

## I MICROCARCINOMI TIROIDEI SONO TUTTI UGUALI?

Responsabile Editoriale  
**Vincenzo Toscano**

Di recente Mehanna e coll. (1) hanno affrontato il problema della possibile eterogeneità clinica dei microcarcinomi papillari. Premesso che la WHO identifica come microcarcinomi soltanto le neoplasie < 1 cm scoperte incidentalmente all'esame istologico dopo interventi di tiroidectomia praticati per patologie tiroidee benigne (2), occorre considerare che **nella comune pratica clinica il termine microcarcinoma viene spesso esteso a tutti i tumori di diametro < 1 cm**. La metanalisi di Mehanna e coll. (e altri lavori di seguito citati) considera come microcarcinomi tutti i tumori < 1 cm, sia "incidentalmente" (cioè i veri microcarcinomi secondo la definizione WHO) sia "non incidentalmente" (cioè diagnosticati pre-operatoriamente clinicamente e/o in corso di indagini di *imaging* praticate per altre indicazioni cliniche, e per questo sottoposti a exeresi chirurgica).

L'argomento su cui la metanalisi cerca di far luce è se i microcarcinomi "incidentalmente" e "non incidentalmente" costituiscano due diversi gruppi, la cui differente modalità di presentazione sottenda caratteristiche clinico-biologiche e prognostiche differenti, tali da giustificare anche un diverso approccio terapeutico.

Gli autori riportano i risultati di una metanalisi di 17 studi, comprendenti complessivamente 3523 pazienti suddivisi in due gruppi:

1. 854 soggetti con microcarcinoma incidentale;
2. 2669 soggetti con tumore non incidentale.

I due gruppi non differivano per età, durata del *follow-up* (circa 70 mesi), sesso (femmine nell'85% dei casi), mentre c'erano invece differenze significative per le caratteristiche dei tumori e gli *outcome*: nei **tumori non incidentali**, rispetto agli **incidentali**, erano maggiori il diametro (6.9 mm vs 4.2 mm), la percentuale di tumori multifocali (29.7% vs. 18.5%), l'incidenza di metastasi linfonodali all'esame istologico (30% vs 2.6%), la percentuale di soggetti sottoposti a tiroidectomia totale o *near-total* (59.4 vs 50.6%), la percentuale dei pazienti successivamente sottoposti a trattamento radiometabolico (47.1% vs 32.9%) e a trattamento soppressivo con L-tiroxina (97% vs. 80%). Nonostante **i pazienti con tumori non incidentali avessero ricevuto trattamenti più aggressivi, le recidive sono state più frequenti** (totali 7.9% vs 0.5%, linfonodali 6% vs 0.5% - di fatto le recidive negli incidentali erano tutte linfonodali) e la mortalità maggiore (0.1% vs 0%).

Gli autori non hanno riscontrato associazioni alla presentazione tra età, sesso, dimensioni del tumore o multifocalità e prevalenza di metastasi linfonodali, così come non è stata evidenziata nessuna correlazione tra età, sesso, dimensioni del tumore, multifocalità, presenza di metastasi linfonodali, modalità di trattamento (tiroidectomia totale, ablazione radiometabolica, soppressione del TSH con LT4) e recidive (anche linfonodali). I dati non consentivano invece di stabilire l'importanza di altre variabili, come la presenza di tiroidite e il sottotipo istologico.

Sulla base dell'analisi, gli autori ritengono che nell'ambito dei microcarcinomi papillari si possano individuare almeno due distinte entità:

- a) il **microcarcinoma incidentale**, che ha probabilità di recidiva molto bassa e mortalità praticamente assente;
- b) il **microcarcinoma non incidentale**, a comportamento più aggressivo, con maggior rischio di recidiva e di mortalità, distinti in due sottogruppi con peculiari modalità di **presentazione**: una "**clinica**" (nodo palpabile) e una "**radiologica**" (nodi scoperti in corso di indagini radiologiche per patologie non tiroidee); è possibile che anche questi due sottogruppi possano differenziarsi fra loro per caratteristiche cliniche e *outcome* (i tumori scoperti radiologicamente e confinati all'interno della tiroide sarebbero più simili a quelli incidentali, o si collocherebbero a metà tra quelli incidentali e quelli scoperti clinicamente).

Circa le cause del diverso comportamento dei tumori, non avendo riscontrato correlazioni tra *outcome* e i vari parametri esaminati (modalità di trattamento, dimensioni del tumore, ecc), gli autori ritengono che dovrebbero essere ricercate probabilmente nelle caratteristiche biologiche, diverse per ciascun gruppo.

In conclusione, Mehanna e coll. **propongono un approccio terapeutico più conservativo nei tumori scoperti incidentalmente e uno più aggressivo in quelli non incidentali**.



### Commenti

Nel complesso, i risultati della metanalisi appaiono interessanti, alla luce della numerosità della casistica esaminata, ma richiedono alcuni commenti.

