

PARAMETRI PREDITTIVI DI ESITO NEL CARCINOMA MIDOLLARE DELLA TIROIDE

Coordinatore
Vincenzo Toscano
Editor
Renato Cozzi

BACKGROUND

La terapia iniziale del carcinoma midollare della tiroide (CMT), sia nelle forme sporadiche sia nelle ereditarie, deve prevedere almeno la tiroidectomia totale e l'exeresi dei linfonodi del comparto linfonodale centrale, data l'elevata percentuale di metastatizzazione in tale sede.

I tumori primitivi palpabili alla diagnosi presentano metastasi linfonodali sino al 75-80% dei casi e metastasi a distanza nel 10% (1).

A fine 2020 è stato pubblicato uno **studio retrospettivo** di dati clinico-patologici, radiologici e biochimici di una casistica di pazienti con CMT trattati chirurgicamente presso la *Mayo Clinic* dal 1° gennaio 1995 al 31 dicembre 2015, allo scopo di identificare fattori che al momento della chirurgia iniziale potessero essere predittivi di sopravvivenza, persistenza/recidiva loco-regionale (LR) o sviluppo di metastasi a distanza (MD) nel corso del *follow-up* (2).

METODI

Sono stati inclusi **163 pazienti** (età media 48.4 anni, 52% femmine), 102 affetti da CMT sporadico e 61 da malattia ereditaria (46 MEN-2A, 3 MEN-2B, 12 CMT familiare), con **follow-up mediano di 5.5 anni**.

Fase pre-operatoria: tutti i pazienti erano stati sottoposti a ecografia del collo, mentre la calcitonina (Ctn) era stata dosata in 152 pazienti. La maggior parte dei pazienti con valori di Ctn > 500 pg/mL era stata sottoposta a TC torace e addome e alcuni di loro a ¹⁸F-FDG-PET. I linfonodi sospetti per secondarismi erano stati sottoposti ad ago-aspirato.

Chirurgia: Il 95% dei pazienti era stato sottoposto a tiroidectomia totale ed exeresi dei linfonodi del comparto centrale, mentre la dissezione del comparto latero-cervicale (monolaterale o bilaterale) era stata effettuata selettivamente, solo in presenza di documentato interessamento metastatico di tale comparto.

Fase post-operatoria: la determinazione di Ctn e antigene carcino-embrionario (CEA) era stata eseguita a 3-6 mesi, poi ogni 6-12 mesi, mentre l'ecografia del collo era stata eseguita durante i primi 6-12 mesi, indi a intervalli di 12-24 mesi. In presenza di Ctn elevata o in progressione, di valori discordanti con i reperti ultrasonografici del collo, i pazienti venivano sottoposti a indagini di *imaging* pesante: TC collo/torace, RM epatica, RM pelvi e rachide, scintigrafia ossea, e/o ¹⁸F-FDG-PET.

In considerazione del limitato numero di eventi, per l'analisi univariata gli autori hanno incluso solo quelli con elevata significatività statistica ($p < 0.001$).

RISULTATI

Caratteristiche della neoplasia

Per quanto concerne i 61 pazienti con CMT familiare, in base alla revisione della classificazione di rischio delle linee guida dell'*American Thyroid Association* del 2015 (1), la mutazione di *RET* comportava rischio moderato in 37 casi, alto in 14 e altissimo in 3. In 5 pazienti non era stata identificata una mutazione *RET* e un paziente non era stato sottoposto a studio genetico germinale, ma questi 6 pazienti erano stati considerati avere una forma ereditaria, data la storia familiare: ognuno aveva più di due parenti affetti da CMT, per lo più di primo grado.

Alla diagnosi 71/163 pazienti (43.6 %) presentavano una massa palpabile al collo.

La valutazione patologica rilevava dimensione media del focolaio neoplastico maggiore di 1.9 ± 1.7 cm; rispetto ai pazienti con forma sporadica, nei pazienti con CMT ereditario erano significativamente superiori i focolai multipli (50.8% vs 15.7%, $p < 0.001$) e bilaterali (59% vs 9.8%, $p < 0.001$).

La stadiazione istopatologica era stata eseguita secondo la classificazione AJCC/TNM, 7° e 8° edizione, senza rilevare differenze con le due classificazioni.

Indici predittivi di sopravvivenza complessiva (OS) e di sopravvivenza malattia-specifica (DSS)

La OS risultava a 5 anni dell'89.8% (IC95% 84.8-95.0) e a 10 anni dell'81.2% (IC95% 74.0-89.2). All'analisi univariata risultavano **indici predittivi significativi di peggiore OS** i seguenti parametri:



- età > 55 anni (*hazard ratio* — HR — 3.72);
- sesso maschile (HR 3.45);
- presenza di metastasi a distanza al momento del primo intervento chirurgico (M1) (HR 9.22);
- metastasi linfonodali latero-cervicali (N1b) (HR 3.74);
- numero di linfonodi metastatici ≥ 5 (HR 2.50);
- rapporto linfonodi escissi/linfonodi metastatici (HR 3.84);
- ampia estensione extra-tiroidea della neoplasia (ETE) (HR 5.51);
- stadio AJCC 3 e 4 vs stadio 1 e 2 (HR 5.39);
- categoria T3 e T4 vs T1 e T2 (HR 5.01);
- dimensioni del tumore (HR 1.36 per ogni cm di incremento);
- livelli di Ctn a 3-6 mesi dall'intervento (HR 8.63 per valori > 500 pg/mL) e di CEA.

