# IL SISTEMA DI STRATIFICAZIONE INIZIALE DI RISCHIO ATA, MA NON LO STADIO AJCC/TNM, PREDICE LA PERSISTENZA O RICORRENZA DEL CANCRO DIFFERENZIATO DELLA TIROIDE NELLA SORVEGLIANZA A LUNGO TERMINE

**Stefania Giuliano [1]†, Maria Mirabelli [2]†, Eusebio Chiefari [2]†, Vera Tocci [1], Alessandra Donnici [1], Stefano Iuliano [1], Daniela Patrizia Foti [3], Antonio Aversa [1,3], Antonio Brunetti [1,2]*.**

[1]UOC Endocrinologia Mater Domini Catanzaro, [2]Dip. Scienze della Salute Catanzaro, [3]UO Endocrinochirurgia Mater Domini Catanzaro

## Introduzione

La stadiazione AJCC/TNM fornisce informazioni adeguate sul rischio di mortalità specifica per carcinoma differenziato della tiroide (DTC), ma il suo ruolo nel predire la persistenza o ricorrenza di malattia (PoR) è incerto. Le linee guida ATA 2015 raccomandano di stratificare i pazienti al momento della diagnosi di DTC con il proprio sistema di classificazione, al fine di identificare quelli ad alto rischio di morbilità residua o ricorrente che possono trarre beneficio dalla terapia radiometabolica postchirurgica (RAI) o necessitano di ulteriori trattamenti.

## Materiali e Metodi

Sono stati retrospettivamente arruolati 152 pazienti con DTC, sottoposti a tiroidectomia totale (+/- RAI) e a sorveglianza ecografica e biochimica per un minimo di 2 anni (**Figura**). Il ruolo prognostico dello stadio AJCC/TNM e del sistema ATA è stato analizzato mediante regressione logistica. Il rischio stimato è stato espresso come odds ratio (OR) con intervallo di confidenza al 95% (CI). E' stata, inoltre, valutata la probabilità di persitenza o recidiva di malattia in pazienti sottoposti a RAI e classificati come a "basso rischio" (secondo i criteri ATA) mediante test esatto di Fisher. Le analisi statistiche sono state esguite mediante Software JASP 0.14.1 (University of Amsterdam, Amsterdam, NL) basato su linguaggio statistico R (P value < 0.05).

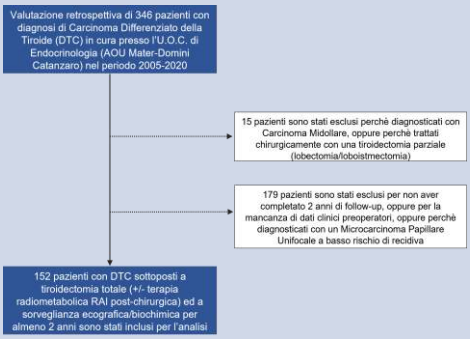


**Figura:** Flowchart dello studio

## Risultati

A una media di 9 anni dopo il trattamento chirurgico, è stata riscontrata PoR in 19 (12,5%) partecipanti. Il rischio iniziale per questi eventi, basato sul sistema ATA, era per lo più basso (53,9%) o intermedio (39,5%). Gli stadi AJCC/TNM erano prevalentemente I e II (**Tabella 1**). Nonostante fossero poco rappresentati nella coorte arruolata, i pazienti ad alto rischio secondo il sistema ATA avevano probabilità 8 volte più alte di PoR rispetto a quelle dei pazienti a basso rischio, correggendo per potenziali fattori confondenti tra cui l'età alla diagnosi, sesso maschile e somministrazione di RAI (P=0,008) (**Tabelle 2, 3**). Al contrario, lo stadio AJCC/TNM non era associato allo stato di malattia al termine del follow-up (P=0,068 per la 7a edizione; P=0,165 per l'8a edizione). Inoltre, i pazienti basso rischio sottoposti a RAI avevano le stesse probabilità di PoR rispetto a quelli sottoposti solo a tiroidectomia totale (**Tabella 4**).

**Table 1.** Dati clinici e patologici dei pazienti arruolati. Il P value rappresenta il confronto tra i pazienti "senza evidenza di malattia" e i pazienti con Persistenza e/o Recidiva di malattia.

