

CARCINOMA DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE: LA STRATIFICAZIONE DEL RISCHIO

Nelle ultime decadi si è osservato un progressivo aumento dell'incidenza dei tumori differenziati della tiroide (DTC) a basso rischio. Ciò ha comportato la necessità di abbandonare l'approccio *standard* diagnostico-terapeutico (esame citologico su tutti i pazienti con noduli tiroidei, tiroidectomia totale nel sospetto di carcinoma, ablazione con radioiodio e successivo *follow-up* semestrale-annuale a tempo indefinito), per utilizzare invece un **approccio individualizzato sulla base dell'effettivo rischio di mortalità e recidiva nel singolo paziente**. Negli ultimi 10 anni si è assistito a significative modifiche dei sistemi di stadiazione, rispettivamente per rischio di mortalità (AJCC/TNM) e per rischio di recidiva (ATA), e si è sviluppato il concetto di stadiazione dinamica, che consiste nella rivalutazione del rischio di recidiva, con conseguente riclassificazione del paziente, nel corso del *follow-up*. Una recente revisione riassume i concetti basilari riguardanti tutti gli aspetti della gestione di tale patologia a partire dalla diagnostica.

1. Stratificazione del rischio nei noduli sospetti o citologicamente confermati per carcinoma papillifero (PTC)

I noduli di piccole dimensioni (< 1 cm) asintomatici, intra-tiroidei, in assenza di fattori di rischio aggiuntivi, **possono essere seguiti con sorveglianza attiva**, se il paziente non desidera sottoporsi a chirurgia. Questo approccio minimalista discende dai risultati degli studi di *follow-up* effettuati in Giappone, Corea e Stati Uniti, che hanno dimostrato una bassa percentuale di progressione dei micro-carcinomi non operati.

2. Stratificazione del rischio riguardo all'intervento di lobectomia

Le linee guida ATA 2015 considerano la possibilità di una semplice lobectomia nei tumori a basso rischio intra-tiroidei di dimensioni < 4 cm, in presenza di un lobo contro-laterale indenne, in pazienti clinicamente N0 M0. Gli autori precisano che il riscontro all'esame istologico definitivo di piccole metastasi linfonodali, minima estensione extra-capsulare del tumore o varianti aggressive in tumori di piccole dimensioni **non deve necessariamente comportare la necessità di tiroidectomia di completamento**: a seconda dell'atteggiamento più o meno aggressivo del *team* multi-disciplinare, la percentuale dei re-interventi può variare dal 5 al 20%.

3. Previsione di sopravvivenza: la nuova classificazione 2018 AJCC/TNM 8° edizione

Gli autori propongono di utilizzare, per una rapida stadiazione dei pazienti, un diagramma di flusso che comprende 4 fattori: età (< o ≥ 55 anni), presenza di metastasi a distanza (M), estensione extra-tiroidea del tumore, presenza di metastasi linfonodali (N). I pazienti di età < 55 anni (I-II stadio) in tal modo sono classificati rapidamente: appartengono al II stadio solo se M1. Per quelli di età superiore (stadi I-IV), vanno considerati anche dimensioni del tumore e grado di estensione extra-tiroidea. Applicando la nuova classificazione, **la maggior parte dei pazienti rientra negli stadi meno avanzati (I-II)**, a conferma della prevalenza epidemiologica dei tumori poco aggressivi.

4. Previsione della risposta alla terapia: il nuovo sistema ATA 2015 di stratificazione del rischio di persistenza/recidiva

I DTC hanno una previsione di mortalità molto bassa ma un rischio più elevato di persistenza o recidiva. Per stratificare tale rischio, è stata messa a punto nel 2009 e aggiornata nel 2015 la classificazione ATA (rischio basso, intermedio e alto). Nell'ultima versione la categoria a basso rischio si è espansa, comprendendo anche pazienti con micro-metastasi linfonodali (< 2 mm di diametro), tumori follicolari (FTC) ben differenziati con infiltrazione capsulare e < 4 foci di invasione vascolare, la variante follicolare intra-tiroidea incapsulata del PTC (adesso denominata NIFT-P) e il micro-PTC multi-focale. La categoria ad alto rischio comprende adesso anche il FTC con > 4 foci di invasione vascolare e la presenza di metastasi linfonodali ≥ 3 cm. I tumori rimanenti rientrano nel gruppo a rischio intermedio.

