

# Potere predittivo della calcitonina pre-operatoria nel carcinoma midollare della tiroide: uno studio retrospettivo monocentrico

Gianluca Cera<sup>1\*</sup>, Raffaella Mastrodonato<sup>1</sup>, Roberto Novizio<sup>1</sup>, Pietro Locantore<sup>1</sup>, Andrea Palombo<sup>1</sup>, Alessandro Romano<sup>1</sup>, Alfredo Pontecorvi<sup>1</sup>, Salvatore Maria Corsello<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Medicina e Chirurgia Traslazionale, Università Cattolica del Sacro Cuore - Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

<sup>2</sup> Unicamillus - Saint Camillus International University of Health Sciences, Roma

\*gianluca.cera@outlook.com

## Introduzione

La diagnosi del carcinoma midollare della tiroide (MTC) si basa sul dosaggio della calcitonina basale (CT). Le linee guida più recenti suggeriscono un suo ruolo nel preoperatorio anche nel predire la presenza di metastasi a distanza e, in minor misura, locoregionali. Il dosaggio della CT è influenzato da numerosi fattori confondenti, ma un cut-off **>100 pg/ml** è universalmente riconosciuto come diagnostico per MTC. Molti pazienti, però, si collocano in una **“zona grigia”**, con livelli di CT superiori al range ma <100 pg/ml. Per questi pazienti sono stati proposti numerosi cut-off diagnostici, perlopiù da studi monocentrici potenzialmente soggetti a *selection bias*. Tra questi, il più utilizzato è 30 pg/ml nelle donne e 34 pg/ml negli uomini. Abbiamo quindi condotto uno studio retrospettivo per verificare l'accuratezza diagnostica della CT basale nel nostro centro e la sua capacità di predire lo stadio di malattia.

## Materiali e metodi

Sono stati raccolti retrospettivamente i dati di 229 pazienti sottoposti a chirurgia presso il Policlinico Gemelli tra il 2018 e il 2023 con diagnosi di MTC. Di questi, solo **82 pazienti** avevano dati clinici completi e sono quindi stati inclusi nello studio. Essi sono stati raggruppati sulla base dello stadio di malattia secondo i criteri TNM (AJCC 2018). Il **test di Kruskal-Wallis** e il **test U di Mann-Whitney** sono stati utilizzati per verificare la presenza di una differenza statisticamente significativa nella distribuzione dei valori di CT tra i vari stadi di malattia ed in particolare nei pazienti metastatici.

**Tabelle. Analisi statistica.** La significatività statistica ( $p < 0,05$ ) è indicata in carattere grassetto.

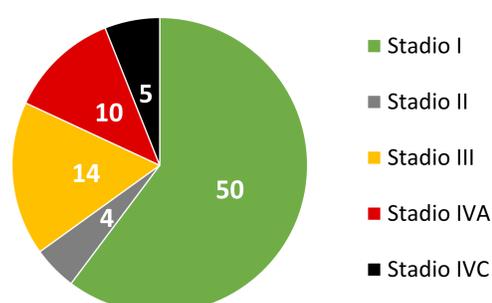
A) Test di Kruskal-Wallis per confronto pair-wise della distribuzione di Ctn basale in base allo stadio di malattia.

B) Test U di Mann-Whitney: distribuzione di Ctn basale tra pazienti senza e con metastasi.

Confronto tra stadi	p-value
I-II	0,479
I-III	0,104
I-IVC	<b>0,010</b>
I-IVA	<b>&lt;0,001</b>
II-III	0,826
II-IVC	0,167
II-IVA	<b>0,031</b>
III-IVC	0,133
III-IVA	<b>0,006</b>
IVC-IVA	0,617

Confronto	p-value
M0-M1	<b>0,044</b>

**Figura 1.** Distribuzione dei pazienti per stadio.



## Bibliografia

- 1) Broecker-Preuss M et al.; Update on Calcitonin Screening for Medullary Thyroid Carcinoma and the Results of a Retrospective Analysis of 12,984 Patients with Thyroid Nodules. *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 17;15(8):2333. doi: 10.3390/cancers15082333.
- 2) Filetti S et al.; ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019 Dec 1;30(12):1856-1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
- 3) Wells SA Jr et al.; American Thyroid Association Guidelines Task Force on Medullary Thyroid Carcinoma. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015 Jun;25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.

## Risultati

Degli 82 pazienti inclusi nello studio (F=50, M=32), la media dei valori di CT preoperatoria è risultata **804 pg/ml** (IQR: 19-408). La CT è risultata compresa tra 10 e 100 pg/ml nel 38% dei casi (n=31). In particolare, il 34% dei pazienti (F=19; M=9) avevano livelli di CT al di sotto dei cut-off di 30 e 34 pg/ml, rispettivamente per le donne e per gli uomini. Infine, la CT è risultata in media **545 pg/ml** (IQR: 18-352) nei pazienti senza metastasi a distanza (M0), e di **9085 pg/ml** (IQR: 421-20000) nei pazienti con metastasi a distanza (M1).

Solo 8 pazienti sono stati sottoposti a test di stimolo al **calcio gluconato** (sCT), che ha mostrato una sensibilità del 75%. La **CT su eluato** (CT-FNA) è stata invece dosata in 37 pazienti (21 su FNA tiroideo; 14 linfonodali e 2 su entrambi). La media dei valori di CT-FNA è 1637 pg/ml (IQR: 5-2000).

I tumori avevano una dimensione media di 12 mm (IQR 4,5-18,5) ed erano multifocali nel 29% dei casi. 50 pazienti sono risultati in stadio I (61%), 4 in stadio II (5%), 14 in stadio III (17%), 10 in stadio IVA (12%) e 4 in stadio IVC (5%).

Il test di Kruskal-Wallis ha dimostrato una distribuzione statisticamente significativa della CT ( **$p < 0,05$** ) nel confronto a coppie tra gli stadi I e IVA, I e IVC, II e IVA, III e IVA.

Anche il test U di Mann-Whitney è risultato statisticamente significativo ( **$p = 0,044$** ).

## Discussione

I risultati confermano che la CT preoperatoria è **potenzialmente** predittiva dello **stadio di malattia** e **certamente** predittiva di **metastasi a distanza**. Inoltre, la sCT ha mostrato una buona performance diagnostica, sebbene sia poco utilizzata, e ha consentito di diagnosticare correttamente casi di MTC con CT basale falsamente negativa. I cut-off di 30 e 34 pg/ml, invece, hanno mostrato una sensibilità solo del 66%. Questo è potenzialmente dovuto ad un'ampia variabilità della CT nel nostro campione. Non è escluso che ciò possa dipendere da un *selection bias* ed è necessario condurre studi più ampi, anche multicentrici, visita la rarità della patologia, per chiarire il ruolo e il significato della CT basale.

## Conclusioni

Questo studio conferma il ruolo fondamentale della CT nella diagnosi di MTC e la sua capacità di predire metastasi a distanza. Tuttavia, la variabilità della CT basale nella nostra coorte di pazienti non ha consentito di individuare con sicurezza cut-off diagnostici né predittivi di estensione di malattia.