

TEMPO DI RADDOPPIAMENTO VOLUME TUMORALE: INDICATORE PROGNOSTICO NEL MTC METASTATICO

Un recente **studio retrospettivo** americano (1) ha valutato l'impatto della progressione strutturale delle lesioni metastatiche sulla sopravvivenza globale dei pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide (MTC) metastatico dopo la chirurgia iniziale.

Come indicatori di progressione della malattia sono stati usati il tempo di raddoppiamento (TR) del volume delle metastasi localizzate a livello di collo, polmoni e fegato e TR dei livelli ematici di calcitonina e CEA (antigene carcino-embriionario).

RISULTATI

Caratteristiche dei pazienti

- 43 pazienti con MTC metastatico (80 lesioni metastatiche).
- Età media al momento della diagnosi di MTC: 48 ± 15 anni.
- Durata media del *follow-up* dalla diagnosi: 11.8 ± 5.4 anni.
- Dimensione mediana della neoplasia primitiva: 2.2 cm (*range* 0.7-13.0).
- Estensione extra-tiroidea: 47%.
- Invasione vascolare: 42%.
- Localizzazione metastatica:
 - metastasi al collo: 17/43 pazienti (solo al collo 33%);
 - metastasi a distanza: 13/43 polmonari e 13/43 epatiche (solo a distanza 23%);
 - metastasi sia al collo sia a distanza: 44%.
- Mutazione germinale del gene *RET*: 11/38 pazienti sottoposti a esame genetico (29%).

Sopravvivenza globale

- Mediana nell'intera coorte di 43 pazienti: 20.7 anni (IC 95% 13.7-27.6).
- Pazienti con metastasi limitate al collo: 100% durante un tempo mediano di *follow-up* di 8.5 anni (*range* 4.5-42.0).
- Pazienti con metastasi a distanza: 100% a 5 anni, 77% a 10 anni, 61% a 15 anni e 45% a 20 anni; mortalità del 42% durante un tempo mediano di *follow-up* di 11.0 anni (IC 95% 2.3-24).

Progressione neoplastica

- L'aumento di volume delle metastasi è stato costante e lineare nel tempo, con alta correlazione volume-tempo per le metastasi epatiche e polmonari e in modo meno evidente per quelle linfonodali cervicali.
- TR medio delle metastasi: 1.6 anni (< 1 anno in 10 pazienti, 1-3 anni in 15, > 3 anni in 18).
- La sopravvivenza globale in relazione al TR volumetrico è stata:
 - TR < 1 anno: 100% a 5 anni, 60% a 10 anni, 45% a 15 anni;
 - TR 1-3 anni: 100% a 5 anni, 82% a 10 anni, 61% a 15 anni;
 - TR > 3 anni: 100% a 5 anni, 10 anni e 15 anni.

Progressione biochimica

In modo analogo al TR medio delle metastasi, anche il TR dei livelli di calcitonina e CEA si è dimostrato correlato con la sopravvivenza. In particolare, la sopravvivenza globale è stata:

- TR < 1 anno: 100% in entrambi i gruppi a 5 anni, 67% e 66.6% a 10 anni, 66% e 35% a 15 anni, rispettivamente;
- TR 1-3 anni: 100% in entrambi i gruppi a 5 anni, 79% e 86.3% a 10 anni, 68% e 59% a 15 anni, rispettivamente;
- TR > 3 anni: 100% in entrambi i gruppi a 5 e 10 anni, 100% e 91% a 15 anni.



Risposta alla terapia a bersaglio molecolare

13/43 pazienti (8 con metastasi polmonari, 4 con metastasi epatiche e 1 con metastasi linfonodali al collo) sono stati trattati con farmaci a bersaglio molecolare, ma solo in 2/13 (entrambi con TR tumorale < 1 anno prima di iniziare il trattamento) gli studi di diagnostica per immagini erano sufficienti a valutare accuratamente la risposta alla terapia. Il primo, con metastasi epatiche, è stato trattato nell'arco di 7 mesi con sorafenib e successivamente con vandetanib; il TR a fine trattamento è aumentato da 0.43 anni a > 3 anni. Il secondo, sempre con metastasi epatiche, è stato trattato con vandetanib per 9 mesi e il TR medio è passato da 0.34 anni a > 3 anni.

DISCUSSIONE E COMMENTO

La progressione delle metastasi di MTC è costante nel tempo, in tutte le sedi valutate. Per questo motivo, il TR volumetrico è un marcatore prognostico affidabile.

Questo studio dimostra, in una coorte limitata di pazienti con MTC metastatico, **una stretta correlazione tra la sopravvivenza e il TR del volume tumorale e dei marcatori biochimici di malattia**. I dati consentono anche una valutazione quantitativa di percentuali e durata della sopravvivenza a seconda dei TR tumorale e biochimico. Inoltre, il TR tumorale risulta un buon indicatore anche della risposta alla terapia molecolare.

Il significato clinico è rilevante. Dal punto di vista prognostico, è molto importante definire criteri obiettivi di progressione (concetto già ben noto e dimostrato per il carcinoma tiroideo differenziato).

I dati di questo studio, come di altri precedenti, analizzano i TR della lesione metastatica o di calcitonina e CEA. In clinica viene tenuta in considerazione la progressione nel tempo dei livelli dei marcatori o del volume tumorale, senza necessariamente attendere un +100% categorico. La stima il più possibile accurata di prognosi e velocità di progressione tumorale influenza fortemente il piano di cura, e anzi ne diventa uno dei determinanti maggiori: se un paziente presenta lesioni a elevata velocità di progressione, ovviamente aumenta la propensione a impostare un trattamento specifico (terapia a bersaglio molecolare, metastasectomia, radioterapia, metodiche eco-interventistiche, chemioterapia); al contrario, se un paziente dimostra un andamento indolente della patologia, con tempi di progressione dilatati, si riduce la propensione ad atteggiamenti aggressivi. Questi sono concetti generali in oncologia, ma a maggior ragione valgono per l'oncologia tiroidea, ove spesso si ha che fare con carcinomi che dimostrano sostanziale stazionarietà o lieve progressione in periodi di tempo anche molto lunghi. E come in tutte le neoplasie a moderata aggressività, **ragionare in ottica clinica può significare anche resistere alla tentazione di trattare a priori una patologia e tenere conto di tutte le variabili correlate non solo al tumore, ma anche al paziente nel senso più ampio**. La valutazione della velocità di progressione volumetrica delle metastasi e dei livelli dei marcatori biochimici del MTC è un elemento importante per assumere queste decisioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Yeh T, Yeung M, Sherman EJ, et al. Structural doubling time predicts overall survival in patients with medullary thyroid cancer in patients with rapidly progressive metastatic medullary thyroid cancer treated with molecular targeted therapies. *Thyroid* 2020, DOI: [10.1089/thy.2019.0579](https://doi.org/10.1089/thy.2019.0579).