

PTC A RISCHIO BASSO-INTERMEDIO: VALORE PREDITTIVO DELLA MINIMA ESTENSIONE EXTRA-TIROIDEA

Coordinatori
 Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Non è ancora ben chiaro il ruolo predittivo del rilievo istologico di minima estensione extra-tiroidea (mETE, al muscolo sterno-tiroideo e/o ai tessuti molli peri-tiroidei) nei pazienti operati per carcinoma papillifero della tiroide (PTC), soprattutto se di piccole dimensioni. Nell'ultima edizione del sistema di stadiazione AJCC la mETE è stata esclusa dai fattori di rischio per mortalità e attualmente non modifica la categoria di T né la stadiazione complessiva. Tuttavia, una recente meta-analisi sembrerebbe suggerire un aumentato rischio di recidiva, seppur lieve, in presenza di mETE. Le attuali linee guida ATA consigliano di "considerare" e generalmente "favorire" l'utilizzo del radioiodio in questi pazienti. Gli unici due studi (retrospettivi) riguardanti la risposta al trattamento iniziale hanno dato risultati non conclusivi e un recente studio prospettico ha dimostrato una percentuale di recidiva molto bassa in pazienti con PTC, mETE e bassi livelli post-chirurgici di tireoglobulina (Tg) non trattati con radioiodio.

L'Osservatorio Italiano dei Tumori della Tiroide (ITCO) ha analizzato in modo **prospettico** oltre 2000 casi consecutivi, raccolti da 40 Centri dal 2013 (anno di inizio dell'attività dell'ITCO) a novembre 2019, con le seguenti caratteristiche:

- diagnosi istologica di PTC e varianti, con esclusione della "neoplasia follicolare non invasiva con caratteristiche nucleari simil-papillari" (NIFTP);
- tumori pN0 e pNx;
- disponibilità delle informazioni riguardanti la terapia iniziale e la classificazione ATA di rischio di recidiva;
- disponibilità dei dati ottenuti al primo *follow-up* (6-18 mesi) per valutare la risposta al trattamento iniziale.

La coorte finale consisteva di **2237 pazienti** (77% femmine, età mediana 51 anni), il 95.1% sottoposto a tiroidectomia totale e il 20.4% anche a linfadenectomia del comparto centrale. La mediana delle dimensioni tumorali era 10 mm e le varianti aggressive (solida-trabecolare, sclerosante diffusa, a cellule alte, colonnari, *hobnail*) costituivano l'11.2%. È stata riscontrata mETE nel 21% dei casi (470 pazienti) e invasione muscolare solo nel 4.3% di questi. Il 51.5% dei soggetti è stato sottoposto anche ad ablazione del residuo con radioiodio. Secondo il sistema di classificazione ATA 2015, il 73% è stato classificato a basso rischio di recidiva e il 27% a rischio intermedio.

Risposta alla terapia	Definizioni	Evoluzione clinica
Eccellente (ER)	<i>Imaging</i> negativo Tg indosabile	Recidiva 1-4% Mortalità < 1%
Biochimicamente incompleta (BIR)	<i>Imaging</i> negativo Tg dosabile (> 1 ng/mL o > 10 ng/mL dopo stimolo) o TgAb in aumento	20% malattia strutturale Mortalità < 1%
Strutturalmente incompleta (SIR)	Evidenza morfologica di malattia	50-85% persistenza di malattia Mortalità 11-50%
Indeterminata (IR)	Morfologia non specifica Tg dosabile "bassa" (< 1 o < 10 ng/mL dopo stimolo) o TgAb stabili o in decremento	15-20% malattia strutturale Mortalità < 1%

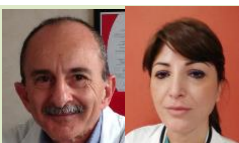
Risultati

Al primo *follow-up* (tabella), l'81.8% dei pazienti ha dimostrato una risposta eccellente alla terapia iniziale, il 13.2% una risposta indeterminata, solo il 2.5% una risposta biochimica o strutturale incompleta.

Non è emersa una differenza significativa tra pazienti con o senza mETE.

All'analisi multi-variata non sono risultati fattori di rischio per una risposta incompleta (biochimica o strutturale) né mETE (OR 1.16, p = 0.65), né dimensioni del tumore > 2 cm (OR 1.45, p = 0.34), né varianti istologiche aggressive (OR 0.55, p = 0.15), né età alla diagnosi (OR 0.90, p = 0.32).

Analizzando la combinazione di mETE, dimensioni del tumore e istologia aggressiva, la copresenza di mETE e dimensioni > 2 cm si associava a peggior risposta alla terapia (OR 5.27, IC 95% 1.39-19.91, p = 0.014). Non è



Massimo Torlontano¹ (massimotorlontano@gmail.com) & Michela Massa² (michelamassa77@libero.it)

¹Lumas, San Giovanni Rotondo (FG)

²UO Endocrinologia, IRCCS Casa Sollievo della Sofferenza, San Giovanni Rotondo (FG)

risultata alcuna differenza significativa tra i pazienti trattati o meno con radioiodio ($p = 0.24$), né tra i gruppi di pazienti seguiti presso i vari Centri partecipanti allo studio.

Discussione

Il presente studio prospettico multicentrico dimostra che la maggior parte dei pazienti affetti da PTC e mETE, pNO/pNx, viene classificata a basso rischio di recidiva (73%) e una percentuale ancora maggiore (circa l'82%) presenta una risposta eccellente alla terapia iniziale. È interessante notare che **la combinazione di mETE e dimensioni tumorali > 2 cm sembra in grado di distinguere in modo più accurato i pazienti con persistenza di malattia da quelli con risposta eccellente** alla terapia iniziale. Il trattamento con radioiodio non modifica i risultati, soprattutto se si escludono dal confronto statistico i pazienti con risposta indeterminata alla terapia. In base a tali risultati, l'utilizzo del radioiodio post-tiroidectomia non sembrerebbe giustificato in questi pazienti.

Punti di forza: rispetto ai pochi studi analoghi presenti in letteratura, la validità di questi dati è supportata dal largo numero di soggetti inclusi e dal disegno prospettico.

I principali **limiti** sono il breve *follow-up* (6-18 mesi dal trattamento iniziale) e l'elevato numero di pazienti trattati con radioiodio, concorde con le attuali raccomandazioni delle Linee Guida ATA 2015. È attualmente in corso uno studio di *follow-up* per valutare i risultati a lungo termine di questa coorte di pazienti.

Bibliografia

1. The American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1-133](#).
2. Forleo R, Grani G, Alfò M, et al. Minimal extrathyroidal extension in predicting 1-year outcomes: a longitudinal multicenter study of low-to-intermediate-risk papillary thyroid carcinoma (ITCO#4). *Thyroid* [2021, 31: 1814-21](#).