

Caratterizzazione del rischio del microcarcinoma tiroideo: indicazioni ad una gestione terapeutica più appropriata

Background

I noduli tiroidei vengono diagnosticati sempre più frequentemente. Negli USA, per esempio, si possono riscontrare nel 4-7% della popolazione generale con la sola palpazione e le percentuali arrivano al 30% con l'indagine ecografica. Considerando che il rischio di malignità di un nodulo tiroideo è di circa il 10%, negli ultimi anni si osserva anche un vertiginoso aumento dei carcinomi della tiroide, con una prevalenza nella popolazione di circa l'1,2% e un'incidenza addirittura raddoppiata in alcuni Paesi come l'Italia.

Il picco delle diagnosi interessa in particolare il carcinoma papillare (PTC), che costituisce più dell'80% dei tumori maligni tiroidei. Esso ha prognosi migliore rispetto agli altri istotipi, con sopravvivenza del 98-99% a 20 anni. Sempre più frequente è la diagnosi di microcarcinomi papillari (mPTC), per definizione di dimensioni ≤ 1 cm, che costituiscono quasi la metà dei PTC diagnosticati.

Tale aumento di incidenza non sembra però avere un impatto significativo sulla sopravvivenza, che resta invariata. Questa discrepanza riflette l'andamento di solito indolente della patologia oltre che l'impiego di tecniche diagnostiche sempre più sensibili nell'individuare tumori anche molto piccoli. A sostegno di ciò si considera anche la maggior frequenza di mPTC nei Paesi maggiormente sviluppati, in cui i pazienti hanno più facile accesso a cure mediche e ad esami diagnostici: alla base di questa crescente incidenza vi sarebbe dunque anche la tendenza ad indagare sempre più la tiroide e con strumenti sempre più sensibili.

Ne deriva un grande dibattito relativo ad *overdiagnosis* e *overtreatment*, considerando che fino all'80% dei carcinomi tiroidei diagnosticati negli ultimi anni negli USA erano lesioni asintomatiche, che in molti casi sarebbero rimaste silenziose per tutta la vita del paziente se non si fosse eseguita un'ecografia.

Allo stesso modo la percentuale di *overdiagnosis* risulta essere del 90% in Corea del Sud, 70-80% in Italia, Francia e Australia e 50% in Giappone, Paesi nordici, Inghilterra e Scozia. In questi casi i rischi del trattamento (derivanti da chirurgia, terapia radiometabolica e terapia soppressiva il TSH con L-tiroxina) potrebbero superare i benefici. La maggior parte dei pazienti che riceve una diagnosi di carcinoma viene infatti sottoposta ad intervento chirurgico e ai vari trattamenti post-operatori con relativi rischi che talvolta si sarebbero potuti evitare. Il carcinoma tiroideo viene infatti ripotato spesso come un esempio di *danno indotto dalla diagnosi stessa*. La tendenza di oggi è quella di minimizzare le procedure diagnostiche e terapeutiche che non mostrano un'efficacia clinica. Tuttavia, in stadi iniziali, anche tumori più aggressivi possono presentarsi come microcarcinomi e, se non trattati opportunamente, possono progredire, con rischio di recidiva (e forse anche di mortalità) più elevato.

Al momento diversa è la gestione terapeutica di microcarcinomi considerati a basso e ad alto rischio, distinti in base a caratteristiche presenti alla diagnosi: se il microcarcinoma è unifocale e in assenza di ulteriori fattori di malignità quali estensione extratiroidea (ETE) e metastasi, le Linee Guida ATA 2015 raccomandano una lobectomia con eventuale estensione successiva dell'intervento. In questi tumori a basso rischio non è indicata la terapia radiometabolica ed è da preferire una terapia ormonale a dosaggi sostitutivi il TSH (0,5-2 mU/I). Sulla base di alcune evidenze derivanti soprattutto da studi condotti in Giappone, le Linee Guida suggeriscono la sorveglianza attiva come alternativa alla chirurgia immediata in pazienti con microcarcinoma a rischio molto basso. In accordo con tale studio, il paziente ideale a cui proporre la sola sorveglianza deve essere attentamente selezionato: età ≥ 60 anni, mPTC unifocale, assenza di estensione extratiroidea e di coinvolgimento linfonodale ecografico, con tiroide circostante normale. Tuttavia, prima che questo entri ufficialmente nella pratica clinica, sono necessarie molte altre conferme da parte di altri studi in Paesi diversi.

