

STADIO TNM E CLASSI ATA: VALUTAZIONE INTEGRATA PER UNA MIGLIOR STIMA PROGNOSTICA NEL CARCINOMA TIROIDEO

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Premesse

La **classificazione AJCC/TNM** è uno dei sistemi maggiormente diffusi per la stima della sopravvivenza libera dalle patologie neoplastiche.

La classificazione TNM per il carcinoma tiroideo è stata recentemente oggetto di revisione (AJCC 8° edizione), che ha portato alla riclassificazione di circa un terzo dei pazienti in un minor rischio di mortalità. Secondo il nuovo sistema di valutazione, la riduzione del rischio di mortalità riguarda prevalentemente i pazienti di età < 55 anni. Tuttavia, questi pazienti sono ancora dicotomicamente suddivisi in soli due gruppi: stadio I (senza metastasi a distanza) e stadio II (con metastasi a distanza). Questo comporta che tra i pazienti < 55 anni ci sia una notevole eterogeneità di situazioni cliniche e che soprattutto lo stadio TNM I comprenda in un unico rischio prognostico pazienti molto diversi: vengono, infatti, inseriti in questo gruppo sia pazienti con microcarcinoma papillare intra-tiroideo che pazienti con neoplasie voluminose, a estensione extra-tiroidea che interessano le maggiori strutture del collo, con tutte le situazioni intermedie.

Il sistema di **classificazione dell'American Thyroid Association (ATA)** è invece uno strumento di **valutazione del rischio di recidiva** del carcinoma tiroideo, e non primariamente della sopravvivenza, nonostante utilizzi alcune variabili clinico-patologiche comuni alla stima della sopravvivenza.

Scopo di un recente lavoro condotto al *Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)* è stato verificare se il sistema ATA possa essere utilizzato per una più precisa definizione del rischio di mortalità stimato con il sistema TNM nei pazienti di età < 55 anni.

Metodi

Il registro tumori del MSKCC è stato esaminato **retrospettivamente** (1980-2016), identificando **4.881 pazienti con carcinoma tiroideo differenziato (CTD)** di età < 55 anni.

I pazienti sono stati classificati come AJCC/TNM stadio I se non avevano evidenza di metastasi a distanza (M0/Mx), o stadio II in caso di metastasi a distanza (M1) al momento della diagnosi.

Gli stessi pazienti sono stati assegnati alle classi ATA di rischio di recidiva:

- alto: metastasi a distanza (M1) o estensione extra-tiroidea grossolana (T3b, T4a, T4b);
- intermedio: istologia aggressiva (compresi tutti i carcinomi follicolari o a cellule di Hürthle), metastasi linfonodali (N1a o N1b) o estensione extra-tiroidea microscopica;
- basso: assenza di tutte le caratteristiche elencate sopra.

All'interno di ciascuna categoria di rischio ATA, i pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base all'età alla diagnosi: < 45 anni e 45-55 anni.

L'*end-point* primario era la sopravvivenza libera da malattia (SLM), calcolata come tempo tra diagnosi e decesso o ultima data di *follow-up*. L'*end-point* è stato stratificato in base a stadio TNM, classe di rischio ATA e gruppo di età.

Risultati

Classe ATA:

- rischio basso: 37%;
- rischio intermedio: 55%;
- rischio alto: 8%.

Stadio TNM:

- stadio I: 98%, con rischio ATA:
 - basso: 38%;
 - intermedio: 56%;
 - alto: 6%;
- stadio II: 2%, per definizione tutti a rischio ATA alto.



Si identificano in questo modo 4 categorie di pazienti con sopravvivenze a 10 anni diversificate:

- TNM I – rischio ATA basso: 100%;
- TNM I – rischio ATA intermedio: 98%;
- TNM I – rischio ATA alto: 92%;
- TNM II – rischio ATA alto: 68%.

Mortalità: durante il *follow-up*, la mortalità totale è stata del 5%, con 2.5% dovuta al carcinoma tiroideo. Tra questi, il decesso era legato a:

- metastasi a distanza: 89%;
- progressione di malattia strutturale loco-regionale: 11%.

La morte era sopraggiunta a distanza dalla diagnosi di:

- < 5 anni: 23%;
- 5-10 anni: 31%;
- > 10 anni: 46% dei casi.

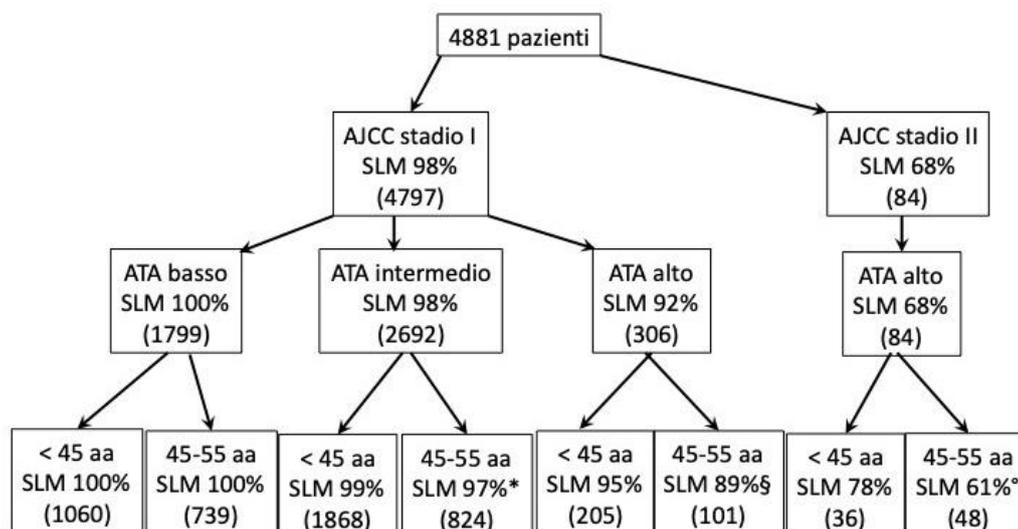
I 122 pazienti deceduti a causa del carcinoma tiroideo erano:

- stadio TNM I: 96/4.797 (2%);
- stadio TNM II: 26/84 (31%).
- classe ATA di rischio basso: nessun decesso;
- classe ATA di rischio intermedio: 59/2.692 (2.2%);
- classe ATA di rischio alto: 63/390 (16.1%).