| Clinical and pathological characteristics | No Evidence of Disease (N=133) | Persistence or Relapse of Disease (N=19) | P value |
|---|---|---|---|
| Female gender, N | 110 (82.7) | 13 (68.4) | 0.138 [1] |
| Age at DTC diagnosis, yr | 44 (13) | 40 (16) | 0.269 |
| Follow-up duration, yr | 9.4 (6.2) | 6.2 (5.6) | **0.007** |
| Post-operative RAI administration, N | 113 (85.0) | 18 (94.7) | 0.362 [1] |
| Multifocality, N | 27 (20.3) | 6 (31.6) | 0.265 [1] |
| Lymph node metastases, N | 24 (18.0) | 4 (21.1) | 0.831 [1] |
| Maximum tumor size, mm | 24.3 (12.6) | 25.8 (13.2) | 0.692 |
| PTC Histology, N | 123 (92.4) | 16 (84.2) | 0.057 [1] |
| Aggressive variants | 19 (15.4) | 6 (37.5) | |
| FTC Histology, N | 6 (4.5) | 1 (5.2) | 0.884 [1] |
| HTC Histology, N | 4 (3.0) | 2 (10.5) | 0.115 [1] |
| Angioinvasion, N | 11 (8.2) | 5 (26.3) | **0.017** [1] |
| Extrathyroidal Extension, N | 25 (18.7) | 9 (47.3) | **0.005** [1] |
| Initial risk category, N | | | |
| AJCC/TNM 7th Edition | | | |
| Stage I | 96 (72.2) | 12 (63.2) | **0.049** [1] |
| Stage II | 18 (13.5) | 1 (5.3) | |
| Stage III | 15 (11.3) | 4 (21.1) | |
| Stage IVa | 4 (3.0) | 1 (5.3) | |
| Stage IVb | 0 (0) | 0 (0) | |
| Stage IVc | 0 (0) | 1 (5.3) | |
| AJCC/TNM 8th Edition | | | |
| Stage I | 121 (91.0) | 15 (78.9) | **0.038** [1] |
| Stage II | 11 (8.3) | 3 (15.8) | |
| Stage III | 1 (0.7) | 0 (0) | |
| Stage IVa | 0 (0) | 0 (0) | |
| Stage IVb | 0 (0) | 1 (5.3) | |
| ATA risk classification | | | |
| Low | 77 (57.9) | 5 (26.3) | **0.004** [1] |
| Intermediate | 50 (37.6) | 10 (52.6) | |
| High | 6 (4.5) | 4 (21.1) | |

**Table 2.** Rischio relativo di persistenza e/o recidiva di malattia in relazione alla classificazione iniziale di rischio ATA. L'età alla diagnosi, il sesso maschile e l'utilizzo di trattamento radiometabolico adiuvante sono stati inclusi come covariate nel modello di regressione logistica.

| ATA risk classification | Patients with persistent or recurrent disease, N (%) | OR (95%CI) | P value |
|---|---|---|---|
| Low | 5 (6.1) | Reference | - |
| Intermediate | 10 (16.7) | 2.722 (0.842 – 8.800) | 0.094 |
| High | 4 (40.0) | 9.223 (1.792 – 47.465) | **0.008** |

**Table 3.** Rischio relativo di persistenza e/o recidiva di malattia all'ultimo follow up in base alla stadiazione iniziale secondo la classificazione AJCC/TNM.

| AJCC/TNM 7th Edition | Patients with persistent or recurrent disease, N (%) | OR (95%CI) | P value | AJCC/TNM 8th Edition | Patients with persistent or recurrent disease, N (%) | OR (95%CI) | P value |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Stage I-II | 13 (10.3) | Reference | - | Stage I-II | 18 (12.0) | Reference | - |
| Stage III-IV | 6 (24.0) | 2.745 (0.930-8.103) | 0.068 | Stage III-IV | 1 (50.0) | 7.3 (0.439 – 122.443) | 0.165 |

**Table 4.** Rischio relativo di persistenza e/o recidiva di malattia all'ultimo follow up calcolato in funzione dell'utilizzo di terapia radiometabolica adiuvante, in pazienti affetti da DTC, stratificati isulla base della classificazione iniziale di rischio ATA.

| ATA risk classification | Patients subjected to RAI, N (%) | Risk of persistence or relapse of DTC with RAI (%) | Risk of persistence or relapse of DTC without RAI, N (%) | P value |
|---|---|---|---|---|
| Low | 65 (79.2) | 4/65 (6.2) | 1/15 (6.7) | 1.000 |
| Intermediate | 56 (93.4) | 10/56 (17.8) | 0/2 (0.0) | 1.000 |
| High | 10 (100) | 4/10 (40) | n.a. | n.a. |

## Conclusioni

I risultati della nostra analisi evidenziano la necessità di una adeguata stratificazione del rischio di PoR al momento della diagnosi di DTC, al fiine di ottimizzare la gestione clinica dei pazienti affetti, limitando l'utilizzo della terapia radiometabolica RAI post-chirurgica in quelli a basso rischio.

Il sistema di stratificazione iniziale di rischio ATA, ma non lo stadio AJCC/TNM 8th edizione, predice la persistenza o ricorrenza del cancro differenziato della tiroide nella sorveglianza a lungo termine, condizioni che costituiscono una problematica endocrinologica di gran lunga più frequente rispetto al rischio di mortalità specifica per malattia.

È necessario rivedere l'attuale management del DTC. Il sistema di stratificazione iniziale del rischio ATA è uno strumento affidabile per predire la PoR nella sorveglianza a lungo termine.