

## IL CARCINOMA PAPILLARE TIROIDEO A BASSO RISCHIO

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

### INTRODUZIONE

Brito e coll (1) hanno fatto di recente il punto su tutti gli aspetti che caratterizzano il carcinoma papillare della tiroide (PTC) a basso rischio e sulle sue prospettive diagnostico-terapeutiche.

L'*American Thyroid Association* (ATA) definisce *low risk thyroid cancer* (LRTC) il tumore tiroideo papillare caratterizzato da:

1. assenza di metastasi (locoregionali, a distanza) o invasione tumorale extra-tiroidea;
2. istologia differenziata, non associata a varianti aggressive (*tall-cell*, insulare, cellule colonnari);
3. resezione completa del tumore dal punto di vista macroscopico;
4. captazione solo nel letto tiroideo dopo  $^{131}\text{I}$  (quando eseguita).

### Epidemiologia

Il tumore della tiroide è il tumore endocrino più frequente (2% di tutti i tumori) e la sua frequenza è aumentata nelle ultime decadi, soprattutto in paesi dove la spesa sanitaria è privata anziché pubblica (fanno eccezione Italia e Francia) verosimilmente per l'effetto della diagnostica di *screening*.

La prevalenza è diversa nelle varie aree geografiche, ma, a dispetto dell'aumentata incidenza, la mortalità per il tumore non è aumentata.

Nei paesi dove la diagnosi istopatologica viene eseguita con metodologia accurata (sezioni sottili e analisi dei sottotipi di PTC), la **prevalenza di LRTC è del 90%** ed è secondaria al miglioramento delle tecniche diagnostiche con riscontro di forme asintomatiche. Studi eseguiti su autopsie da morte per causa extra-tiroidea in Spagna e Finlandia hanno dimostrato la presenza di PTC rispettivamente nel 24% e 36% dei casi.

In uno studio retrospettivo condotto sui casi incidentali, il 36% di questi era stato riscontrato mediante ecografia o TC, il 15% all'esame istologico e il 46% alla palpazione del collo in corso di visita generale. Almeno il 50% di questi casi poteva essere ricondotto alla categoria di LRCT.

### Fattori di rischio

**Non** vi è una **chiara evidenza** di fattori di rischio correlati a LRCT tra quelli noti (radiazioni ionizzanti, fattori nutrizionali o ormonali).

### Marcatori molecolari

Questi hanno la possibilità potenziale di migliorare diagnosi e stratificazione del rischio nei carcinomi tiroidei.

La principale mutazione studiata nel PTC è quella di BRAF. In una metanalisi condotta su 2470 pazienti è stata riscontrata un'associazione fra la presenza di questa mutazione e un maggior rischio di recidiva (RR 1.93), metastasi linfonodali (RR 1.71) e forme più avanzate (RR 1.7), ma non con un aumento del rischio di metastasi a distanza (2). In un altro studio multicentrico (3) condotto su 1890 pazienti è stato dimostrato un rischio maggiore di mortalità correlata al tumore nei pazienti con mutazione di BRAF (5-7% nei BRAF mutati vs 1-2% nei non mutati), ma il rischio non era più differente se i dati venivano analizzati stratificandoli per i fattori di rischio clinico e istopatologico. Studi recenti (4-5) hanno escluso una correlazione tra mutazione di BRAF e multicentricità, metastasi linfonodali del comparto centrale, invasione linfo-vascolare, estensione extra-tiroidea, stadio avanzato alla diagnosi, metastasi a distanza e sopravvivenza causa-specifica.

In conclusione, **al momento questi dati mettono in dubbio l'utilità dello studio di BRAF per la stratificazione del rischio nei LRCT**, mentre **le caratteristiche clinico-patologiche rimangono le variabili più importanti per definire il rischio di mortalità e di recidiva**.



## OPZIONI TERAPEUTICHE

### Chirurgia

La diagnostica pre-operatoria comprende di solito l'ecografia tiroidea di stadiazione linfonodale e l'agobiopsia eco-guidata del nodulo con ago sottile per la diagnosi citologica.

Se non vi sono dubbi sull'indicazione a trattamento chirurgico del sospetto LRTC, non vi è consenso circa l'**estensione dell'intervento** (lobectomia vs tiroidectomia *near total*/totale) o sull'utilità della linfadenectomia profilattica del comparto centrale. Tenendo conto del rischio di complicanze, l'ATA raccomanda una lobectomia nel caso di tumori < 1 cm, a basso rischio, unifocali, intra-tiroidei, in pazienti senza pregressa irradiazione di collo o testa e assenza di linfonodi patologici durante la stadiazione pre-operatoria. A favore della tiroidectomia totale, vi sono invece i dati sulla riduzione delle recidive (*National Cancer Data Base*, il rischio di recidiva e di mortalità per malattia è maggiore nei tumori > 10 mm sottoposti a sola lobectomia) e il fatto che la tiroidectomia totale permette il successivo trattamento con <sup>131</sup>I e il *follow-up* con il dosaggio della tireoglobulina (Tg).