All'analisi multivariata erano associati a peggiore OS solo età > 55 anni, estesa ETE, M1 e ogni incremento di 100 pg/mL nel valore *nadir* post-operatorio di Ctn.

La DSS risultava a 5 anni del 91.9% (IC95% 87.5-96.6) e a 10 anni dell'85.2% (IC95% 78-92.7). L'analisi univariata confermava come **indici predittivi significativi di peggiore DSS** età > 55 anni, sesso maschile, M1, N1b, estesa ETE, stadi 3 e 4, categoria T 3 e 4, dimensioni del tumore, numero di N1 ≥ 5 , rapporto linfonodi escissi/linfonodi metastatici, Ctn alla diagnosi, Ctn e CEA dopo 3-6 mesi dalla chirurgia. L'analisi multivariata confermava quali indici predittivi di peggiore DSS solo ampia ETE e M1.

Il confronto dei dati relativi ai pazienti operati nelle decadi 1995-2005 e 2006-2015 non faceva emergere differenze significative di OS ($p = 0.71$) e DSS ($p = 0.60$) a 10 anni.

Indici predittivi di recidiva/persistenza LR e di esordio di MD

In corso di *follow-up*, veniva rilevata malattia:

- loco-regionale in 16 pazienti (9.8%): 13 con forma sporadica e 3 ereditaria (di cui 1 diagnosticato con *screening*);
- metastatica a distanza in 25 pazienti (15.3%): 23 con forma sporadica e 2 con forma familiare.

Il tempo mediano di diagnosi di LR era di 4.2 anni (*range* 0.1–15.5) e quello per MD di 2.8 anni (*range* 0.3–17.8).

All'analisi univariata risultavano **indici predittivi significativi per LR o MD** sesso maschile, M1, N1b, estesa ETE, stadio 3-4, T 3-4, dimensioni del tumore, N1 ≥ 5 e rapporto linfonodi escissi/linfonodi metastatici, e Ctn post-operatoria. L'età > 55 anni rappresentava un parametro predittivo significativo solo per MD. All'analisi multivariata si confermavano indici predittivi significativi:

- ampia ETE: HR per LR 3.16, per MD 5.93;
- N1b: HR per LR 4.31, per MD 4.64;
- rapporto linfonodi escissi/linfonodi metastatici: HR per LR 10.91;
- livelli di Ctn post-operatoria: HR per MD 1.003 per ogni incremento di 100 pg/mL.

COMMENTO

Dall'analisi dei risultati di questo lavoro emergono alcuni dati interessanti.

La **percentuale di forme ereditarie** (38%) è più elevata rispetto ad altri studi (18-24%), ma questo, come sottolineato dagli autori, è verosimilmente legato al fatto che l'Istituto segue molte famiglie MEN-2, con conseguente ampio numero di diagnosi effettuate tramite *screening*. Come noto, lo *screening* per CMT nelle famiglie MEN-2 permette di individuare i portatori di mutazione e di fare diagnosi precoce di CMT: in questa coorte i pazienti con CMT in stadio 1 e 2 erano l'85% tra quelli diagnosticati con *screening* dei casi ereditari rispetto al 36% dei pazienti con neoplasia sporadica.

La **buona sopravvivenza** rilevata in questo studio è in linea con altre casistiche recenti: tra tutte cito la casistica danese pubblicata nel 2019, analoga per numerosità (220 pazienti) e periodo della chirurgia iniziale (1997-2014), che riportava una DSS a 5 anni dell'82% (IC95% 76–86) e a 10 anni del 75% (IC95% 67–80) (3).

Nello studio analizzato non vengono riportate OS e DSS in rapporto allo **stadio AJCC/TNM**: ricordiamo che in una casistica di 3315 pazienti del *National Cancer Database* USA la OS a 5 anni risultava del 95% per lo stadio I, del 91% per lo stadio II, dell'89% per lo stadio III e del 68% per lo stadio IV (4).

In merito alla correlazione riscontrata tra **età** > 55 anni e peggiore OS, a prescindere dall'ereditarietà di CMT, va sottolineato che l'età rappresenta uno dei fattori prognostici controversi e nei vari lavori vengono considerati diversi *cut-off*. Per esempio, un lavoro appena pubblicato dal gruppo di Pisa sottolinea una sopravvivenza significativamente ridotta nei pazienti con CMT sporadico nei pazienti più anziani (utilizzando come *cut-off* 65 anni alla diagnosi): HR 2.5 (IC95% 1.27–4.94, $p < 0.01$).

Altro punto controverso in letteratura è l'effetto del **sex** maschile sull'esito, ma dobbiamo sottolineare che in questo studio tale fattore non veniva confermato predittivo quando aggiustato per altre variabili.

