

CARCINOMA TIROIDEO: CAUSE DI MORTE CORRELATE E INDIPENDENTI DALLA NEOPLASIA

Introduzione

I tumori maligni della tiroide rappresentano le neoplasie endocrine più diffuse e la loro incidenza negli ultimi decenni è notevolmente aumentata in tutto il mondo, soprattutto in relazione all'incremento della diagnosi di micro-carcinoma (1). È stato dimostrato che una parte considerevole di tali nuovi casi rappresenta in realtà una "sovra-diagnosi", e cioè la diagnosi di un'entità subclinica che, seppure non fosse stata rilevata, non sarebbe mai diventata sintomatica né avrebbe mai messo il paziente a rischio di vita (2,3). Infatti, nonostante l'aumentata incidenza del carcinoma tiroideo (CT), la mortalità correlata alle neoplasie tiroidee differenziate (in particolare al carcinoma papillare) è rimasta molto bassa: negli anni compresi tra il 2006 e il 2012, l'*American Cancer Society* ha riportato un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 99.7% (4).

Lo studio in esame

Con tali evidenze ormai ben consolidate in letteratura, negli ultimi anni la ricerca scientifica sta promuovendo studi finalizzati a rispondere alle seguenti domande: quali sono le reali cause di morte nei pazienti con CT? I pazienti con CT presentano un rischio di mortalità maggiore o uguale alla popolazione generale?

Un recente **studio retrospettivo di coorte** di un gruppo coreano (5) ha investigato le cause di morte e i rischi di mortalità specifica per neoplasia e per tutte le cause in **4.082 pazienti con CT** (non meglio specificato), di età compresa tra 40 e 79 anni, inclusi nel *Korean National Health Insurance - Service-National Health Screening Cohort* negli anni 2004-2013.

Il gruppo di pazienti con CT è stato confrontato con **12.246 soggetti di controllo** presenti nel medesimo registro, selezionati in modo tale da non differire in modo significativo per sesso, età, BMI, livello socio-economico e storia di malattie cardiache.

Le **cause di morte indagate** sono state le seguenti:

- mortalità specifica per CT;
- mortalità cardio-vascolare (CV) generale e per le sotto-categorie "cardiopatia ischemica", "ictus ischemico" e "ictus emorragico";
- mortalità per neoplasie diverse dal CT;
- malattie respiratorie;
- malattie dell'apparato digerente;
- malattie endocrine;
- traumi/ferite;
- malattie da causa sconosciuta o non meglio specificata.

I criteri **di esclusione** sono stati:

- per il gruppo di pazienti, soggetti non sottoposti a tiroidectomia o con diagnosi di neoplasia maligna diversa dal CT o con pregressa prescrizione di terapia con levo-tiroxina o radioiodio;
- per il gruppo di controllo, soggetti con CT o altre neoplasie pregresse o con malattie tiroidee note o che fossero stati precedentemente sottoposti a tiroidectomia, a terapia con radioiodio e che avessero mai assunto terapia con levo-tiroxina.

Il gruppo dei pazienti con CT era costituito prevalentemente (78.6%) da soggetti di sesso femminile, di età mediana pari a 55 anni, sottoposti a un **follow-up mediano di 48 mesi**. Includeva soggetti sottoposti a tiroidectomia totale/subtotale nell'85.1% dei casi e a emitiroidectomia nel 14.9%. Solo la metà dei pazienti (52.5%) erano stati successivamente sottoposti a terapia con radioiodio (I-131), con una dose mediana di 120 mCi.

Rispetto ai controlli, i pazienti con CT godevano di uno *status* socio-economico più elevato e consumavano una quantità inferiore di sigarette e alcool, senza tuttavia presentare differenze statisticamente significative nell'incidenza di diabete mellito, ipertensione arteriosa e dislipidemia.



La tabella riporta le cause di mortalità nei pazienti e nei controlli.

