Aprile 2018

Journal Club

GRUPPO DI STUDIO RADIOTERAPIA METABOLICA

Edizione a cura della SODc Radioterapia Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Università degli studi di Firenze

Implicazioni prognostiche della classificazione N1b nell'ottava Edizione del TNM del Carcinoma Differenziato della Tiroide

(a cura di M. Mangoni)

THYROID
Volume 28, Number 4, 2018
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/thy.2017.0473

THYROID CANCER AND NODULES

Prognostic Implication of N1b Classification in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging System of Differentiated Thyroid Cancer

Mijin Kim,[1] Min Ji Jeon,[1] Hye-Seon Oh,[1] Suyeon Park,[1] Dong Eun Song,[2] Tae-Yon Sung,[3] Tae Yong Kim,[1] Ki-Wook Chung,[3] Won Bae Kim,[1] Young Kee Shong,[1] Yu-Mi Lee,[3] and Won Gu Kim[1]

Background: Regional lymph node metastases (LNM) have prognostic significance in differentiated thyroid cancer (DTC). However, there was no distinction between N1a and N1b in the final staging classification in the eighth edition of the tumor-node-metastasis (TNM) staging system. This study aimed to evaluate the prognostic implication of N1b classification for predicting disease-specific survival (DSS) in DTC patients with stage I/II disease.
Methods: A total of 3089 patients with stage I/II DTC who underwent thyroid surgery between 1996 and 2005 were included. DSS was evaluated according to N classification and number of LNM. A modification of the TNM was assessed that classified N1b cases in patients aged ≥55 years as stage IIB and the remaining cases as stage IIA.
Results: The mean patient age was 45.6 years, and the median follow-up period was 10.0 years. In patients aged ≥55 years, patients with N1b had significantly poorer DSS compared to those with N0 (hazard ratio [HR] = 11.0; $p < 0.001$) and N1a (HR = 4.2; $p = 0.013$). The large-volume LNM group had significantly poorer DSS compared to the N0 (HR = 10.1; $p < 0.001$) and small-volume LNM (HR = 3.9; $p = 0.019$) groups. When patients were reclassified using the modified TNM staging system, DSS was significantly poorer in stage IIB patients than in stage IIA patients (HR = 2.9; $p = 0.030$).
Conclusions: N1b classification has a significant prognostic implication in patients with stage I/II DTC, especially in older patients. Modified TNM staging employing N1b classification could be more useful for the prediction of DSS.

Introduzione

Le metastasi a livello dei linfonodi regionali (LN) sono diagnosticate fino all' 80% dei casi di carcinoma della tiroide differenziato (DTC)e la loro presenza ha un forte valore prognostico (1-7). I LN rappresentano la sede più comune di persistenza, recidiva o progressione nei DTC (8). L'impatto sulla sopravvivenza delle metastasi a livello dei LN è più evidente nei pazienti più anziani, mentre l'impatto sui pazienti più giovani è controverso (2, 9). Studi recenti basati sui registri del National Cancer Data Base (NCDB) e Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) forniscono evidenze sull'associazione di metastasi linfonodali con una peggiore sopravvivenza nei pazienti giovani (2, 6). La sede ed il numero di metastasi linfonodali influenzano la prognosi (2, 4-6, 10). Nel sistema di stadiazione AJCC/TNM le metastasi linfonodali sono state classificate in 3 gruppi (N0, N1a, N1b). Usando la settima edizione del TNM (TNM-7), N1a era classificato come stadio III e N1b come stadio IVA nei pazienti con età ≥ 45 anni (tabella 1) (11). Nell'ottava edizione del TNM (TNM-8), la distinzione fra metastasi a carico dei linfonodi centrali (N1a) e laterali (N1b) non è stata adottata per la classificazione finale in stadi (tabella 1) (9), pertanto un significativo numero di pazienti con o senza malattia N1b è classificato nello stesso stadio. A diversi stadi clinici dovrebbe essere associato un trattamento con diversa aggressività e la sottostadiazione dei pazienti con malattia N1b comporta preoccupazioni sul rischio di recidiva e di mortalità. Il presente studio valuta la disease specific survival (DSS) sulla base dello stato linfonodale in pazienti in stadio I e II.