Per i tumori multifocali, con ETE macroscopica e presenza di metastasi, è indicata invece una tiroidectomia totale, con successiva ablazione con ^{131}I e terapia soppressiva il TSH ($<0,5$ mU/I).

Controverso è in particolare l'utilizzo di ^{131}I nei pazienti con mPTC. Nei tumori a basso rischio infatti, l'efficacia di tale terapia nel ridurre il rischio di recidiva non è ben chiara, considerati gli scarsi dati disponibili in letteratura. La tendenza attuale è di evitare sempre più la terapia radiometabolica, che resta però indicata in presenza di fattori prognostici sfavorevoli (multifocalità, ETE macroscopica, metastasi linfonodali, varianti istologiche aggressive). Le Linee Guida raccomandano in questi casi la somministrazione di radioiodio a bassa attività (30-50 mCi), previa preparazione del paziente con TSH ricombinante.

Obiettivi

L'obiettivo dello studio condotto è stato quello di individuare nei pazienti con microcarcinoma papillare dei fattori prognostici affidabili, allo scopo di stratificare il rischio in modo più dettagliato possibile per proporre la migliore strategia terapeutica. Particolare attenzione viene posta al trattamento radiometabolico post-operatorio, il cui utilizzo nei tumori a basso rischio è attualmente oggetto di revisione critica.

Pazienti e metodi

Lo studio comprende la casistica (404 casi) di microcarcinomi papillari registrati presso l'ospedale Mauriziano Umberto I di Torino tra il 1996 e il 2016, con follow-up di almeno due anni.

Sono stati selezionati pazienti con carcinoma papillare di dimensioni ≤ 1 cm diagnosticato istologicamente, incidentalmente o meno, a seguito di tiroidectomia totale o di emitiroidectomia.

Si sono considerate innanzitutto la presentazione del mPTC e la terapia a cui sono stati sottoposti i pazienti (somministrazione di I¹³¹ e dosaggi, successiva terapia con LT4), osservando l'andamento della malattia nel tempo (eventuale recidiva e risposta biochimica all'ultimo controllo). Per valutare l'appropriatezza del trattamento è stato fatto un confronto tra il gruppo di pazienti trattati con I¹³¹ e quelli non trattati.

Per ogni paziente si sono considerati come potenziali fattori prognostici: sesso, età, variante istologica, TNM, riscontro non incidentale, eventuale multifocalità e patologie tiroidee associate, per poi valutare le eventuali associazioni tra tali fattori prognostici e la recidiva.

Risultati

La tabella riporta i dati relativi alla presentazione del mPTC:

Sesso	
Maschi	76 (19%)
Femmine	328 (81%)
Età media	49 anni
Variante istologica	
Classica	60,6%
Follicolare	18,3%
Sclerosante	15,6%
Altre	5,4%
Multifocalità	110 (27%)
Tiroidite associata	191 (47,5%)
Metastasi linfonodali	39 (9,5%)
Metastasi a distanza	1 (0,2%)
ETE	95 (23,5%)
Riscontro incidentale	208 (51,5%)

Considerando un follow-up medio di 5,8 anni, abbiamo valutato terapia ed outcome:

Terapia Radiometabolica con I¹³¹	210 (52%)
L-tiroxina soppressiva il TSH	195 (48,5%)
Recidiva	22 (5,5%)
Risposta biochimica incompleta¹	13 (3,5%)

¹ Per definire la risposta incompleta si sono considerati:

- HTG > 1 dopo tiroidectomia totale/subtotale e RAI
- HTG > 5 dopo tiroidectomia totale/subtotale senza RAI
- HTG > 30 dopo lobectomia
- Incremento di AbTG.

E' stato fatto un confronto tra il gruppo trattato con I¹³¹ e quello dei soggetti non sottoposti a terapia radiometabolica relativamente ad una serie di parametri di seguito riportati:

	Trattati con I ¹³¹	Non trattati con I ¹³¹
Campione	210	189
Diametro medio	7,4 mm	4,5 mm
Variante istologica		
Classica	123 (51%)	119 (63%)
Follicolare	29 (14%)	45 (24%)
Sclerosante	42 (20%)	19 (10%)
Altre	16 (7%)	6 (3%)
Multifocalità	90 (42%)	20 (10%)
Riscontro incidentale	67 (32%)	138 (73%)
Metastasi linfonodali	38 (18%)	1 (0,5%)
TNM		
pT3 totali	89	5
pT3 confermati	43 (48% dei pT3)	5 (100%)
pT3-pT1	46 (52% dei pT3)	0
Risposta biochimica incompleta	8 (4%)	5 (2,5%)
Recidiva	21 (10%)	1 (0,5%)
Terapia soppressiva/inibente TSH	130 (62%)	35%

