

SORVEGLIANZA ATTIVA NEL MICRO-PTC: TEMPO DI RADDOPPIAMENTO DEL VOLUME

Introduzione

Il micro-carcinoma papillare tiroideo (microPTC) presenta un'ottima prognosi, con tasso di sopravvivenza prossimo al 100%. Studi condotti negli ultimi anni (1) hanno dimostrato che la sorveglianza attiva (AS) rappresenta una valida alternativa all'intervento chirurgico in pazienti selezionati, portatori di noduli tiroidei ≤ 10 mm con diagnosi citologica di PTC. Sulla base di tali evidenze e dopo le linee guida (LG) dell'*American Thyroid Association* del 2015 (2), anche le maggiori Società Scientifiche italiane (AIT, AME e SIE) hanno incluso l'AS tra le opzioni possibili nei pazienti con microPTC, pur precisando che il trattamento di scelta è chirurgico (3).

Lo studio

Uno studio coreano (4) ha valutato nei pazienti con microPTC in AS i fattori predittivi di progressione di malattia, in particolare la comparsa di metastasi nei linfonodi cervicali.

Disegno: retrospettivo.

Pazienti arruolati: 326 con microPTC in AS, in *follow-up* presso 3 centri coreani di III livello.

Outcome primario: progressione di malattia in corso di AS (definita come aumento ≥ 3 mm del diametro massimo della neoplasia e comparsa di metastasi nei linfonodi cervicali).

Outcome secondario: intervento chirurgico di tiroidectomia.

Parametri oggetto di studio: diametro massimo (Dmax) della neoplasia; volume tumorale (TV, calcolato con la formula dell'ellissoide); tempo di raddoppiamento del TV (DT).

Donne	250 (76.7%)
Età mediana (anni)	50.6 (range 43-58.6)
Età ≤ 50 anni	156 (47.9%)
Diametro mediano massimo (mm)	5.6 (range 4.4-6.8)
Volume mediano (mm ³)	55.4 (range 29.8-95.2)
In terapia sostitutiva con L-T4	22 (6.7%)
In terapia TSH-soppressiva con L-T4	18 (5.5%)
Associata tiroidite di Hashimoto	72 (22.1%)
Motivi per i quali i pazienti erano in AS	Decisione del paziente: 234 (71.8%)
	Altre neoplasie concomitanti: 64 (19.6%)
	Patologie cardio-polmonari: 14 (4.3%)
	Altre malattie sistemiche associate: 14 (4.3%)

Nel corso di un *follow-up* mediano di 4.9 anni, è stata rilevata **progressione di malattia** in 26 (8%) pazienti: in 17 casi aumento ≥ 3 mm del Dmax del microPTC (dopo un *follow-up* mediano di 4 anni) e in 9 casi comparsa di metastasi linfonodale (2 nel compartimento centrale e 7 in sede latero-cervicale) (dopo un *follow-up* mediano di 2.2 anni). In nessuno dei soggetti con aumento ≥ 3 mm del Dmax del microPTC si sono sviluppate nuove metastasi linfonodali.

Il TV è aumentato $\geq 50\%$ in 94 pazienti, 3 dei quali hanno sviluppato metastasi linfonodali. Non venivano tuttavia rilevate differenze statisticamente significative nella comparsa di metastasi cervicali nei soggetti con aumento del TV maggiore o minore del 50%.

In 68 pazienti (circa 1 su 5) si è registrato un DT < 5 anni: in questo gruppo si sono sviluppate in maggior numero (n = 5 casi) le metastasi linfonodali – con una differenza statisticamente significativa rispetto agli altri pazienti (HR = 6.51, p = 0.002) – e si è rilevato un incremento statisticamente significativo anche delle dimensioni del nodulo (aumento del Dmax del microPTC ≥ 3 mm: HR = 20.89, p < 0.001). I soggetti con DT < 5 anni erano soprattutto di sesso femminile, significativamente più giovani e con marcata ipoecogenicità dei noduli.