TABLE 1. SEVENTH AND EIGHTH EDITION OF AJCC/UICC TNM STAGING SYSTEM OF DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA

Seventh edition					*Eighth edition*				
	T	*N*	*M*	*Staging*		*T*	*N*	*M*	*Staging*
<45 years	Any T	Any N	M0	I	<55 years	Any T	Any N	M0	I
	Any T	Any N	M1	II		Any T	Any N	M1	II
≥45 years	T1	N0	M0	I	≥55 years	T1–2	N0/NX	M0	I
	T2	N0	M0	II		T1–2	N1	M0	II
	T3	N0	M0	III		T3	Any N	M0	II
	T1–3	N1a	M0	III		T4a	Any N	M0	III
	T4a	N0/N1a	M0	IVA		T4b	Any N	M0	IVA
	T1–4	N1b	M0	IVA		Any T	Any N	M1	IVB
	T4b	Any N	M0	IVB					
	Any T	Any N	M1	IVC					

AJCC/UICC, American Joint Committee on Cancer and International Union Against Cancer; TNM, tumor-node-metastasis.

Materiali e metodi

E' stato valutato un totale di 3189 pazienti consecutivi con DTC sottoposti a chirurgia tiroidea all'Asan Medical Center (Seoul, Korea) dal gennaio 1996 al dicembre 2005; 3089 pazienti sono risultati arruolabili. I pazienti sono stati classificati in 3 gruppi sulla base del TNM-8: N0, N1a (metastasi ai LN del livello VI o VII) e N1b (metastasi al livello I, II, III, IV, V o retro faringei) (9). I pazienti con N1 sono stati ulteriormente divisi in 2 gruppi in accordo con il numero di LN

metastatici: “small-volume” (≤ 5 LN metastatici) e “large volume” (> 5 LN metastatici)(12). Lo stadio II è stato inoltre suddiviso usando un TNM modificato. I casi N1b in pazienti ≥55 anni sono stati ristadiati come IIB, mentre i restanti casi sono stati stadiati IIA.

I pazienti sono stati sottoposti ad intervento chirurgico secondo protocolli uniformi con esecuzione routinaria di dissezione profilattica del comparto centrale e dissezione terapeutica del comparto centrale e laterale sulla base di metastasi clinicamente evidenti. Il trattamento con radioiodio è stato effettuato quando indicato. I pazienti sono stati mantenuti in terapia con levotiroxina a livelli soppressivi del TSH e seguiti in follow up ogni 6-12 mesi con esame clinico, ecografia e valutazione della funzione tiroidea, Tg, anticorpi anti Tg. La scintigrafia total body con dosaggio della Tg stimolata è stata effettuata nei pazienti che avevano subito una tiroidectomia totale con trattamento radio metabolico, mentre ulteriori esami diagnostici e 18FDG sono stati effettuati quando ritenuto necessario.

Risultati

Caratteristiche della popolazione oggetto di studio

Le caratteristiche clinico patologiche sono descritte nella tabella 2 (secondo TNM-8).

TABLE 2. BASELINE CLINICAL AND PATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH DTC (N=3089)

	M ± SD *or* n *(%)*
Age (years)	45.6 ± 11.6
<45	1477 (48)
45–55	947 (31)
≥55	665 (21)
Sex (female)	2709 (88)
Pathology	
PTC	2979 (96)
FTC	110 (4)
Tumor size (cm)	1.7 ± 1.3
Microscopic extrathyroidal extension	1042 (34)
Gross extrathyroidal extension	412 (13)
Cervical LNM	1526 (49)
Stratified by N classification[a]	
N0	1563 (51)
N1a	1240 (40)
N1b	286 (9)
Stratified by number of metastatic LNs	
N0	1563 (51)
Small-volume LNM (≤5)	1057 (34)
Large-volume LNM (>5)	469 (15)
Distant metastasis	33 (1)
Initial surgical extent	
Lobectomy	633 (20)
Total thyroidectomy	2456 (80)
RAI treatment	2353 (76)
AJCC TNM staging (eighth edition)	
Stage I	2709 (88)
Stage II	380 (12)

Analisi della sopravvivenza in accordo con la classificazione N

La DSS a 10 anni dei pazienti con età <55 anni è risultata: N0:99.6% , N1a:99.8%, N1b:99.1%. La differenza è risultata statisticamente positiva (p=0.003)(tabella 3 e figura 1A), i pazienti con malattia N1b avevano una DSS significativamente peggiore rispetto a N1a e N0.

La DSS a 10 anni dei pazienti con età ≥55 anni è risultata: N0:98.7% , N1a:97.4%, N1b:91.4%. La differenza è risultata statisticamente positiva (p<0.001)(tabella 3 e figura 1B), i pazienti con malattia N1b avevano una DSS significativamente peggiore rispetto a N1a e N0.

