

## SIGNIFICATO PROGNOSTICO DELL'ESTENSIONE EXTRA-CAPSULARE DEL PTC

Un recente **studio prospettico** (1) ha valutato il significato prognostico dell'estensione extra-capsulare (ETE) del carcinoma papillare della tiroide (PTC), confrontando rischio di recidiva e risposta terapeutica tra i PTC con ETE minima (mETE, visibile solo all'esame istologico) e quelli con ETE macroscopica (gETE). Il lavoro è interessante, sia per il disegno sia perché affronta il problema della mETE, aspetto ormai quasi ignorato alla luce dell'8° stadiazione UICC (2016) che fa rientrare tale categoria nei pT1.

Gli autori hanno seguito per almeno un anno **596 pazienti** (88% donne) con PTC dal 2012 al 2018: 99% sottoposto a tiroidectomia totale (e linfadenectomia in caso di riscontro pre- o intra-operatorio di interessamento linfonodale) e circa 75% trattato con terapia radio-metabolica. I pazienti sono stati divisi in quattro gruppi, in base alla classificazione ATA per il rischio di recidiva e in base al grado di ETE: rischio basso senza ETE, rischio intermedio senza ETE, mETE, gETE. I quattro gruppi differivano non solo per i caratteri intrinseci nella definizione, ma anche per dimensioni, multi-focalità, invasione linfo-vascolare e percentuale di varianti aggressive (tabella).

Caratteristiche cliniche, patologiche e risposta al trattamento in base all'estensione extra-capsulare del PTC					
	Senza ETE		mETE (n = 191)	gETE (n = 65)	P (confronto 4 gruppi)
	Rischio basso (n = 251)	Rischio intermedio (n = 89)			
Donne	231 (92%)	76 (85.4%)	166 (86.9%)	54 (83.1%)	0.101
Età media (anni)	50.8 ± 12	44.9 ± 15.8	50.0 ± 13.7	51.6 ± 14.5	0.002
Dimensione tumore (mm)	14.9 ± 16.4	24.1 ± 18.9	17.3 ± 13.4	28.0 ± 16.0	< 0.001
Varianti sfavorevoli	-	20 (22.5%)	16 (8.4%)	11 (16.9%)	< 0.001
Multi-focalità	107 (43%)	57 (64.8%)	121 (63.4%)	35 (54.7%)	< 0.001
Invasione linfo-vascolare	0	29 (33.7%)	42 (22%)	31 (49.2%)	< 0.001
Terapia con radioiodio	102 (40.6%)	81 (91%)	186 (97.4%)	64 (98.5%)	< 0.001
Stadio T					
T1	200 (79.7%)	52 (59.1%)	141 (73.8%)	-	< 0.001
T2	37 (14.7%)	22 (25%)	35 (18.3%)	-	
T3	14 (5.6%)	14 (15.9%)	15 (7.9%)	65 (100%)	
Metastasi linfonodali <sup>a</sup>					< 0.001
Nx	148 (59%)	21 (23.6%)	54 (28.3%)	18 (27.7%)	
N0	103 (41%)	19 (21.3%)	62 (27.2%)	10 (15.4%)	
N1a	-	32 (36.0%)	45 (23.6%)	19 (29.2%)	
N1b	-	17 (19.1%)	40 (20.9%)	18 (27.7%)	
Risposta a 12 mesi <sup>b,c</sup>					< 0.001
Eccellente	167 (67.9%)	58 (68.2%)	125 (66.1%)	24 (39.3%)	
Indeterminata	71 (28.9%)	16 (18.8%)	31 (16.4%)	11 (18%)	
Biochimica incompleta	4 (1.6%)	6 (7.1%)	21 (11.1%)	18 (29.5%)	
Strutturale incompleta	4 (1.6%)	5 (5.9%)	12 (6.3%)	8 (13.1%)	
Risposta a fine studio <sup>b,c</sup>					< 0.001
Eccellente	181 (73%)	59 (67%)	132 (70.6%)	27 (42.9%)	
Indeterminata	62 (25%)	21 (23.9%)	36 (19.3%)	13 (20.6%)	
Biochimica incompleta	4 (1.6%)	5 (5.7%)	12 (6.4%)	15 (23.8%)	
Strutturale incompleta	1 (0.4%)	3 (3.4%)	7 (3.7%)	8 (12.7%)	
Mortalità cancro-correlata	0	1 (1.1%)	1 (0.5%)	1 (1.5%)	0.34
Mediana <i>follow-up</i> (mesi)	48	43.2	39.6	43.2	0.001

