



Dottorato di Ricerca in Tecnologie Avanzate in Chirurgia

Coordinatore Prof. Vito D'Andrea

Dipartimento di Scienze Chirurgiche "R. Paolucci"

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"

Tesi di dottorato

**Valutazione dei parametri clinico-patologici in una casistica di 1148 pazienti
affetti da Carcinoma Papillifero della Tiroide**

Relatore

Prof. Salvatore Sorrenti

Dottorando

Dott. Giovanni Carbotta

Anno Accademico 2018-2019

INTRODUZIONE

Il carcinoma della tiroide è la patologia tumorale endocrina più frequente e rappresenta circa l'1,5% di tutti i tumori maligni. Approssimativamente il 90% dei carcinomi tiroidei è differenziato e di questi più del 95% sono carcinomi papilliferi (1). Il carcinoma papillifero presenta normalmente una prognosi fausta, tuttavia vi sono alcuni fattori (come l'età, il sesso, le dimensioni del tumore, l'invasione linfatica e/o la metastasi a distanza, l'invasione vascolare) che rendono la prognosi clinica più critica. Il carcinoma papillifero tende a metastatizzare, attraverso la via linfatica, nel 40%-60% dei pazienti affetti; nonostante ciò, è stato dimostrato che le metastasi linfonodali sono solo uno dei fattori significativi per la prognosi, in particolare nel predire le recidive piuttosto che la mortalità (2 -7).

Le Linee Guida Internazionali delle tre Società Scientifiche American Thyroid Association (ATA), European Thyroid Association (ETA) e Latin American Thyroid Society (LATS), riportano numerose variabili capaci di predire il rischio di recidiva e la possibilità di ripresa della malattia (8-10).

L'età, che ora è indicata al di sopra dei 55 anni, la presenza o meno di multifocalità del carcinoma tiroideo, la stadiazione TNM, la variante istologica, l'estensione extratiroidea, la presenza di malattia residua, l'invasione vascolare, la captazione del radioiodio al di fuori della loggia tiroidea, la tireoglobulina post-operatoria e l'asportazione completa della neoplasia sono tutti fattori che concorrono a determinare la possibilità che la malattia possa riprendere (8-10).

In particolare, l'invasione vascolare viene definita dalla presenza di cellule tumorali all'interno sia dei vasi linfatici che del sistema circolatorio ed è associata ad un'elevata incidenza di metastasi linfonodali e di quelle a distanza (11, 12).

Tale carattere prognostico è riportato nelle linee guida ATA 2015, in cui viene incluso nel sistema di previsione del rischio di recidiva (*ATA recurrence risk prediction system*), come parametro da valutare per il trattamento adiuvante con radioiodio (RAI)(10).

Sulla base dei dati presenti in letteratura e delle linee guida ATA, ETA e LATS, i suddetti parametri, nell'insieme, possono aiutare per la valutazione complessiva del paziente e per l'individuazione di eventuali strategie terapeutiche da intraprendere in loro presenza o assenza. Nella pratica clinica non è facile evidenziare quale/quali di tali parametri possa/possano indicare maggiormente la possibilità di recidiva, per cui sarà utile nel futuro evidenziare nuovi marcatori clinici patologici utili per questo scopo. Difatti, le stesse linee guida rimangono controverse e definiscono in maniera non univoca i vari gradi di rischio.

L'obiettivo di questo studio è quello di valutare i parametri a disposizione, in un'ampia casistica di pazienti affetti da carcinoma papillifero della tiroide, come migliori indici per determinare l'intervallo libero da malattia ed il rischio di recidiva dopo l'esecuzione di un intervento chirurgico di asportazione della tiroide.

MATERIALI E METODI

Nel presente studio sono stati arruolati i pazienti sottoposti a intervento di tiroidectomia per carcinoma papillifero della tiroide presso il Dipartimento di Scienze Chirurgiche del Policlinico Umberto I di Roma dal 1995 al 2018 con successivo *follow-up*.

I pazienti analizzati sono 1148; di questi 1096 sono stati sottoposti a intervento di tiroidectomia totale e 52 a intervento di lobectomia o emitiroidectomia con istmectomia. La diagnosi preoperatoria di carcinoma papillifero è stata confermata dall'esame istologico che ha inoltre evidenziato la presenza di diverse varianti tissutali. In particolare, 683 pazienti risultavano avere l'istotipo classico, 279 la variante follicolare, 121 la variante sclerosante, 32 la variante a cellule alte, 19 la variante a cellule ossifile, 5 mostravano aspetti Warthin-Like, 5 la variante solida, 2 la variante a cellule oncocitarie e 2 quella a cellule chiare.

Per ogni singolo paziente sono stati valutati tutti i seguenti parametri:

- il sesso;
- l'età;
- l'esame istologico definitivo e le sue varianti;
- l'eventuale presenza di tiroidite cronica autoimmune;
- il diametro della neoplasia;
- la classificazione TNM e lo stadio (secondo l'VIII^a edizione AJCC/TNM) (13);
- la multifocalità;
- l'invasione della capsula;
- l'infiltrazione locale dei muscoli;
- la presenza di invasione vascolare;

- l'invasione metastatica dei linfonodi del comparto centrale (N1a) e del collo (N1b);

- la presenza di recidiva di malattia e la durata del *follow-up* effettuato.

I pazienti sottoposti a tiroidectomia totale, in base alla stadiazione e alla valutazione del rischio di recidiva sono stati trattati con RAI in conformità a quanto previsto nelle ultime linee guida ATA (10).

Diversamente, i pazienti trattati con la sola lobectomia o emitiroidectomia sono stati seguiti nel tempo con controlli ecografici ed ematochimici.

Successivamente, tutti i pazienti analizzati sono stati sottoposti, in base alla stratificazione del rischio secondo le linee guida ATA, a terapia soppressiva o semisoppressiva con levotiroxina sodica.

Su 975 pazienti è stato effettuato un *follow-up* post-operatorio della durata media di 66,8 mesi (in un *range* compreso tra 6 e 136 mesi). Nel corso di tale *follow-up* sono state prese in considerazione le metastasi a distanza e le recidive loco-regionali; i decessi sono stati, invece, esclusi, in quanto risultavano legati ad altre patologie.

La presenza di recidiva è stata accertata mediante il dosaggio della tireoglobulina plasmatica basale e dopo stimolo con TSH umano ricombinante, l'ecografia della regione anteriore del collo e/o il controllo scintigrafico programmato.

Per ogni parametro clinico sono state eseguite analisi univariate in relazione alla presenza o assenza di recidiva. La comparazione statistica tra i pazienti recidivanti e non recidivanti è stata effettuata usando il *test* del chi-quadrato o il *test* di Fisher per i dati di tipo categorico, e tramite il *test* di Mann-Whitney per i dati di tipo scalare aventi una distribuzione non normale. Nell'ambito del *test* chi-quadrato è stato determinato l'indice di Cramer. Per ogni parametro clinico sono state generate

curve attuariali di Kaplan-Meier per stimare l'intervallo libero da malattia nei due gruppi di pazienti, e il *log-rank test* è stato usato per valutare la significatività statistica delle differenze tra i gruppi. Inoltre, è stata svolta un'analisi multivariata con regressione logistica per quantificare il tasso di rischio (*hazard ratio*) di recidiva in funzione di due diversi insiemi di variabili esplicative, sia di tipo categorico (in forma dicotomica e non) che quantitativo.

L'analisi dei dati è stata eseguita utilizzando il programma SPSS per Windows (SPSS, Inc., Chicago, Illinois, USA), considerando il valore $p < 0.05$ come soglia di significatività statistica.

RISULTATI

Le curve di Kaplan-Meier – i cui risultati sono descritti nelle Figure 1-11 – mostrano una riduzione significativa dell'intervallo libero da malattia in presenza dei seguenti fattori: sesso maschile ($P=0,001$); variante sclerosante ($P<0,001$); T3 ($P=0,002$); N1b ($P<0,001$); stadio II ($P<0,001$); invasione capsulare ($P=0,001$); infiltrazione muscolare ($P=0,006$); invasione vascolare ($P<0,001$); multifocalità del carcinoma ($P=0,049$). La presenza di tiroidite autoimmune concomitante al tumore risulta invece associata ad un maggiore intervallo libero da malattia ($P=0,002$) (Figura 4).

