

LINEE GUIDA ATA SUL CARCINOMA TIROIDEO: i sistemi classificativi per la stratificazione del rischio prognostico

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La stadiazione post-operatoria (post-op) del paziente con carcinoma tiroideo differenziato (DTC) risponde ai seguenti obiettivi:

- individuare l'estensione della malattia (possibile persistenza di focalità in sede cervicale e/o a distanza, suscettibili di ulteriori provvedimenti terapeutici mirati);
- fornire un'informazione di tipo prognostico, utile a definire un'appropriata strategia di *follow-up* (cfr. AME Flash 5/6 – 2016).

Al tema della stadiazione post-op e alla stratificazione del rischio prognostico il documento ATA riserva 20 paragrafi (B16-B35) e 3 raccomandazioni (47-49).

Raccomandazione 47

Per una corretta predizione del rischio di mortalità si raccomanda **di utilizzare il sistema AJCC/UICC, basato sulla stadiazione pTNM** (tabella 1) (raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata).

Tabella 1		
Classificazione prognostica AJCC basata sulla stadiazione TNM		
Stadio	< 45 anni	≥ 45 anni
1	qualunque T, qualunque N, M0	pT1a-b, N0, M0
2	qualunque T, qualunque N, M1	pT2, N0, M0
3		pT1/T2, N1a, M0 pT3, N0/N1a, M0
4A		pT4a, qualunque N, M0 qualunque T, N1b, M0
4B		pT4b, qualunque N, M0
4C		qualunque T, qualunque N, M1

La stadiazione iniziale del carcinoma tiroideo differenziato deve comprendere i dati acquisiti in fase pre-, intra- e post-op. In particolare, è fondamentale che il report isto-patologico fornisca tutte le informazioni di rilevante impatto prognostico, contenute in uno specifico paragrafo del documento (B15) e in una recente pubblicazione ATA (2).

Commento

Nessuno dei più importanti sistemi di classificazione prognostica è in grado di predire con esattezza assoluta l'evoluzione letale della malattia nel singolo paziente. Infatti, il sistema AJCC/UICC, analogamente ad altri sistemi di stadiazione, non integra alcuni parametri prognosticamente rilevanti, quali le varianti istologiche, il grado di differenziazione, il profilo molecolare della neoplasia, dimensioni, sede e stato funzionale delle metastasi (MTS) a distanza, l'efficacia della terapia iniziale. Inoltre, è stata recentemente messa in discussione la validità dell'età (< o > 45 anni) come parametro cardine della classificazione prognostica. L'età gioca sicuramente un impatto sfavorevole sulla mortalità correlata alla malattia, ma si tratta di una variabile continua e non è dimostrabile su solide basi scientifiche l'attendibilità del *cut-off* adottato dalla classificazione AJCC/TNM (tabella 1).

In merito al dibattuto ruolo prognostico dei marcatori genetico-molecolari, ad oggi non vi sono dati sufficienti per raccomandarne l'utilizzo come elementi in grado di integrare i sistemi di classificazione prognostica "*quoad vitam*" correntemente impiegati.



Raccomandazione 48

Per la **previsione del rischio di recidiva e di persistenza di malattia** nei pazienti sottoposti a tiroidectomia (Tx) si raccomanda l'impiego del **sistema di stratificazione iniziale di rischio ATA (2009)** (raccomandazione forte, evidenze di qualità moderata).

La stratificazione del rischio può essere ulteriormente rifinita **aggiungendo variabili prognostiche** (es. stato mutazionale o grado di invasione vascolare) non incluse nella classificazione ATA del 2009 (raccomandazione debole, evidenze di qualità bassa).

In particolare, la **mutazione BRAF e forse altre mutazioni come TERT**, quando correttamente interpretate alla luce del quadro clinico complessivo, possono essere prese in considerazione per rimodulare il rischio prognostico (raccomandazione debole, evidenze di qualità bassa).

Ai sistemi di classificazione incentrati sulla mortalità per malattia, il sistema di classificazione prognostica ATA affianca uno strumento finalizzato alla valutazione del rischio di recidiva/persistenza di malattia, più utile sul piano clinico stante la bassa mortalità del DTC in confronto alla quota non trascurabile di pazienti (15-20%) esposti a una ripresa della malattia.

La classificazione ATA del 2009 individua **tre livelli di rischio**:

- **basso**: neoplasia intra-tiroidea, senza segni di invasione vascolare e/o MTS;
- **intermedio**: estensione extra-tiroidea microscopica della neoplasia, MTS linfonodali, segni di malattia iodo-captante in sede cervicale o di invasione vascolare, presenza di varianti istologiche aggressive;
- **elevato**: macroscopica estensione extra-tiroidea, resezione chirurgica incompleta, MTS a distanza, o livelli post-op di tireoglobulina (Tg) inappropriatamente elevati.