L’overall survival (OS) a 10 anni dei pazienti con età ≥55 anni è risultata: N0:95.8% , N1a:93.4%, N1b:86.7%. La differenza è risultata statisticamente positiva (p<0.001).

TABLE 3. RELATIVE RISK OF DSS IN PATIENTS WITH DTC ACCORDING TO N CLASSIFICATION AND NUMBER OF LN METASTASIS

	N	*10-year DSS rates (%)*	*HR*	*CI*	p-*Value*
N classification					
Age <55 years					
N0	1185	99.6	1.0	Ref.	—
N1a	1001	99.8	0.7	0.1–4.5	0.751
N1b	238	99.1	6.2	1.4–27.6	**0.018**
Age ≥55 years					
N0	378	98.7	1.0	Ref.	—
N1a	239	97.4	2.6	0.7–9.2	0.140
N1b	48	91.4	11.0	3.1–39.4	**<0.001**
No. of LN metastasis					
Age <55 years					
N0	1185	99.6	1.0	Ref.	—
Small-volume LNM	830	99.7	0.9	0.2–5.5	0.928
Large-volume LNM	409	99.4	3.5	0.8–15.7	0.103
Age ≥55 years					
N0	378	98.7	1.0	Ref.	—
Small-volume LNM	227	97.5	2.6	0.7–9.4	0.132
Large-volume LNM	60	92.3	10.1	2.9–36.1	**<0.001**

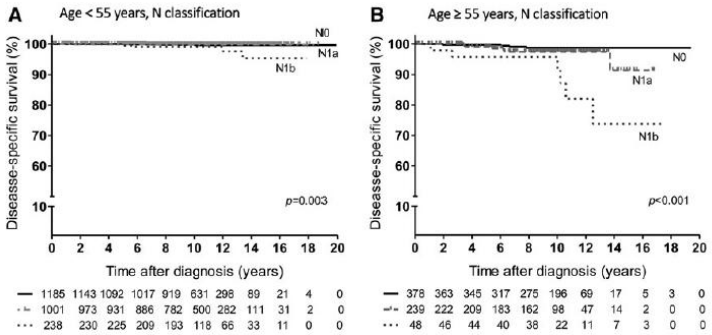

Figura1

Analisi della sopravvivenza in accordo con il numero di LN metastatici

La DSS a 10 anni dei pazienti con età <55 anni è risultata: N0:99.6%, "small volume":99.7%, "large volume":99.4% (non differenze statisticamente significative) (figura 2A).

La DSS a 10 anni dei pazienti con età ≥55 anni è risultata: N0:98.7%, "small volume":97.5%, "large volume":92.3% (p< 0.001)(figura 2B).

La OS a 10 anni dei pazienti con età ≥55 anni è risultata: N0:95.8%, "small volume":93.2%, "large volume":87.9% (p< 0.001).

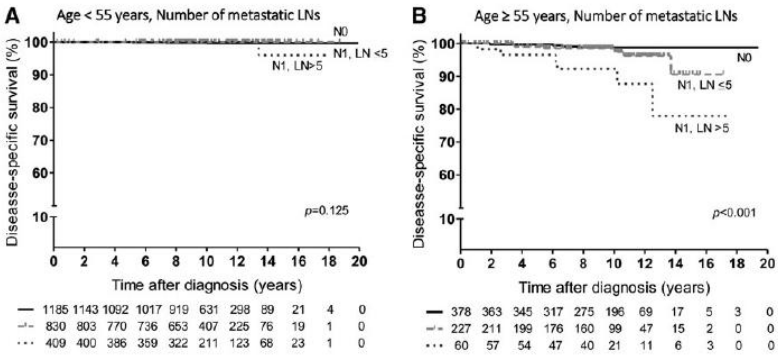

Figura 2

Analisi della sopravvivenza in accordo con il TNM-8 e con il TNM-modificato

Sulla base del TNM-8 i pazienti classificati come stadio I erano l'88% e stadio II 12%. La DSS a 10 anni era 99.8% stadio I e 95.4% stadio II (p<0.001, figura 3A).

Il TNM-modificato classifica come stadio IIB i pazienti ≥55 anni con malattia N1b. La DSS a 10 anni è risultata: stadio I:99.8%, stadio IIA:96.0%, stadio IIB:91.4% (p<0.001). I pazienti con stadio IIB avevano una DSS significativamente peggiore rispetto ai IIA (p=0.030 in totale e p=0.017 nei pazienti ≥55 anni) (figura 3B e tabella 4). Nei pazienti ≥55 anni l'OS è significativamente peggiore nello stadio IIB rispetto al IIA (p=0.016).