Le analisi univariate, i cui risultati sono rappresentati nella Tabella 1, dimostrano che il rischio di recidiva del carcinoma papillifero della tiroide è associato al genere maschile ($p=0,002$), alla variante sclerosante della neoplasia ($p=0,0001$), alla maggiore dimensione del tumore ($p=0,001$), alla presenza di ripetizioni metastatiche a livello linfonodale ($p<0,0001$), allo stadio più avanzato (*test* di Fischer $p=0,001$), all'invasione della capsula ($p=0,001$), all'infiltrazione muscolare ($p=0,003$) ed all'invasione vascolare (*test* di Fisher $p=0,003$).

Un ulteriore dato particolarmente significativo che emerge dall'analisi univariata è rappresentato dalla funzione protettiva svolta dalla tiroidite autoimmune rispetto all'insorgenza di recidive da carcinoma papillifero della tiroide (*test* di Fisher $P<0,0001$).

L'analisi multivariata - eseguita con le covariate sesso, età ($< o \geq 55$ anni), variante istologica, tiroidite cronica autoimmune, stadiazione TNM (stadio I e stadio II), multifocalità, invasione della capsula, infiltrazione muscolare e invasione vascolare - evidenzia che la multifocalità (*hazard ratio* [HR] = 2,45; $p<0,02$), la variante sclerosante (HR=2,82; $p<0,02$) e l'invasione della capsula (HR=3,39; p

<0,001) rappresentano fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di recidive da carcinoma papillifero della tiroide (*cf.* Tabella 2).

DISCUSSIONE

Il carcinoma papillifero rappresenta la lesione neoplastica più comune e meno aggressiva tra tutti i tumori epiteliali di origine tiroidea.

La maggior parte dei pazienti che hanno seguito tutti gli *step* previsti dalla terapia e dal successivo *follow-up* presenta una prognosi fausta nel tempo.

Tuttavia, una percentuale variabile dal 15% al 20% dei pazienti presenta, durante il *follow-up*, recidive di malattia (10).

In questo contesto risulta essere di notevole importanza la valutazione dei fattori di rischio determinanti una maggiore incidenza di recidive loco-regionali ed a distanza; proprio in quest'ottica le linee guida ATA, ETA e LATS (8-10) pongono in essere un sistema di valutazione del rischio di recidiva basato sulle caratteristiche anatomo-patologiche della neoplasia e sui dati clinici del paziente che è stato sottoposto ad intervento di tiroidectomia.

I dati ottenuti dall'analisi univariata dimostrano che il genere maschile, la variante sclerosante, la dimensione del tumore (T), le metastasi linfonodali, la stadiazione TNM, l'invasione della capsula, l'infiltrazione dei muscoli e l'invasione vascolare correlano con la presenza di recidiva della malattia.

In relazione ai dati riferiti all'età e al sesso dei pazienti, dai risultati ottenuti nel presente studio può evincersi:

- una stretta correlazione tra il sesso maschile ed una maggiore aggressività della neoplasia nel tempo (in conformità a quanto riportato in letteratura);
- nessuna correlazione significativa tra l'età e la frequenza di recidive della malattia.

Dai numerosi studi riportati in letteratura e dalle linee guida ATA, il genere maschile risulta essere un fattore prognostico negativo; difatti, nella casistica di Zhang et al. (17), comprendente 536 pazienti, il sesso è stato definito come un fattore di rischio del quale occorre tenere conto per uno stretto *follow-up* post-tiroidectomia totale. Per quanto riguarda l'età, l'aggiornamento dell'AJCC/TNM VIII^a edizione (18) ha portato il *cut-off* dai 45 anni della VII^a edizione a 55 anni. Nello studio retrospettivo e multicentrico di Nixon (19), effettuato su 9.484 soggetti, è stato evidenziato come l'incremento a 55 anni portasse, rispetto al precedente *cut-off* dei 45 anni, ad una sottostadiazione del 12% dei pazienti della casistica e risultasse associato ad una sopravvivenza a 10 anni del 97.6% nel gruppo di età inferiore riclassificato. Tale studio ha quindi dimostrato l'utilità del nuovo *cut-off* nel prevenire una sovrastima di pazienti a basso rischio di malattia, fornendo una stima realistica della prognosi per coloro che rimangono classificati ad alto rischio.

Un dato interessante che emerge dal presente studio è rappresentato dalla tiroidite cronica autoimmune come fattore protettivo rispetto al rischio di recidiva, in quanto associata ad un aumento significativo dell'intervallo libero da malattia. In realtà, nonostante sia notevolmente dibattuto da anni il ruolo dell'infiammazione nel processo di cancerogenesi, alcuni autori hanno rilevato un dato analogo nelle loro casistiche. In particolare, la metanalisi condotta da Moon et al. (22) - in cui sono stati analizzati ben 71 lavori per un totale 44.034 pazienti, di cui 11.132 affetti da tiroidite cronica di Hashimoto - ha evidenziato come la concomitante presenza della patologia autoimmune in pazienti affetti da carcinoma papillifero della tiroide sia un fattore prognostico positivo e risulti associata ad un migliore decorso clinico-patologico. Nonostante la relazione tra le due malattie risulti essere poco chiara, alcuni autori (23-24) hanno riscontrato una prevalenza significativamente inferiore della mutazione BRAF V600E in pazienti affetti da tiroidite autoimmune rispetto a

pazienti in cui non è presente tale patologia; in tale ambito, nella casistica di Liang et al. (24) è stata individuata una riduzione significativa della predetta mutazione che va dall'81,1% in pazienti non affetti da tiroidite autoimmune fino al 72,1% in pazienti colpiti dalla patologia di Hashimoto.

Nel presente studio sono valutate le varianti del carcinoma papillifero della tiroide e la loro influenza nella prognosi; sono prese in considerazione le tre varianti maggiormente frequenti nella casistica: la variante classica, la variante follicolare e la variante sclerosante. Dall'analisi si evince una maggiore frequenza di recidive per la variante sclerosante (~30%), rispetto alle varianti classica e follicolare (~4%). Anche l'intervallo libero da malattia risulta significativamente ridotto nella variante sclerosante rispetto alle altre due varianti esaminate. Tali evidenze si pongono in linea con quanto riportato nella metanalisi di Vuong et al. (25) - comprensiva di 16 lavori - in cui, in 732 pazienti affetti da carcinoma papillifero nella variante sclerosante, è stata osservata una maggiore aggressività della neoplasia, valutata tramite l'osservazione di invasione vascolare, metastasi linfonodali, metastasi a distanza e sopravvivenza dei soggetti esaminati. Alla luce di tale dato, è stato suggerito di procedere ad una riclassificazione della variante sclerosante, finora considerata dalle linee guida ATA come forma scarsamente aggressiva, includendola, invece, nelle categorie di rischio intermedio e alto, soprattutto per i giovani pazienti. Inoltre, è emersa l'indicazione di adottare un approccio chirurgico più radicale, comprendente una tiroidectomia con linfectomia centrale e successiva terapia radiometabolica.

Per quanto riguarda la dimensione del tumore, rappresentata dalla categoria T, nella casistica analizzata nel presente lavoro sono presi in considerazione soltanto il gruppo T1 ed il gruppo T3, mentre le categorie T2 e T4 sono state escluse a causa della scarsità numerica dei casi. Gli esiti dell'analisi univariata rivelano una

maggiore probabilità di recidiva per i pazienti del gruppo T3, in cui le recidive rappresentano il 20% circa dei casi a fronte del 2,87% registrato nel gruppo T1.

