

FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA ALLA TERAPIA NEL DTC A RISCHIO BASSO-INTERMEDIO

Nei pazienti affetti da carcinoma differenziato della tiroide (DTC) la stratificazione del rischio alla diagnosi influenza l'intensità del trattamento iniziale e del *follow-up* (1,2). La maggior parte dei DTC ricade nelle categorie di rischio basso-intermedio secondo le linee guida (LG) dell'*American Thyroid Association* (ATA). Tuttavia, il 3-9% dei pazienti nella categoria a basso rischio e il 13-45% di quelli a rischio intermedio vanno incontro a recidiva (3). Particolare importanza riveste, pertanto, la rivalutazione dinamica del rischio durante il *follow-up* e per un approccio globale individualizzato è stata anche proposta un'integrazione tra le classi di rischio di recidiva ATA e di ridotta sopravvivenza secondo l'*American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (4,5).

Un recente articolo (6) descrive uno **studio retrospettivo** compiuto a Ryad su una coorte di **506 pazienti consecutivi** affetti da DTC a rischio basso (58.7%) o intermedio (41.3%) secondo ATA, visti inizialmente tra il gennaio 2004 e il dicembre 2006 (82.6% donne, età media 35 anni, *range* interquartile (IQR) 27-46 anni), con l'obiettivo di seguirne il decorso e di identificare i fattori predittivi di incompleta risposta alla terapia.

Il **trattamento iniziale** consisteva (secondo gli *standard* dell'epoca) nella tiroidectomia totale nel 96.4% dei pazienti, con associata dissezione linfonodale nel 66.7%. La dimensione media della neoplasia era di 2 cm (IQR 0.9-3.2). L'esame **istologico** dimostrava carcinoma papillare (PTC) classico nel 74.7%, variante follicolare del PTC nel 15.8%, variante *tall cell* nell'1.8%, carcinoma follicolare nel 2%, carcinoma a cellule di Hürthle nell'1.7%. Nel 40.5% era presente multifocalità, nel 41% invasione extra-tiroidea microscopica. Dopo la chirurgia, è stato somministrato radioiodio nel 90.5% dei pazienti. Il TSH veniva mantenuto tra 0.1-0.5 mU/L in terapia con L-tiroxina.

La **stratificazione iniziale del rischio** era così definita:

- **basso rischio:** il tumore completamente intra-tiroideo era stato completamente rimosso, senza metastasi linfonodali o con < 5 micro-metastasi linfonodali (≤ 2 mm), senza segni di invasione loco-regionale o vascolare o istotipi aggressivi;
- **rischio intermedio:** erano presenti interessamento microscopico dei tessuti molli, istotipi più aggressivi, metastasi linfonodali (> 5 linfonodi oppure < 5 linfonodi con dimensioni di 2-30 mm oppure clinicamente evidenti) o alla scintigrafia con radioiodio era presente una captazione al di fuori della loggia tiroidea.

I pazienti sono stati seguiti con un ***follow-up* mediano di 8.5 anni**, con le valutazioni per la stratificazione dinamica del rischio. In accordo con le LG ATA, la **risposta alla terapia** veniva definita:

- eccellente: assenza clinica, biochimica e radiologica di malattia, con tireoglobulina (TG) < 0.1 ng/mL in soppressione o < 1 ng/mL stimolata, in assenza di anticorpi anti-TG e con diagnostica per immagini negativa;
- biochimica incompleta: TG in soppressione ≥ 1 ng/mL o stimolata ≥ 10 ng/mL;
- strutturale incompleta: presenza di malattia dimostrata all'*imaging* o alla citologia/istologia, solitamente accompagnata da significativo incremento di TG.

