



PSDTA Carcinoma della Tiroide

Allegato 3 : Carcinoma anaplastico della tiroide

A cura del Gruppo di Studio Tiroide
Rete oncologica Piemonte e Valle d'Aosta
Anno di pubblicazione 2022

Estensori: **Nicola Palestini (coordinatore)**, Alessandro Piovesan, Alice Nervo,
Chiara Cavallin, Emanuela Arvat

Il carcinoma anaplastico della tiroide (ATC) è un raro tumore maligno (rappresenta circa il 2% di tutti i cancri della tiroide) caratterizzato da estrema aggressività. Ha una rapida crescita locale e presenta precocemente metastasi a distanza. Alla diagnosi meno del 10% degli ATC è confinato nella tiroide e circa il 90% presenta metastasi, nel 40% limitate ai linfonodi locoregionali e nei restanti casi a distanza (polmone, scheletro, encefalo e più raramente fegato). Richiede pertanto un trattamento tempestivo, aggressivo e multimodale, basato su chirurgia (quando possibile), radioterapia esterna e terapia medica (chemioterapia o altri trattamenti, vedi oltre). Tuttavia, la sua prognosi rimane sfavorevole, con una sopravvivenza mediana di 3-6 mesi e meno del 20% dei pazienti vivo a un anno dalla diagnosi. Recenti risultati preliminari di terapie a bersaglio molecolare o immunoterapia, basate sulla determinazione del profilo molecolare o sulla ricerca di specifiche mutazioni, fanno intravedere la possibilità di cure maggiormente efficaci.

Presentazione clinica

L'ATC colpisce generalmente pazienti anziani, per lo più di età superiore a 60 anni, con predominanza del sesso femminile. Classicamente l'esordio è caratterizzato dal rapido ingrossamento di un gozzo di vecchia data, cui fanno seguito - nell'arco di giorni o poche settimane - segni e sintomi di compressione e invasione locale: dolore cervicale, disfonia, dispnea, disfagia.

L'esame clinico fa rilevare una massa cervicale generalmente voluminosa, dura, poco mobile o francamente fissa sui piani superficiali e/o profondi. Spesso coesiste una linfadenopatia palpabile; talvolta sono evidenti una sindrome della vena cava superiore o una infiltrazione cutanea.

Percorso diagnostico

Il quadro clinico deve immediatamente far sospettare la diagnosi, e la rapidità degli accertamenti successivi è cruciale per non precludere la possibilità trattare con qualche efficacia la malattia. È quindi opportuno prendere contatto immediato con uno dei centri di riferimento individuati dalla Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta, per concordare una linea di condotta che permetta di ottenere nel minor tempo possibile:

- una diagnosi definitiva,
- una valutazione dell'estensione della malattia e un bilancio delle condizioni generali del paziente, essenziali per definire la condotta terapeutica.

Il primo passo deve comprendere:

- ecografia del collo;
- agoaspirato o agobiopsia con ago tranciante (*core biopsy*), segnalando all'anatomopatologo la necessità di una diagnosi rapida;
- esami di funzionalità tiroidea e determinazione di tireoglobulina (Tg), autoanticorpi anti-Tg, calcitonina;
- fibrolaringoscopia per valutare la motilità delle corde vocali.

Tali procedure devono essere concluse nel minor tempo possibile e rivestono un carattere di urgenza.

A completamento della diagnosi e in previsione di un trattamento chirurgico è indispensabile eseguire una TC con m.d.c. di collo, torace, addome e pelvi (o una RM con contrasto) per un bilancio di estensione della malattia. In base alla situazione clinica, potranno essere necessari anche:

- PET/TC con 18-FDG, per verificare se ci sono metastasi a distanza e valutarne l'entità;
- tracheobroncoscopia e/o esofagoscopia, se si sospetta una infiltrazione della via aero-digestiva;
- RM o TC dell'encefalo, se sono presenti sintomi neurologici o si sospettano metastasi cerebrali.

Anche questi accertamenti devono essere programmati con la massima priorità.

Note

Per la loro natura aggressiva tutti gli ATC sono classificati dalla *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) al IV stadio; lo stadio IV è ulteriormente suddiviso in Stadio IVA, IVB e IVC sulla base dell'estensione della malattia al momento della diagnosi (Tabella 1).