Innanzitutto occorre considerare i **bias** dello studio in oggetto, che si possono così sintetizzare:

- a) gli studi considerati nella metanalisi sono tutti retrospettivi;
- b) il *follow-up* medio è di 5.5 anni, periodo breve per una patologia dotata di scarsa aggressività e gravata da bassissima mortalità (la differenza nel numero di decessi tra pazienti con tumori incidentali e non incidentali è molto bassa anche in termini assoluti);
- c) l'analisi dei singoli studi inclusi nella metanalisi evidenzia un'eterogeneità nell'atteggiamento terapeutico, sia nei pazienti con tumore incidentale sia in quelli con tumore non incidentale, che potrebbe avere significativamente influenzato l'*outcome*. In alcune casistiche è stata praticata la tiroidectomia totale in quasi tutti i pazienti con tumore sia incidentale sia non incidentale. Sebbene l'ablazione radiometabolica sia stata praticata maggiormente nei tumori non incidentali (in alcuni lavori non è peraltro riportata), in alcune casistiche che comprendevano tumori non incidentali, l'ablazione non è stata effettuata in alcun caso o, per contro, è stata praticata pressoché sistematicamente;
- d) per quanto riguarda la mortalità nei tumori non incidentali, tutti i casi riportati sono ascrivibili alle casistiche di 4 centri su 14 considerati; questo potrebbe far riflettere sulla possibilità di differenze epidemiologiche e sulle modalità di gestione in questi 4 centri;
- e) non è stato possibile ricavare dati sulla prevalenza dei sottotipi istologici e neppure su altri parametri relativi ad altre caratteristiche istologiche, all'eventuale estensione extra-capsulare e alla classificazione TNM, prognosticamente importanti.

Occorre considerare che in un'altra metanalisi il rischio di recidiva risultava associato all'età < 45 anni, alla multifocalità, alle metastasi linfonodali all'esordio (ma non al sesso, alle dimensioni del tumore e all'estensione extra-tiroidea) (3). Vasileiadis e coll. in 339 microcarcinomi hanno riscontrato nei tumori non incidentali rispetto a quelli incidentali una maggior frequenza di bilateralità, multifocalità, metastasi linfonodali, tiroidite autoimmune, nonché diametro maggiore (4).

Niemeier et al hanno rivisto una casistica di 59 pazienti affetti da microcarcinoma incidentale, valutando parametri molecolari e istopatologici, per identificare eventuali fattori prognostici e ricavarne un algoritmo per definire un punteggio di rischio per comportamento aggressivo (5). I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi, A (con) e B (senza metastasi linfonodali). Mutazioni di BRAF(V600E) sono risultate più frequenti nel gruppo A, così come parametri istopatologici quali localizzazione superficiale del tumore, significativa fibrosi e multifocalità/diffusione intra-tiroidea del tumore. Tuttavia, il punteggio che riuniva tutti i parametri sopracitati aveva un'accuratezza significativamente superiore al solo BRAF nel predire il comportamento aggressivo.

Recentemente Walczyk e coll. hanno riportato l'assenza di correlazione tra la mutazione di BRAF e il comportamento più aggressivo in 113 microcarcinomi (6); al contrario, Virk et al hanno riscontrato un'associazione tra presenza di mutazione BRAF(V600E) e caratteri morfologici e aggressività in 129 microcarcinomi (7).

### Conclusioni

I microcarcinomi papillari mostrano un comportamento eterogeneo. Sebbene questa metanalisi di Mehanna e coll. suggerisca una maggior aggressività dei microcarcinomi non incidentali rispetto a quelli incidentali, vi sono evidenze che anche nell'ambito degli stessi tumori incidentali si possano distinguere due gruppi a diversa aggressività. **Sembrerebbe quindi che a determinare il diverso andamento clinico siano le caratteristiche istopatologiche e biologiche, anche nell'ambito degli stessi microcarcinomi incidentali.** Soltanto studi prospettici multicentrici, che consentano di arruolare un numero elevato di pazienti e prendano in considerazione numerosi parametri, quali caratteri demografici, istopatologici e biomolecolari, potrebbero aiutare a far chiarezza sull'argomento.

### Bibliografia

1. Mehanna H, Al-maqbili T, Carter B, et al. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, doi: 10.1210/jc.2013-2118](#).
2. De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C editors. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs. In World Health Organization Classification of Tumours. IARC Press, Lyon 2004.
3. Roti E, Rossi R, Trasforini G, et al. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab* [2006, 91: 2171-8](#).
4. Vasileiadis I, Karatzas T, Vasileiadis D, et al. Clinical and pathological characteristics of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma in 339 patients. *Head Neck* [2014, 36: 564-70](#).
5. Niemeier LA, Akatsu H, Song C, et al. A combined molecular-pathological score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer* [2012, 118: 2069-77](#).
6. Walczyk A, Kowalska A, Kowalik A, et al. The BRAFV600E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: does the mutation have an impact on clinical outcome? *Clin Endocrinol* [2014, 80: 899-904](#).
7. Virk RK, Van Dyke AL, Finkelstein, et al. BRAFV660E mutation in papillary thyroid microcarcinoma: a genotype-phenotype correlation. *Mod Pathol* [2013, 26: 62-70](#).
8. Autori vari. Tumori differenziati della tiroide. [Endowiki](#).