

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA

FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di Biomedicina Clinica e Molecolare

Dottorato di Ricerca in Biomedicina Traslazionale:

XXXIV CICLO

Coordinatore: Prof. Lorenzo Malatino

Dr. DARIO TUMINO

UTILITÀ DELLA TERAPIA CON I-131 NEI PAZIENTI CON
CARCINOMA TIROIDEO A RISCHIO BASSO-INTERMEDIO

TESI DI DOTTORATO

Relatore:

Chiar.mo Prof. Antonino Belfiore

ANNO ACCADEMICO 2018-2019

INTRODUZIONE

La terapia con ^{131}I (RAI) a scopo ablativo o adiuvante, quando effettuata nei pazienti con carcinoma differenziato della tiroide (CDT) sottoposti a tiroidectomia totale (TxT), ha come finalità l'eradicazione di eventuali residui tiroidei e/o microfocolai di carcinoma presenti nel tessuto tiroideo. In aggiunta consente, attraverso l'effettuazione della scintigrafia totale corporea, la precoce individuazione di persistenza di malattia locoregionale e/o a distanza. Ad oggi, nella pratica clinica, le indicazioni per la terapia ablativa sono diventate più selettive e sono basate sul rischio di persistenza/recidiva di malattia del paziente definito in accordo con la classificazione TNM VII ed. (Tabella 1) e proposto dalle linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) nel 2015 (Figura 1) [Huagen BR, 2016]. Nella classe "rischio basso", per cui non vi è indicazione al RAI, sono inclusi i pazienti con tumore tiroideo di $D_{\max} \leq 1$ cm, senza metastasi locali e/o a distanza (T1a, N0-X, M0-X). Nella categoria "rischio basso-intermedio o intermedio", sono inclusi pazienti senza metastasi a distanza, con tumore di $D_{\max} > 1$ cm e ≤ 4 cm, con o senza metastasi locali, con o senza minima estensione extratiroidea, con o senza invasione vascolare, con o senza variante aggressiva (T1b-3, N1a-b, M0-X). In questo gruppo di pazienti è suggerito un uso selettivo della terapia con ^{131}I : la decisione è pertanto lasciata al clinico e deve essere basata sulle caratteristiche clinico-patologiche (età avanzata, tumore esteso, linfonodi macroscopici o clinicamente evidenti, estensione extranodale, istologia aggressiva o invasione vascolare) associate a un outcome sfavorevole. Sono considerati a rischio alto i pazienti con macroscopica estensione extra-tiroidea e/o con metastasi a distanza (T4, qualsiasi N, qualsiasi M; qualsiasi T, qualsiasi N, M1) e pertanto il RAI è sempre raccomandato [Huagen BR, 2016]. Obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare l'efficacia del trattamento con radioiodio nei pazienti con carcinoma tiroideo a rischio

basso/intermedio nel ridurre il rischio di persistenza/recidiva di malattia.

Tabella 1 – Sistema di stadiazione AJCC/TNM VII-VIII edizione

TNM VII edizione		TNM VIII edizione	
T0	Nessuna evidenza di tumore primario	T0	Nessuna evidenza del tumore primario
T1a	Tumore ≤ 1 cm, senza estensione extratiroidea	T1a	Tumore ≤ 1 cm nel diametro massimo, limitato alla tiroide
T1b	Tumore > 1 cm ma con ≤ 2 cm nel diametro massimo, senza estensione extratiroidea	T1b	Tumore > 1 cm ma ≤ 2 cm nel diametro massimo, limitato alla tiroide
T2	Tumore > 2 cm ma ≤ 4 cm nel diametro massimo, senza estensione extratiroidea	T2	Tumore > 2 cm ma ≤ 4 cm nel diametro massimo, limitato alla tiroide
T3	Tumore > 4 cm nel diametro massimo limitato alla tiroide o qualsiasi dimensione del tumore con minima estensione extratiroidea (es. estensione al muscolo sternotiroideo o ai tessuti lassi peritiroidei)	T3a	Tumore > 4 cm nel diametro massimo limitato alla tiroide
T4a	Tumore di qualsiasi dimensione esteso oltre la capsula tiroidea con invasione dei tessuti lassi sottocutanei, laringe, trachea, esofago o nervo laringeo ricorrente	T3b	Tumore di qualsiasi dimensione con macroscopica estensione extra-tiroidea, invasione dei muscoli striati (sternotiroideo, sternoioideo o omoioideo)
T4b	Tumore di qualsiasi dimensione che invade la fascia prevertebrale o che ingloba l'arteria carotide o i vasi mediastinici	T4a	Tumore esteso oltre alla capsula tiroidea e che invade tutti i tessuti lassi sottocutanei, laringe, trachea, esofago, nervo laringeo ricorrente.
		T4b	Tumore che invade la fascia prevertebrale, i vasi mediastinici o ingloba l'arteria carotide

Figura 1 - Fattori da considerare nella scelta del trattamento radiometabolico con I-131 secondo la classificazione iniziale del rischio ATA e il sistema AJCC/TNM

