabolico e la concentrazione di TSH.

Effetto gancio

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

La Tg non ha ruolo nella diagnostica mentre è molto importante determinare (dopo tre mesi dalla tiroidectomia in corso di terapia soppressiva del TSH con L-tiroxina o dopo stimolo con TSH ricombinante umano senza sospendere la terapia soppressiva in atto o sospendendo la terapia) sia la concentrazione assoluta, sia l'andamento nel tempo. Esistono sul mercato numerosi metodi per il dosaggio della Tg che sono stati valutati anche di recente²⁸

(Tab. II). Utilizzando il cut-off di 1 µg/L in corso di terapia soppressiva, la sensibilità dei diversi metodi era del 19-40% con specificità compresa fra il 92-97%. Dopo stimolo con TSH ricombinante la sensibilità aumentava a 68-76% senza perdita significativa di specificità (81-91%). Notevole risultava la differenza fra i diversi metodi e i diversi laboratori. I due metodi con sensibilità funzionale di 0.02 e 0.11 mg/L (e-Iason ed Access) presentavano una maggiore sensibilità (81% e 78%) a spese della perdita di specificità (42% e 63%). Utilizzando la sensibilità funzionale ottimizzata di questi due metodi sulla base delle curve ROC rispettivamente a 0.22 e 0.27 µg/L davano una sensibilità del 65% ed una specificità dell'85% per la Tg basale²⁸. I dati ottenuti da Giovanella et al hanno anticipato queste conclusioni in 156 soggetti senza segni di recidiva e 39 con recidiva, in terapia soppressiva e non in terapia, utilizzando un metodo IRMA ad alta sensibilità (Dynotest, BRAHMS). Usando un cut-off di 0.2 µg/L in corso di terapia con tiroxina e 0.5 µg/L non in terapia, sensibilità, specificità ed accuratezza sono risultati rispettivamente 92%, 98%, 97% e 97%, 98%, 92%. Usando i due cut-off i falsi negativi sono stati del 12% e del 4% mentre usando il cut-off di 1 µg/L sono stati del 54% e del 25%. Gli autori concludono che le prestazioni complessive del metodo sono soddisfacenti e la riproducibilità intra ed inter-dosaggio molto buona²⁹⁻³¹. Anche recentemente le problematiche inerenti la misurazione della Tg sono state esaminate confermandone l'importanza³²⁻³⁷.

Calcitonina

Caso diverso è quello della calcitonina, poichè il riscontro di valori elevati equivale a diagnosi di carcinoma midollare della tiroide, una volta escluse le poche altre cause di elevata calcitoninemia, come insufficienza renale, altri tumori endocrini (ad esempio del polmone o del pancreas), ipergastrinemia, malattie autoimmuni della tiroide (Hashimoto), presenza di anticorpi eterofili, sepsi, pseudoipoparatiroidismo tipo 1A.

Il carcinoma midollare della tiroide (MTC) deriva dalla cellule C della tiroide che producono la calcitonina ed è stato descritto per la prima volta nel 1959 da Hazard et al.³⁸ e risale al 1968 la prima segnalazione da parte di Melvin e Tashjian della elevata concentrazione di CT nei pazienti con MTC. Già nel 1971 la determinazione della CT aveva consentito di identificare il MTC familiare e nel 1993 Mulligan et al hanno dimostrato che la mutazione di un singolo gene sul cromosoma 10, il proto-oncogene RET, causa l'MTC familiare. Fino al 40% dei casi di MTC è

ereditario (per via autosomica dominante) e colpisce più di 1000 famiglie. L'MTC può manifestarsi come entità singola o nell'ambito di una neoplasia endocrina multipla: MEN 2A (associata a feocromocitoma e iperparatiroidismo) e MEN 2B (associata a feocromocitoma, iperparatiroidismo, neuroma e ganglioneuroma). L'MTC sporadico è diagnosticato con l'agoaspirazione mentre l'iperplasia delle cellule C può essere diagnosticata con lo studio istologico.

Deve essere sottolineato che, mentre in Italia³⁹ e in Francia⁴⁰ la determinazione routinaria della CT sostenuta da alcuni anni sulla base di casistiche molto rilevanti, negli Stati Uniti^{41,42} fino ad oggi la posizione era meno convinta tanto da suscitare un acceso dibattito^{43,44}.