TABLE 4. DSS IN PATIENTS WITH DTC ACCORDING TO THE TNM AND MODIFIED TNM STAGING SYSTEM

	N	*10-year DSS rates (%)*	*HR*	*CI*	p-*Value*
TNM staging (eighth edition)					
Stage I	2709	99.8	1.0	Ref.	
Stage II	380	95.4	24.4	9.7–61.0	**<0.001**
Modified TNM staging					
Stage I	2709	99.8	1.0	Ref.	
Stage IIA	332	96.0	19.3	7.3–50.8	**<0.001**
Stage IIB	48	91.4	56.4	18.2–175.1	**<0.001**
Modified TNM staging (≥55 years)					
Stage I	318	100.0	1.0	Ref.	
Stage IIA	299	96.6	10.7	1.3–84.1	**0.025**
Stage IIB	48	91.4	37.8	4.5–315.1	**<0.001**
Modified TNM staging (≥55 years)					
Stage I	318	100.0	0.1	0.01–0.7	**0.025**
Stage IIA	299	96.6	1.0	Ref.	
Stage IIB	48	91.4	3.5	1.3–10.0	**0.017**

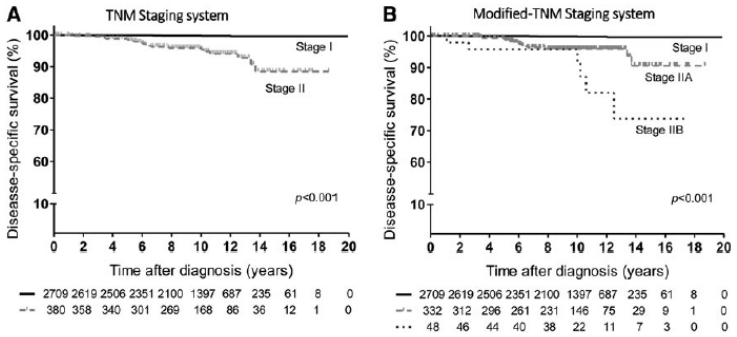

Figura 3

Conclusioni

Lo studio dimostra che la presenza di metastasi ai LN laterali o la presenza di metastasi "large volume" (cioè >5 LN metastatici) sono associate con peggiore DSS nei pazienti ≥ 55 anni con DTC in stadio I/II. I pazienti con malattia N1b hanno una DSS significativamente peggiore rispetto a quelli con malattia N1a. La DSS a 10 anni dei pazienti classificati IIB con il TNM-modificato è risultata peggiore rispetto ai pazienti in stadio II secondo il TNM-8. Questi risultati suggeriscono l'utilità di una differenziazione fra N1a e N1b nella stadiazione TNM, soprattutto per i pazienti più anziani, per predire meglio il rischio di mortalità e stabilire un piano di cura appropriato.

Bibliografia

1. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP, Schlumberger M 2005 Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 90:5723–5729.

2. Adam MA, Pura J, Goffredo P, Dinan MA, Reed SD, Scheri RP, Hyslop T, Roman SA, Sosa JA 2015 Presence and number of lymph node metastases are associated with compromised survival for patients younger than age 45 years with papillary thyroid cancer. J Clin Oncol 33:2370–2375.
3. Beal SH, Chen SL, Schneider PD, Martinez SR 2010 An evaluation of lymph node yield and lymph node ratioin well-differentiated thyroid carcinoma. Am Surg 76: 28–32.
4. Nixon IJ, Wang LY, Palmer FL, Tuttle RM, Shaha AR, Shah JP, Patel SG, Ganly I 2014 The impact of nodal status on outcome in older patients with papillary thyroid cancer. Surgery 156:137–146.
5. Schneider DF, Chen H, Sippel RS 2013 Impact of lymph node ratio on survival in papillary thyroid cancer. Ann Surg Oncol 20:1906–1911.
6. Tran Cao HS, Johnston LE, Chang DC, Bouvet M 2012A critical analysis of the American Joint Committee on Cancer (AJCC) staging system for differentiated thyroid carcinoma in young patients on the basis of the Surveillance, Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) registry. Surgery 152:145–151.
7. Zaydfudim V, Feurer ID, Griffin MR, Phay JE 2008 The impact of lymph node involvement on survival in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. Surgery 144:1070–1077; discussion 1077–1078.
8. Robinson TJ, Thomas S, Dinan MA, Roman S, Sosa JA, Hyslop T 2016 How many lymph nodes are enough? Assessing the adequacy of lymph node yield for papillary thyroid cancer. J Clin Oncol 34:3434–3439.
9. American Joint Committee on Cancer 2017 AJCC Cancer Staging Manual. Eighth edition. Springer, New York, NY.
10. Wu MH, Shen WT, Gosnell J, Duh QY 2015 Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. Head Neck 37: 1336–1343.
11. American Joint Committee on Cancer 2010 AJCC Cancer Staging Manual. Seventh edition. Springer, New York, NY.
12. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L 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 26:1–133.