<i>ATA risk Staging (TNM)</i>	<i>Description</i>	<i>Body of evidence suggests RAI improves disease-specific survival?</i>	<i>Body of evidence suggests RAI improves disease-free survival?</i>	<i>Postsurgical RAI indicated?</i>
ATA low risk T1a N0,Nx M0,Mx	Tumor size ≤1 cm (uni-or multi-focal)	No	No	No
ATA low risk T1b,T2 N0, Nx M0,Mx	Tumor size >1–4 cm	No	Conflicting observational data	Not routine ^b —May be considered for patients with aggressive histology or vascular invasion (ATA intermediate risk).
ATA low to intermediate risk T3 N0,Nx M0,Mx	Tumor size >4 cm	Conflicting data	Conflicting observational data	Consider ^b —Need to consider presence of other adverse features. Advancing age may favor RAI use in some cases, but specific age and tumor size cutoffs subject to some uncertainty. ^a
ATA low to intermediate risk T3 N0,Nx M0,Mx	Microscopic ETE, any tumor size	No	Conflicting observational data	Consider ^b —Generally favored based on risk of recurrent disease. Smaller tumors with microscopic ETE may not require RAI.
ATA low to intermediate risk T1-3 N1a M0,Mx	Central compartment neck lymph node metastases	No, except possibly in subgroup of patients ≥45 years of age (NTCTCSG Stage III)	Conflicting observational data	Consider ^b —Generally favored, due to somewhat higher risk of persistent or recurrent disease, especially with increasing number of large (>2–3 cm) or clinically evident lymph nodes or presence of extranodal extension. Advancing age may also favor RAI use. ^a However, there is insufficient data to mandate RAI use in patients with few (<5) microscopic nodal metastases in central compartment in absence of other adverse features.
ATA low to intermediate risk T1-3 N1b M0,Mx	Lateral neck or mediastinal lymph node metastases	No, except possibly in subgroup of patients ≥45 years of age	Conflicting observational data	Consider ^b —Generally favored, due to higher risk of persistent or recurrent disease, especially with increasing number of macroscopic or clinically evident lymph nodes or presence of extranodal extension. Advancing age may also favor RAI use. ^a
ATA high risk T4 Any N Any M	Any size, gross ETE	Yes, observational data	Yes, observational data	Yes
ATA high risk M1 Any T Any N	Distant metastases	Yes, observational data	Yes, observational data	Yes

^aRecent data from the NTCTCSG (National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group) have suggested that a more appropriate prognostic age cutoff for their and other classification systems could be 55 years, rather than 45 years, particularly for women.

^bIn addition to standard clinicopathologic features, local factors such as the quality of preoperative and postoperative US evaluations, availability and quality of Tg measurements, experience of the operating surgeon, and clinical concerns of the local disease management team may also be considerations in postoperative RAI decision-making.

Epidemiologia del carcinoma tiroideo

Si stima che in Italia, nel 2016, siano stati diagnosticati circa 15.300 nuovi casi di carcinoma della tiroide (circa il 4% di tutti i nuovi casi di neoplasie maligne) di cui tre quarti nel sesso femminile [[http://www.registritumori.it/PDF/Survival of cancer patients in Italy, 2017](http://www.registritumori.it/PDF/Survival%20of%20cancer%20patients%20in%20Italy,%202017)]. Il carcinoma della tiroide è la più frequente (90% circa dei casi) neoplasia del sistema endocrino e rappresenta circa il 3.8% di tutte le neoplasie [seer.cancer.gov]. Nelle ultime decadi la sua incidenza è progressivamente aumentata in quasi tutti i Paesi pur con ampia variabilità fra diverse regioni geografiche, soprattutto fra quelle con reddito elevato rispetto a quelle con reddito medio-basso, verosimile espressione di un accesso “più agevole” ai mezzi di diagnosi (rispettivamente, nelle donne, 11,1 / 100.000 vs 4,7 / 100.000 e, negli uomini, 3,6 / 100.000 vs 1,4 / 100.000).

La mortalità per carcinoma tiroideo non ha mostrato un parallelo incremento verosimilmente perché l'aumentata incidenza è da attribuirsi quasi esclusivamente ai piccoli carcinomi papillari che hanno una prognosi nettamente più favorevole degli altri istotipi [Davies L, 2006; Pellegriti G, 2013].

In Italia, tra il 2008 e il 2012, il carcinoma della tiroide è la 4° neoplasia più frequente nel sesso femminile (5% di tutte le neoplasie) ma, nella fascia di età compresa fra 0 e 49 anni, è la 2° neoplasia più frequente nelle donne (15% di tutte le neoplasie) e la 5° negli uomini (8% di tutte le neoplasie) [AIOM 2016].

Diagnosi istologica e stratificazione del rischio iniziale (TNM; ATA risk stratification)

La prognosi del tumore differenziato della tiroide è generalmente molto favorevole. Tuttavia, circa il 5-20% dei pazienti svilupperanno metastasi loco-regionali, il 10-15% metastasi a distanza e il 9% circa moriranno a causa del tumore (Durante C, 2006; Lee