Durante il *follow-up*, è stato necessario **ulteriore trattamento per persistenza o recidiva di malattia** nel 24.9% dei pazienti nella classe di rischio intermedio e nel 12.5% di quelli nella classe a basso rischio. Dei pazienti sottoposti a ulteriori interventi terapeutici (chirurgia 43.8%, radioiodio 37.1%, chirurgia + radioiodio 12.4%, radioterapia \pm chirurgia \pm radioiodio 3.3%, alcoolizzazione \pm radioiodio 3.3%), all'ultima valutazione di *follow-up* il 77.5% aveva raggiunto una risposta completa, il 6.7% una risposta biochimica incompleta e il 15.7% una risposta strutturale incompleta. Globalmente, dopo *follow-up* mediano di 102 mesi (IQR 66-130), il 90.5% dei pazienti aveva raggiunto una risposta eccellente alla terapia, il 3.4% presentava risposta biochimica incompleta e il 6.1% risposta strutturale incompleta. Nessuno dei pazienti era morto per DTC nel periodo dello studio.

Fattori predittivi di risposta biochimica o strutturale incompleta, nell'analisi univariata e multivariata, risultavano:

- **età:** il rischio aumentava significativamente con l'aumentare dell'età ($p < 0.0001$), che a partire dai 33 anni cominciava ad avere un valore predittivo significativo di incompleta risposta; la popolazione studiata era peraltro di età giovane-adulta;
- **metastasi linfonodali:** quelle a carico del solo comparto centrale non erano significativamente associate all'esito, mentre quelle latero-cervicali \pm comparto centrale erano significativamente associate con un rischio più elevato di risposta incompleta.



Commento

È noto che l'avanzare dell'età rappresenta un fattore predittivo di recidiva di malattia e di mortalità in tutti i sistemi di stadiazione, ed è dibattuto se possa essere più utile considerare l'età alla diagnosi come variabile continua piuttosto che stabilire fasce fisse di età.

Riguardo alle metastasi linfonodali, è noto che il comparto linfonodale centrale è il primo interessato nel PTC e che il rapporto tra il numero dei linfonodi metastatici e il numero dei linfonodi asportati in tale comparto è stato proposto come indicatore predittivo di recidiva locale (7), che si verifica prevalentemente a carico dei linfonodi latero-cervicali. Questo porta a sottolineare ancora una volta l'importanza di un accurato esame ecografico pre-operatorio.

La peculiarità di questo studio sta nell'essere mirato ai pazienti in classi di rischio bassa e intermedia, che sono quelle in cui è più dibattuta la scelta del trattamento iniziale. Lo studio su una popolazione numerosa di pazienti nelle classi di rischio basso-intermedio gestita in maniera uniforme, pur con i limiti di essere retrospettivo e di riflettere strategie di trattamento iniziale del DTC di circa 15 anni fa, sottolinea come **l'età e la presenza di metastasi linfonodali latero-cervicali siano caratteristiche che devono indirizzare verso un trattamento più aggressivo e un follow-up più stringente.**

Bibliografia

1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. [Thyroid 2016, 26: 1-133](#).
2. Tuttle RM, Alzahrani AS. Risk stratification in differentiated thyroid cancer: from detection to final follow up. [J Clin Endocrinol Metab 2019, 104: 4087-100](#).
3. Pitoia F, Jerkovich F. Dynamic risk assessment in patients with differentiated thyroid cancer. [Endocr Relat Cancer 2019, 26: R533-66](#).
4. Ghaznavi SA, Ganly I, Shaha AR, et al. Using the ATA risk-stratification system to refine and individualize the American Joint Committee on Cancer eight edition disease-specific survival estimates in differentiated thyroid cancer. [Thyroid 2018, 28: 1293-300](#).
5. Torlontano M, Massa M. Carcinoma differenziato della tiroide: la stratificazione del rischio. [AME News 61/2019](#).
6. Alzahrani AS, Moria Y, Mukhtar N, et al. Course and predictive factors of incomplete response to therapy in low and intermediate-risk thyroid cancer. [J Endocr Soc 2021, 5: 1-10](#).
7. Choi SY, Cho J-K, Moon JH, et al. Metastatic lymph node ratio of central neck compartment has predictive values for locoregional recurrence in papillary thyroid microcarcinoma. [Clin Exp Otorhinolaryngol 2016, 9: 75-9](#).