L'agoaspirato e talvolta anche l'agobiopsia possono essere non diagnostici per la presenza di necrosi o di infiltrato infiammatorio, e in rari casi una diagnosi di ATC può essere ottenuta solo con una biopsia incisionale o dopo resezione chirurgica. Se il quadro clinico è fortemente sospetto (rapida crescita della neoplasia,

peggiore dei sintomi e delle condizioni generali) viene consigliato di non ripetere una diagnostica non invasiva (esame citologico, core biopsy o biopsia escisionale) se vi sono prospettive di asportazione chirurgica della neoplasia, visto che la rapidità di intervento costituisce un elemento fondamentale nella prognosi.

La disponibilità di farmaci con specifico bersaglio molecolare così come la dimostrata efficacia (sebbene in piccole serie e con risultati preliminari) dell'immunoterapia, rendono indispensabile disporre di una valutazione del profilo molecolare e genetico della neoplasia. Tali indagini possono essere eseguite su adeguato campionamento (citologico, biopsico od operatorio) e sono di estrema utilità nella pianificazione dell'approccio terapeutico multimodale.

Tabella 1. Stadiazione del carcinoma anaplastico della tiroide

Stadio	Definizione
IV A	Tumore localizzato nella tiroide, senza coinvolgimento dei linfonodi o metastasi a distanza
IV B	Tumore con estensione extratiroidea e/o coinvolgimento dei linfonodi regionali
IV C	Tumore con metastasi a distanza

Terapia

Le migliori possibilità di controllo della malattia sono offerte da una terapia multimodale che combini:

- asportazione chirurgica del tumore, quando possibile;
- radioterapia esterna;
- terapia medica (chemioterapia e/o terapie a bersaglio molecolare, immunoterapia).

Sebbene efficace nel consentire una sopravvivenza più lunga e un miglior controllo locale della malattia, nella maggioranza dei casi questo approccio multimodale rappresenta un trattamento palliativo aggressivo, quasi sempre gravato da effetti collaterali e complicazioni. Di conseguenza, le possibili opzioni terapeutiche devono essere valutate e seguite da un team multidisciplinare esperto (che includa endocrinologi, oncologi, chirurghi e radioterapisti con specifica competenza nella patologia neoplastica della tiroide, oltre che specialisti in cure palliative) in grado di ottimizzare le scelte terapeutiche valutando lo stadio della malattia alla diagnosi, le comorbilità e le volontà del paziente.

Una volta definito un programma di trattamento, è indispensabile:

- presentarlo in modo realistico al paziente e ai suoi familiari, in modo che le scelte siano condivise;
- attuarlo con assoluta tempestività, trattandosi di tumori a rapida progressione.

1. Chirurgia

Il trattamento chirurgico (associato a terapie mediche e radioterapia esterna) va attuato ogniqualvolta possibile, dal momento che può essere curativo nella piccola quota di pazienti con malattia in stadio IV A, ed è quello che offre le maggiori possibilità di controllo locale della malattia e di prolungamento della sopravvivenza. Va considerato anche in pazienti con malattia avanzata (giudicati inizialmente inoperabili) che mostrano una buona risposta alle terapie. Le regole generali a cui attenersi sono riassunte nella Tabella 2.

Tabella 2. Principi del trattamento chirurgico del carcinoma anaplastico della tiroide

Situazione clinica	Procedura raccomandata
ATC, stadio IVA (malattia intratiroidea, N0, M0)	Tiroidectomia totale con linfadenectomia cervicale centrale; eventuale linfadenectomia compartimentale laterocervicale ipsilaterale profilattica.
ATC, stadio IVB (malattia intratiroidea, N1, M0; oppure: malattia extratiroidea, ogni N, M0)	Tiroidectomia totale o quasi totale allargata alle strutture adiacenti infiltrate, con linfadenectomia cervicale centrale; eventuale linfadenectomia compartimentale laterocervicale ipsilaterale