J 2010; Verburg FA, 2013). La stratificazione del rischio, dopo il trattamento iniziale, è essenziale per una stima della prognosi nonché per la scelta dei trattamenti terapeutici più indicati. Fattori prognostici significativi sono: l'età (il rischio di recidiva e morte aumenta dopo i 40 anni), il sesso (in alcuni studi il sesso maschile si associa ad una prognosi peggiore), l'estensione del tumore (dimensioni, invasività locale, ripetizioni linfonodali e a distanza) e l'istologia. In relazione all'istotipo il carcinoma anaplastico e il carcinoma scarsamente differenziato (insulare) hanno la prognosi peggiore in termini di sopravvivenza e intervallo libero da malattia; le varianti più aggressive dei carcinomi differenziati, come il carcinoma oncocitario (a cellule di Hürthle) e la variante ampiamente invasiva del FTC e le varianti a cellule alte, a cellule colonnari, sclerosante diffusa, solida, e hobnail del PTC hanno una prognosi peggiore della controparte differenziata. Hanno inoltre una prognosi peggiore le neoplasie caratterizzate da ampia invasione vascolare e parenchimale (Baloch Z, 2013; NCCN version 2.2017; Perros P, 2014). Sono stati proposti diversi sistemi di stadiazione del carcinoma tiroideo (TNM, AMES, MACIS – solo per PTC, EORTC, AGES, MSKCC, NTCTCS) ma nessuno si è dimostrato superiore ad un altro. La classificazione TNM, largamente impiegata, è maggiormente utile nel fornire informazioni prognostiche relativamente al rischio di morte ma non prende in considerazione le risposte individuali al trattamento e non predice il rischio di recidiva. Essa prende in considerazione le dimensioni del tumore primitivo (T), la sua invasività locale e l'istotipo differenziando il carcinoma differenziato, dal carcinoma midollare e dal carcinoma anaplastico, il coinvolgimento e la sede delle localizzazioni linfonodali (N), la presenza o meno di metastasi a distanza (M); informazione aggiuntiva è il cut-off dell'età per PTC e FTC che passa da < 45 anni e > 45 anni nella VII edizione del TNM (Perros P, 2014) a < 55 e > 55 nella VIII edizione. In base allo stadio di malattia la stima di sopravvivenza, secondo uno studio

prospettico condotto sulla popolazione tedesca (Verburg FA, 2013) il tasso di sopravvivenza osservato a 10 anni varia tra il 98,5%, (stadio I) e il 63% (stadio IV C).

La stratificazione del rischio di recidiva, secondo le linee guida ATA, prevede tre livelli basati su criteri chirurgici, istologici, medico – nucleari, se disponibili, e laboratoristici (Haugen BR 2016) (Tabella 2)

Tabella 2 – Classificazione iniziale del rischio secondo ATA

Basso rischio	<ul style="list-style-type: none"> • non evidenza di metastasi locali o a distanza • resezione macroscopica completa del tumore • non evidenza di invasività locale del tumore • Istologia non “aggressiva” e assenza di invasione vascolare • In caso di trattamento ablativo con ¹³¹I, la scintigrafia total body non deve evidenziare captazione extratiroidea
Rischio intermedio	<ul style="list-style-type: none"> • Evidenza microscopica di invasione dei tessuti peritiroidei • Metastasi linfonodali della regione cervicale o captazione extratiroidea dello ¹³¹I successiva al primo trattamento ablativo • Istologia “aggressiva” o invasione vascolare
Rischio elevato	<ul style="list-style-type: none"> • Tumore caratterizzato da invasione macroscopica • Resezione incompleta • Metastasi a distanza • Valori di tireoglobulina elevati (compatibili con la presenza di metastasi a distanza) o in rapido aumento oppure sproporzionatamente elevati rispetto ai rilievi della scintigrafia post terapeutica

La stratificazione del rischio ATA è rilevante dal punto di vista clinico perché fornisce orientamenti circa l’indicazione al trattamento ablativo con radioiodio, l’intensità e quali esami effettuare nel follow up. Tuttavia, sebbene rappresenti un ottimo punto di partenza per le decisioni da adottare inizialmente, soffre il limite di essere relativamente poco accurata sul lungo termine in quanto oltre la metà dei pazienti classificati a “rischio intermedio” e “alto rischio” hanno un outcome migliore di quello atteso (Castagna MG, 2011) probabilmente perché non si tiene conto dell’effetto terapeutico del primo trattamento. Ciò suggerisce l’opportunità di ri-stratificare i pazienti a distanza di tempo (8-12 mesi) dall’iniziale trattamento in modo da modulare il follow-up in modo meno intensivo laddove non più necessario (Pacini F, 2012) e personalizzarlo con una “stratificazione dinamica del rischio di recidiva” (Tabella 3)

Tabella 3 - Stratificazione dinamica del rischio secondo ATA

RISPOSTA ECCELLENTE
<ul style="list-style-type: none"> • Imaging negativo • Tg basale (bTg) < 0.2 ng/mL o stimolata (sTg) < 1 ng/mL <p><i>Se pazienti non trattati con I131: bTg < 0.2 ng/mL or sTg < 2 ng/mL</i></p>
RISPOSTA INDETERMINATA
<ul style="list-style-type: none"> • Imaging non specifico • bTg 0.2–1 ng/mL o sTg 1–10 ng/mL • anticorpi anti-tireoglobulina (AbTg) stabili o in riduzione <p><i>Se pazienti non trattati con I131: bTg 0.2-5 ng/mL o sTg 2- 10 ng/mL</i></p>
RISPOSTA BIOCHIMICA INCOMPLETA
<ul style="list-style-type: none"> • Imaging negativo • bTg > 1 ng/mL or sTg > 10 ng/mL • AbTg in aumento <p><i>Se pazienti non trattati con I131: bTg > 5 ng/ml or S-Tg > 10 ng/mL</i></p>
RISPOSTA STRUTTURALE INCOMPLETA
<ul style="list-style-type: none"> • Evidenza strutturale (ecografia del collo, TAC, Risonanza magnetica) o funzionale (scintigrafia totale corporea o PET-FDG) di malattia