Tabella 2
Classi di rischio ATA

Basso	PTC con tutti i seguenti requisiti: <ul style="list-style-type: none"> • N0; o N1 (N0 clinico) con ≤ 5 micro-metastasi (< 2 mm diametro massimo) • resezione completa del tumore primitivo • assenza di invasione delle strutture loco-regionali • assenza di istologia aggressiva • in caso di terapia con radio-iodio (RAI), non captazioni al di fuori della loggia tiroidea alla WBS • non invasione vascolare PTC variante follicolare incapsulato intra-tiroideo FTC intra-tiroideo e ben differenziato con invasione capsulare ma invasione vascolare assente o minima (< 4 foci) microPTC intra-tiroideo, mono- o pluri-focale (anche BRAF mutato)
Intermedio	Invasione microscopica dei tessuti molli peri-tiroidei Captazione cervicale alla WBS post RAI Istologia aggressiva PTC con invasione vascolare N1 clinico o > 5 linfonodi patologici con diametro massimo < 3 cm PTC intra-tiroideo 1-4 cm se BRAF mutato microPTC multi-focale con estensione extra-tiroidea e BRAF mutato
Elevato	Invasione macroscopica dei tessuti molli peri-tiroidei Resezione chirurgica incompleta MTS a distanza (M1) Livelli sierici di Tg suggestivi di MTS a distanza

La revisione di tale classificazione contenuta nel nuovo documento ATA 2015 (tabella 2) prevede il riferimento ad alcuni parametri, quali **l'entità del coinvolgimento linfonodale, la presenza di mutazioni, l'invasione vascolare nel carcinoma follicolare (FTC)**. In sintesi, ecco i principali elementi di novità:

- vengono inclusi nel **basso rischio ATA anche i casi con presenza di MTS linfonodali** se di piccole dimensioni (< 2 mm di diametro maggiore) e in numero < 5;
- la positività della **mutazione BRAF non modifica il basso rischio** prognostico in caso di micro-carcinoma papillare (microPTC) intra-tiroideo, anche se multi-focale, ma fa scattare il livello di rischio ATA intermedio nel caso la neoplasia sia di diametro > 1 cm o < 1 cm ma a estensione extra-capsulare;
- la presenza di **MTS linfonodali di diametro > 3 cm o la presenza di FTC con ampia invasione vascolare** sono criteri sufficienti a far scattare il **rischio ATA elevato**.

Commento

Il paragrafo conclusivo della raccomandazione contiene alcune considerazioni destinate con tutta probabilità ad avere un impatto sulla stesura delle prossime linee guida (LG). È, infatti, necessario raccogliere dati consistenti relativi all'impatto del tipo di trattamento iniziale sul rischio di recidiva (lobectomia vs tiroidectomia, RAI sì/no, ecc), così da consentire una maggiore accuratezza nella personalizzazione del rischio prognostico associato al singolo paziente.

Raccomandazione 49

La stima iniziale del rischio di recidiva richiede continui successivi aggiustamenti in relazione all'andamento della malattia e alla risposta al trattamento (raccomandazione forte, evidenze di qualità bassa).

Il rischio di recidiva non è una variabile statica, ma è destinata a modificarsi nel tempo sulla base dei dati clinici e strumentali che vengono via via raccolti. È cioè indispensabile disporre di un **sistema dinamico di stratificazione del rischio**, in grado di personalizzare il profilo di rischio per ogni singolo paziente. Nella pratica clinica, la maggior parte dei pazienti inizialmente classificati a rischio intermedio può essere probabilmente riclassificata a basso rischio sulla base di una risposta eccellente al trattamento.

Tabella 3 Classificazione della risposta al trattamento		
Risposta	Imaging	Tg sierica (ng/mL)
Eccellente	Negativo	< 0.2 (TSH soppresso)* o < 1 (TSH elevato)*
Incompleta (biochimica)	Negativo	> 1 (TSH soppresso)* o > 10 (TSH elevato)* o livelli di TgAb in incremento
Incompleta (strutturale)	Evidenza di malattia agli studi di <i>imaging</i> strutturale (US/TC) o funzionale (WBS/PET)	Qualsiasi valore ± TgAb
Indeterminata	Riscontri di non sicura specificità negli studi di <i>imaging</i> Persistenza di captazione in loggia tiroidea alla WBS	0.2-1 (TSH soppresso) o ≤ 10 (TSH elevato) o TgAb stabili o in riduzione

* in assenza di TgAb dosabili

La risposta alla terapia può essere classificata nelle seguenti categorie (tabella 3).

