

ANCORA SUI TUMORI PAPILLARI VARIANTE FOLLICOLARE: CANCRO O NO?

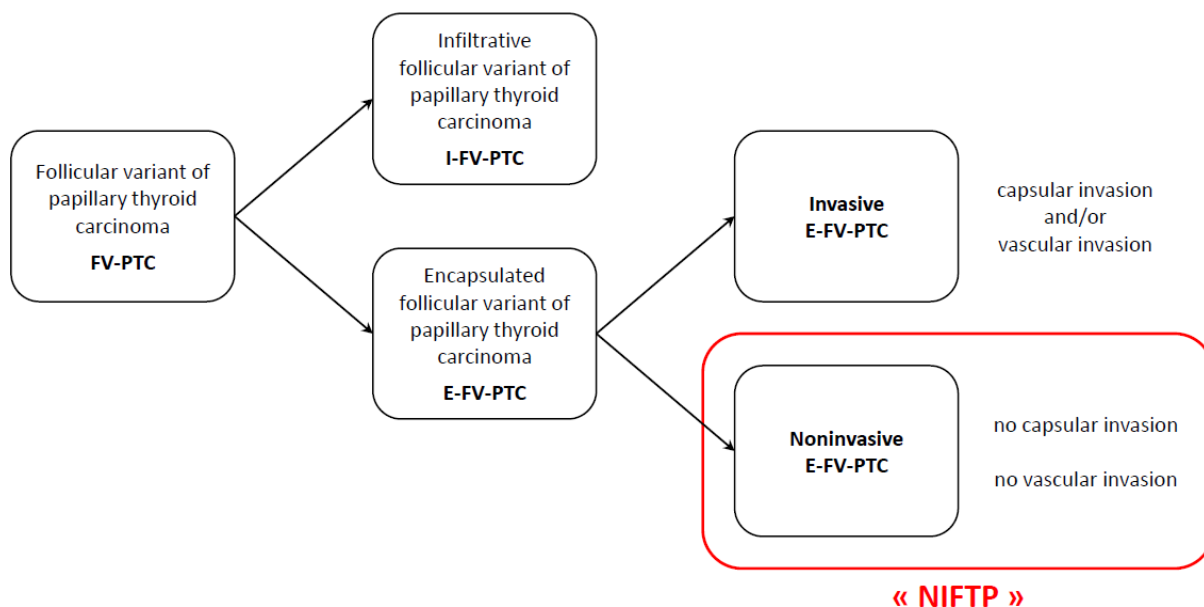
Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

Il cancro della tiroide rappresenta il tipico esempio di come un'intensificata sorveglianza abbia portato a un'aumentata incidenza di tumori dal comportamento indolente. Tale aumentata incidenza è attribuibile unicamente all'aumentata diagnosi di carcinoma papillare della tiroide (*papillary thyroid carcinoma*, PTC) e in particolar modo della sua variante follicolare (*follicular variant of papillary thyroid carcinoma*, FV-PTC). La mortalità è sempre la stessa.

FV-PTC è contraddistinto dalla presenza di tireociti che presentano le caratteristiche morfologiche nucleari tipiche del PTC (nuclei chiari, incisive nucleari, qualche pseudo-incluso), ma senza l'architettura papillare. FV-PTC è caratterizzato quindi da un'architettura follicolare, come l'adenoma o il carcinoma follicolare, ma con nuclei che ricordano il PTC. Sono stati descritti **due tipi di FV-PTC** (figura):

1. FV-PTC capsulato (**encapsulated** FV-PTC: E-FV-PTC);
2. FV-PTC non capsulato o infiltrante (**infiltrative** FV-PTC: I-FV-PTC).

La variante capsulata (E-FV-PTC) a sua volta viene divisa in non-invasiva o invasiva (in relazione all'invasione della capsula o vascolare).



Nel corso degli ultimi 2-3 decenni, l'incidenza di E-FV-PTC ha registrato un aumento di 2-3 volte; tale entità rappresenta oggi il 10-20% di tutti i carcinomi tiroidei che vengono diagnosticati in Europa e Nord America. Studi retrospettivi condotti nel corso degli ultimi anni hanno dimostrato come **E-FV-PTC** presenti un **comportamento indolente** e sia geneticamente distinto dalla sua controparte infiltrante. Nonostante ciò, la maggior parte dei pazienti con E-FV-PTC continua a essere trattata in modo analogo a quelli con diagnosi di PTC convenzionale.

