

SIGNIFICATO PROGNOSTICO DELLA MULTIFOCALITÀ NEI CARCINOMI TIROIDEI DIFFERENZIATI

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La multifocalità è tradizionalmente ritenuta un fattore prognostico sfavorevole nel carcinoma papillare della tiroide (PTC), tanto che i pazienti con neoplasie multifocali sono spesso trattati in modo più aggressivo. In realtà questo atteggiamento appare piuttosto empirico, considerato che i dati della letteratura su questo punto sono relativamente scarsi e contraddittori.

In un recente articolo vengono riportati i risultati di uno **studio retrospettivo multicentrico** (comprendente anche vari centri italiani), che aveva l'obiettivo di verificare l'impatto della multifocalità sugli esiti in una casistica di **2624 pazienti con PTC**.

La multifocalità è stata riscontrata nel 38.7% dei casi, con analogo frequenza nelle diverse varianti istologiche: 38.7% su 1888 con variante classica, 34.9% su 524 con variante follicolare e 42% su 100 con variante *tall-cell*.

All'**analisi univariata** la multifocalità era maggiormente associata, rispetto all'unifocalità, a estensione extra-tiroidea, metastasi linfonodali, stadio del tumore più avanzato, uso più frequente e a dosi maggiori di ¹³¹I, rischio di recidiva lievemente, ma significativamente, aumentato (indipendentemente dalle dimensioni del tumore). Non vi era invece relazione con la presenza di mutazioni di *BRAF*, dimensioni del tumore e rischio di metastasi a distanza. I dati sono stati confermati anche dopo esclusione dei microcarcinomi, mentre la multifocalità non si associava a maggior rischio di recidiva quando si consideravano solo i pazienti con tumore intra-tiroideo.

All'**analisi multivariata**, tuttavia, considerando i classici fattori di rischio per recidiva (età, sesso maschile, dimensioni del tumore, estensione extra-tiroidea, metastasi linfonodali), la multifocalità non comportava un rischio aggiuntivo significativo.

Questi dati suggeriscono quindi che la multifocalità non abbia un ruolo indipendente sul rischio di recidiva nel PTC e le associazioni osservate all'analisi univariata rifletterebero soltanto la coesistenza dei fattori di rischio già noti (ad esempio metastasi linfonodali ed estensione extra-tiroidea).

La multifocalità non si associava in nessun modo alla mortalità, indipendentemente dalle caratteristiche clinico-patologiche, dopo un **follow-up mediano di 58 mesi** (26-107).

Commento

Questo studio è molto interessante perché conferma, su un numero molto elevato di pazienti, che nel PTC **la multifocalità non conferisce un rischio aggiuntivo di recidiva e non ha alcun impatto sulla mortalità**.

Un possibile *bias* potrebbe essere rappresentato dal fatto che i pazienti con tumore multifocale avevano ricevuto più frequentemente trattamenti con ¹³¹I e con dosi più elevate. Gli autori, però, confutano questa ipotesi sulla base del dato, ormai consolidato, che negli stadi I e II un atteggiamento terapeutico più aggressivo, in termini di soppressione del TSH e di trattamento con radioiodio, non apporta un beneficio terapeutico significativo.

Le implicazioni pratiche che possono derivare da questo studio riguardano la gestione clinica sia pre- che post-operatoria. Se da un lato la multifocalità, soprattutto se coinvolge entrambi i lobi, può suggerire in pazienti selezionati un atteggiamento chirurgico più invasivo, essendo associata più frequentemente a estensione extra-tiroidea e metastasi linfonodali, dall'altro lato non dovrebbe giustificare trattamenti più aggressivi in termini di terapia radio-metabolica e di soppressione del TSH, rispetto a quanto suggerito dalla presenza degli altri fattori di rischio classici. È comunque da rilevare che spesso la multifocalità viene evidenziata soltanto all'esame istologico post-operatorio.

Le linee guida ATA 2015 considerano la multifocalità come un fattore che, insieme alla minima estensione extra-tiroidea e alla presenza della mutazione di *BRAF*, giustifica l'attribuzione del microcarcinoma alla classe di rischio intermedio, mentre l'assenza di estensione extra-tiroidea, anche se con *BRAF* mutato, consente di considerare la neoplasia come a basso rischio. Alla luce dei risultati di questo studio ed anche del fatto che il ruolo prognostico sfavorevole della minima estensione extra-tiroidea è stato ridimensionato nella recente classificazione WHO dei tumori tiroidei, anche tale stratificazione del rischio potrebbe subire una revisione nelle prossime edizioni delle linee guida.



Bibliografia

1. Wang F, Yu X, Shen X, et al. The prognostic value of tumor multifocality in clinical outcomes of papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 3241-50](#).
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1-133](#).