- **Risposta eccellente (assenza completa di malattia clinica, biochimica o strutturale)**

Nei pazienti sottoposti a TxT e successivo trattamento ablativo, la risposta eccellente corrisponde a livelli di Tg < 1 ng/mL in condizioni di stimolazione, in assenza di evidenza strutturale di malattia e di livelli circolanti di Ab anti-tireoglobulina (TgAb). Tale risposta viene osservata nell'85-90% circa dei pazienti a basso rischio ATA, nel 55-65% circa dei pazienti a rischio intermedio e nel 15% circa dei pazienti a rischio elevato. Il riscontro di una risposta eccellente al trattamento assume particolare rilievo nel gruppo di pazienti a rischio intermedio, con abbattimento del rischio di recidiva dall'iniziale 35-40% all'1-2% circa. Resta da definire il *cut-off* dei livelli di Tg in grado di definire una risposta eccellente nei pazienti non sottoposti a trattamento ablativo o che abbiano subito la sola lobectomia in luogo della TxT.

- **Risposta biochimica incompleta (livelli di Tg o TgAb anomali in assenza di malattia localizzabile agli studi di imaging)**

In una quota significativa di pazienti appartenenti a tutte le classi di rischio ATA si osservano livelli di Tg > 1 ng/mL in condizioni basali o > 10 ng/mL sotto stimolazione, non associati a evidenza strutturale di malattia. Mentre la maggior parte di questi pazienti (56-68%), anche in assenza di trattamento ablativo o altre terapie, col tempo verrà classificata come libera da malattia, una minoranza (8-17%) mostrerà la comparsa di malattia negli studi di *imaging* successivi. In questi casi, si osserva in genere una progressione dei livelli basali di Tg. Anche in questo caso, i *cut-off* di Tg sierica che definiscono questo tipo di risposta sono probabilmente destinati a essere rivisti nel tempo. I pazienti che presentino TgAb a titolo elevato o con incremento significativo in assenza di positività degli studi di *imaging*, devono essere inclusi nel gruppo con risposta biochimica incompleta.

- **Risposta strutturale incompleta (dimostrata persistenza o comparsa di MTS locali o a distanza)**

Si tratta di un evento che coinvolge un'esigua minoranza (2-5% circa) dei pazienti a basso rischio ATA, una quota significativa (20-30%) di quelli a rischio intermedio e due terzi dei pazienti a rischio elevato. La maggior parte dei pazienti che presentano questo tipo di risposta nel corso degli anni continuerà a presentare segni di persistenza di malattia e quindi si caratterizzerà per un rischio elevato di mortalità malattia-specifica. Peraltro, la possibilità di una guarigione completa resta soddisfacente per i pazienti nei quali la risposta strutturale incompleta coincide con una malattia loco-regionale, suscettibile di trattamento chirurgico radicale.

- **Risposta indeterminata**

È probabilmente la categoria meno definita e più eterogenea. Può comprendere pazienti con riscontri ecografici e/o scintigrafici dubbi, o con reperti di incerta definizione negli studi di *imaging* pesante (es. micro-noduli polmonari alla TC con mdc), oppure pazienti con livelli di Tg < 1 ng/mL ma dosabile in condizioni basali, o compresi tra 1 e 10 ng/mL dopo stimolazione, o, ancora, pazienti con TgAb dosabili ma non in incremento, non associati a evidenza strutturale di malattia. Questo tipo di risposta non è infrequente e si osserva in una quota compresa tra il 10 e il 25% circa dei pazienti a rischio basso o intermedio e nello 0-4% dei pazienti a rischio elevato. Nell'80% dei pazienti con risposta indeterminata, non si registrerà nel corso del tempo alcuna evidenza certa di malattia.

La corretta classificazione del rischio prognostico iniziale e di quello correlato alla risposta al trattamento assume un ruolo decisivo per guidare le strategie di sorveglianza e la gestione terapeutica di lungo termine, consentendo di personalizzare l'intensità del trattamento.

Bibliografia

1. The American Thyroid Association (ATA) guidelines taskforce on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1-133](#).
2. Carty SE, Doherty GM, Inabnet WB, et al. American Thyroid Association statement on the essential elements of interdisciplinary communication of perioperative information for patients undergoing thyroid cancer surgery. *Thyroid* [2012, 22: 395-9](#).

3. Jonklaas J, Nogueras-Gonzalez G, Munsell M, et al. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *J Clin Endocrinol Metab* [2012, 97: E878-87](#).
4. Bischoff LA, Curry J, Ahmed I, et al. Is above age 45 appropriate for upstaging well-differentiated papillary thyroid cancer? *Endocr Pract* [2013, 19: 995-7](#).
5. Ganly I, Nixon IJ, Wang LY, et al. Survival from differentiated thyroid cancer. What has age got to do with it? *Thyroid* [2015, 25: 1106-14](#).
6. Momesso DP, Tuttle RM. Update on differentiated thyroid cancer staging. *Endocrinol Metab Clin North Am* [2014, 43: 401-21](#).