

MINIMA ESTENSIONE EXTRA-TIROIDEA NEL CARCINOMA DIFFERENZIATO E SUO SIGNIFICATO PROGNOSTICO

 Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

È in corso un vivace dibattito sul significato prognostico della “**minima estensione extra-tiroidea**” (mETE) nei carcinomi differenziati della tiroide (DTC), in particolare papillari (PTC). La mETE è **definita come l'estensione della neoplasia immediatamente al di fuori della capsula tiroidea, con interessamento microscopicamente evidente del muscolo sterno-tiroideo e/o dei tessuti molli peri-tiroidei**; va tenuta distinta quindi dalla “estesa estensione extra-tiroidea” interessando il tessuto sottocutaneo, la trachea, la laringe, l'esofago o i nervi ricorrenti, che è riconosciuta come associata a maggiore persistenza/recidiva di malattia e a incremento di mortalità.

Le linee guida ATA 2015 (1), che riconoscono come la completezza dell'asportazione chirurgica con margini di resezione liberi da malattia sia un fattore determinante sull'esito della malattia, inseriscono l'estensione extra-tiroidea come un fattore di rischio intermedio, per cui viene consigliata la tiroidectomia totale (raccomandazione n. 35) e la terapia adiuvante con radio-iodio (raccomandazione n. 51). Una raccomandazione equivalente è data dalle linee guida NCCN sui carcinomi tiroidei versione 2.2017 (2). Analogamente, la 7° edizione del sistema di stadiazione TNM dell'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) definiva come T3 i tumori di ogni dimensione con minima estensione extra-tiroidea e pertanto li collocava nello stadio III di malattia. Nella recente **8° edizione dell'AJCC, la mETE non è più riconosciuta come condizione che porta a classificare il tumore come T3, mentre l'estensione extra-tiroidea ai muscoli sotto-iodici evidente clinicamente o all'imaging porta a inserire il tumore nella categoria T3b** (3). È da sottolineare peraltro che il sistema di classificazione TNM è volto a predire la sopravvivenza e non il rischio di recidiva di malattia, molto importante anch'esso dal punto di vista prognostico e della qualità di vita del paziente e per questo motivo obiettivo del sistema di stratificazione dinamica dell'ATA.

Nel 2016 è stata pubblicata una revisione sistematica e metanalisi sull'impatto prognostico della mETE nei PTC, che ha evidenziato un rischio di recidiva significativamente più alto in questi pazienti (4). Secondo uno studio pubblicato nel 2016 (5), sarebbe soprattutto l'estensione del tumore ai margini posteriori di resezione a comportare un maggior rischio di recidiva. Recentemente è stata pubblicata una **metanalisi** (6) effettuata su **13 studi retrospettivi**, includenti globalmente **23816 pazienti** con un **follow-up** mediano di **86 mesi**, per valutare l'impatto della mETE sulla mortalità e sul rischio di recidive nei pazienti con DTC. Le dimensioni medie dei tumori negli studi analizzati erano comprese tra 5 e 20 mm (quindi contenute) e 3 studi includevano solo micro-carcinomi. I risultati hanno evidenziato che, rispetto ai pazienti senza estensione extra-tiroidea, **la mETE non aveva alcun impatto sulla mortalità**, mentre **umentava significativamente il rischio di recidiva**, sia nei pazienti N0 che N1, anche se tale **aumento in termini assoluti restava basso**: in particolare, nei pazienti N0 era del 3.5% in quelli con mETE vs il 2.2% di quelli senza mETE ($p = 0.04$). Nei pazienti con microcarcinoma < 1 cm l'impatto della mETE non era significativo. Gli autori concludono pertanto che la mETE non è un fattore in grado di influenzare negativamente la classe di rischio del paziente, in accordo con la recente revisione della stadiazione AJCC.

Recentemente è uscito uno **studio italiano** (7), che ha valutato **retrospettivamente 514 pazienti** con PTC trattati con tiroidectomia totale. I criteri di inclusione comprendevano l'assenza di metastasi linfonodali alla valutazione pre-chirurgica e istologica. Venivano esclusi i pazienti con estensione extra-tiroidea macroscopicamente evidente. Dopo la tiroidectomia, l'81% dei pazienti era stato sottoposto anche ad ablazione con radio-iodio. Il 36% dei pazienti presentava localizzazioni multi-focali interessanti un solo lobo e il 24.5% presentava tumori bilaterali; erano presenti varianti istologicamente aggressive di PTC nel 9.5% dei casi e mETE nel 24.7%. Il **follow-up** mediano è stato di **9.1 anni**, al termine del quale l'esito veniva definito come “good” (non evidenza di malattia) o “poor” (persistenza o recidiva di malattia o morte correlata). I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: gruppo 1 con mETE ($n = 127$) e gruppo 2 con margini di resezione liberi ($n = 387$). I pazienti del gruppo 1 (con mETE) presentavano maggior tasso di persistenza strutturale di malattia (7.1 vs 2%) e minor tasso di remissione clinica (80.3 vs 89.7%); il tasso di persistenza biochimica di malattia, di recidiva di malattia e di mortalità non erano invece diversi in maniera statisticamente significativa. All'analisi univariata, i fattori di rischio più significativi per esito “poor” erano età > 55 anni, presenza di mETE, varianti istologiche più aggressive di PTC e, soprattutto, dimensioni del tumore. Il tasso di “poor outcome” saliva al 26%



nei pazienti con tumori > 1.5 cm e mETE. Gli autori di questo studio concludono che **nei pazienti con PTC senza metastasi linfonodali alla diagnosi, la presenza di mETE rappresenta un fattore prognostico sfavorevole nei tumori > 1.5 cm**, mentre, in assenza di altri caratteri sfavorevoli, non ha un impatto prognostico negativo nei tumori < 1.5 cm e pertanto non incide sulla classe di rischio.

Appare pertanto dai diversi studi come sia **necessaria una valutazione individualizzata del paziente con mETE**, che tenga conto dei diversi fattori che influenzano la prognosi (8) e la qualità della vita, allo scopo di evitare sia la sotto-valutazione che l'*over-treatment*.

Bibliografia

1. Haugen BR, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1-133](#).
2. NCCN. Thyroid carcinoma. Guidelines version [2.2017](#).
3. Di Donna V, Corsello SM. La nuova stadiazione TNM del carcinoma tiroideo: cosa cambia? *AME Breaking News* [26/2017](#).
4. Yin DT, Yu K, Lu RC, et al. Prognostic impact of minimal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. *Medicine* [2016, 95: e5794](#).
5. Lang BH, Shek TW, Wan KY. Does microscopically involved margin increase disease recurrence after curative surgery in papillary thyroid carcinoma? *J Surg Oncol* [2016, 113: 635-9](#).
6. Diker-Cohen TD, Hirsch D, Shimon I, et al. Impact of minimal extra-thyroid extension in differentiated thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* [2018, DOI: 10.1210/jc.2018-00081](#).
7. Castagna MG, Forleo R, Maino F, et al. Small papillary thyroid carcinoma with minimal extrathyroidal extension should be managed as ATA low-risk tumor. *J Endocrinol Invest* 2018, [DOI: org/10.1007/s40618-018-0854-8](#).
8. Frasoldati A. Classificazione e stadiazione dei tumori tiroidei. [Endowiki](#).