Per tale motivo, un *team* multi-disciplinare di patologi e clinici si è riunito per riconsiderare l'entità diagnostica correntemente definita E-FV-PTC, al fine di stabilire criteri diagnostici standardizzati e identificare una nuova terminologia che indirizzi correttamente verso le caratteristiche cliniche e biologiche di questa neoplasia. Nikiforov e colleghi hanno analizzato più di 200 casi di E-FV-PTC, paragonando 109 casi di E-FV-PTC non-invasivo con 101 casi di E-FV-PTC invasivo (tabella).



	Gruppo 1 E-FV-PTC non invasivo (n = 109)	Gruppo 2 E-FV-PTC invasivo (n = 101)
Età (anni) media (<i>range</i>)	45.9 (21-81)	42.8 (8-78)
Sesso , No. (%)		
F	91 (83%)	71 (70%)
M	18 (17%)	30 (30%)
Dimensioni tumorali (cm), media (<i>range</i>)	3.1 (1.1-9.0)	2.5 (0.6-5.5)
Tipo di chirurgia		
Lobectomia	67	15
Tiroidectomia totale	42	86
Follow-up (anni)		
media (<i>range</i>)	14.4 (10-26)	5.6 (1-18)
mediana	13.0	3.5
Eventi avversi nel follow-up , No. (%)	0	12 (12%)

Nonostante la maggior parte dei 109 pazienti con E-FV-PTC non-invasivo sia stata trattata con lobectomia anziché con tiroidectomia totale e nessuno di essi abbia ricevuto trattamento ablativo con radio-iodio, non è stata osservata nessuna evidenza di recidiva o di morte correlata alla malattia durante un *follow-up* mediano di 13 anni. Inoltre, in accordo con i precedenti studi, l'analisi genetica di queste lesioni ha dimostrato come anomalia più comune le mutazioni di *RAS*, tipicamente associate alle lesioni follicolari, anziché i riarrangiamenti di *BRAF* e *RET*, generalmente associati al PTC classico. Per contro, a un *follow-up* di 1-18 anni, 12 tra i 101 pazienti con E-FV-PTC invasivo hanno manifestato un evento avverso (metastasi a distanza, recidiva linfonodale, persistenza di malattia o risposta indeterminata/incompleta alla terapia), nonostante la maggior parte di essi fosse stata trattata con tiroidectomia totale seguita da ablazione con radio-iodio.

Sulla base di questi dati e dei risultati degli studi precedenti, gli autori raccomandano un cambiamento di nomenclatura per la lesione attualmente definita E-FV-PTC non-invasivo, proponendo come **nuova definizione "noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features" (NIFTP)**. La nuova nomenclatura proposta riflette le caratteristiche morfologiche e cliniche di tale lesione:

- architettura follicolare e caratteristiche nucleari tipiche del PTC;
- assenza di invasione capsulare e vascolare;
- origine clonale della lesione;
- comportamento clinico-biologico indolente e rischio estremamente basso di *outcome* avverso.

Se si considera il potenziale metastatico di E-FV-PTC invasivo, risulta evidente come **per porre diagnosi di NIFTP sia necessario un campionamento estensivo della capsula tumorale, al fine escludere la presenza di invasione**.

Lo studio di Nikiforov e coll mostra che, quando la diagnosi di NIFTP è sostenuta da un esame istologico accurato, il tasso di recidiva è < 1% nel corso dei primi 15 anni, in un gruppo di pazienti non sottoposti ad ablazione con radio-iodio, per la maggior parte dei quali l'approccio chirurgico è consistito nella sola lobectomia. Ciò suggerisce che la **gestione clinica dei pazienti con NIFTP** possa essere **meno aggressiva** di quella attualmente impiegata: in questo modo sarebbero ridotte le complicanze che spesso accompagnano la tiroidectomia totale e il rischio di tumori secondari associato alla terapia radio-metabolica.

La ridefinizione istologica di E-FV-PTC non-invasivo in NIFTP influenzerà inoltre il rischio di malignità nella classificazione citologica dell'ago-aspirato tiroideo: il suo declassamento da carcinoma a lesione a basso rischio, infatti, comporterà una riduzione del rischio di malignità delle differenti categorie diagnostiche, e in particolar modo di quelle indeterminate, cui la maggior parte dei casi di E-FV-PTC non-invasivo attualmente afferisce.

Bibliografia

1. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al. Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol* 2016, DOI: [10.1001/jamaoncol.2016.0386](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0386).
2. Patel K. Noninvasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid "cancer" (or not). Time for a name change. *JAMA Oncol* 2016, DOI: [10.1001/jamaoncol.2016.0714](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0714).
3. Faquin WC, Wong LQ, Afrogheh AH, et al. Impact of reclassifying noninvasive follicular variant of papillary thyroid carcinoma on the risk of malignancy in the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2016, 124: 181-7.