Per quanto riguarda a valutazione dei fattori prognostici, è stata trovata un'associazione statisticamente significativa tra la recidiva e alcune variabili quali:

- Variante istologica, in particolare quella sclerosante ($p = 0.014$).
- Metastasi linfonodali ($p = 0.002$).
- Riscontro non incidentale ($p = 0.044$).

L'associazione è risultata *borderline*, eventualmente da confermare su campioni maggiori per:

- Multifocalità ($p=0.094$), associata anche alla presenza di metastasi linfonodali alla diagnosi ($p=0.029$).
- Età ($p = 0.062$).
- Tiroidite associata ($p =0.077$).

Non è stata trovata associazione significativa con:

- Sesso ($p=0.915$).

Discussione e conclusioni

Confrontando il nostro campione con altri studi disponibili in letteratura, i dati raccolti appaiono sovrapponibili all'epidemiologia di questa patologia a livello mondiale. Osservando l'outcome dei nostri pazienti, esso risulta favorevole, rispecchiando la tendenza attesa della patologia, con risposta biochimica incompleta nel 3,5% e recidiva nel 5.5% dei casi. La mortalità per patologia risulta dello 0%.

La somministrazione della terapia post-operatoria si può definire appropriata: sono stati infatti sottoposti a I¹³¹ e a terapia ormonale a dosaggi soppressivi i pazienti considerati a rischio maggiore (considerando diametro maggiore della neoplasia, variante istologica più aggressiva, multifocalità, metastasi linfonodali ed estensione extratiroidea). In questo gruppo si è osservata recidiva nel 10% e una risposta biochimica incompleta nel 4% ma, data la mancanza di un gruppo "controllo" da mettere a confronto, non possiamo affermare con certezza l'efficacia di tale trattamento. È probabile che il maggior tasso di recidiva sia dovuto al fatto che, rispetto ai tumori non sottoposti a trattamento radiometabolico, quelli trattati con I¹³¹ avessero maggiori fattori di rischio alla diagnosi. Il gruppo dei pazienti non trattati con I¹³¹ presenta alla diagnosi caratteristiche maggiormente favorevoli: diametro minore, variante istologica meno aggressiva, unifocalità, assenza di metastasi linfonodali e di estensione extratiroidea.

Il nostro studio conferma la non indicazione al radioiodio in pazienti a basso rischio, dato il tasso di recidiva praticamente nullo (0,5%) e la risposta definibile incompleta solamente del 2,5%.

In linea con l'attuale letteratura disponibile, in virtù di un'associazione statisticamente significativa tra alcuni fattori e la recidiva di carcinoma, alcuni pazienti risultano avere un rischio maggiore e pertanto meritevoli di un trattamento più aggressivo. In presenza di alcune caratteristiche del paziente e della neoplasia (età ≥ 50 anni, tiroidite associata, variante istologica sclerosante, metastasi linfonodali, multifocalità, riscontro non incidentale della malattia) un trattamento più aggressivo (terapia radiometabolica con successiva terapia soppressiva il TSH e stretto follow-up) potrebbe essere preso in considerazione, anche se nella pratica questo non sembra mettere al riparo dal rischio di recidive.

Nell'interpretazione di tali risultati, è necessario tenere presente alcuni limiti del nostro studio, derivanti principalmente dalla natura retrospettiva dei dati e da una certa soggettività delle decisioni terapeutiche da parte dei medici che nel corso degli anni si sono succeduti nella gestione clinica della patologia neoplastica tiroidea, nonché dalle diverse convinzioni sulle indicazioni al trattamento radiometabolico. Non dobbiamo dimenticare che fino a pochi anni fa il trattamento radiometabolico veniva praticato di default in tutti i pazienti operati per carcinoma tiroideo di qualunque stadio.

Torino, 26/11/2019

Francesco Folliero

A.O. ORDINE MAURIZIANO
S.C. DI ENDOCRINOLOGIA
Primario: Prof. Paolo P. LIMONE

Paolo P. Limone