In aggiunta, può essere utilizzata anche un'appropriata stratificazione del rischio su base molecolare, ma ad oggi mancano evidenze riguardo all'utilità di una strategia terapeutica proporzionata al tipo di mutazioni riscontrate



(ad es. *BRAF*^{V600E}).

Applicando nella vita reale il sistema ATA 2015 di stratificazione del rischio, risultano liberi da malattia l'80-90% dei pazienti a basso rischio, il 60% di quelli a rischio intermedio e < 30% della categoria ad alto rischio. I pazienti ≥ 55 anni hanno un rischio significativamente maggiore di "risposta strutturale incompleta" alla terapia iniziale.

5. Come integrare i due sistemi AJCC/TNM e ATA

Dati recenti sembrano dimostrare nuove evidenze.

- Pazienti di età ≥ 55 anni: quelli a basso rischio ATA rientrano nel I stadio AJCC, quelli a rischio intermedio nel II stadio, la maggior parte dell'alto rischio nel III-IV stadio.
- Pazienti di età < 55 anni: rientrano tutti nel I stadio, tranne gli M1 (II stadio). La classificazione ATA inoltre riesce a separare con sufficiente precisione quei pochi pazienti ad alto rischio classificati come I stadio (circa il 2%), che presentano una o più delle seguenti caratteristiche: ampia invasione extra-tiroidea, asportazione incompleta del tumore, numerose metastasi linfonodali, FTC con ampia invasione vascolare. In questi pazienti la sopravvivenza a 10 anni è del 92% (87% nel gruppo con 45-55 anni), contro il 98% dell'intero gruppo del I stadio.

6. Stratificazione dinamica del rischio di recidiva e modifica delle stime iniziali di rischio

Entrambi i sistemi AJCC/TNM e ATA sono affidabili per la stratificazione iniziale del rischio, ma poco precisi nella predizione a lungo termine. Da ciò nasce l'esigenza di una stratificazione dinamica, che consiste nel classificare la risposta alla terapia del paziente a ogni *follow-up*, come indicato in tabella.

Risposta alla terapia	Definizioni	Evoluzione clinica
Eccellente	<i>Imaging</i> negativo Tg indosabile	Recidiva 1-4% Mortalità < 1%
Biochimicamente incompleta	<i>Imaging</i> negativo Tg dosabile (> 1 ng/mL o > 10 ng/mL dopo stimolo) o TgAb in aumento	20% malattia strutturale Mortalità < 1%
Strutturalmente incompleta	Evidenza morfologica di malattia	50-85% persistenza di malattia Mortalità 11-50%
Indeterminata	Morfologia non specifica Tg dosabile "bassa" (< 1 o < 10 ng/mL dopo stimolo) o TgAb stabili o in riduzione	15-20% malattia strutturale Mortalità < 1%

L'appartenenza a categorie diverse implica diverse intensità di *follow-up*: ad esempio, è sufficiente un *follow-up* a bassa intensità per i pazienti con risposta eccellente, in cui è prevista sopravvivenza normale e rischio trascurabile di recidiva (< 4%). Gran parte dei pazienti con risposta indeterminata viene riclassificata nel corso del *follow-up* come "a risposta eccellente", mentre solo il 15-20% presenterà malattia strutturale. Percentuali analoghe riguardano la categoria "a risposta biochimicamente incompleta".

Commento

Un approccio individualizzato permette un miglior utilizzo delle risorse disponibili, riservando trattamenti più aggressivi e *follow-up* più stretti ai soli pazienti classificati ad alto rischio di mortalità o di recidiva di malattia. La rivalutazione periodica nel corso del *follow-up* permette una ri-stadiazione dinamica, spesso in senso favorevole. Il punto debole del sistema è che mancano ancora dati solidi, ottenuti in maniera prospettica e non solo retrospettiva, che possano validarlo con buona evidenza. Tali dati saranno sicuramente disponibili nel corso dei prossimi anni e permetteranno di affinare o emendare i vari protocolli attualmente in uso.

Bibliografia

1. Tuttle MR, Alzahrani AS. Risk stratification in differentiated thyroid cancer: from detection to final follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* DOI: [10.1210/jc.2019-00177](https://doi.org/10.1210/jc.2019-00177).