Terapia radiometabolica con I-131

Le principali linee guida ESMO (Pacini F, 2012), BTA (British Thyroid Association 2014), ATA (Haugen BR 2016), NCCN (version 2.2017), SNMMI (Silberstein EB, 2012), EANM (Luster M, 2008) sono concordi nel ritenere che la terapia adiuvante con radioiodio NON è giustificata nei pazienti a basso rischio: T1 (anche se multifocali); istologia papillare non aggressiva (variante classica o follicolare). In questo gruppo di pazienti, la probabilità di una recidiva/persistenza di malattia è molto bassa (3%), così come la mortalità malattia-specifica. Peraltro, non vi sono evidenze che una diagnosi precoce di recidiva impatti sulla sopravvivenza dei pazienti. L'impiego di radioiodio rispetto alla sorveglianza clinica non sembra: i) migliorare la sopravvivenza globale e specifica per malattia o la sopravvivenza libera da malattia; ii) influenzare significativamente il rischio di recidiva, anche se in questo ambito i dati sono più eterogenei. L'atteggiamento è, invece, più diversificato nelle altre categorie di rischio,

con valutazione al trattamento in tutti i casi quando il tumore ha diametro maggiore di 1 cm o anche nei casi con diametro inferiore ad 1 cm, ma con istologia aggressiva (ESMO/SNMMI/EANM); nei tumori > 4 cm e nelle forme con estensione extratiroidea (pT3); in presenza di localizzazioni linfonodali (pN+); nelle forme istologiche aggressive (ATA/NCCN). In caso di tumori con estensione extratiroidea microscopica (pT3) ma di dimensioni <1 cm ed in caso di tumori con meno di 5 metastasi linfonodali del compartimento centrale di dimensioni <2 mm il trattamento con radioiodio può essere omesso (ATA). La decisione se effettuare o meno il trattamento con radioiodio va sempre condivisa con il paziente, in particolare nei pazienti con categoria di rischio intermedia in cui le evidenze sono meno forti.

Effetti collaterali della terapia con I-131

Poiché i benefici della terapia radiometabolica non sono dimostrati nei pazienti a basso rischio e in alcuni pazienti a rischio intermedio, il rischio di eventi avversi gioca un ruolo importante nella decisione del trattamento con I-131. Gli effetti collaterali più comuni sono nausea, scialoadenite transitoria e alterazione transitoria del gusto e dell'olfatto [Lin WY, 1996]. Sono inoltre state riportate alterazioni subcliniche dell'emocromo, della funzione lacrimale e della funzione gonadica [Alexander C, 1998]. Gli eventi avversi cronici sono rari con basse dosi di radioiodio, e riguardano principalmente la funzione salivare e quella lacrimale. Un aumentato rischio di sviluppare neoplasie maligne è riportato nei pazienti con carcinoma tiroideo trattati con radioiodio, significativamente aumentato per dosi cumulative di iodio > 500 - 600 mCi [Brown AP, 2008]

STUDIO SPERIMENTALE

Pazienti e Metodi

Abbiamo valutato retrospettivamente circa 1300 pazienti consecutivi con carcinoma differenziato tiroideo (DTC) diagnosticato tra il 2009 e il 2015 seguiti presso gli ambulatori del centro tiroide dell'Ospedale Garibaldi Nesima di Catania. Tutti i pazienti sono stati stadiati secondo la VII e l'VIII ed. del sistema AJNN/TNM. Al fine di valutare il rischio di persistenza/recidiva di malattia tutti i pazienti sono stati classificati secondo la stratificazione iniziale del rischio proposta dall'ATA (basata sul TNM VII ed.). La risposta alla terapia è stata valutata mediante l'“ongoing risk stratification system” proposto dalle linee guida americane (Haugen BR, 2016) sulla base dei dati clinici, biochimici (tireoglobulina e anticorpi anti-tireoglobulina), strumentali (ecografia del collo, scintigrafia total body) e citologici (Tabella 3)

Criteri di inclusione (T1b-3, N1a-b, M0-X)

- tumore di Dmax >1 cm e ≤4 cm
- con o senza metastasi locali,
- con o senza minima estensione extratiroidea
- con o senza invasione vascolare,
- variante aggressiva o no

Criteri di esclusione:

- metastasi a distanza

Analisi statistica

I pazienti sono stati divisi in due gruppi: trattati e non trattati con radioiodio (I-131) e l'effetto del trattamento è stato analizzato utilizzando una metodica statistica definita "inverse-probability weighted regression adjustment (IPWRA)", tecnica in grado di simulare l'assegnazione casuale tipica dei trial negli studi osservazionali, superando così i potenziali bias di quest'ultimi [Curtis et al, 2007]. La metodica inoltre tiene in considerazione i fattori non solo legati alla scelta del clinico se trattare o meno con I-131, ma anche i fattori legati al rischio di persistenza/recidiva di malattia. Essendo uno studio retrospettivo, infatti, la scelta di un trattamento può dipendere da fattori che possono essere potenzialmente correlati all'outcome di interesse e costituire fattori di confondimento Tali fattori generano distorsioni nell'associazione tra trattamento e outcome.