Fattori predittivi di outcome nel carcinoma della tiroide scarsamente differenziato

(a cura di M. Mangoni)

European Journal of Cancer 92 (2018) 40–47

Available online at www.sciencedirect.com

ScienceDirect

journal homepage: www.ejcancer.com

Original Research

Predictive factors of outcome in poorly differentiated thyroid carcinomas

Christelle de la Fouchardière [a,*], Myriam Decaussin-Petrucci [b], Julien Berthiller [c], Françoise Descotes [d], Jonathan Lopez [d], Jean-Christophe Lifante [e], Jean-Louis Peix [e], Anne-Laure Giraudet [f], Armelle Delahaye [g], Sandrine Masson [g], Claire Bournaud-Salinas [h], Françoise Borson Chazot [g]

Abstract ***Background:*** The prognosis of poorly differentiated thyroid carcinomas (PDTC) is heterogeneous though generally poor. The objectives of this study were to identify clinical and molecular factors of poor prognosis.

Methods: One hundred four consecutive patients treated for a PDTC between 01/01/2000 and 31/12/2010 were included in this study. A pathological review was done for all cases (blinded to clinical data and outcome).

Results: All patients underwent thyroidectomy. Adjuvant radioactive-iodine was administered in 95.2% of them. Tumours were pT3 or pT4 in 68.3% of cases and metastatic in 38.5% of patients. Extrathyroidal extension (ETE) was observed in 40% of patients. At the end of the initial treatment, only 37% of patients were considered in remission. Fifty-two patients (50%) became refractory to radioiodine during follow-up. The 5-year overall survival was 72.8% and the 5-year recurrence-free survival (RFS) was 45.3%. Remission after initial treatment was an independent factor of RFS (HR = 0.22; [0.10–0.49]). ETE was the only significant parameter influencing the overall survival in multivariate analysis. TERT promoter mutations at positions −124 (C228T) and −146 (C250T) were present in 38.1% of analysed patients and significantly associated with radioiodine resistance but not with overall survival. Half of TERT promoter mutant tumours harboured also RAS or BRAF mutations.

Conclusion: PDTC form a heterogeneous group of patients with usual late-stage diagnosis, low radioactive iodine avidity and frequent metastatic spread. TERT promoter mutations could help to identify patients with high risk of radio-iodine refractoriness.

© 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Introduzione

Il carcinoma scarsamente differenziato della tiroide (PDTCs) è un carcinoma follicolare che produce tireoglobulina (TG) ma che mostra limitata differenziazione strutturale e rappresenta il 3-5% dei carcinomi tiroidei [1,2]. Secondo la nuova classificazione WHO la diagnosi è basata su criteri citoarchitettonici (cellule di origine follicolare e presenza di un'architettura solida, trabecolare e/o insulare senza aspetti nucleari di carcinoma papillare) e almeno uno dei seguenti aspetti: nuclei convoluti (irregolari, piccoli, rotondi, ipercromici), attività mitotica >3mitosi X 10 HPF (X 400) e/o necrosi tumorale (assente o presente) [3]. La presenza di componente insulare nel carcinoma differenziato ha un impatto prognostico negativo [4]. Nel presente lavoro sono stati studiati pazienti affetti da PDTC per valutare il rischio di recidiva e di metastasi ed il valore prognostico della risposta alla terapia iniziale e di biomarkers molecolari (mutazioni di TERT, BRAF, RAS).

Materiali e metodi

Sono stati arruolati centoquattro pazienti consecutivi provenienti da due Centri (Hospital Louis Pradel and Center Leon Berard), sottoposti a tiroidectomia totale o subtotale con dissezione linfonodale compartimentale (quando opportuno) e trattamento radiometabolico adiuvante in base al rischio di recidiva. Sono stati definiti refrattari allo iodio radioattivo (RAIR) i pazienti con almeno una sede di metastasi senza uptake di radioiodio, progressione di malattia nel primo anno dopo il trattamento radiometabolico o persistenza di malattia dopo una attività cumulativa di 22 GBq (600 mCì) di I131. I preparati anatomopatologici sono stati rivisti da un unico anatomopatologo. E' stata effettuata un'analisi molecolare per identificare mutazioni somatiche in TERT, BRAF e RAS. E' stata adottata la classificazione TNM-7.