Il predetto dato risulta conforme a quanto indicato in letteratura. Sul tema, Ito et al. (20) hanno dimostrato un aumento del rischio di recidiva nei tumori più grandi, passando dal 5-6% per neoplasie da 2 a 4 cm fino all'8-10% per tumori > 4 cm, correlato con una riduzione dell'intervallo libero da malattia per questi ultimi. Le linee guida ATA sottolineano l'importanza della dimensione anche per la categoria a basso rischio (*Low Risk*). Nel lavoro di Chereau et al. (21), attraverso un confronto tra i due sottogruppi T1a e T1b della categoria T1, è stato riportato un aumento significativo del rischio di recidiva pari al 3,8% nei tumori tra 1 cm e 2 cm rispetto all'1,9% nei tumori con diametro inferiore ad 1 cm; la medesima correlazione veniva riscontrata anche nell'intervallo libero da malattia a 5 anni, che diminuiva dal 98,3% dei T1a fino al 96,6% dei T1b.

I risultati ottenuti nello studio di cui si discute in questa sede evidenziano un significativo rapporto tra la presenza di linfonodi metastatici e la probabilità di recidiva della malattia. Tale dato è ampiamente rappresentato in letteratura e risulta confermato anche nella valutazione dell'intervallo libero da malattia che, in presenza di metastasi linfonodali, appare notevolmente ridotto, in particolare nella categoria N1b. A tale riguardo, nello studio di Suh et al. (14), con riferimento ad un'ampia casistica di 3381 pazienti, è stato sottolineato come la presenza di metastasi linfonodali all'esame istologico definitivo possa essere uno dei fattori prognostici più importanti per proseguire uno stretto *follow-up* del paziente nel post-operatorio, data la riduzione dell'intervallo libero da malattia nel tempo.

Wu et al. (15) hanno evidenziato uno stretto legame tra la presenza di metastasi con estensione extra-linfonodale, considerata come fattore indipendente, ed una peggiore prognosi dei pazienti. Inoltre, dallo studio retrospettivo di Lee

riguardante 3.300 soggetti (16) è emersa l'importanza di valutare, oltre alla presenza o assenza di metastasi linfonodali, anche il numero delle eventuali metastasi; difatti, in questa analisi è stato identificato il *cut-off* di 2 o più linfonodi metastatici come fattore prognostico negativo per il rischio di recidiva nel tempo.

Nel presente lavoro, la stadiazione TNM è calcolata con riferimento ai criteri stabiliti dalla VIII^a edizione AJCC/TNM del sistema di stadiazione del cancro tiroideo. Tuttavia, l'analisi statistica è stata effettuata solo con gli stadi I e II, escludendo i pazienti in stadio III e IV a causa della loro scarsità numerica. Dal confronto dei due stadi emergono:

- (i) una maggiore frequenza di recidive nei pazienti in stadio II (14,75% vs 3,2%);
- (ii) una riduzione dell'intervallo libero da malattia nei pazienti in stadio II.

I suddetti risultati confermano che nello stadio II, in pazienti con età superiore a 55 anni, la sopravvivenza attesa a 10 anni si riduce sino all'85-95% rispetto allo stadio I (dove la sopravvivenza attesa a 10 anni è del 98-100%) mentre, in passato, in pazienti con età superiore a 45 anni (*cut-off* di età previsto nella VII^a edizione AJCC/TNM) la sopravvivenza a 10 anni attesa risultava invariata tra lo stadio I e lo stadio II (stimata, in entrambi i casi, tra il 97 e il 100%) (18).

L'analisi attuata nel presente studio include ulteriori caratteristiche istologiche della neoplasia suggestive di una maggiore aggressività del tumore: l'invasione della capsula, l'infiltrazione dei muscoli, la multifocalità e l'invasione vascolare. Per quanto concerne l'invasione della capsula, questa risulta essere, in maniera significativa, espressione di un maggiore rischio di recidiva, del quale si registra un aumento dal 2,8% (in assenza di invasione della capsula) fino all' 8,7% (in presenza di invasione della capsula). Il dato si conferma nel rapporto con l'intervallo libero da malattia, che risulta decrescente in presenza di invasione

capsulare. Emerge, inoltre, un'associazione significativa tra l'infiltrazione muscolare da parte del tumore e il rischio di recidiva; nei casi in cui l'infiltrazione muscolare è assente il tasso di recidiva si attesta intorno al 3,8%, mentre aumenta all'11,84% nei casi in cui vi è infiltrazione muscolare.

Diversamente da quanto riscontrato in relazione agli altri parametri considerati, la multifocalità non risulta associata in maniera significativa con la presenza di recidiva; tuttavia, si rileva una significativa riduzione dell'intervallo libero da malattia in presenza di più foci della neoplasia.

Un ulteriore importante dato riscontrato nell'analisi univariata è rappresentato dalla correlazione tra la presenza di invasione vascolare da parte del tumore e il rischio di recidiva; in particolare, il tasso di recidiva risulta aumentare dal 3,5% in assenza di invasione vascolare al 15,22% in presenza di invasione vascolare.

Nella casistica oggetto di studio, si riscontra altresì uno stretto collegamento tra la presenza di invasione vascolare e la riduzione dell'intervallo libero da malattia.

Alla luce delle risultanze dell'analisi condotta, le predette caratteristiche istologiche (ovvero l'invasione della capsula, l'infiltrazione dei muscoli e l'invasione vascolare) appaiono indicative di maggiore aggressività del carcinoma papillifero della tiroide. D'altronde, tale dato risulta coerente con le linee guida ATA che ne riportano la presenza soprattutto in pazienti con rischio medio ed elevato di recidiva.

In particolare, l'invasione della capsula e l'infiltrazione muscolare sono riportate nelle linee guida ATA all'interno della definizione di "estensione extratiroidea", intesa come estensione del tumore primitivo al di fuori della capsula con invasione delle strutture circostanti, che comprende due sottocategorie (estensione extratiroidea minore, in cui è inclusa l'estensione del muscolo sternoioideo o dei tessuti molli peritiroidei, ed estensione extratiroidea avanzata con

invasione delle strutture maggiori).

Ito et al. (26), su una casistica di 1167 pazienti sottoposti ad intervento di tiroidectomia totale per carcinoma papillifero della tiroide e successivo *follow-up* di almeno 60 mesi, hanno dimostrato l'importanza dell'estensione extratiroidea avanzata come fattore prognostico negativo, legato ad un maggiore rischio di recidiva nel tempo. Al contrario, nella casistica considerata in tale lavoro, la minore o assente estensione extratiroidea non risultava influenzare la sopravvivenza e il rischio di recidiva nei pazienti analizzati. Pertanto, gli autori hanno suggerito un *upgrading* della categoria T verso i gradi maggiori T3 e T4 in presenza di estensione extratiroidea avanzata, unitamente a una maggiore attenzione nella chirurgia e nel *follow-up*.

La presenza di multifocalità della neoplasia e la sua influenza sulle recidive linfonodali sono state trattate in pochi lavori. A titolo esemplificativo, si evidenzia che nel lavoro di Al Afif et al. (27) è stato dimostrato come il numero maggiore di foci neoplastici sia correlato in maniera significativa ad una maggiore frequenza di metastasi linfonodali, in particolare del VI livello dei linfonodi latero-cervicali.

L'impatto dell'invasione vascolare sulla prognosi del carcinoma papillifero della tiroide risulta essere controverso.

In letteratura emergono dati contrastanti; mentre nel carcinoma follicolare della tiroide la presenza di tale fattore risulta essere un importante indicatore negativo per la prognosi clinica (28-29), il dato non appare altrettanto pacifico riguardo al carcinoma papillifero. Infatti, in alcuni studi, l'invasione vascolare risulta essere associata ad un istotipo di carcinoma papillifero maggiormente aggressivo, invece, in altri studi tale associazione non è segnalata (30-33).

A tale riguardo, si riportano di seguito le risultanze di due importanti lavori.

Mete and Asa hanno riscontrato che, su una casistica di 4000 carcinomi

follicolari della tiroide, circa 1/3 dei carcinomi ben differenziati e 1/2 dei carcinomi scarsamente differenziati aventi invasione vascolare presentavano metastasi a distanza, in un *follow-up* della durata media di 5,3 anni (34).