RISULTATI

Popolazione dello studio

Sono stati selezionati un totale di 415 pazienti (108 M, 307 F). L'età media alla diagnosi era 46.1 ± 14.3 anni. 138 pazienti (31.8%) sono stati trattati con I-131 mentre 283 pazienti (68.2%) non sono stati trattati con I-131. Le caratteristiche iniziali dei pazienti sono elencate nella tabella 4.

Tabella 4 – Caratteristiche cliniche iniziali dei pazienti.

Parametro iniziale		NO I-131	I-131	p-value
N		132	283	
Sesso	F	96 (72.7%)	211 (74.6%)	0.69
	M	36 (27.3%)	72 (25.4%)	
Età alla diagnosi, media (DS)		47.4 (13.1)	45.6 (14.8)	0.24
Istotipo papillare	No	4 (3.0%)	9 (3.2%)	0.93
	Si	128 (97.0%)	274 (96.8%)	
Variante aggressiva	No	129 (97.7%)	259 (91.5%)	0.017
	Si	3 (2.3%)	24 (8.5%)	
Grading	1	127 (96.2%)	245 (86.6%)	0.015
	2	4 (3.0%)	35 (12.4%)	
	3	0 (0.0%)	2 (0.7%)	
Diametro tumorale in mm, media (DS)		14.8 (6.3)	16.4 (12.0)	0.15
Multifocalità	No	113 (85.6%)	183 (64.7%)	<0.001
	Si	19 (14.4%)	100 (35.3%)	
Bilateralità	No	120 (90.9%)	205 (72.4%)	<0.001
	Si	12 (9.1%)	78 (27.6%)	
Invasione vascolare	No	127 (96.2%)	249 (88.0%)	0.007
	Si	5 (3.8%)	34 (12.0%)	
Estens. extratir. microscopica	No	123 (93.2%)	159 (56.2%)	<0.001
	Si	9 (6.8%)	124 (43.8%)	
Metast. Linfonodale	No	121 (91.7%)	140 (49.5%)	<0.001
	Si	11 (8.3%)	143 (50.5%)	
Num. linf. _metast., media (DS)		0.2 (0.9)	2.4 (4.4)	<0.001
Num. linf. _asportati, media (DS)		3.8 (6.9)	8.7 (11.4)	<0.001

Stratificazione dinamica del rischio nel corso del follow-up

Complessivamente, è stata osservata evidenza di malattia biochimica o strutturale in 41 pazienti (9.9%) dopo un intervallo mediano di 17.5 mesi dalla diagnosi. La persistenza/recidiva di malattia era più frequente nei pazienti trattati con I-131 rispetto ai pazienti non trattati (13.4% vs 2.3%, rispettivamente, $p < 0.001$) (Tabella 5). Questo risultato, come atteso, è dovuto a un bias di selezione, poiché i pazienti trattati con I-131 presentavano un esame istologico più aggressivo alla diagnosi.

Tabella 5 – Outcome nei pazienti trattati e non trattati con I-131

Parametro		NO I-131	I-131	p-value
Persistenza/recidiva	No	118 (89.4%)	219 (77.4%)	0.004
	Si	14 (10.6%)	64 (22.6%)	
Time to progression, media (DS), settimane		58.0 (32.2)	51.6 (27.4)	0.037
Tipologia di evento	Nessuno	121 (91.7%)	219 (77.4%)	0.001
	Risposta indeterminata	8 (6.1%)	26 (9.2%)	
	Risp. Biochimica incompleta	0 (0.0%)	18 (6.4%)	
	Risp. Strutturale incompleta	3 (2.3%)	20 (7.1%)	
Stato malattia ultimo controllo	Guarito	118 (89.4%)	224 (79.2%)	0.042
	Risposta indeterminata	12 (9.1%)	38 (13.4%)	
	Risp. Biochimica incompleta	1 (0.8%)	11 (3.9%)	
	Risp. Strutturale incompleta	1 (0.8%)	10 (3.5%)	

Fattori associati alla persistenza/recidiva di malattia

Mediante analisi di regressione logistica multivariata, i fattori associati indipendentemente alla persistenza/recidiva di malattia sono risultati: metastasi linfonodali (OR=3.5; 95% CI 1.6-7.6), dimensioni tumorali (OR=1.03; 95% CI 1.01-1.06) e l'estensione microscopica extra-tiroidea (OR=3.0; 95% CI 1.4-6.2), come mostrato nella tabella 6.

Tabella 6 – Fattori associati alla persistenza/recidiva di malattia

Parametri clinico-patologici	OR (95% CI)	P value
Età alla diagnosi	0.98 (0.96 - 1.01)	0.283
Sesso maschile	2.06 (0.93 - 4.55)	0.075
Margini di resezione positivi	0.72 (0.83 - 6.24)	0.764
Dimensioni tumorali	1.03 (1.01 - 1.06)	0.041
Multifocale	1.39 (0.65 - 2.95)	0.394
Invasione vascolare	1.65 (0.62 - 4.39)	0.314
Estensione extra-tiroidea microscopica	3.04 (1.43 - 6.24)	0.003
Metastasi linfonodali	3.52 (1.62 - 7.63)	0.001

