

## METASTASI OSSEE DA CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE: RICERCARLE E TRATTARLE

Responsabile Editoriale  
**Renato Cozzi**

È stato recentemente pubblicato un **lavoro retrospettivo** su una casistica di **1008 pazienti** con carcinoma midollare della tiroide (MTC), trattati in un unico centro dal 1991 al 2014, volto a descrivere caratteristiche e distribuzione di metastasi ossee (BM), definire la storia naturale degli eventi scheletrici correlati alle BM e a valutare efficacia e rischi della terapia anti-riassorbitiva (1).

L'età mediana alla diagnosi di MTC era 47 anni (*range* 11.4–84.1), con **follow-up mediano di 5.5 anni** (*range* 0.1–54.0). La diagnosi di BM veniva estrapolata dai dati del Registro dei Tumori dell'Istituto, mediante valutazione di note cliniche, referti di TC, RM, PET o scintigrafia scheletrica.

### CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI CON METASTASI OSSEE

Pazienti con **BM**: 188/1008 (**19%**) (112 M e 76 F).

Localizzazioni metastatiche (M1) anche in altre sedi: 168/188 (89%).

Pregressi trattamenti: terapia radiante esterna (EBRT) sulla regione del collo nel 33% dei casi e terapia sistemica nel 59%.

Ricerca della mutazione germinale di *RET*: positiva nel 25% dei 120 pazienti esaminati.

### CARATTERISTICHE E DISTRIBUZIONE DELLE METASTASI OSSEE

Il periodo mediano **tra la diagnosi di MTC e quella di BM** era di 30.9 mesi (*range* 0.0–533.4) e in 45/188 (25%) la diagnosi di BM era avvenuta entro 3 mesi da quella della neoplasia primitiva.

**Rispetto ad altre metastasi** a distanza:

- BM rilevate prima in 23/159 pazienti (14%), con periodo intercorso tra diagnosi di BM e quella di altre M1 di 5.3 mesi (*range* 0.0–74.9);
- rilievo di BM sincrono in 38/159 pazienti (24%);
- diagnosi di BM vs diagnosi di M1 in altre sedi metacrona in 98/159 (62%).

**Numero di BM**: > 10 nel 65% dei pazienti, tra 6 e 10 nel 12%, tra 2 e 5 nel 16%, singola nel 6%.

**Sedi** di maggiore interessamento metastatico: colonna vertebrale 92%, bacino 69%, coste 53%, estremità 38%, cranio 32%.

**Follow-up mediano dopo** la diagnosi della/e prima/e BM: 1.6 anni (*range* 0–23.2).

### EVENTI SCHELETRICI CORRELATI ALLE METASTASI OSSEE (SRE)

Gli **eventi inclusi** nello studio erano: compressione del midollo spinale, fratture patologiche, terapia radiante (EBRT) o chirurgia su segmenti scheletrici per BM, ipercalcemia (calcemia corretta per albumina > 11.5 mg/dL).

Il **48%** (90/188) del gruppo studiato aveva sviluppato **almeno uno SRE**.

**Tempistica** del primo evento: entro una mediana di 2.7 mesi (*range* 0-104) dalla diagnosi della prima BM; in 13/87 pazienti (15%) sincrono alla diagnosi di BM.

**Tipologia**: EBRT (74%), frattura patologica (23%), chirurgia (13%), ipercalcemia (7%) e compressione spinale (3%), con sede di interessamento prevalente a livello di rachide (58%), pelvi (17%) ed estremità (11%).

**Secondo SRE**: in 36/188 pazienti (19%), a distanza mediana di 8.1 mesi (*range* 0.3-78.7) dal primo evento.

**Mortalità** a 5 anni: non differente tra i pazienti con o senza SRE (47% vs 58%,  $p = 0.11$ ).

### SUB-ANALISI RELATIVA A TERAPIA ANTI-RIASSORBITIVA (ART) (eseguita in 177 pazienti)

#### Gruppo ART+

84/177 pazienti (**47%**), nel 67% dei quali la terapia ART era stata iniziata prima dello sviluppo di SRE.

**Molecole** impiegate: zoledronato (ZA) in 64 pazienti, pamidronato (PAM) in 16, denosumab (DEN) in 12, più molecole in 13.

**Durata** terapia: mediana di 3.9 mesi, con numero totale mediano di 2 dosi, mediamente tramite somministrazioni mensili, ma con ampio *range* (0.25-12 mesi).

**Follow-up**: mediano dalla diagnosi di MTC 5.6 anni.

**Decesso**: in 56 pazienti (67%).



#### Effetti avversi:

- osteonecrosi della mandibola (ONJ): in 4 pazienti (4.8%), 3 dei quali erano stati trattati sia con ART (2 ZA, 1 DEN) sia con inibitori di tirosin-chinasi (1 anche con EBRT collo ed encefalo). Il 4° paziente, trattato in precedenza con EBRT per M1 cerebrali, ha sviluppato ONJ 6 anni dopo la sospensione di PAM, e dopo 6 mesi di terapia con sorafenib. Solo 1 paziente ha richiesto terapia chirurgica per ONJ;
- ipocalcemia: tenendo presente che il dosaggio della calcemia pre-ART era disponibile solo in 59 pazienti, di grado 1 nel 75%, di grado 2 nel 14% e di grado 3 nel 3%, con peggioramento in 18 pazienti.