Risultati

Pazienti, trattamenti e caratteristiche tumorali

Table 1
Baseline and demographic clinical data (N = 104 patients).

	N (%)
Median age (min–max)	62 (12–91)
Sex	
Women	64 (61.5)
Men	40 (38.5)
Diagnostic's circumstances	
Nodule/nodular goitre	70 (71.4)
Adenopathy	11 (11.2)
Metastasis	17 (17.4)
Missing	6
Total thyroidectomy	
No	3 (2.9)
Yes	101 (97.1)
Node dissection	
No	68 (65.4)
Yes	36 (34.6)
Radioactive iodine remnant ablation (RRA)	
No	5 (4.8)
Yes	99 (95.2)
Median number of RAI administrations	2 (1–6)
External beam radiotherapy	
No	95 (91.4)
Yes	9 (8.7)
Tyrosine kinase inhibitors	
No	83 (79.8)
Yes	21 (20.2)

Table 2
Pathological data (N = 104 patients).

	N (%)
Resection status	
R0	83 (79.8)
R1–R2	21 (20.2)
pT stage	
pT1	3 (2.9)
pT2	27 (25.9)
pT3	58 (55.8)
pT4	13 (12.5)
pTx	3 (2.9)
pN stage	
pN0	27 (25.9)
pNx	55 (52.9)
pN1	22 (21.2)
Extrathyroidal extension	
No	60 (60.0)
Yes	40 (40.0)
Missing	4
Vascular invasion	
No	15 (15.8)
Yes	80 (84.2)
Missing	9
Growth pattern	
Solid	11 (10.6)
Trabecular	17 (16.4)
Insular	93 (89.4)
Mitosis count	
<3	24 (25.5)
≥3	70 (74.5)
Missing	10
Necrosis	
Absent	13 (13.7)
Present	82 (86.3)
Missing	9
Associated well-differentiated thyroid carcinoma	
Papillary	59 (56.7)
Follicular	29 (27.9)
Hurtle cell	14 (13.5)
None	20 (19.2)
Missing	2

Genotipo tumorale
Mutazioni del promotore TERT erano presenti in 24/63 pazienti. 17 pazienti presentavano mutazioni a -124 (C228T) e 7 pazienti a -146 (C250T). In 38/104 pazienti con NRAS, HRAS e BRAF, sono state osservate 10 mutazioni RAS (9 NRAS e 1 HRAS) e 3 BRAF V600E. Fra i 24 tumori con mutazione TERT, 12 avevano concomitante mutazione RAS o BRAF e 2 V600E BRAF.

Caratteristiche dei tumori con mutazione TERT
Le mutazioni di TERT sono state associate con un comportamento più aggressivo di PDTC e sono presenti più frequentemente nei pazienti più anziani (età media 70 anni) con stadi avanzati (pT3, N1, M1) e ETE. I pazienti con mutazioni di TERT tendono ad avere malattia persistente dopo il trattamento iniziale. Le mutazioni TERT sono risultate più frequenti nei pazienti RAIR (17/30: 56,7%) rispetto ai pazienti con captazione dello iodio conservata (7/33: 21,2%), p= 0,004.

Overall survival e progression free survival
Il follow up medio è stato di 59,3 mesi, la OS a 5 anni 72.8%, la RFS a 5 anni 45.3%. Per i pazienti M1 (n 40) l'OS mediana è stata di 6 anni. Per i pazienti M0 (n 64) la RFS mediana è stata 11.09 mesi e l'OS mediana non è stata raggiunta. Il rischio di recidiva nei pazienti che non erano in remissione clinica dopo il trattamento iniziale era 2.85 volte maggiore rispetto ai pazienti in remissione, indipendentemente da età, genere e stadio TN (p=0,02).

Fattori predittivi per overall survival e RFS

L'analisi multivariata ha evidenziato ETE come unico parametro che influenza significativamente l'OS nell'intera popolazione, negli M1 e dopo esclusione degli Nx (tabella 4, figura 1).

Per la RFS, la remissione clinica dopo ablazione con radioiodio è stata associata con un rischio significativamente più basso di recidiva nell'analisi uni variata e multivariata (tabella 4, figura 2).