Efficacia del trattamento con I-131

Al fine di valutare gli effetti del trattamento, abbiamo ulteriormente analizzato i nostri dati mediante una tecnica statistica denominata “inverse-probability weighted regression adjustment” (IPWRA) [Curtis et al, 2007], dopo aver bilanciato la distribuzione dei fattori che influenzano la scelta se trattare o non trattare i pazienti con Iodio-131. Abbiamo osservato che la percentuale stimata di malattia è risultata pari a 10.9% (95% CI= 7.3-14.6%) nel gruppo dei pazienti trattati con I-131 e 8.7% (95% CI = 1.6-15.8%) nei pazienti non trattati con I-131 (p=0.57). Pertanto, se tutti i pazienti fossero stati trattati con I-131, la stima del rischio di recidiva non sarebbe stata più alta (RR= 1.25; 95% CI = 0.53–3.0, p = 0.60) rispetto all’ipotesi che nessun paziente abbia ricevuto il trattamento con Iodio-131.

Progression free survival in relazione ai fattori associati alla persistenza/recidiva di malattia

Infine, abbiamo analizzato la sopravvivenza libera da progressione di malattia (PFS, “progression free survival”) in relazione alla presenza di metastasi linfonodali e all'estensione extra-tiroidea. I pazienti con microscopica estensione extratiroidea (mETE) e con metastasi linfonodali avevano una PFS inferiore rispetto ai pazienti senza mETE (figura 2) e senza metastasi linfonodali (figura 3)

Figura 2 – Curve di sopravvivenza in relazione alla microscopica estensione extra-tiroidea

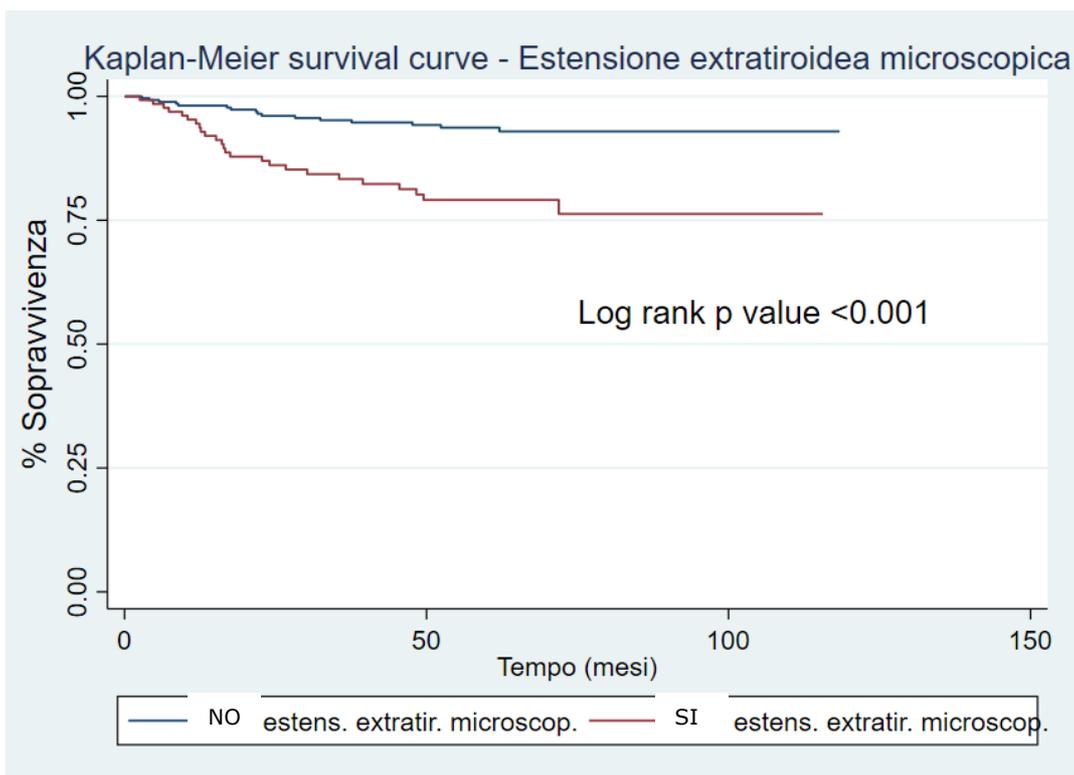
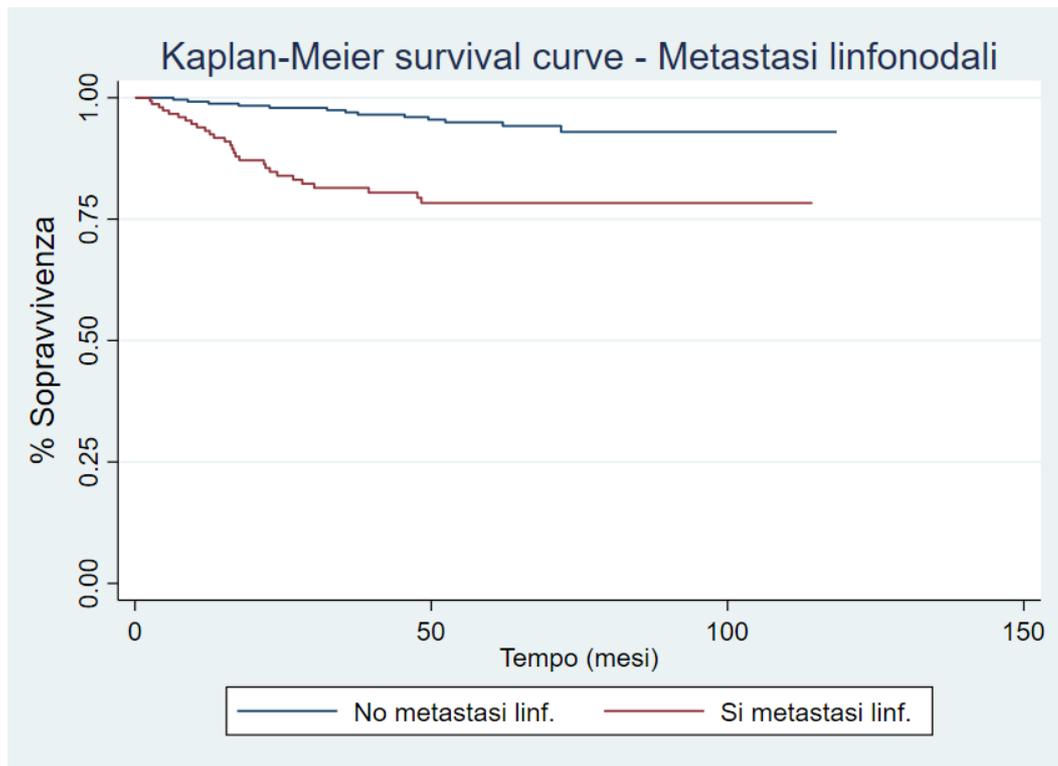