Anche se è ancora discussa l'evenienza di un MTC senza la presenza di elevate concentrazioni di CT^{45,46} i diversi aspetti della corretta determinazione della CT e della corretta stima degli intervalli di riferimento, livelli decisionali sono ancora oggetto di indagine⁴⁷⁻⁵⁰.

E' necessario inoltre considerare sesso, età, BMI, fumo e tipo di metodo utilizzato, tutti fattori che possono influenzare i risultati della determinazione della CT⁵¹. Uno studio del 2007 confrontava 5 diversi metodi e queste diverse variabili in soggetti non affetti da malattia tiroidea, ha dimostrato concentrazioni superiori nei maschi rispetto alle femmine e nei fumatori rispetto ai non fumatori⁵². La spiegazione è forse nel riscontro in studi autoptici di un numero 2 volte maggiore di cellule C nei maschi rispetto alle femmine, mentre gli effetti del fumo sono molteplici e non ancora completamente chiariti. Evidenti discrepanze esistono inoltre fra i differenti metodi disponibili e discutibili risultano i valori cut-off consigliati. Una volta tenuto conto di questi fattori confondenti, il riscontro di ipercalcitoninemia ha valore diagnostico molto elevato, superiore all'agoaspirato per quanto riguarda il carcinoma midollare. Recentemente autori americani hanno verificato il favorevole rapporto costo-efficacia di tale dosaggio nello screening dei noduli tiroidei auspicandone l'introduzione nelle linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) sull'esempio delle linee guida europee⁵³.

Bibliografia

1. <http://www.progettooncologia.cnr.it/strategici/tiroide/01-ti.html> (data di consultazione: 15.08.2008).
2. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1407-27.
3. Davies L, Welch HG. Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295:2164-7.
4. Mazzaferri EL. Managing small thyroid cancers. *JAMA* 2006; 295:2179-82.
5. Franceschi S, Boyle P, Maissonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, et al. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog* 1993; 4:25-52.
6. Leenhardt L, Aurengo A. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in children. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14:667-77.
7. Pui CH, Cheng C, Leung W, Rai SN, Rivera GK, Sandlund JT, et al. Extended follow-up of long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 2003; 34: 640-9.
8. Malchoff CD, Malchoff DM. Familial papillary thyroid carcinoma. *Cancer Treat Res* 2004; 122:381-7.
9. Harach HR, Williams GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. *Histopathology* 1994;25:549-61.
10. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R. Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2805-9.
11. Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, Franceschi S, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control* 2003; 14:773-85.
12. <http://www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/rapporto/Schede%20specifiche%20per%20tumore/Tumore%20della%20tiroide.pdf> (data ultima consultazione 15.08.2008).
13. http://www.registri-tumori.it/PDF/AIRTUM2007_Sopravvivenza/070-AIRT2007tiroide.pdf (data di consultazione: 15.08.2008).
14. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce. Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 19:109-42. <http://www.thyroid.org/professionals/publications/documents/Guidelinesthy2006.pdf> (data di consultazione: 15.08.2008).
15. AACE Thyroid Nodule Task Force. AACE Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. *Endocr Pract* 1996; 2:78-84.
16. AACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocr Pract* 2006; 12:63-102.
17. British Thyroid Association, Royal College of Physicians, British Association of Endocrine and Thyroid Surgeons Guidelines for Thyroid Cancer Management. 2nd edition http://www.british-thyroid-association.org/Thyroid_cancer_guidelines_2007.pdf (data di consultazione: 15.08.2008).
18. Beastall GH. Guidelines for management of thyroid cancer in adults: implications for clinical biochemistry. *Ann Clin Biochem* 2004; 40:435-8. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf (data di consultazione: 15.08.2008).
19. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004;150 105-12.
20. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006; 154:787-803.
21. Dorizzi RM, Castello R. La diagnostica tiroidea il quesito del clinico - La risposta del laboratorio. *RIMeL / IJLaM* 2007; 3 (Suppl.):67-75.
22. Giovannella L. I tumori della tiroide. Genova: Medical Systems 2001.
23. Vali M, Rose NR, Caturegli P. Thyroglobulin as autoantigen: structure-function relationships. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1:69-77.
24. Whitley RJ, Ain KB. Thyroglobulin: a specific serum marker for the management of thyroid carcinoma. *Clin Lab Med* 2004; 24:29-47.
25. Iervasi A, Iervasi G, Carpi A, Zucchelli GC. Serum thyroglobulin measurement: clinical background and main methodological aspects with clinical impact. *Biomed Pharmacother* 2006; 60:414-24.
26. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, Solimeo C, Bottoni A, Rossi L, et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer.