Table 4
Overall survival uni- and multivariate analysis.

Variables	Alive N = 64	Dead N = 30	UV analysis			MV analysis		
			HR	CI	p	HR	CI	p
Age								
<45	21 (32.8)	2 (6.7)	1	–		1	–	
>45	43 (67.2)	23 (93.3)	7.98	1.90–33.51	0.005	4.37	0.93–20.57	0.06
Sex								
Women	37 (57.8)	21 (70.0)	1	–		1	–	
Men	27 (42.2)	9 (30.0)	0.62	0.29–1.29	0.20	0.51	0.23–1.14	0.10
Response to initial therapy								
No remission	32 (5.0)	27 (90.0)	1	–		1	–	
Remission	32 (5.0)	3 (10.0)	0.18	0.06–0.64	0.002	0.31	0.08–1.18	0.09
Resection margins								
R0	56 (87.5)	18 (60.0)	1	–		1		
R1–R2	8 (12.5)	12 (40.0)	2.97	1.49–5.95	0.002	0.59	0.24–1.44	0.24
Tumour size (mm)	64	30	1.14	0.99–1.32	0.06	1.024	0.887–1.182	0.74
Extrathyroidal extension								
No	49 (76.6)	8 (26.7)	1	–		**1**	–	
Yes	15 (23.4)	22 (73.3)	7.17	3.23–15.75	<0.0001	**6.20**	**2.12–118.13**	**0.0009**
pN stage								
N0–Nx	55 (85.9)	19 (63.3)	1	–		1	–	
N1	9 (14.1)	11 (36.7)	3.32	1.65–6.72	0.0008	1.35	0.58–3.15	0.48
TERT/RAS/BRAF mutations								
All wild type	31 (64.6)	6 (30.0)	1	–		1	–	
BRAF mutant only	1 (2.1)	0 (0.0)	NA	–		–	–	
RAS mutant only	4 (8.3)	2 (10.0)	1.75	0.41–7.53	0.45	–	–	
TERT mutant only	7 (14.6)	5 (25.0)	2.68	0.99–7.23	0.05	1.00	0.35–2.86	0.99
TERT + BRAF or RAS mutant	5 (10.4)	7 (35.0)	2.63	1.11–6.24	0.03	0.73	0.27–1.99	0.54

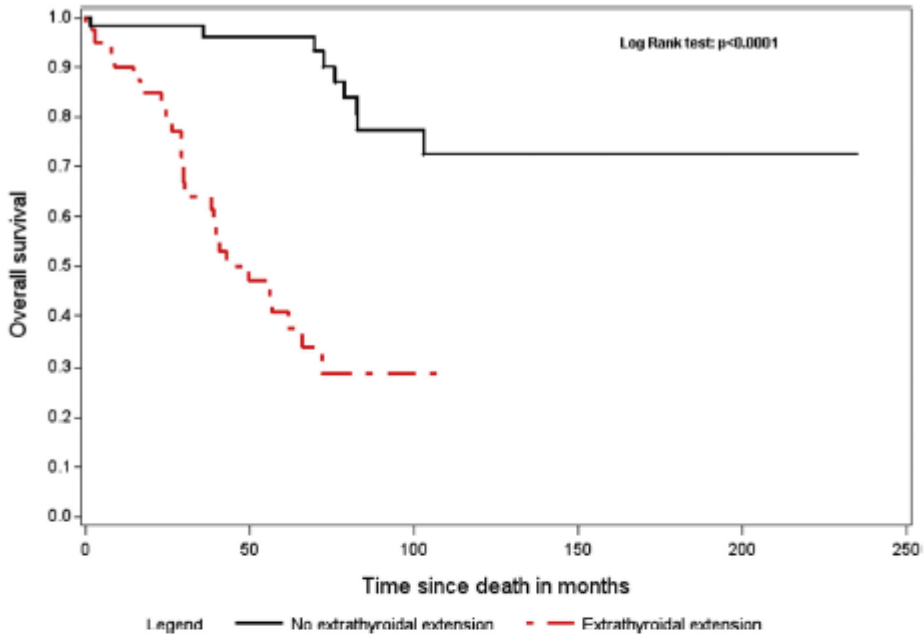

Fig. 1. Overall survival.