Figura 3 – Curva di sopravvivenza in relazione alle metastasi linfonodali



DISCUSSIONE

Ad oggi, nella pratica clinica, le indicazioni per la terapia ablativa sono diventate più selettive e sono basate sul rischio di persistenza/recidiva di malattia del paziente definito in accordo con la classificazione TNM VII ed. e proposto dalle linee guida dell'American Thyroid Association (ATA) nel 2015 (Haugen BR, 2016). La terapia radiometabolica con I-131 nei pazienti a rischio basso-intermedio è tutt'ora controversa e spesso decisa sulla base di una valutazione individualizzata sul singolo paziente, come suggerito da studi retrospettivi. Alcuni autori giustificano la terapia con I-131 nei pazienti a rischio basso-intermedio, poiché permette una precoce stadiazione e facilita il follow-up con i valori di tireoglobulina, tuttavia le evidenze disponibili non supportano questa ipotesi [Lamartina L, 2016]. Per quanto riguarda la precoce stadiazione, l'ecografia del collo ha mostrato un'eccellente valore predittivo negativo e di

accuratezza nell'identificare i linfonodi metastatici rispetto al scintigrafia total body. Inoltre, la presenza di metastasi a distanza nei pazienti a rischio basso-intermedio è bassa, e in questo caso l'eventuale necessita di ulteriori esami di secondo livello verrà suggerita dai livelli alti o crescenti della tireoglobulina. La prevenzione della recidiva di malattia rimane un argomento valido per il radioiodio come terapia adiuvante, anche se non sono stati mostrati benefici nei pazienti a rischio basso. Nei pazienti a rischio intermedio, o in presenza di fattori che modificano il rischio, come la multi-focalità o la presenza di mutazioni genetiche, il beneficio del trattamento con radioiodio rimane dibattuto. Diversi studi retrospettivi dimostrano che in pazienti selezionati, il tasso di recidiva è simile nei pazienti trattati e non trattati con radioiodio [Durante C, 2010; Hay ID, 2008; Ross DS, 2009; Nixon IJ 2012, Iprahimpasic, 2012; Jeon YW, 2013; Kim HJ, 2013; Nixon IJ, 2013], suggerendo la non inferiorità dei due approcci. Diversi autori riportano una bassa percentuale di recidiva di malattia [Ito Y, 2010; Rosario PW, 2012]. Tuttavia, la proporzione di pazienti a rischio basso e intermedio varia molto nei diversi studi.

Al fine di rendere l'outcome indipendente dall'assegnazione al trattamento, nel nostro studio, mediante l'analisi dell' "inverse-probability weighted regression adjustment", abbiamo osservato che il trattamento con I-131 nei pazienti a rischio basso-intermedio non riduceva il rischio di persistenza/recidiva di malattia. Solo studi prospettici randomizzati potranno rispondere in maniera definitiva alla domanda se trattare o non trattare i pazienti a rischio basso-intermedio. Fino ad allora, un'attenta valutazione dell'ampio spettro delle caratteristiche aggressive del tumore, piuttosto che singoli fattori, devono guidare la scelta del trattamento con radioiodio.