<sup>a</sup> Nx/N0 rispetto a N1a/N1b alla chirurgia o alle scansioni con <sup>131</sup>I

<sup>b</sup> Risposta eccellente/indeterminata rispetto a incompleta biochimica/strutturale

<sup>c</sup> Percentuali riferite a pazienti con dati disponibili di risposta al trattamento



In particolare, escludendo il gruppo a basso rischio, il gruppo mETE presentava dimensioni e percentuale di varianti aggressive significativamente inferiori rispetto ai gruppi con rischio intermedio e con gETE. Le metastasi linfonodali, invece, non differivano fra questi gruppi ed erano assenti nel gruppo a basso rischio. Anche le percentuali di trattamento radio-metabolico erano sovrapponibili tra i gruppi a rischio intermedio senza ETE (91%), con mETE (97.4%) e con gETE (98.5%) e significativamente maggiori rispetto a quelle del gruppo a basso rischio (40.6%). Alla valutazione (radiologica e biochimica, con tireoglobulina basale e stimolata) ad un anno e a fine studio le risposte eccellenti, in base al criterio ATA 2015, erano significativamente inferiori solo nel gruppo con gETE, ma le forme biochimiche incomplete e strutturalmente incomplete erano più rappresentate nei gruppi a rischio intermedio, con mETE e con gETE, rispetto al gruppo a basso rischio. Anche dopo analisi univariata e multivariata, **i gruppi con ETE (indipendentemente dal grado) erano a maggior rischio di recidiva**. La sopravvivenza libera da malattia per il gruppo mETE era simile a quella del gruppo a rischio intermedio e non sembrava influenzata dalla presenza di metastasi linfonodali. Solo nei microPTC la presenza di mETE non sembrava differire come prognosi dal gruppo a basso rischio.

### Conclusioni

Questo lavoro mostra che **la presenza di ETE ha impatto sulla risposta a un anno, sulla recidiva a lungo termine e sulla risposta alla terapia**. Anche se ciò è più marcato nei casi con gETE, non è affatto trascurabile anche in quelli con mETE ed è indipendente dagli altri fattori di rischio tipici dei casi a rischio intermedio (come metastasi linfonodali, varianti istologiche sfavorevoli e invasione linfo-vascolare).

Per quanto i dati di letteratura siano contrastanti circa l'importanza della mETE, questo lavoro assieme ad altri più robusti, tra cui uno sui dati del *Surveillance, Epidemiology, and End Results* su 107.114 casi (2), suggerisce che la prognosi dei tumori differenziati con mETE deve essere diversa dai casi senza ETE. Una metanalisi relativamente recente conferma tale dato, anche se a giudizio degli autori ciò non basterebbe a far cambiare nuovamente la stadiazione, almeno per i micro-carcinomi (3). Sembra, comunque, quantomeno corretto che la stadiazione UICC abbia subito un aggiornamento nel 2019 nell'ambito di pT1-pT3a (4). Indipendentemente da ciò, appare ragionevole e indispensabile che i PTC con mETE, almeno quelli > 1 cm, continuino ad essere considerati non a basso rischio e trattati di conseguenza.

### Bibliografia

1. Danilovic DLS, Castroneves LA, Suemoto CK, et al. Is there a difference between minimal and gross extension into the strap muscles for the risk of recurrence in papillary thyroid carcinomas? *Thyroid* **2020**, DOI: [10.1089/thy.2019.0753](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0753).
2. Liu Z, Huang Y, Chen S, et al. Minimal extrathyroidal extension affects the prognosis of differentiated thyroid cancer: Is there a need for change in the AJCC classification system? *PLoS One* **2019**, *14*: e0218171.
3. Diker-Cohen T, 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**, *103*: 2100-6.
4. Wittekind C, Brierley JD, Lee A, van Eycken E (Editors). *TNM Supplement: A commentary on uniform use*. Wiley-Blackwell 5<sup>th</sup> Edition. ISBN: 978-1-119-26392-0. [July 2019](#).