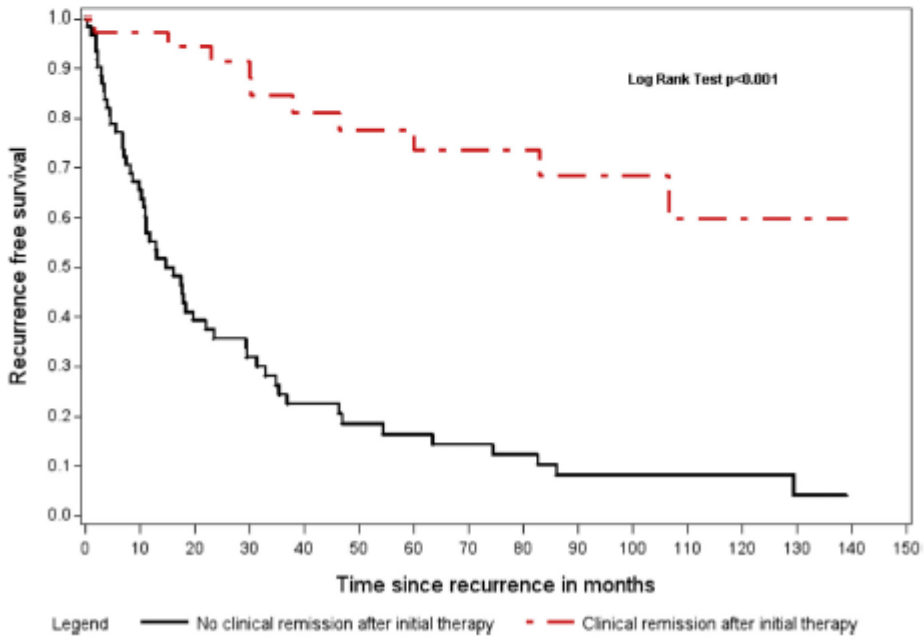

Fig. 2. Recurrence-free survival.

Conclusioni

Il presente studio conferma che PDTC si presenta più frequentemente come malattia localmente invasiva (tumori più grandi, maggiore ETE) e metastatica rispetto ai DTC (38,5% di M1 alla diagnosi versus <10%). ETE ha un valore prognostico per la sopravvivenza in PDTC (5, 6). La mutazione di TERT non è risultata un fattore prognostico indipendente, ma correla con la resistenza al radioiodio. Nei PDTC la risposta iniziale al trattamento è risultata l'unico fattore indipendente predittivo di recidiva (RR= 2,85, p =0,02). Sebbene il tipo istologico aggressivo collochi i PDTC fra i tumori ad alto rischio, la fascia di rischio può cambiare monitorando la risposta al trattamento iniziale. Nella popolazione studiata solo il 15,4% dei pazienti ha presentato recidiva locale, mentre le morti malattia-specifiche sono conseguite a diffusione metastatica e raramente a recidive loco regionali non controllate. In conclusione i carcinomi della tiroide scarsamente differenziati hanno una prognosi sfavorevole a causa dello stadio più alto

alla diagnosi e della frequente refrattarietà allo iodio, tuttavia un terzo dei pazienti può essere curato con chirurgia e RAI. La risposta al trattamento iniziale può essere usata per definire con maggiore precisione il rischio di recidiva come si è soliti fare nei carcinomi ben differenziati della tiroide. Deve essere prestata molta attenzione al follow up dei pazienti con metastasi o malattia residua. L'analisi molecolare di TERT e RAS può essere utile per identificare i pazienti con prognosi peggiore ed alto rischio di refrattarietà allo iodio.

Bibliografia

[1] Sanders Jr EM, LiVolsi VA, Brierley J, Shin J, Randolph GW. An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer. World J Surg 2007;31:934e45.
[2] Sassolas G, Hafdi-Nejjari Z, Remontet L, Bossard N, Belot A, Berger-Dutrieux N, et al. Thyroid cancer: is the incidence rise abating? Eur J Endocrinol 2009;160:71e9.
[3] Volante M, Collini P, Nikiforov YE, Sakamoto A, Kakudo K, Katoh R, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. Am J Surg Pathol 2007;31:1256e64.
[4] Decaussin M, Bernard MH, Adeleine P, Treilleux I, Peix JL, Pugeat M, et al. Thyroid carcinomas with distant metastases: a review of 111 cases with emphasis on the prognostic significance of an insular component. Am J Surg Pathol 2002;26:1007e15.
[5] Ibrahimpasic T, Ghossein R, Carlson DL, Nixon I, Palmer FL, Shaha AR, et al. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:1245e52.
[6] Youngwirth LM, Adam MA, Scheri RP, Roman SA, Sosa JA. Extrathyroidal extension is associated with compromised survival in patients with thyroid cancer. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc 2017;27:626e31.