BIBLIOGRAFIA

1. Alexander C, Bader JB, Schaefer A, Finke C, Kirsch CM. Intermediate and long-term side effects of high-dose radioiodine therapy for thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1998;39(9):1551–1554
2. Amin MB, Edge SB, Greene FL et al (2017) *AJCC cancer staging manual*, 8th edn. Springer, New York
3. Baloch Z, LiVolsi VA, Tandon R. Aggressive variants of follicular cell derived thyroid carcinoma; the so called 'real thyroid carcinomas'. *J Clin Pathol.* 2013 Sep;66(9):733-43. Review.
4. Brown AP, Chen J, Hitchcock YJ, Szabo A, Shrieve DC, Tward JD. The risk of second primary malignancies up to three decades after the treatment of differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(2):504 –515
5. Castagna et al, The use of ultrasensitive thyroglobulin assays reduces but does not abolish the need for TSH stimulation in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest*, 2011; 34; 219
6. Curtis, Lesley H., et al. “Using Inverse Probability-Weighted Estimators in Comparative Effectiveness Analyses with Observational Databases.” *Medical Care*, vol. 45, no. 10, 2007, pp. S103–S107.
7. Davies L et al; Increasing Incidence of Thyroid Cancer in the United States, 1973-2002 *JAMA*, 2006; 295 (18): 2164-2167
8. Durante C, Attard M, Torlontano M, et al. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(11): 4882– 4888.
9. Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of

radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(8):2892-9

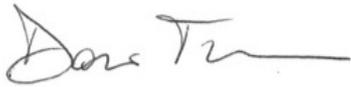
10. Forleo R, Fralassi N, Maino F et al (2020) Indication for radioiodine remnant ablation in differentiated thyroid cancer patients: does 2018 Italian consensus change anything? *J Endocrinol Invest* 41(7):849–876
11. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC et al (2016) 2015 American Thyroid Association management 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* 26(1):1–133
12. Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. *Surgery.* 2008;144(6):980 -987; discussion 987-988.
13. Ibrahimasic T, Nixon IJ, Palmer FL, et al. Undetectable thyroglobulin after total thyroidectomy in patients with low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer—is there a need for radioactive iodine therapy? *Surgery.* 2012;152(6):1096 –1105.
14. Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, et al. Excellent prognosis of patients with solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma who underwent thyroidectomy and elective lymph node dissection without radioiodine therapy. *World J Surg.* 2010;34(6):1285–1290.
15. Jeon YW, Ahn YE, Chung WS, Choi HJ, Suh YJ. Radioactive iodine treatment for node negative papillary thyroid cancer with capsular invasion only: results of a large retrospective study [published online December 2, 2013]. *Asia Pac J Clin Oncol.* doi: 10.1111/ajco.12159.
16. Kim HJ, Kim NK, Choi JH, et al. Radioactive iodine ablation does not prevent recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;78(4):614 – 620.

17. Kim M, Kim WG, Oh HS et al (2017) Comparison of the seventh and eighth editions of the American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control tumor-node- metastasis staging system for differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 27(9):1149–1155
18. Lamartina L., Durante C., Filetti S., Cooper DS, Low-Risk Differentiated Thyroid Cancer and Radioiodine Remnant Ablation: A Systematic Review of the Literature, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 100, Issue 5, 1 May 2015, Pages 1748–1761,
19. Lee J, Soh EY. Differentiated thyroid carcinoma presenting with distant metastasis at initial diagnosis clinical outcomes and prognostic factors. *Ann Surg.* 2010;251(1):114-9
20. Lin WY, Shen YY, Wang SJ. Short-term hazards of low-dose radio- iodine ablation therapy in postsurgical thyroid cancer patients. *Clin Nucl Med.* 1996;21(10):780 –782
21. Locati D et al, AIOM, Linee guida tumori della tiroide, Edizione 2017 (aggiornata a Ottobre 2019)
22. Luster M, Clarke SE, Dietlein M et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(10):1941-59
23. Nixon IJ, Ganly I, Patel SG, et al. The results of selective use of radioactive iodine on survival and on recurrence in the management of papillary thyroid cancer, based on Memorial Sloan-Kettering Cancer Center risk group stratification. *Thyroid.* 2013;23(6):683– 694.
24. Nixon IJ, Patel SG, Palmer FL, et al. Selective use of radioactive iodine in intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(12):1141–1146.

25. Pacini F, Basolo F, Bellantone R et al (2018) Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 41(7):849–876
26. Pacini F; Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology*, 2012, 23 (Supplement 7): vii110–vii119
27. Pellegriti G et al. Review Article: Worldwide Increasing Incidence of Thyroid Cancer: Update on Epidemiology and Risk Factors; *J Canc Epid*, 2013; Epub 2013 May 7
28. Perros P et al; British Thyroid Association Guidelines for the Management of Thyroid Cancer; *Clinical Endocrinology*, 2014; 81 Suppl 1:1-122
29. Rosario PW, Mineiro Filho AF, Prates BS, Silva LC, Calsolari MR. Postoperative stimulated thyroglobulin of less than 1 ng/ml as a criterion to spare low-risk patients with papillary thyroid cancer from radioactive iodine ablation. *Thyroid*. 2012;22(11):1140 – 1143.
30. Ross DS, Litofsky D, Ain KB, et al. Recurrence after treatment of micropapillary thyroid cancer. *Thyroid*. 2009;19(10):1043-1048.
31. Silberstein EB. Radioiodine: the classic theranostic agent. *Semin Nucl Med*. 2012 May;42(3):164-70. Review.
32. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND (2017) Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (eighth edition): what changed and why? *Thyroid* 27(6):751–756
33. Verburg FA, Mäder U, Tanase K et al. Life expectancy is reduced in differentiated thyroid cancer patients ≥ 45 years old with extensive local tumor invasion, lateral lymph node, or distant metastases at diagnosis and normal in all other DTC patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):172-80

Catania, 2/8/2021

Il dottorando (Dott. D. Tumino)



Il Tutor (Prof. A. Belfiore)