Cao et al. (35) - su una serie di 412 soggetti con diagnosi di carcinoma papillifero della tiroide, tra i quali 103 con invasione vascolare - hanno dimostrato la maggiore probabilità di metastasi a distanza nell'arco del *follow-up* ove fosse presente l'invasione vascolare; più precisamente, tale fattore è risultato significativo sia in maniera indipendente che in correlazione alla dimensione del tumore $\geq 3-4$ cm (36).

Dall'analisi multivariata è emerso che la multifocalità della neoplasia, la variante sclerosante e l'invasione della capsula rappresentano dei fattori di rischio indipendenti per lo sviluppo di recidive da carcinoma papillifero della tiroide.

Sul punto si evidenzia che in letteratura, negli ultimi anni, sono stati proposti dei modelli in base ai quali valutare *ex ante* il rischio di recidiva della malattia a partire dai dati presenti sia nell'esame istologico post-intervento che dai dati clinico-anamnestici dei pazienti (37-39).

CONCLUSIONI

Così come suggerito dalle classi di rischio delle linee guida che propongono un'integrazione clinico-patologica, i dati di questo studio evidenziano che la presenza della multifocalità, della variante istologica sclerosante e dell'invasione capsulare rappresentano dei parametri utili per una stratificazione prognostica dei pazienti affetti da carcinoma papillifero della tiroide.

BIBLIOGRAFIA

1. Shaha AR. Recurrent differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract.* 2012 Jul-Aug;18(4):600-3. Review.
2. Gardner RE, Tuttle RM, Burman KD, et al. Prognostic importance of vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000;126:309–312.
3. Treseler PA, Clark OH. Prognostic factors in thyroid carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 1997;6:555–598.
4. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery.* 1993;114:1050–1057.
5. Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, et al. Prognostic importance of various clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer.* 1992;29A:44–51.
6. Cunningham MP, Duda RB, Recant W, et al. Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am J Surg.* 1990;160:344–347.
7. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1990;19:545–576.
8. Pitoia F, Ward L, Wohlk N, Friguglietti C, Tomimori E, Gauna A, Camargo R, Vaisman M, Harach R, Munizaga F, Corigliano S, Pretell E, Niepomniszcze H. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2009 Oct;53(7):884-7.

9. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, Mandel SJ, Paschke R, Rago T, Russ G. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013 Sep;2(3):147-59.
10. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. 2016 Jan;26(1):1-133.
11. Ghossein R. 2009 Problems and controversies in the histopathology of thyroid carcinomas of follicular cell origin. *Arch Pathol Lab Med* 133:683–691.
12. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Urist MJ, Spiro RH, Shah JP, Brennan MF, Shaha AR, Singh B. 2001 Hurthle cell carcinoma: a critical histopathologic appraisal. *J Clin Oncol* 19:2616–2625.
13. Tuttle M, Morris LF, Haugen B, Shah J, Sosa JA, Rohren E, Subramaniam RM, Hunt JL, Perrier ND. 2017. Thyroid-differentiated and anaplastic carcinoma. In: Amin MB, editor, Edge SB, editor, Greene F, editor, Byrd D, editor, Brookland RK, editor, Washington MK, editor, Gershenwald JE, editor, Compton CC, editor, Hess KR, editor, Sullivan DC, editor, Jessup JM, editor, Brierley J, editor, Gaspar LE, editor, Schilsky RL, editor, Balch CM, editor, Winchester DP, editor, Asare EA, editor, Madera M, editor, Gress DM, editor, Meyer LR, editor. (eds) *AJCC Cancer Staging Manual*. Eighth edition. Springer International Publishing, New York, New York
14. Suh YJ, Kwon H, Kim SJ, Choi JY, Lee KE, Park YJ, Park DJ, Youn YK. Factors Affecting the Locoregional Recurrence of Conventional Papillary Thyroid Carcinoma After Surgery: A Retrospective Analysis of 3381 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2015 Oct;22(11):3543-9.

15. Wu MH, Shen WT, Gosnell J, Duh QY. Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head Neck*. 2015 Sep;37(9):1336-43.
16. Lee J, Song Y, Soh EY. Prognostic significance of the number of metastatic Lymph nodes to stratify the risk of recurrence. *World J Surg*. 2014 Apr; 38(4):858-62.
17. Zhang W, Jiao D, Liu B, Sun S. Analysis of Risk Factors Contributing to Recurrence of Papillary Thyroid Carcinoma in Chinese Patients Who Underwent Total Thyroidectomy. *Med Sci Monit*. 2016 Apr 16;22:1274-9.
18. Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What Changed and Why? *Thyroid*. 2017 Jun;27(6):751-756.
19. Nixon IJ, Wang LY, Migliacci JC, Eskander A, Campbell MJ, Aniss A, Morris L, Vaisman F, Corbo R, Momesso D, Vaisman M, Carvalho A, Learoyd D, Leslie WD, Nason RW, Kuk D, Wreesmann V, Morris L, Palmer FL, Ganly I, Patel SG, Singh B, Tuttle RM, Shaha AR, Gönen M, Pathak KA, Shen WT, Sywak M, Kowalski L, Freeman J, Perrier N, Shah JP. An International Multi-Institutional Validation of Age 55 Years as a Cutoff for Risk Stratification in the AJCC/UICC Staging System for Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016 Mar;26(3):373-80.
20. Ito Y, Kudo T, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Prognosis of low-risk papillary thyroid carcinoma patients: its relationship with the size of primary tumors. *Endocr J*. 2012;59(2):119-25.
21. Chereau N, Trésallet C, Noullet S, Godiris-Petit G, Tissier F, Leenhardt L, Menegaux F. Does the T1 subdivision correlate with the risk of recurrence of papillary thyroid cancer? *Langenbecks Arch Surg*. 2016 Mar;401(2):223-30.

22. Moon S, Chung HS, Yu JM, Yoo HJ, Park JH, Kim DS, Park YJ. Associations between Hashimoto Thyroiditis and Clinical Outcomes of Papillary Thyroid Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2018 Dec;33(4):473-484. doi: 10.3803/EnM.2018.33.4.473.
23. Ahn D, Heo SJ, Park JH, Kim JH, Sohn JH, Park JY, Park SK, Park J. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncol*. 2011 Nov;50(8):1228-34.
24. Liang J, Zeng W, Fang F, Yu T, Zhao Y, Fan X, Guo N, Gao X. Clinical analysis of Hashimoto thyroiditis coexistent with papillary thyroid cancer in 1392 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2017 Oct;37(5):393-400.
25. Vuong HG, Kondo T, Pham TQ, Oishi N, Mochizuki K, Nakazawa T, Hassell L, Katoh R. Prognostic significance of diffuse sclerosing variant papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2017 Apr;176(4):433-441.
26. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg*. 2006 May
27. Al Afif A, Williams BA, Rigby MH, Bullock MJ, Taylor SM, Trites J, Hart RD. Multifocal Papillary Thyroid Cancer Increases the Risk of Central Lymph Node Metastasis. *Thyroid*. 2015 Sep;25(9):1008-12.
28. Ghossein R 2009 Problems and controversies in the histopathology of thyroid carcinomas of follicular cell origin. *Arch Pathol Lab Med* 133:683–691.
29. Stojadinovic A, Ghossein RA, Hoos A, Urist MJ, Spiro RH, Shah JP, Brennan MF, Shaha AR, Singh B 2001 Hurthle cell carcinoma: a critical histopathologic appraisal. *J Clin Oncol* 19:2616–2625.

30. Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, et al. Prognostic importance of various clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer*. 1992;29A:44–51.
31. Cunningham MP, Duda RB, Recant W, et al. Survival discriminants for differentiated thyroid cancer. *Am J Surg*. 1990;160:344–347.
32. Hay ID. Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1990;19:545–576.
33. Falvo L, Catania A, D'Andrea V, Marzullo A, Giustiniani MC, De Antoni E. Prognostic importance of histologic vascular invasion in papillary thyroid carcinoma. *Ann Surg*. 2005 Apr;241(4):640-6.
34. Mete O, Asa SL. Pathological definition and clinical significance of vascular invasion in thyroid carcinomas of follicular epithelial derivation. *Mod Pathol*. 2011 Dec;24(12):1545-52. Epub 2011 Jul 29.
35. Cao J, Hu JL, Chen C, et al. Vascular invasion is an independent prognostic factor for distant recurrence-free survival in papillary thyroid carcinoma: a matched-case comparative study. *J Clin Pathol*. 2016 Mar 24.
36. Wreesmann VB, Nixon IJ, Rivera M, Katabi N, Palmer F, Ganly I, Shaha AR, Tuttle RM, Shah JP, Patel SG, Ghossein RA. Prognostic value of vascular invasion in well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 May;25(5):503-8. Epub 2015 Mar 31.
37. Pathak KA, Mazurat A, Lambert P, Klonisch T, Nason RW. Prognostic nomogram to predict oncological outcome of thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4768-75.
38. Wen Q, Yu Y, Yang J, Wang X, Wen J, Wen Y, Wang Y, Lyu J. Development and Validation of a Nomogram for Predicting Survival in Patients with Thyroid Cancer. *Med Sci Monit*. 2019 Jul 27;25:5561-5571.

39. Ding Y, Mao Z, Ruan J, Su X, Li L, Fahey TJ 3rd, Wang W, Teng L. Nomogram-Based New Recurrence Predicting System in Early-Stage Papillary Thyroid Cancer. *Int J Endocrinol.* 2019 Sep 5;2019:1029092.

Tabella 1 - Analisi univariata delle caratteristiche dei singoli pazienti riportate rispetto alla frequenza di recidive di malattia.

GRUPPO	Recidiva (-) 909 casi	Recidiva (+) 66 casi	Valore di P
Età	47,07 (\pm 14,44)	47,89 (\pm 14,53)	0,906
Sesso			
Maschi	192	25	0,002
Femmine	717	41	
Tiroidite			
Presente	238	5	0,001
Assente	671	61	
Istologia			
Papillifero variante classica	545	22	<0,0001
Papillifero variante follicolare	232	10	
Papillifero variante sclerosante	84	25	
T			
T1a e T1b	662	19	0,001
T3a e T3b	179	16	
N			
N0	663	9	0,0001
N1a	71	4	
N1b	33	50	
Stadio (VIII Edizione)			
Stadio I	844	27	0,001
Stadio II	61	9	
Multifocalità			
Si	208	13	0,084
No	701	24	
Invasione della capsula			
Si	197	17	0,001
No	712	20	
Infiltrazione dei muscoli			
Si	76	9	0,003
No	833	32	
Invasione Vascolare			
Presente	46	7	0,003
Assente	863	30	

Tabella 2 - Analisi di regressione logistica con variabile stadio (stadio I e stadio II) in rapporto alle recidive di malattia.

Variabile	Hazard ratio	95% CI	Valore di P
Multifocalità	2,453	1,153 – 5,218	0,020
Variante sclerosante	2,828	1,179 – 6,782	0,020
Invasione della capsula	3,396	1,622 – 7,110	0,001

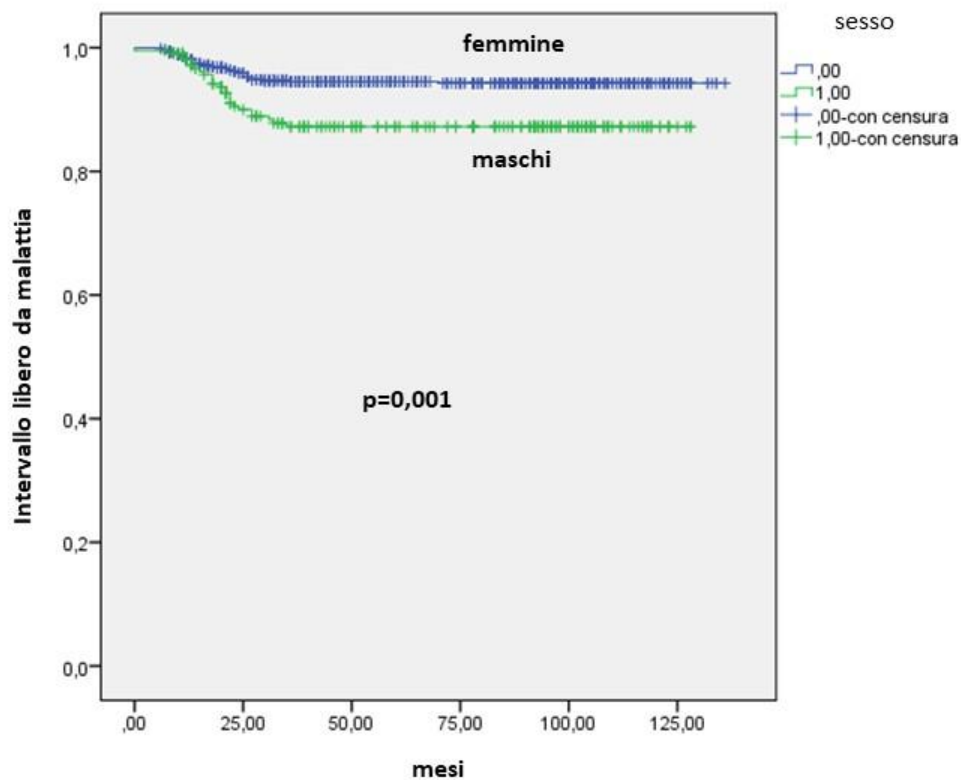


Figura 1 Curva di Kaplan-Meier che correla sesso e intervallo libero da malattia.

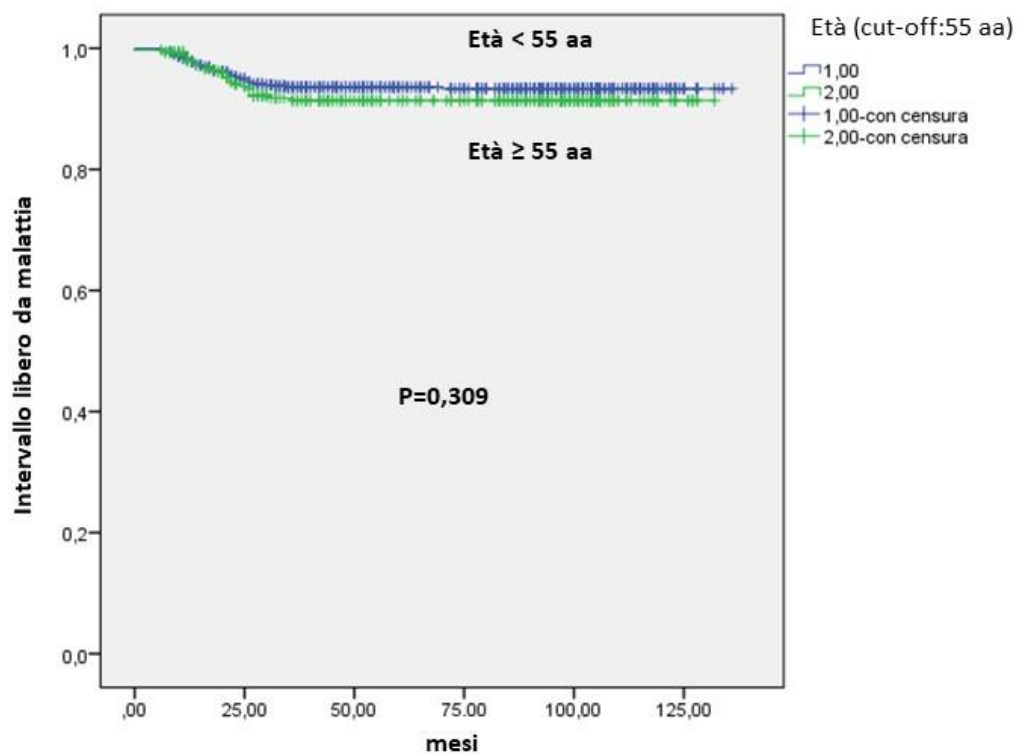


Figura 2 Curva di Kaplan-Meier che correla l'età dicotomica (cut off di 55 aa) e l'intervallo libero da malattia.