**La dissezione profilattica dei linfonodi del comparto centrale**, che differisce dalla dissezione di quelli visibili in corso di intervento o agli esami pre-operatori, è **dibattuta**. A favore della prima sono la presenza di micro-metastasi nel 12-60% dei linfonodi asportati profilatticamente, così come la dimostrazione, in una recente metanalisi sistematica (6), di un minor rischio di recidiva a 5 anni in 3331 pazienti sottoposti a linfadenectomia profilattica vs quelli con linfadenectomia tradizionale (4.7% vs 8.6%), anche perché nel primo gruppo è stato somministrato più di frequente il trattamento con <sup>131</sup>I. Dati contrari mostrano un rischio simile di recidiva tra il gruppo con dissezione profilattica del comparto centrale e quello con dissezione tradizionale. Uno studio retrospettivo (7) con un *follow-up* prolungato (13 anni) ha mostrato che la frequenza di mortalità specifica per malattia era simile nei due gruppi (1.9%). Questi dati controversi, uniti al **maggior rischio di danno ricorrentiale o di ipoparatiroidismo post-chirurgico nei pazienti sottoposti a linfadenectomia profilattica del comparto centrale**, rendono la procedura poco consigliabile in centri con scarsa esperienza chirurgica specifica.

### Terapia con <sup>131</sup>I

Nelle ultime due decadi è emersa una mancanza di beneficio della terapia radiometabolica nei pazienti con LRTC, sia in termini di rischio di recidiva che di sopravvivenza.

Ciononostante, negli Stati Uniti l'impiego della terapia con I-131 in questi pazienti è aumentato dal 4% nel 1973 al 38% nel 2007, con la prevalente motivazione dell'utilizzo della Tg come marcatore di malattia. In realtà, la Tg non è più dosabile 5 anni dopo l'intervento nel 95% dei pazienti con LRTC non trattati con <sup>131</sup>I terapia, mentre l'impiego di I-131 non è totalmente scevro da effetti collaterali (su ghiandole salivari e midollo osseo).

Alla luce di questi dati **l'uso routinario di <sup>131</sup>I terapia non è indicato nei LRTC.**

### Terapia soppressiva con tiroxina (L-T4)

Se la terapia soppressiva con L-T4 riduce il rischio di recidiva o morte nei pazienti ad alto rischio, questo non è vero per quelli con LRTC, né per quanto riguarda le recidive né per la mortalità. Per i pazienti operati con LRTC, la terapia con L-T4 deve fornire una sostituzione adeguata, mantenendo il TSH tra 0.5 e 1 mUI/L nei pazienti più giovani e tra 1 e 2.5 mUI/L in quelli più anziani con maggiore rischio di aritmia cardiaca (linee guida di ATA ed ETA).

### Nuovi trattamenti

Nelle ultime decadi sono state proposte nuove opzioni terapeutiche in pazienti con controindicazione alla chirurgia convenzionale.

**Tecniche chirurgiche alternative.** La **chirurgia endoscopica** con accesso extra-cervicale (8) può evitare la cicatrice al collo; una di queste tecniche è la **chirurgia robotica** con accesso ascellare, toracico anteriore o mammario. Una metanalisi degli studi RCT di confronto tra chirurgia tradizionale e video-assistita ha dimostrato che non c'è differenza significativa del rischio di paralisi ricorrente o di ipoparatiroidismo tra le due tecniche, mentre ci sono netto miglioramento estetico e riduzione della degenza con la tecnica video-assistita.

**Tecniche mini-invasive.** Il presupposto di queste tecniche applicate agli LRTC è la distruzione accurata e mirata della neoplasia attraverso l'ischemia e la necrosi coagulativa. L'**ablazione percutanea eco-guidata con alcool 95%** con anestesia cutanea è stata la prima metodica adottata. Sebbene nei pochi casi pubblicati i risultati siano stati soddisfacenti, il limite principale è la diffusione imprevedibile dell'alcool nei tessuti. Questo limite è stato risolto con la **termo-ablazione eco-guidata**. Sono stati segnalati 3 pazienti trattati con l'utilizzo della sorgente Laser: la valutazione istologica con il successivo intervento ha dimostrato la distruzione delle cellule tumorali. La radiofrequenza è un'altra possibilità di termo-ablazione, che al momento si è dimostrata efficace sulle recidive loco-regionali o sui nodi benigni sintomatici, ma non ancora sui LRTC.