Resezione R0/R1 presumibilmente possibile con morbidity accettabile	profilattica o terapeutica. Evitare: laringectomia, esofagectomia, debulking R2, tracheostomia profilattica.
ATC, stadio IVC (ogni T, ogni N, M1) Resezione R0/R1 a livello cervicale presumibilmente possibile con morbidity accettabile	Considerare la resezione palliativa della malattia cervicale, in base all'età, alle condizioni generali del paziente e all'estensione delle metastasi (trattamento analogo allo stadio IVB). Evitare: laringectomia, esofagectomia, debulking R2, tracheostomia profilattica.
ATC, stadio IVB/C Resezione R0/R1 a livello cervicale impossibile	Considerare trattamento neoadiuvante (terapia medica + RT) per eventuale successivo trattamento chirurgico. Valutare necessità di terapie di supporto e di provvedimenti palliativi per garantire respirazione e alimentazione (endoprotesi tracheale, tracheostomia, gastrostomia)

Note

Vanno operati solo i casi con buone potenzialità di resezione macroscopicamente completa (R0/R1); nella realtà ciò è raramente possibile, ma anche un debulking massimale che lasci minimi residui neoplastici su strutture non resecabili può migliorare la sopravvivenza e il controllo locale della malattia, nel contesto di un approccio terapeutico multimodale. Qualunque intervento che non raggiunga almeno questo risultato si è dimostrato inefficace e non è di alcun beneficio.

È considerato non resecabile un tumore che presenti evidente invasione del tratto aero-digestivo, dei vasi mediastinici e/o della fascia prevertebrale. La resezione di laringe, trachea, faringe e/o esofago infiltrati dal tumore è generalmente sconsigliata.

Una volta decisa l'operabilità, si ribadisce che l'intervento va programmato con assoluta priorità.

Il 50% circa dei pazienti con ATC ha metastasi a distanza al momento della diagnosi (stadio IV C); in questi casi la resezione del tumore primario e dei linfonodi cervicali eventualmente coinvolti può ancora essere considerata con finalità di palliazione, a condizione che l'estensione della malattia e lo stato generale non facciano prevedere un'aspettativa di vita molto limitata.

In presenza di un tumore localizzato a un solo lobo tiroideo o con limitata estensione al lobo controlaterale, che abbia determinato la paralisi del nervo laringeo ricorrente e renda impossibile la conservazione delle paratiroidi omolaterali, va considerata l'opportunità di una resezione sub-/quasi totale del lobo controlaterale; questo per minimizzare il rischio di paralisi ricorrente bilaterale e/o di ipoparatiroidismo permanente;

Una tracheostomia profilattica è sconsigliata, perché può causare complicazioni e determina un significativo peggioramento della qualità di vita.

2. Radioterapia esterna

La radioterapia a fasci esterni (EBRT) nel setting adiuvante viene generalmente avviata entro 2-3 settimane dalla chirurgia. Si raccomanda la somministrazione di una DFT compresa tra 50 e 70 Gy (suggerite dosi > 60 Gy) in frazionamento convenzionale mediante tecnica ad intensità modulata (IMRT).

Laddove la chirurgia non fosse percorribile, in pazienti selezionati (malattia non metastatica, buon performance status) e previa adeguata valutazione del rapporto rischi-benefici, è possibile proporre trattamenti aggressivi che combinino terapia sistemica e radioterapia con prescrizione di dose ≥ 60 Gy.

In contesti di malattia avanzata e condizioni generali compromesse si prediligono schedule ipofrazionate ad intento palliativo (es. 30 Gy in 10 frazioni).

3. Terapia medica

Chemioterapia. La chemioterapia (CT) è stata per lungo tempo il solo trattamento medico disponibile. Gli

schemi terapeutici basati su un solo citostatico (doxorubicina e in seguito derivati del taxolo) e su combinazioni di taxani con doxorubicina o derivati del platino, somministrati a cadenza settimanale o ogni 3-4 settimane, hanno fornito tassi di risposta estremamente bassi. Inoltre, l'impiego in associazione alla radioterapia a scopo radiosensibilizzante in alcuni casi ha reso difficile la valutazione della loro reale efficacia.

