

L'ESTENSIONE EXTRA-TIROIDEA MICROSCOPICA AUMENTA IL RISCHIO DI RECIDIVA NEL DTC?

È stato recentemente pubblicato un editoriale (1) del Prof. Furio Pacini sul tema dell'influenza dell'estensione extra-tiroidea microscopica (mETE) sul rischio di recidiva nei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide (DTC). Come noto, a differenza della precedente 7° edizione, nell'8° edizione del sistema di stadiazione TNM dell'*American Joint Committee on Cancer (AJCC)* la mETE è stata **rimossa dalla definizione di malattia in stadio T3** (2). Questo cambiamento discende dal fatto che la mETE non è sempre identificabile in maniera attendibile all'esame isto-patologico e che, quando presente, il suo ruolo come fattore prognostico indipendente nel carcinoma papillare della tiroide (PTC) resta dibattuto (3). Va ricordato che **il sistema TNM è volto a predire il rischio di morte, e non il rischio di recidiva** di malattia. D'altra parte, secondo le linee guida dell'*American Thyroid Association (ATA)* (4), i pazienti con mETE sono da considerarsi a rischio intermedio di recidiva. Tran et al (5) in uno studio retrospettivo hanno evidenziato che la mETE nel PTC era associata con altri fattori prognostici negativi e con la riduzione della sopravvivenza libera da malattia, in particolare nei pazienti > 55 anni. La presenza di mETE aumentava di 2.24 volte il rischio di recidiva a tutte le età e di 2.76 volte nei pazienti > 55 anni senza metastasi, quando il dato era aggiustato per le dimensioni del tumore. La presenza di mETE era fortemente predittiva per recidiva nell'analisi univariata ed era un efficace surrogato per altri fattori di rischio avversi, quali invasione linfo-vascolare, multi-focalità, margini positivi, metastasi linfonodali ed estensione extra-nodale. Gli autori concludevano che la mETE deve essere inclusa nei modelli di stratificazione del rischio, analogamente a quanto consigliato dalle linee guida ATA e dalla precedente 7° edizione della stadiazione AJCC.

Nel recente editoriale (1) viene sottolineato come il punto centrale sia se l'inclusione della mETE tra i fattori di rischio di recidiva cambi o meno la gestione della malattia. La domanda centrale è quali possano essere le implicazioni per la terapia e, in particolare, se ci sia indicazione al trattamento con radioiodio dopo la tiroidectomia totale. Secondo l'ATA, nella categoria a rischio intermedio il trattamento con radioiodio è generalmente favorito, ma può essere evitato nei tumori di piccole dimensioni.

Pacini conclude che ad oggi, **per decidere il trattamento post-operatorio e il follow-up ottimali per il singolo paziente, ci si deve basare sulla stratificazione dinamica del rischio**, dando particolare rilievo alla risposta al trattamento iniziale di tiroidectomia totale. Utilizzando il dosaggio sierico della tireoglobulina (Tg) in corso di terapia con L-tiroxina e la valutazione ecografica del collo effettuate alcuni mesi dopo la tiroidectomia totale, si può stabilire il reale rischio di recidiva (1,4,6,7). Una risposta eccellente, cioè Tg indosabile ed ecografia del collo (US) negativa dopo tiroidectomia totale seguita o meno da radioiodio, pongono il paziente in una categoria a rischio molto basso di recidiva, senza la necessità di ulteriori trattamenti o di *follow-up* più aggressivo. Molti pazienti con mETE ricadrebbero probabilmente in questa categoria. Questa dovrebbe essere pertanto la strategia da adottare, in attesa dei risultati di studi prospettici dedicati.

L'importanza attribuita alla Tg post-tiroidectomia è in linea con le precedenti raccomandazioni (4,7), che ne sottolineano il ruolo centrale insieme con l'US per la valutazione dell'indicazione o meno a radioiodio nei pazienti a basso rischio. In caso di US e Tg negativi, viene ricordato che il trattamento con radioiodio potrà comunque sempre essere fatto in tempi successivi, se durante il *follow-up* con valutazione dinamica del rischio ne emergesse l'indicazione.