Sopravvivenza libera da malattia a 10 anni:

- stadio TNM I: 98%;
- stadio TNM II: 68%;
- classe ATA di rischio basso: 100%;
- classe ATA di rischio intermedio: 98%;
- classe ATA di rischio alto: 87%.

Stadio TNM	Rischio ATA	Età (anni)	
		< 45	45-55
I	Basso	100%	
I	Intermedio	98%	
I	Alto	95%	89%
II	Alto	78%	61%



Numero di pazienti in ogni sottogruppo: in confronto ai più giovani * p < 0.0001, § p = 0.002, ° p = 0.044

In sintesi, questa analisi retrospettiva di pazienti con CTD diagnosticato < 55 anni dimostra che sia il sistema TNM 8° edizione che le classi di rischio ATA possono essere utilizzati per la stima della SLM. Mentre il sistema TNM da solo racchiude in una stessa categoria pazienti a prognosi molto differenziata, **l'integrazione con il sistema ATA consente una stima del rischio molto più definita e personalizzata**. In pratica, valutando in modo integrato stadio TNM, classi di rischio ATA ed età, si ricavano 6 categorie con sopravvivenze diverse (tabella e figura).

Commento e conclusioni

Questo lavoro retrospettivo, che attinge a una delle casistiche più estese fino ad ora pubblicate, richiama l'attenzione sull'importanza di **eseguire una stima prognostica dei pazienti con CTD al momento della diagnosi**.

I dati presentati dimostrano che **per i pazienti < 55 anni la valutazione più accurata del rischio di mortalità si ottiene integrando stadio TNM, classi di rischio ATA ed età**; sia lo stadio TNM che le classi ATA sono sistemi dotati di una semplicità sufficiente a renderli applicabili nella *routine* clinica.

L'uso del solo stadio TNM risulta, infatti, troppo grossolano, raggruppando al proprio interno categorie di pazienti a rischio troppo diverso per poter essere accorpate secondo la logica della "taglia unica" e l'applicazione delle classi ATA consente di aumentare la risoluzione del sistema e migliorare la precisione della stima individuale del rischio.

Gli **elementi che compongono la valutazione prognostica** sono noti e tutti gli endocrinologi che si interessino di oncologia tiroidea li valutano sistematicamente, almeno in maniera qualitativa: le dimensioni del tumore, la presenza e il grado di estensione extra-tiroidea, la variante istologica, la presenza e le caratteristiche delle metastasi linfonodali, la presenza di metastasi a distanza, l'età. Grande rilevanza hanno anche i livelli di tireoglobulina e il loro andamento nelle varie fasi del percorso di cura, le caratteristiche della iodo-captazione, l'aspetto ecografico cervicale; questi ultimi elementi si embricano con un tema strettamente correlato con la stima del rischio di mortalità ma comunque distinto, che è la **valutazione della risposta al trattamento**.

A seconda del momento nel quale la si valuta, la **stratificazione del rischio consente di definire modalità e tempi sia del piano di cura** (estensione dell'atto chirurgico, radioiodio) che **del follow-up** (tempistica, ricorso a metodiche di 2° livello). Anche **aspetti logistici e organizzativi** (durata della gestione in Centri ospedalieri o di 2° livello, ritorno alla gestione ambulatoriale o territoriale, o anche al Medico di Medicina Generale) potrebbero essere pensati in base al rischio stimato del singolo paziente.

Come già accennato, è chiaro che la **valutazione prognostica** non è un dato statico, valutabile solo al momento della diagnosi. Esso **si può modificare in tutti le fasi della storia clinica** del paziente. Tipicamente, la stima prognostica si esegue:

- prima dell'intervento chirurgico con lo studio ecografico del collo;
- in fase post-chirurgica precoce con il dettaglio chirurgico e istopatologico;
- dopo il trattamento con radioiodio con la valutazione delle aree di iodo-captazione e della tireoglobulina;
- durante il follow-up.

In **conclusione**, si conferma che il sistema TNM offre i migliori risultati nella valutazione del rischio prognostico di popolazione ed è uno strumento molto efficace, ad esempio, per il confronto tra casistiche o fra trattamenti e che le classi di rischio ATA sono ormai validate per la stima del rischio di recidiva di malattia per il singolo paziente. I dati di questo studio forniscono prove che **la valutazione integrata dei due sistemi aumenta considerevolmente la precisione della stima del rischio di mortalità del singolo paziente**. Se ne può quindi derivare una raccomandazione forte a usare sistemi strutturati per la stima prognostica della SLM e del rischio di recidiva nel singolo paziente.

Bibliografia

1. Ghaznavi SA, Ganly I, Shaha AR, et al. Using the American Thyroid Association risk-stratification system to refine and individualize the American Joint Committee on Cancer eighth edition disease-specific survival estimates in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2018, 28: 1293-300](#).