

QOL NEL MICRO-CARCINOMA PAPILLIFERO: SORVEGLIANZA ATTIVA vs CHIRURGIA

Introduzione

L'incidenza del carcinoma tiroideo (CT) nelle ultime decadi è cresciuta progressivamente, principalmente per un aumento delle diagnosi di micro-carcinoma papillifero (PTMC), da attribuire alla più ampia diffusione delle tecniche diagnostiche ed ecografiche. Contestualmente, la mortalità associata al CT è rimasta sostanzialmente invariata nel corso degli anni. Questi risultati hanno generato numerosi dibattiti sul rischio di "overdiagnosis" e del conseguente eccesso di medicalizzazione o dell'attuazione di interventi terapeutici non strettamente necessari. Pertanto, se in America e in Europa si è puntato all'ottimizzazione dell'iter diagnostico con la puntualizzazione delle indicazioni per le procedure citologiche, gli endocrinologi nel sud-est Asiatico hanno preferito adottare un approccio conservativo tramite la sorveglianza attiva (AS).

L'AS per i PTMC è stata proposta per la prima volta in Giappone nel 1993: in circa 10 anni di follow-up nei pazienti in AS c'è stata un'incidenza dell'8% di crescita tumorale e del 3.8% di comparsa di metastasi linfonodali (1). Successivi studi dello stesso gruppo di lavoro hanno dimostrato che non vi è stato aumento di mortalità tumore-correlata nei pazienti sottoposti a intervento chirurgico nel corso del follow-up a causa della progressione di malattia. Per questi motivi, la AS è stata progressivamente adottata nella maggior parte dei nosocomi nipponici e asiatici ed è stata inserita come opzione di trattamento per i PTMC a basso rischio, sia nelle linee guida della Japan Thyroid Association del 2011 (2), che nelle più recenti linee guida ATA del 2015 (3).

Disegno dello studio

MAeSTro (Multicenter Prospective Cohort Study of Active Surveillance on Papillary Thyroid Microcarcinoma) è uno studio di coorte prospettico multicentrico sud-coreano, con lo scopo di osservare la storia naturale del PTMC durante l'AS e di confrontare gli esiti dei pazienti sottoposti a intervento chirurgico immediato o procrastinato (per scelta del paziente o a seguito di progressione di malattia) (4). In particolare, gli autori hanno valutato e confrontato la qualità di vita (QoL) a lungo termine (follow-up medio di circa 24 mesi) dei pazienti con PTMC a basso rischio sottoposti a differenti modalità di trattamento: AS, tiroidectomia totale (TT), emitiroidectomia (emiTx) (5).

Criteri di inclusione: età > 18 anni; nodulo con diametro < 1 cm e con diagnosi citologica (FNA) di malignità o fortemente sospetta per malignità (classe Bethesda V o VI – equivalente al TIR 4 e 5 della classificazione italiana); assenza clinica o strumentale di coinvolgimento extra-tiroideo, di metastasi (linfonodali e/o a distanza) e di varianti citologiche a peggior prognosi (tall-cell, cellule colonnari, variante sclerosante, varianti solide).

Intervento: i pazienti hanno scelto autonomamente il trattamento (chirurgia o AS). Ai pazienti in AS è stata data la possibilità di modificare la preferenza in qualsiasi momento a favore della chirurgia. L'intervento chirurgico è stato poi eseguito anche nei pazienti con comparsa di morbo di Graves o progressione di malattia (aumento dimensionale del nodulo > 3 mm in una dimensione e > 2 mm in almeno due dimensioni; comparsa di metastasi linfonodali e/o a distanza; sospetto coinvolgimento di organi extra-tiroidei agli esami strumentali). All'arruolamento e poi ogni 6/12 mesi per tutta la durata del follow-up sono stati consegnati questionari di autovalutazione sulla QoL, suddivisi in 4 domini per valutare il benessere fisico, psicologico, sociale e spirituale.

Risultati

Di 1055 pazienti affetti da PTMC a basso rischio, 381 hanno scelto la chirurgia (260 emiTx, 96 TT) e 672 hanno scelto la AS, di cui 101 hanno cambiato linea di trattamento e sono stati operati. I pazienti in AS erano più anziani e con carcinomi di dimensioni inferiori rispetto ai pazienti chirurgici.