Cause di mortalità	Pazienti con CT	Gruppo di controllo	P
Tutte le cause	61 (1.49%)	178 (1.45%)	0.815
Cancro tiroideo	20 (32.8%)	0	-
Neoplasie diverse da CT	19 (31.1%)	59 (33.1%)	0.874
Cause cardio-vascolari in generale	8 (13.1%)	51 (28.7%)	0.044
Cardiopatia ischemica	1 (1.6%)	13 (7.3%)	0.157
Ictus ischemico	2 (3.3%)	3 (1.7%)	0.447
Ictus emorragico	2 (3.3%)	16 (9%)	0.190
Malattie respiratorie	0	7 (3.9%)	-
Malattie del tubo digerente	0	2 (1.1%)	-
Malattie endocrine	1 (1.6%)	2 (1.1%)	0.741
Traumi	8 (13.1%)	30 (16.9%)	0.580
Causa ignota o non specificata	5 (8.2%)	27 (15.2%)	0.227

Commento

Lo studio conferma quanto è già da tempo consolidato in letteratura riguardo al fatto che **la sopravvivenza nei pazienti con CT è eccellente** e che **non è significativamente diversa rispetto ai soggetti di controllo** di pari sesso, età, BMI, abitudini di vita e fattori di rischio CV. Dimostra altresì, dopo aver acquisito un'ampia casistica da un *database* nazionale omogeneo, che **la causa più comune di mortalità nei pazienti con CT è quella conseguente alla neoplasia tiroidea "per se"**, seguita dalla mortalità correlata ad altre neoplasie e dalla mortalità CV: per queste ultime due, la differenza con il gruppo di controllo non risultava tuttavia statisticamente significativa.

Quanto al rischio specifico di morte CV, giova precisare che, nonostante nello studio in esame i pazienti con CT presentassero percentuali inferiori di decessi per cause CV rispetto ai controlli (13.1% vs 28.7%, $P = 0.044$), gli autori concludono prudentemente che non ci sono sufficienti evidenze per affermare che il rischio di morte CV sia differente nei due gruppi, dopo aver corretto per i fattori di rischio CV (BMI, comorbidità, *status* socio-economico e abitudini voluttuarie). Gli autori inoltre ipotizzano che la bassa mortalità CV nel gruppo dei pazienti potrebbe essere spiegata dalla diagnosi precoce di patologie CV gravi grazie ai controlli effettuati nel periodo post-tiroidectomia.

Oltre alla naturale debolezza insita nel suo disegno retrospettivo, lo studio soffre di **numerose limitazioni**, peraltro ammesse dagli stessi autori.

1. Non si fa alcuna distinzione tra i vari **istotipi** di CT, né vi è alcun cenno alla dimensione del tumore (non è specificato quanti fossero i micro-carcinomi) e allo **stadio** della neoplasia tiroidea. Risulta pertanto impossibile comprendere, da un lato, se i 61 decessi specificamente causati dal CT siano da attribuire a pazienti con neoplasia tiroidea differenziata in stadio avanzato o a istotipi più aggressivi (ad es., carcinoma midollare, anaplastico, ecc); dall'altro, a quali gruppi di rischio (basso, intermedio, alto?) appartenga quel 50% circa di pazienti con CT non sottoposti a terapia con radioiodio e quale impatto ciò abbia avuto sull'*outcome* della malattia.
2. Il *database* coreano include esclusivamente pazienti di **età** compresa tra 40 e 79 anni e questo impedisce la generalizzazione dei risultati anche a pazienti di età < 40 e ≥ 80 anni.
3. Il periodo di **follow-up** mediano di 4 anni è molto limitato e troppo breve per essere applicato ai pazienti con TC, poiché il decorso della malattia – anche nei casi di neoplasia tiroidea differenziata aggressiva ad esito infausto – è, di regola, più lungo.
4. Infine, mancano del tutto le informazioni riguardanti i **parametri di funzionalità tiroidea** (TSH e ormoni tiroidei), un *bias* rilevante ai fini della valutazione del rischio di morte CV nei pazienti in terapia con levotiroxina a scopo TSH-soppressivo.

Bibliografia

1. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974-2013. JAMA [2017, 317: 1338-48.](#)
2. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of over diagnosis. N Engl J Med [2016, 375: 614-7.](#)
3. Brancato D. Microcarcinoma tiroideo: fattori associati alla diagnosi e alla terapia. AME News [62/2019.](#)
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. CA Cancer J Clin [2017, 67: 7-30.](#)
5. Kim KJ, Jang S, Kim KJ, et al. Actual causes of death in thyroid cancer patients in Korea: A nationwide case control cohort study. Eur J Endocrinol [2020, 182: 103-10.](#)