Restano peraltro alcuni **problemi aperti**.

- Come comportarsi nei **pazienti sottoposti a sola lobectomia**, in cui all'istologico viene rilevata mETE? Mentre il riscontro pre-operatorio di estensione extra-tiroidea è indicazione alla tiroidectomia totale e il riscontro istologico di estensione extra-tiroidea macroscopica dopo intervento di lobectomia è indicazione a completamento della tiroidectomia (4,7), la questione è ancora oggetto di dibattito per quanto riguarda la mETE. In una recente revisione, Tuttle et al (8) sostengono che un riscontro all'istologico definitivo di minima estensione extra-tiroidea in tumori di piccole dimensioni e in assenza di invasione vascolare non deve necessariamente comportare il completamento della tiroidectomia, che va valutata caso per caso nell'ambito del *team* multi-disciplinare, coinvolgendo il paziente e spiegandogli che il completamento della tiroidectomia potrebbe anche essere preso in considerazione in un momento successivo, qualora la valutazione dinamica del rischio lo richiedesse. Dopo lobectomia, la US mantiene la sua validità, il dosaggio della Tg (basale, non stimolata) rimane utile per documentare un eventuale *trend* in crescita sospetto, ma



perde di valore rispetto al post-tiroidectomia, a causa della presenza del lobo residuo. È evidente, pertanto, che, anche dal punto di vista psicologico del paziente, acquisisce sempre più importanza la **corretta scelta del trattamento chirurgico iniziale** e pertanto sarebbe auspicabile il riconoscimento pre-operatorio anche dell'estensione extra-tiroidea minore. A questo riguardo, un'accurata US pre-operatoria è sempre essenziale (9), anche per riconoscere la multi-focalità e l'interessamento linfonodale. Nei casi dubbi possono essere affiancate altre metodiche d'indagine (TC, RM) (4,7,10).

- Come comportarsi nei pazienti operati di tiroidectomia, ma con **anticorpi anti-Tg positivi**, in cui il dosaggio della Tg perde di significatività? È sufficiente il solo *follow-up* US e la valutazione nel tempo dei livelli di anticorpi anti-Tg (che dovrebbero decrescere post-tiroidectomia)?

Ulteriori studi prospettici saranno necessari per rispondere anche a queste domande e per caratterizzare meglio i pazienti in sede pre-operatoria, per pianificare il migliore approccio chirurgico iniziale e facilitare la successiva gestione del paziente.

Bibliografia

1. Pacini F. Does microscopic extrathyroidal extension confer a higher risk of recurrence in patients with well-differentiated thyroid cancer? J Clin Endocrinol Metab [2020, 105: e3016-7](#).
2. Amin MB, Edge S, Greene FL, et al. AJCC Cancer staging manual 8th ed, Cham, Switzerland: Spring International Publishing AG, 2017. [ISBN 978-3-319-40617-6](#)
3. Barbaro D. Significato prognostico dell'estensione extra-capsulare del PTC. AME News [42/2020](#).
4. 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](#).
5. Tran B, Roshan D, Abraham E, et al. An analysis of the American Joint Committee on Cancer 8th edition T staging system for papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocr Metab [2018, 103: 2199-206](#).
6. Frasoldati A, Cappagli M, Cappagli V. Classificazione e stadiazione dei tumori tiroidei differenziati. Endowiki [2020](#).
7. Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statement of six Italian societies. J Endocrinol Invest [2018, 41: 849-76](#).
8. Tuttle MR, Alzahrani AS. Risk stratification in differentiated thyroid cancer: from detection to final follow up. J Clin Endocrinol Metab [2019, 104: 4087-100](#).
9. Kuo EJ, Thi WJ, Zheng F, et al. Individualizing surgery in papillary thyroid carcinoma based on detailed sonographic assessment of extrathyroidal extension. Thyroid [2017, 27: 1544-9](#).
10. Paudyal R, Lu Y, Hatzoglou V, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI model selection for predicting tumor aggressiveness in papillary thyroid cancer. NMR Biomed [2020, 33: e4166](#).