Durante i 24 mesi di osservazione:

- nonostante si potesse prevedere un ipotetico calo della QoL legato alla convivenza con il tumore e al timore di progressione di malattia, i punteggi di QoL dei pazienti in AS erano in media più elevati sia rispetto a quelli sottoposti a TT (nella sfera fisica e in misura minore nella sfera psicologica e sociale), sia rispetto a quelli trattati con emiTx (nella sfera fisica e sociale);



- tra i pazienti operati alla diagnosi, il gruppo emiTx ha totalizzato punteggi migliori nella QoL rispetto al gruppo TT;
- la scelta di sottoporsi immediatamente a chirurgia sembrerebbe produrre un significativo decremento nella QoL e nel benessere fisico sino a 24 mesi, non limitato solamente alle possibili sequele del post-operatorio;
- le differenze nella QoL complessiva si sono progressivamente annullate a 24 mesi dall'inizio del *follow-up* in tutti i gruppi.

Nella sottoclasse di pazienti sottoposti a **intervento chirurgico in un secondo momento**, si è osservato:

- operati per decisione autonoma in assenza di progressione di malattia: progressivo declino della QoL complessiva nel corso del *follow-up*;
- operati per progressione di malattia: nessun decremento del benessere fisico, ma solamente nell'ambito della sfera sociale; i punteggi globali nella QoL sono stati paragonabili ai pazienti rimasti in AS, a suggerire che i pazienti con una motivazione sufficiente a giustificare la necessità dell'intervento sono più inclini a tollerare meglio le variazioni psico-fisiche nel post-operatorio.

I pazienti di sesso maschile e di età avanzata hanno mediamente ottenuto punteggi nella QoL superiori.

Commenti

Lo studio presenta diversi **limiti**:

- c'è sicuramente un *bias* di selezione, perché non è stato possibile adottare un disegno randomizzato controllato (sono stati selezionati solo partecipanti su base volontaria che peraltro hanno deciso autonomamente il proprio trattamento iniziale);
- molti pazienti non hanno compilato i questionari a ogni visita di controllo, per cui si è reso necessario l'utilizzo di equazioni di stima generalizzate per riconsiderare alcuni risultati, *bypassando* i dati mancanti e quindi limitando leggermente il potere statistico dello studio;
- altri fattori non considerati nell'ambito dei risultati statistici potrebbero aver influito sulla QoL, inclusi comorbidità e condizioni socio-economiche.

In **conclusione**:

- nella gestione dei PTMC a basso rischio la QoL può assumere un ruolo preponderante aggiuntivo nei primi 24 mesi;
- i risultati migliori in termini di benessere psico-fisico si sono avuti con l'AS rispetto a tutte le alternative; anche la scelta di una chirurgia più conservativa rispetto a una più radicale si è associata a migliore QoL;
- dopo 24 mesi di *follow-up* la QoL diventa pressoché comparabile fra tutti i gruppi, motivo per cui per avere dati sufficientemente significativi sarà necessario estendere il *follow-up* ad almeno cinque anni dalla diagnosi;
- nella gestione di questi pazienti rimane cruciale il rapporto medico-paziente, specie in merito alla ponderazione fra rischi e benefici di ciascuna scelta, tenendo in considerazione che la sfera psichica e la capacità da parte del paziente di accettare e comprendere la propria patologia è di fondamentale importanza nel decidere il tipo di trattamento;
- il rischio di progressione di malattia, per quanto ridotto, non è affatto trascurabile nel lungo periodo e vi è sempre l'eventualità di possibili pericolose perdite al *follow-up* dei pazienti in AS.

Bibliografia

1. Miyauchi A. Clinical trials of active surveillance of papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* [2016, 40: 516-22](#).
2. Takami H, Ito Y, Okamoto T, et al. Therapeutic strategy for differentiated thyroid carcinoma in Japan based on a newly established guideline managed by Japanese Society of Thyroid Surgeons and Japanese Association of Endocrine Surgeons. *World J Surg* [2011, 35: 111-21](#).
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* [2016, 26: 1-133](#).
4. Moon JH, Kim JH, Lee EK, et al. Study Protocol of Multicenter Prospective Cohort Study of Active Surveillance on Papillary Thyroid Microcarcinoma (MAeSTro). *Endocrinol Metab (Seoul)* [2018, 33: 278-86](#).
5. Moon JH, Ryu CH, Cho SW, et al. Effect of initial treatment choice on 2-year quality of life in patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 724-35](#).