In analogia a quanto rilevato in altre casistiche, in questo lavoro è stata confermata l'associazione di **estesa ETE, metastasi a distanza e livelli post-operatori di Ctn elevati** con peggior OS, mentre solo i primi due fattori correlavano con peggiore DSS.

In merito all'**interessamento linfonodale**, questo lavoro conferma la correlazione tra numero di linfonodi metastatici e peggiore OS. Qui è stata rilevata significatività alla sola analisi univariata e con il *cut-off* di 5 linfonodi metastatici, in linea con l'evidenza rilevata nella casistica statunitense di circa 3000 pazienti di una riduzione di OS nei pazienti (tutti M0) con N1 = 6-10 vs N1 = 1-5: OS a 5 anni 77% vs 84%, a 10 anni 59% vs 70% (5). In un altro studio osservazionale, che valutava 1466 pazienti del *database* statunitense SEER trattati dal 1998 al 2013 e suddivisi in 3 gruppi in base a N0, N1 con 1-10 linfonodi e con > 11 linfonodi, veniva rilevata una significativa variazione di sopravvivenza solo nei pazienti di età ≥ 45 anni. Anche il rapporto linfonodi metastatici/linfonodi asportati è un parametro importante da considerare, analogamente a quanto si fa per altre neoplasie: in questo lavoro non viene quantificato tale rapporto, ma sappiamo che un rapporto di 0.5-1 è un fattore predittivo di minore sopravvivenza tumore-specifica.

Nello studio in esame non è stata valutata la correlazione tra **risposta alla terapia chirurgica iniziale** e sopravvivenza, mentre in uno studio (6) su una coorte di 287 pazienti, la risposta alla chirurgia iniziale definiva meglio la prognosi rispetto alla stadiazione AJCC.

Quando gli autori hanno valutato la persistenza/recidiva di malattia e la malattia metastatica a distanza durante il *follow-up*, hanno rilevato che alcuni parametri predittivi erano negativi per entrambi i quadri clinici (N1b, M1, estesa ETE, stadi AJCC 3 e 4 e dimensioni maggiori del tumore primitivo), mentre età > 55 anni e sesso maschile lo erano per LR e il solo sesso maschile per MD. Tali rilievi sono in parte analoghi ad altri *report* in letteratura: per esempio una casistica di 193 pazienti nel 2019 con CMT sporadico ed ereditario ha dimostrato che ampia ETE e M1 alla diagnosi erano indici predittivi indipendenti di persistenza/recidiva di malattia.

Il valore elevato di **Ctn** a 3-6 mesi dalla chirurgia iniziale correlava con LR e MD, sottolineando l'importanza di includere anche questo parametro per la valutazione del rischio di recidiva strutturale di malattia.

Pur con le limitazioni dello studio (retrospettivo, con scarso numero di eventi che non ha permesso la valutazione statistica differenziata tra CMT sporadico ed ereditario, o di eseguire analisi multivariate più estese), i dati emersi confermano che dobbiamo considerare molteplici variabili per migliorare la stratificazione del rischio di persistenza/recidiva e/o metastatizzazione a distanza nei pazienti con CMT, essendo questo tumore un'entità clinica molto eterogenea, che comprende forme indolenti con sopravvivenza prossima al 100% e forme aggressive con elevata mortalità.

Alla prima valutazione post-operatoria, la stadiazione AJCC/TNM 2017 (8° edizione) deve essere integrata con altri parametri, quali i caratteri istologici (necrosi, invasione peri-neurale e vascolare), numero di linfonodi metastatici, rapporto fra linfonodi metastatici e asportati, completezza della resezione chirurgica, Ctn e CEA pre-operatori e a distanza di 3-6 mesi dal primo intervento chirurgico, mutazione *RET* anche somatica. Relativamente a questo ultimo parametro, anche se ancora non vi sono indicazioni da parte delle linee guida ad effettuare di *routine* la ricerca della mutazione somatica di *RET* nelle forme sporadiche, questa diventerà obbligatoria nelle forme progressive, per prendere in considerazione la terapia sistemica con inibitori selettivi di *RET*.

BIBLIOGRAFIA

1. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. The American Thyroid Association guidelines task force on medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2015, 25: 567-610.
2. Kotwal A, Erickson D, Geske JR, et al. Predicting outcomes in sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma over two decades. *Thyroid* 2021: 31: 616-26.

3. Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, et al. Survival and long-term biochemical cure in medullary thyroid carcinoma in Denmark 1997–2014: a nationwide study. *Thyroid* [2019, 29: 368-77](#).
4. Adam MA, Thomas S, Roman SA, et al. Rethinking the current American Joint Committee on Cancer TNM staging system for medullary thyroid cancer. *JAMA Surg* [2017, 152: 869-76](#).
5. Esfandiari NH, Hughes DT, Yin H, et al. The effect of extent of surgery and number of lymph node metastases on overall survival in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [2014, 99: 448-54](#).
6. Lindsey SC, Ganly I, Palmer F, et al. Response to initial therapy predicts clinical outcomes in medullary thyroid cancer. *Thyroid* [2015, 25: 242-9](#).