Terapie a bersaglio molecolare (targeted therapies). Nei rari casi di ATC con mutazione di BRAF V600E, la combinazione di un inibitore di BRAF (dabrafenib) con un inibitore di MEK (trametinib) ha dimostrato risultati tali da ottenere l'approvazione dell'FDA; tale "combo" terapeutica non è però, al momento, approvata in Italia per l'ATC. Tra i possibili bersagli di targeted therapies sono state individuate le traslocazioni di ALK, trattabili con Crizotinib, mentre le mutazioni delle proteine di fusione di NTKR possono essere bersaglio di Larotrectinib ed Entrectinib; infine, le mutazioni di RET presenti in alcuni tumori midollari della tiroide e le fusioni di RET presenti in alcune forme di tumore tiroideo tra cui l'ATC possono essere bersaglio di Selpercatinib, inibitore selettivo di RET. Tutti questi farmaci sono rimborsati dal SSN quando venga dimostrata la presenza delle mutazioni con tecniche di profilazione genetica o molecolare (FISH o NGS). Dati meno convincenti sono riportati per trattamenti con inibitori di mTOR come everolimus, o con agenti diretti contro la microtubulina come la fosbretabulina (o combretastatina A4).

Inibitori delle tirosin-kinasi (TKI). Il lenvatinib, inibitore multi-chinasi (MKI) di VEGFR 1-3, FGFR 1-4, PDGFR, RET, and KIT, approvato per il trattamento del carcinoma differenziato della tiroide iodorefrattario, non si è dimostrato efficace nell'ATC: dopo risultati preliminari promettenti, uno studio multicentrico di fase 2 è stato interrotto prematuramente per evidente inefficacia. Anche altri TKI (sorafenib, axitinib, gefitinib, pazopanib) non hanno modificato la storia naturale dell'ATC. Risultati preliminari promettenti sono stati riportati dalla combinazione immunoterapia-MKI, ma vanno confermati su casistiche più numerose.

Immunoterapia. L'efficacia dell'immunoterapia con anticorpi diretti contro i recettori PD1 o PDL1 è ormai stata dimostrata e il suo impiego è comune in molte neoplasie solide; PDL1 è espressa nell'11-28% degli ATC, tuttavia i dati sul suo impiego sono da considerarsi ancora preliminari. Paiono promettenti i risultati ottenuti con la combinazione di pembrolizumab e lenvatinib, non ancora rimborsata in Italia dal SSN.

4. Cure palliative e di supporto

Tutte le pubblicazioni più recenti enfatizzano fortemente il ruolo delle terapie palliative e di supporto nella gestione del paziente con ATC, e raccomandano di coinvolgere fin dal momento della diagnosi gli specialisti del settore.

Una presa in carico diretta da parte del team di cure palliative è necessaria in caso di:

- malati non operabili e neppure suscettibili di trattamento chemio- e/o radioterapico, in ragione dell'età e/o di una severa compromissione dello stato generale;
- malati con importanti effetti collaterali delle terapie attuate, con conseguente sintomatologia locale e/o compromissione dello stato generale;
- malati con malattia recidiva o in progressione nonostante il trattamento;
- malati che decidono di rinunciare a terapie aggressive finalizzate solo a prolungarne la sopravvivenza.

L'argomento sarà oggetto di una pubblicazione della Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta, alla quale si rimanda. Va però ricordato che il paziente con ATC presenta delle problematiche specifiche di gestione della via aerea e dell'alimentazione.

Gestione della via aerea. I pazienti con ATC hanno frequentemente dispnea e tirage. Se non c'è un imminente pericolo di ostruzione della trachea, l'umidificazione e la somministrazione di corticosteroidi possono essere di temporaneo beneficio; in casi selezionati, l'inserimento di un'endoprotesi tracheale può fornire una palliazione duratura. La tracheostomia va per quanto possibile differita, ma quando tale provvedimento appare inevitabile è opportuno che venga pianificato ed eseguito da un team chirurgico esperto, nelle migliori condizioni possibili. Può infatti richiedere una intubazione sotto controllo fibroscopico e la procedura può essere tutt'altro che facile.

Gestione dell'alimentazione. Una compromissione dell'alimentazione orale può essere dovuta a infiltrazione dell'esofago o agli effetti collaterali della radioterapia. Talvolta basta un temporaneo supporto nutrizionale enterale, ma nella maggior parte dei casi è necessaria una gastrostomia. La procedura è generalmente

eseguita dalla radiologia interventistica, perché la via endoscopica è per lo più preclusa.