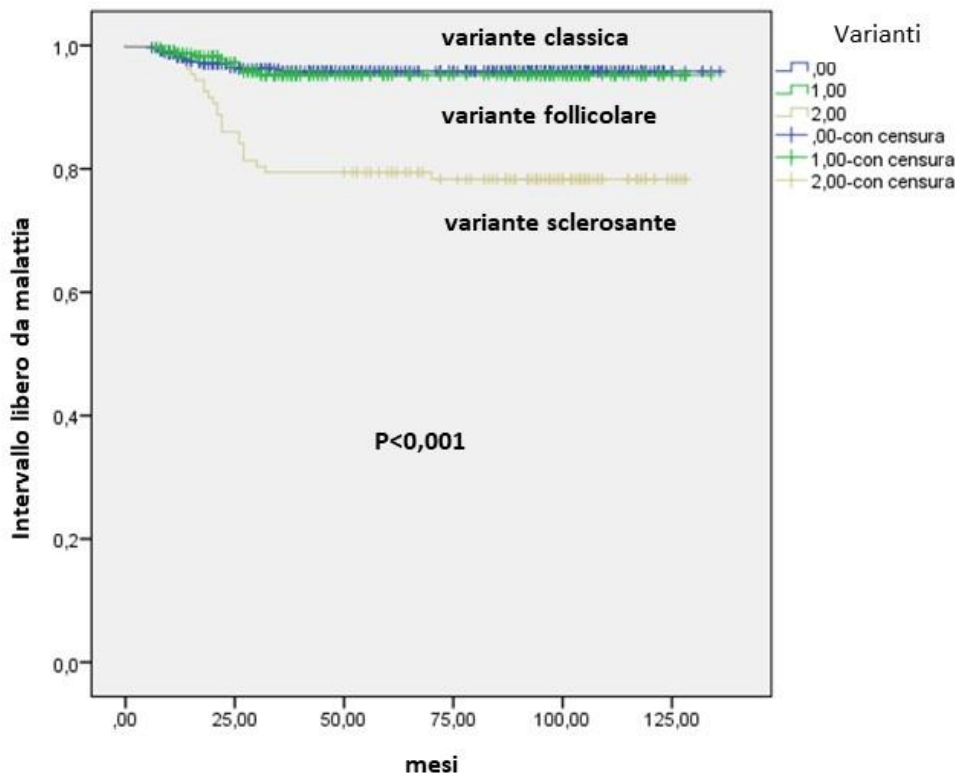


Figura 3 Curva di Kaplan-Meier che correla le varianti del carcinoma papillifero con l'intervallo libero da malattia.

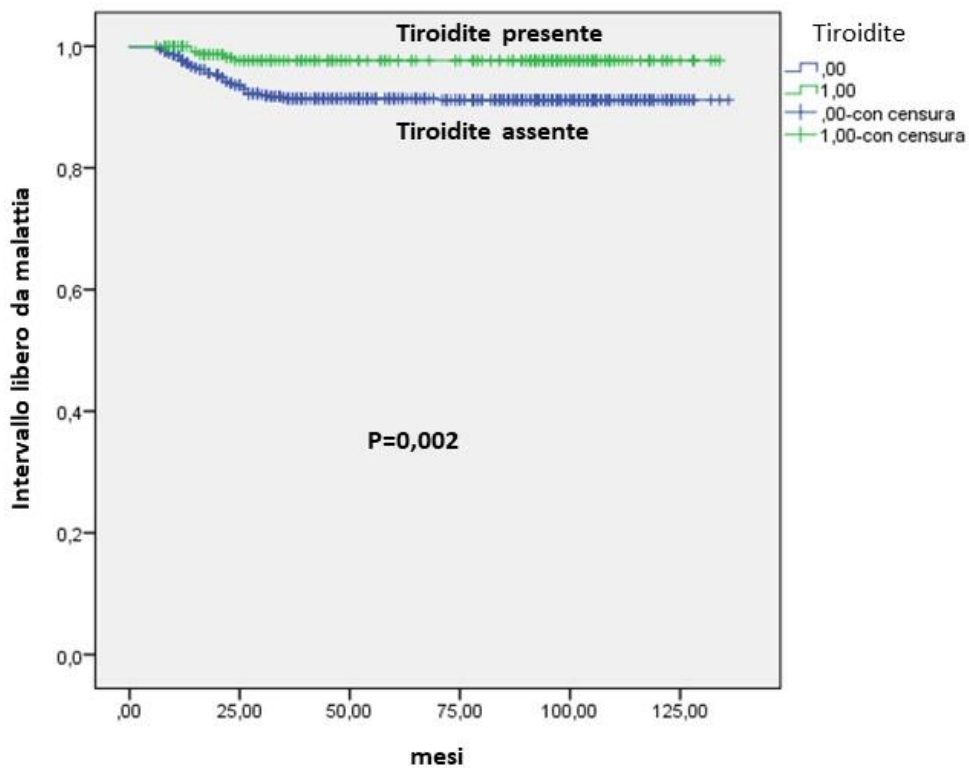


Figura 4 Curva di Kaplan Meier che correla la tiroidite e l'intervallo libero da malattia.

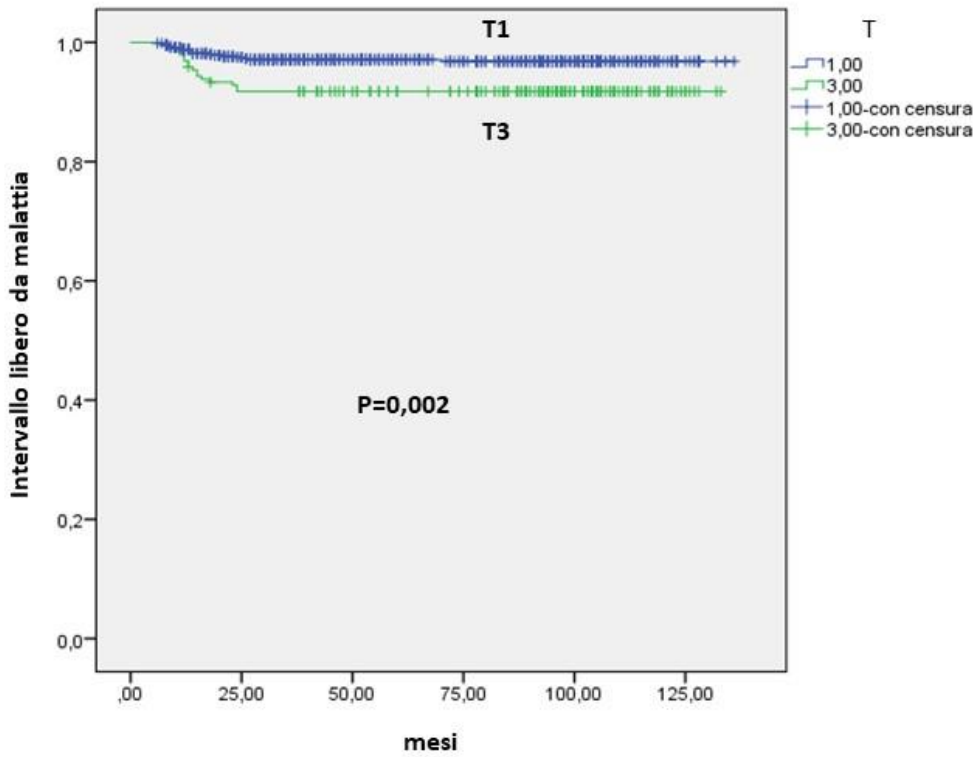


Figura 5 Curva di Kaplan-Meier che correla la categoria T e l'intervallo libero da malattia.