Nel corso dell'AS, 86/326 (26.4%) pazienti – 54 di età ≤ 50 anni, 70 (81.4%) di sesso femminile – sono stati sottoposti a intervento chirurgico, dopo un periodo mediano di osservazione di 2.4 anni, per le ragioni riassunte in tabella 2.

Stato d'ansia del paziente	36 (41.9%)
Aumento ≥ 3 mm del diametro massimo del microPTC *	11 (12.8%) *
Aumento ≥ 50% del volume tumorale con aumento del diametro massimo < 3 mm	19 (22.1%)
Comparsa di metastasi linfonodali cervicali	9 (10.5%)
Coesistenza di noduli benigni di grandi dimensioni	2 (2.3%)
Miglioramento delle comorbidità	9 (10.5%)
* 6/17 pazienti (35%) nei quali si era registrato un aumento ≥ 3 mm del Dmax non sono stati sottoposti a chirurgia	

In 54 casi l'intervento chirurgico è stato limitato alla lobectomia, mentre in 29 è consistito nella tiroidectomia totale con linfadenectomia del VI livello o dissezione radicale modificata del collo (di 3 pazienti non erano conosciuti né l'estensione dell'intervento chirurgico né l'istologia). Negli 83 pazienti con dati noti, l'esame istologico ha dimostrato un Dmax mediano della neoplasia di 7 mm (range 5-8 mm) e i seguenti quadri microscopici:

- PTC classico nel 90.4%, PTC variante follicolare nel 7.2%, PTC variante *tall cell* nel 2.4% dei casi;
- focolai multipli di PTC nel 36.1% dei casi;
- estensione microscopica extra-tiroidea nel 45.8% dei casi;
- metastasi linfonodali (pN1) nel 27.7% dei casi.

Commento

Lo studio dimostra che nei pazienti con microPTC in AS, il **DT < 5 anni rappresenta il miglior parametro predittivo di progressione di malattia e il solo fattore indipendente di rischio**, sia per l'aumento delle dimensioni del tumore sia per la comparsa di metastasi nei linfonodi cervicali. Né l'aumento del Dmax (considerato significativo se ≥ 3 mm) né l'aumento del TV (considerato significativo se ≥ 50%) si sono rivelati altrettanto efficaci nel predire lo sviluppo di metastasi linfonodali.

Rispetto ad altri studi precedenti (1), un numero maggiore di soggetti in AS (più di 1 su 5) è stato infine qui sottoposto a tiroidectomia: gli autori hanno attribuito tale discrepanza allo stato d'ansia dei loro pazienti e alla relativa incapacità dei medici a gestirla. D'altra parte, è proprio la scelta consapevole del paziente – fondata sull'autorevolezza e sulla capacità comunicativa dell'endocrinologo riguardo al rapporto rischi/benefici dell'AS – che sta alla base della vera alleanza terapeutica e gioca un ruolo fondamentale nella gestione del microPTC.

I **limiti** principali dello studio includono: il disegno retrospettivo, la bassa numerosità campionaria, un possibile *bias* causato dal modo differente di misurare le dimensioni del tumore da parte di ecografisti diversi. Inoltre, il fatto che il 35% dei pazienti con incremento dimensionale del microPTC ≥ 3 mm non siano stati sottoposti a chirurgia, ha comportato l'assenza dei relativi dati istopatologici.

Pur con tali limitazioni, lo studio rappresenta un contributo importante all'auspicata riduzione dell'*overtreatment* del microPTC.

Bibliografia

1. Sasaki T, et al. Marked decrease over time in conversion surgery after active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* [2021, 31: 217-23](#).
2. Haugen BR, 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](#).
3. Pacini F, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* [2018, 41: 849-76](#).
4. Jin M, et al. Tumor volume doubling time in active surveillance of papillary thyroid microcarcinoma: A multicenter cohort study in Korea. *Thyroid* [2021, DOI: 10.1089/THY.2021.0094](#).