#### Gruppo ART-

93/177 (53%), senza differenze significative vs il gruppo ART+ in merito a età alla diagnosi, genere, etnia, mutazioni *RET* germinali o somatiche, e M1 non ossee, ma con un numero minore di BM ( $p = 0.006$ ) e di segmenti ossei coinvolti dalle lesioni ( $p = 0.026$ ).

Il *follow-up* mediano per questi pazienti è stato di 5.5 anni e 49 (53%) sono deceduti, senza differenza tra i due gruppi per incidenza di decesso né correlazione tra decesso e SRE.

#### COMMENTO

La casistica riportata in questo lavoro è la più ampia in merito alle metastasi ossee nel CMT. La prevalenza del 19%, che in altra casistica è risultata del 40% (2), con interessamento multifocale in quasi tutti i pazienti, sottolinea l'importanza clinica di tale localizzazione metastatica in questa neoplasia, con conseguente necessità di **cercare le BM nei pazienti non guariti e con valori elevati di calcitonina e CEA**. A tale proposito va ricordato che nella revisione del 2015 delle linee guida ATA sul CMT, la raccomandazione 48 indica che in presenza di calcitonina post-operatoria  $> 150$  pg/mL bisogna valutare i pazienti non solo con ecografia del collo, TC del torace, RM con contrasto o TC trifase epatica, bensì anche con scintigrafia scheletro e RM di pelvi e rachide (R di grado C) (3), proprio perché le metastasi scheletriche sono prevalentemente localizzate in tali segmenti, come risulta anche dalla presente coorte.

L'**incidenza di eventi scheletrici** correlati alle BM è risultata elevata (48%), ma inferiore a quella riscontrata nei carcinomi differenziati della tiroide (DTC) (78%) (4), con una percentuale nettamente inferiore di compressione del midollo spinale vs i pazienti con BM da DTC, specie carcinoma follicolare (5): questo diverso comportamento potrebbe essere riconducibile a una diversa biologia dei differenti istotipi dei tumori tiroidei e alla progressione in genere più lenta dell'MTC.

In questa casistica non è stata riscontrata **mortalità** diversa nei pazienti con SRE vs quelli senza SRE: tale dato non rispecchia quanto emerge da casistiche di pazienti con carcinoma prostatico o della mammella, e dai dati appena pubblicati del *Dataset Surveillance Epidemiology and End Results-Medicare* inerenti il periodo 1991-2011 su 1173 pazienti con BM da carcinoma tiroideo, differenziato e midollare, che evidenziano un aumentato rischio di mortalità complessiva e malattia-specifica in presenza di SRE (6).

Per quanto attiene alla **terapia anti-riassorbitiva**, gli autori non riescono a trarre conclusioni in merito alla sua efficacia, né a estrapolare dati di confronto tra bisfosfonati e DEN, verosimilmente per la mancata randomizzazione del trattamento e quindi per l'assenza di criteri di efficacia valutabili. Per altri tumori solidi disponiamo invece di evidenza di maggiore efficacia di DEN vs ZA nel prevenire SRE (7).

In merito all'**ONJ**, gli autori sottolineano che i pazienti con carcinoma tiroideo metastatico hanno più fattori predisponenti a questa complicanza, quali ipoparatiroidismo post-chirurgico, eventuale radioterapia esterna sul collo, eventuale terapia con farmaci anti-angiogenici. Per questi motivi, bisogna porre ancora più attenzione da un lato all'educazione del paziente (igiene orale, astensione dal fumo), dall'altro a correggere l'ipocalcemia e il deficit di vitamina D prima di iniziare l'ART.

Questo lavoro presenta i **limiti** tipici delle casistiche retrospettive e che nello specifico gli autori identificano in:

1. documentazione incompleta, specie per le fratture patologiche;
2. difficoltà di verificare le informazioni;
3. diverse popolazioni di pazienti;
4. diverse tecniche radiologiche di *imaging*;
5. diversi intervalli di *follow-up* (che possono avere comportato una sottostima delle BM);
6. assenza per molti pazienti dei valori di calcitonina e CEA al momento della diagnosi di BM e SRE (con conseguente impossibilità di correlare tali condizioni cliniche con i marcatori tumorali).

Tuttavia, i dati riportati sottolineano l'importanza di una valutazione attenta dei pazienti con CMT non guarito, che deve implicare anche la ricerca di metastasi ossee, per un adeguato trattamento delle stesse, al fine di ridurre gli eventi scheletrici a esse correlati e di conseguenza la mortalità.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Xu JY, Murphy WA, Milton Jr DR, et al. Bone metastases and skeletal-related events in medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* [2016, 101: 4871-7](#).
2. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, et al. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab* [2007, 92: 4185-90](#).
3. Wells SA Jr, Asa SA, Dralle H, et al. Revised American Thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. The American Thyroid Association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* [2015, 25: 567-610](#).
4. Farooki A, Leung V, Tala H, Tuttle RM. Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: 2433-9](#).
5. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Carroll NM, et al. Spinal metastases due to thyroid carcinoma: an analysis of 202 patients. *Thyroid* [2014, 24: 1488-500](#).
6. Choksi P, Papaleontiou M, Guo C, et al. Skeletal complications and mortality in thyroid cancer: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 1254-60](#).
7. Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: a combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. *Eur J Cancer* [2012, 48: 3082-92](#).