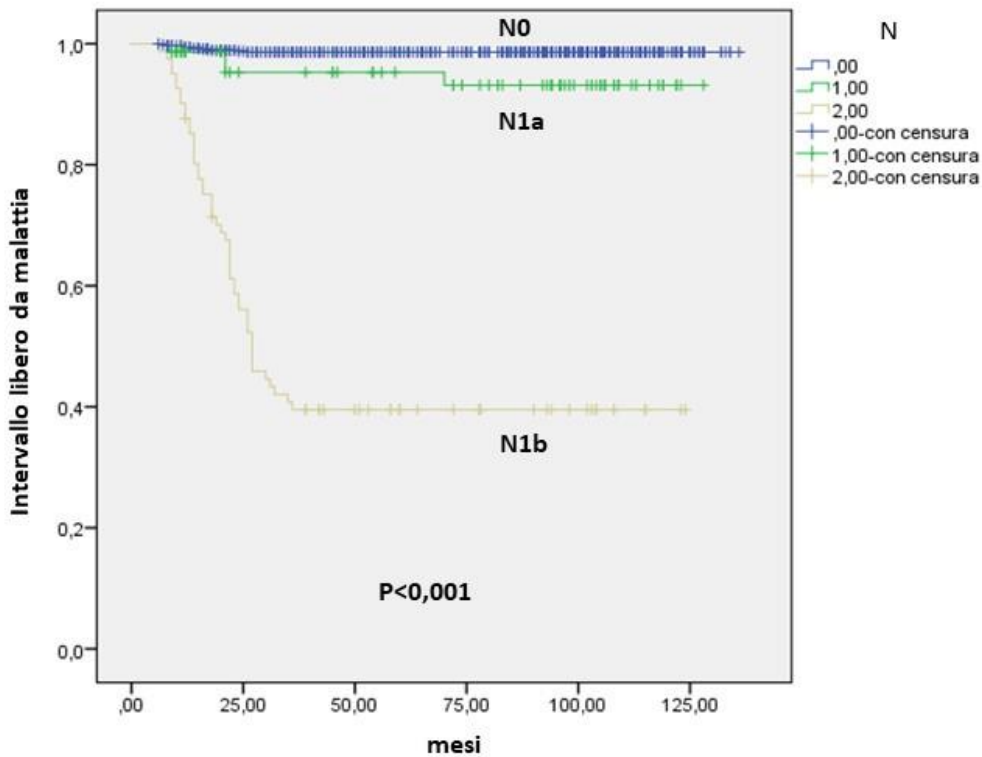


Figura 6 Curva di Kaplan-Meier che correla le metastasi linfonodali con l'intervallo libero da malattia.

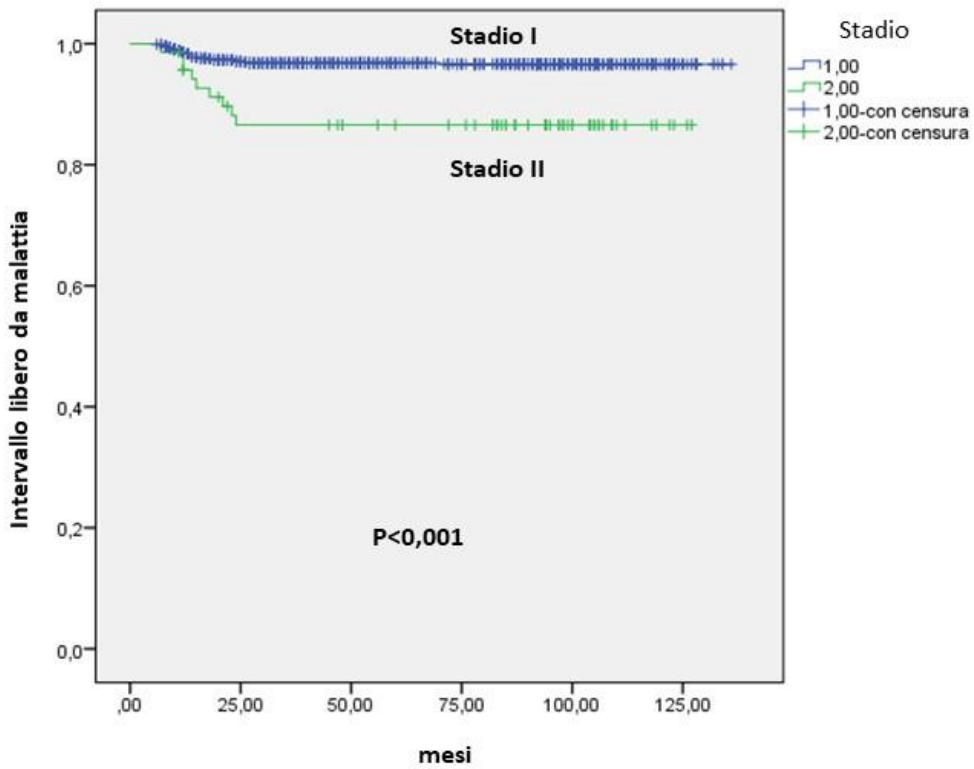


Figura 7 Curva di Kaplan-Meier che correla che correla lo stadio del carcinoma papillifero con l'intervallo libero da malattia.

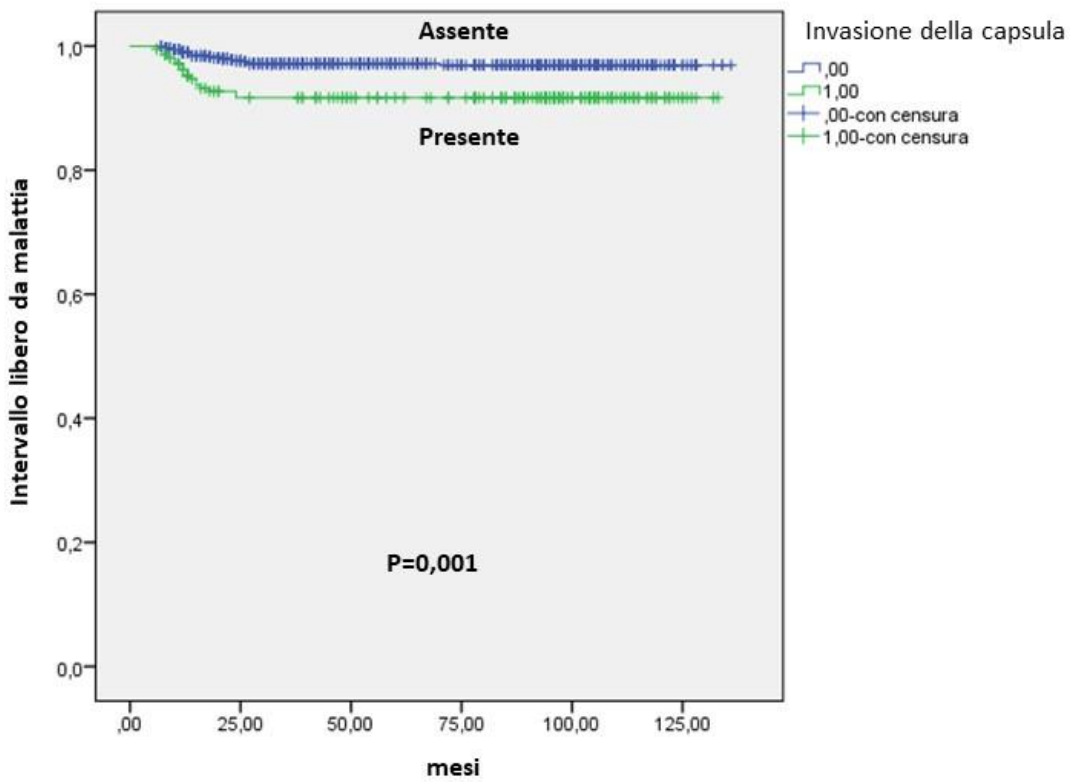


Figura 8 Curva di Kaplan-Meier che correla l'invasione della capsula con l'intervallo libero da malattia.