**Sorveglianza clinica.** In due studi giapponesi osservazionali su 1500 pazienti (9-10), ai pazienti è stata data la possibilità di scegliere fra una sorveglianza attiva (media di 5 anni, *range* 1-19) oppure un intervento chirurgico alla diagnosi. Alla fine del periodo di osservazione, si sono evidenziate metastasi linfonodali in solo il 2% dei pazienti non operati e un incremento delle dimensioni del nodulo in solo il 5% e nessun caso di mortalità specifica per LRTC; inoltre, le metastasi linfonodali non correlavano con nessuno dei tradizionali fattori di rischio (multicentricità o dimensioni alla diagnosi). Alla luce di questi risultati, è cominciato un protocollo analogo di osservazione presso il *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*. La sorveglianza attiva delle recidive di LRTC dopo tiroidectomia ha dimostrato che i pazienti che presentano recidiva linfonodale mostrano, dopo un *follow-up* di almeno 5 anni, un aumento dimensionale dei linfonodi di 3 mm nel 20% dei casi e di 5 mm nel 9% dei pazienti; nel 14% dei casi l'adenopatia scompariva spontaneamente. Non sono state registrate complicanze locali o mortalità legata alla malattia. Solo nel 10% dei casi si è osservata una crescita sensibile dei linfonodi recidivati in un periodo > 5 anni.

Queste osservazioni sono a favore dell'**ipotesi che la maggioranza dei LRTC abbia un decorso indolente e possa essere monitorata nel tempo senza un intervento attivo.**

## CONCLUSIONI

1. L'incidenza della diagnosi di cancro della tiroide sta crescendo rapidamente in ogni parte del mondo.
2. Nella maggioranza dei casi si tratta di PTC piccoli e localizzati, che possono essere considerati LRTC per il comportamento poco aggressivo.
3. L'incremento di incidenza dipende probabilmente dalla diagnosi delle forme subcliniche attraverso l'utilizzo più frequente di tecniche di diagnostica per immagini.
4. Il LRTC non ha ancora linee guida diagnostiche e terapeutiche condivise tra gli esperti, per la mancanza di RCT che chiariscano benefici e danni derivanti dalla terapia tradizionale, ritenuta appropriata per le forme più aggressive, ma causa a volte di effetti collaterali non giustificati dal rischio reale rappresentato dal LRTC.
5. L'obiettivo di una gestione condivisa più appropriata del PTC suggerisce l'opportunità di collaborare attraverso una rete mondiale.
6. **Ciascun paziente è differente e necessita di una modalità di approccio più individualizzato.**

**BIBLIOGRAFIA**

1. Brito JP, Hay ID, Morris JC. Low risk papillary thyroid cancer. *BMJ* [2014, 348: g3045](#).
2. Tufano RP, Teixeira GV, Bishop J, et al. BRAF mutation in papillary thyroid cancer and its value in tailoring initial treatment: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* [2012, 91: 274-86](#).
3. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA, et al. Association between BRAF V600E mutation and mortality in patients with papillary thyroid cancer. *JAMA* [2013, 309: 1493-501](#).
4. Gouveia C, Can NT, Bostrom A, et al. Lack of association of BRAF mutation with negative prognostic indicators in papillary thyroid carcinoma: the University of California, San Francisco, experience. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [2013, 139: 1164-70](#).
5. Ito Y, Yoshida H, Kihara M, et al. BRAF<sup>V600E</sup> mutation analysis in papillary thyroid carcinoma: is it useful for all patients? *World J Surg* [2014, 38: 679-87](#).
6. Lang BH, Ng SH, Lau LL, et al. A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid* [2013, 23: 1087-98](#).
7. Tisell LE, Nilsson B, Molne J, et al. Improved survival of patients with papillary thyroid cancer after surgical microdissection. *World J Surg* [1996, 20: 854-9](#).
8. Sgourakis G, Sotiropoulos GC, Neuhauser M, et al. Comparison between minimally invasive video-assisted thyroidectomy and conventional thyroidectomy: is there any evidence-based information? *Thyroid* [2008, 18: 721-7](#).
9. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* [2014, 24: 27-34](#).
10. Sugitani I, Toda K, Yamada K, et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg* [2010, 34: 1222-31](#).
11. Autori vari. Tumori differenziati della tiroide. [Endowiki](#).