- Clin Endocrinol 2007; 67:434-41.
28. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, Corone C, Troalen, Schlageter MH, et al. Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the follow-up of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2487-95.
 29. Giovanella L, Ceriani L. High-Sensitivity Human Thyroglobulin (hTG) immunoradiometric assay in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40:480-4.
 30. Giovanella L. Highly sensitive thyroglobulin measurements in differentiated thyroid carcinoma management. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:1067-73.
 31. Giovanella L, Ceriani L, Ghelfo A. Redefining functional sensitivity of thyroglobulin assay on Immulite platform: implications in thyroid cancer management. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45:1523-24.
 32. Giovanella L. Thyroglobulin measurement in differentiated thyroid carcinoma management. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2008; 3: in press.
 33. Clark PM, Beckett G. Can we measure serum thyroglobulin? *Ann Clin Biochem* 2002; 39:196-202.
 34. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5566-75.
 35. Stockigt JR. Ambiguous thyroglobulin assay results in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5904-5.
 36. Ross HA, Netea-Maier RT, Schakenraad E, Bravenboer B, Hermus AR, Sweep FC. Assay bias may invalidate decision limits and affect comparability of serum thyroglobulin assay methods: an approach to reduce interpretation differences. *Clin Chim Acta* 2008; 394:104-9.
 37. Wong J, Lu Z, Doery J, Fuller P. Lessons from a review of thyroglobulin assays in the management of thyroid cancer. *Intern Med J* 2008; 38:411-4.
 38. Massoll N, Mazzaferri EL. Diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Clin Lab Med* 2004; 24: 49-83.
 39. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:163-8.
 40. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:338-41.
 41. Hodak SP, Burman KD. The calcitonin conundrum-is it time for routine measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules? *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:511-4.
 42. Deftos LJ. Should serum calcitonin be routinely measured in patients with thyroid nodules-will the law answer before endocrinologists do? *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 4768-9.
 43. Levy-Bohbot N, Patey M, Larbre H, Hecart AC, Caron J, Delemer B. How to interpret hypercalcitoninemia? *Rev Med Interne* 2006; 27:610-5.
 44. Engelbach M, Gorges R, Forst T, Pfutzner A, Dawood R, Heerdt S, et al. Improved diagnostic methods in the follow-up of medullary thyroid carcinoma by highly specific calcitonin measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1890-4.
 45. Cohen R, Campos JM, Salaun C, Heshmati HM, Kraimps JL, Proye C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:919-22.
 46. Borget I, De Pourvoirville G, Schlumberger M. Calcitonin determination in patients with nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:425-7.
 47. Giovanella L, Crippa S, Ceriani L. Serum calcitonin-negative medullary thyroid carcinoma: role of CgA and CEA as complementary markers. *Int J Biol Markers* 2008; 23:129-31.
 48. Basuyau JP, Mallet E, Leroy M, Brunelle P. Reference intervals for serum calcitonin in men, women, and children. *Clin Chem* 2004; 50:1828-30.
 49. Tommasi M, Raspanti S. Comparison of calcitonin determinations by polyclonal and monoclonal IRMAs. *Clin Chem* 2007; 53:798-9.
 50. Wang TS, Ocal IT, Sosa JA, Cox H, Roman S. Medullary Thyroid Carcinoma without Marked Elevation of Calcitonin: A Diagnostic and Surveillance Dilemma. *Thyroid* 2008;18:889-94.
 51. Cavalier E, Carlisi A, Chapelle JP, Delanaye P. Analytical quality of calcitonin determination and its effect on the adequacy of screening for medullary carcinoma of the thyroid. *Clin Chem* 2008; 54:929-30.
 52. d'Herbomez M, Caron P, Bauters C, Do Cao C, Schlienger JL, Sapin R, et al. Reference range of serum calcitonin levels in humans: influence of calcitonin assays, sex, age and cigarette smoking. *Eur J Endocrinol* 2007; 157:749-55.
 53. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin Measurement in the Evaluation of Thyroid Nodules in the United States: A Cost-Effectiveness and Decision Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:2173-80.