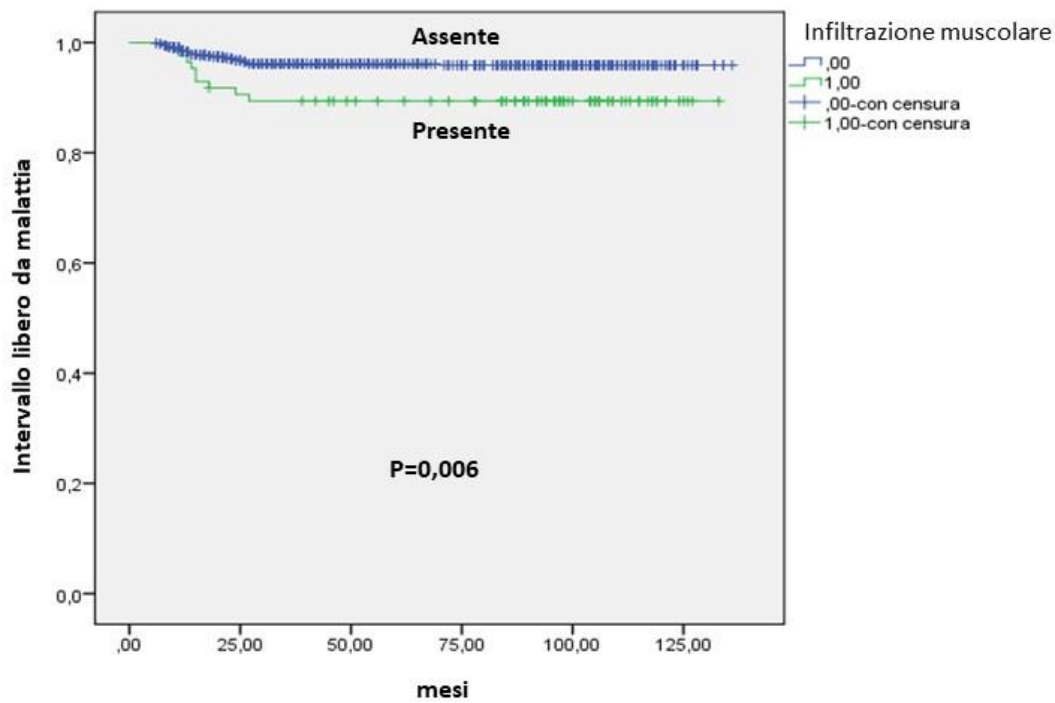


Figura 9 Curva di Kaplan-Meier che correla l'infiltrazione muscolare con l'intervallo libero da malattia.

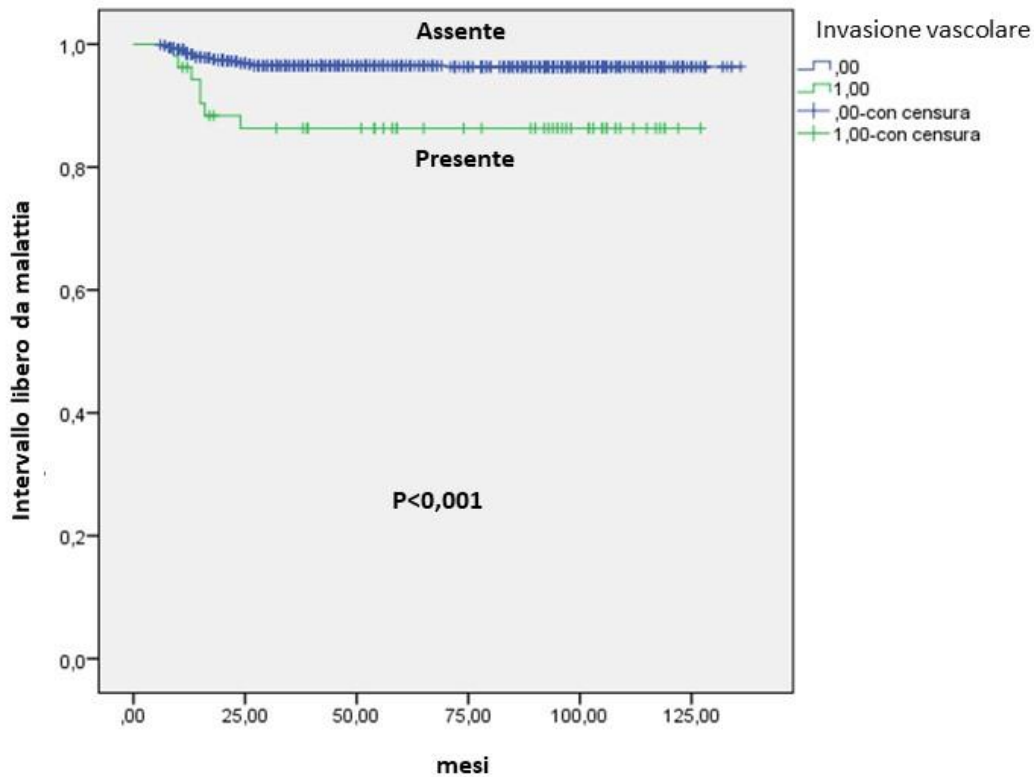


Figura 10 Curva di Kaplan-Meier che correla l'invasione vascolare con l'intervallo libero da malattia.

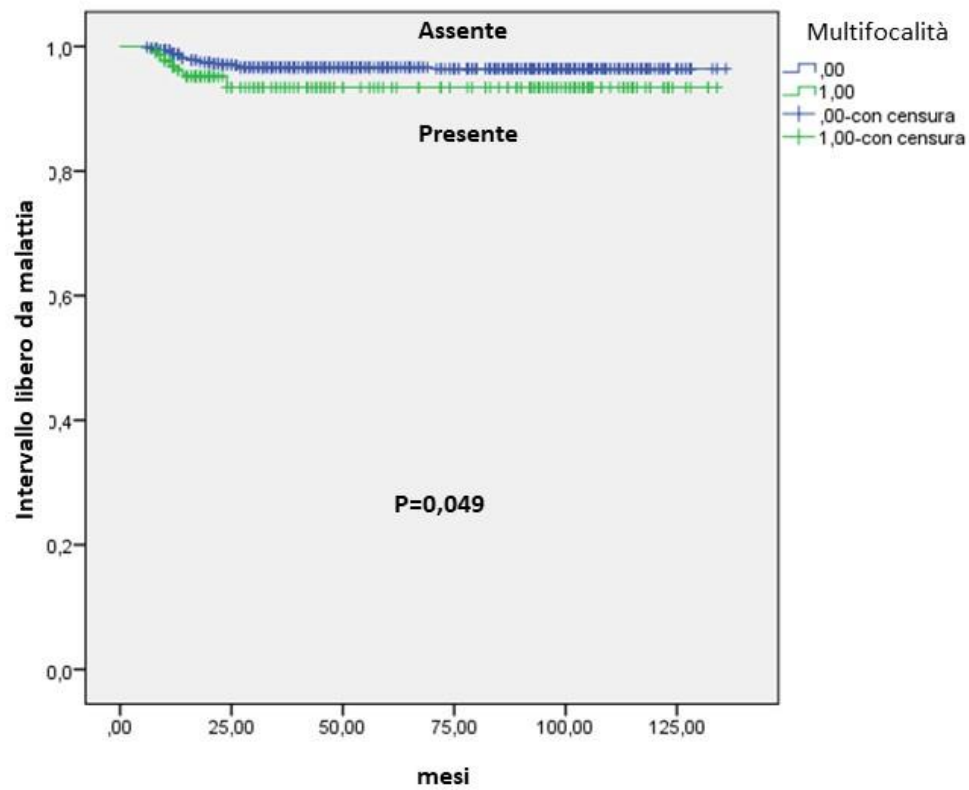


Figura 11 Curva di Kaplan-Meier che correla la multifocalità con l'intervallo libero da malattia.