Follow-up

La sopravvivenza dei pazienti affetti da ATC è generalmente breve e il follow-up non è preso in considerazione né dalle linee-guida ATA, né dalle review citate in bibliografia. Lunghe sopravvivenze (>12 mesi) con paziente clinicamente libero da malattia sono però occasionalmente possibili. Generalmente si tratta di ATC ancora intratiroidi (stadio IV A) asportati radicalmente; talvolta la diagnosi era già nota o sospettata al momento dell'intervento sulla base della citologia, più spesso il tumore è stato un riscontro incidentale all'esame istologico di tiroidi asportate per patologia benigna o per una neoplasia differenziata. Sono questi i casi che, con la conclusione delle terapie adiuvanti e dopo una ristadiazione che confermi l'assenza di malattia loco-regionale e/o a distanza, richiedono l'inserimento in un programma di follow-up. Gli accertamenti e la loro sequenza temporale devono essere necessariamente personalizzati, attenendosi in linea di massima al protocollo seguente.

A 6 mesi dal trattamento iniziale. Possiamo collocare grosso modo a questo punto una serie di esami di ristadiazione, che da un lato concludono la fase terapeutica e dall'altro segnano l'inizio del follow-up:

- Esami di laboratorio: TSH e fT4 per valutare l'adeguatezza del compenso funzionale tiroideo; eventuali altri ematochimici da definire in base al contesto clinico specifico;
- Ecografia del collo, vista la frequenza delle recidive loco-regionali;
- TC con m.d.c. di testa, collo, torace, addome e pelvi (o RM con contrasto);
- PET/TC con 18-FDG.

Nota

Se il tumore tiroideo originale aveva una componente differenziata, può essere indicato in taluni casi un trattamento con ¹³¹I. Nei pazienti candidati alla terapia radiometabolica gli esami di laboratorio devono includere il dosaggio di Tg e TgAb, mentre la TC va calendarizzata in modo da non pregiudicare la captazione dello ¹³¹I per interferenza del m.d.c. iodato.

Da 6 a 24 mesi dal trattamento iniziale

- Visita endocrino-oncologica con ecografia del collo ogni 3 mesi;
- TSH, fT4 (ed eventualmente Tg e TgAb) ogni 6 mesi;
- TC con m.d.c. di testa, collo, torace, addome e pelvi (o RM con contrasto) ogni 6 mesi;
- PET/TC con 18-FDG in qualunque momento se clinicamente indicata, e comunque allo scadere dei 24 mesi.

Successivi tre anni

- Visita endocrino-oncologica con ecografia del collo ogni 6 mesi;
- TSH, fT4 ed eventualmente Tg e TgAb ogni 12 mesi;
- TC con m.d.c. di testa, collo, torace, addome e pelvi (o RM con contrasto) ogni 12 mesi.

Dopo 5 anni

- Visita endocrino-oncologica ed ecografia del collo ogni 12 mesi;
- TSH, fT4 ed eventualmente Tg e TgAb ogni 12 mesi

Bibliografia di riferimento

1. Alobuia W, Gillis A, Kebebew E. Contemporary management of anaplastic thyroid cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2020;21:78
2. De Leo S, Trevisan M, Fugazzola L. Recent advances in the management of anaplastic thyroid cancer. *Thyroid Res* 2020;13:17

3. Moyer KF, Marcadis AR, Shaha AR. Airway management, symptom relief and best supportive care in anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2020;28:74-78
4. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, Brito JP, Cabanillas ME, Clark TJ Jr, Di Cristofano A, Foote R, Giordano T, Kasperbauer J, Newbold K, Nikiforov YE, Randolph G, Rosenthal MS, Sawka AM, Shah M, Shaha A, Smallridge R, Wong-Clark CK. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid* 2021;31:337-386
5. No Authors listed. Correction to: *2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer: American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines Task Force* by Bible *et al.* *Thyroid* 2021;31:1606-1607
6. Jannin A, Escande A, Al Ghuzlan A, Blanchard P, Hartl D, Chevalier B, Deschamps F, Lamartina L, Lacroix L, Dupuy C, Baudin E, Do Cao C, Hadoux J. Anaplastic thyroid carcinoma: an update. *Cancers (Basel)* 2022;14:1061