



GRUPPO DI STUDIO
TUMORI TIROIDEI E
GHIANDOLE ENDOCRINE

LINEE DI INDIRIZZO PER IL TRATTAMENTO DEL
CARCINOMA ANAPLASTICO DELLA TIROIDE

A cura di:

Nicola Palestini (coordinatore)

Emanuela Arvat

Enrico Brignardello

Milena Freddi

Marco Gallo

Alessandro Piovesan

Monica Rampino

Ruth Rossetto Giaccherino

Gabriella Sisto

Milena Tagliabue

Il documento è stato valutato e validato dal gruppo di studio dei

TUMORI TIROIDEI E DELLE ghiANDOLE ENDOCRINE

così composto

*Aimaretti Gianluca, Aluffi Paolo, Ansaldo Egle, Arvat Emanuela, Asioli Sofia,
Boccuzzi Giuseppe, Boldorini Renzo, Borretta Giorgio, Bossotti Maurizio, Brignardello Enrico,
Botto Micca Flavia, Cesario Flora, Codegone Alessandra, De Giuli Paolo, Deandrea Maurilio,
Gallo Marco, Gasparri Guido, Ghigo Ezio, Limone Paolo Piero, Mensa Giovanni, Messuti Ilaria,
Motta Manuela, Nelva Anna, Orlandi Fabio, Pagano Loredana, Palestini Nicola,
Pellerito Riccardo Emanuele, Piovesan Alessandro, Poti Carlo, Pultrone Mirco,
Raia Giuseppina, Rampino Monica, Rossetto Ruth, Rossi Claudio, Rossi Maura,
Scatolini Maria, Singarelli Salvatore, Soardo Pietro, Spinoglio Giuseppe, Testori Ornella,
Veltri Andrea, Veglio Massimo, Volante Marco.*

Indice

Tempo 1. Diagnosi	pag. 2
Tempo 2. Visita GIC (valutazione operabilità e decisioni terapeutiche)	pag. 3
Tempo 3. Opzioni terapeutiche	
1. Pazienti suscettibili di exeresi chirurgica.....	pag. 5
2. Pazienti non suscettibili di exeresi chirurgica ma che non hanno controindicazioni alla RT.....	pag. 6
3. Pazienti non candidati alla chirurgia e neppure alla RT.....	pag. 7
Alcune precisazioni	
a) Chirurgia	pag. 7
b) Chemioterapia	pag. 8

Tempo 1. Diagnosi

1. In caso di sospetto clinico di carcinoma anaplastico della tiroide (ATC), il paziente va inviato a visita urgente presso uno dei **centri di riferimento** individuati dalla Rete Oncologica Regionale (vedi tabella).

Centro	Servizio	Persone di riferimento
Alessandria ASO SS: Antonio e Biagio e C. Arrigo	SSD Endocrinologia e Malattie Metaboliche SC Chirurgia Generale ad Indirizzo Oncologico	Egle Ansaldo Marcella Balbo Giuseppe Spinoglio Massimo Summa
Aosta Azienda USL della Valle d'Aosta	SC Endocrinologia SC Chirurgia Toracica	Giulio Doveri Roberto Bartasse
Biella ASL Biella, Ospedale Degli Infermi	SOC Medicina Interna SOSD Diabetologia	Anna Nelva Emanuela Massimetti Roberta Poli
Cuneo ASO S. Croce e Carle	SC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie Metaboliche	Giorgio Borretta Flora Cesario
Novara AOU Maggiore della Carità	SCDO Diabetologia ed Endocrinologia SCDU Oncologia SCDU ORL	Gianluca Aimaretti Loredana Pagano Maria Grazia Mauri Oscar Alabiso Alessandra Mosca Francesco Pia Paolo Aluffi
Torino Presidio Sanitario Gradenigo	SC Medicina Interna	Fabio Orlandi Barbara Puligheddu
Torino AO Ospedale Mauriziano	SC Endocrinologia, Diabetologia e Malattie del metabolismo SSD Chirurgia della Tiroide	Paolo Limone Giovanni Mensa
Torino AO Città della Salute e della Scienza	Dipartimento di Oncologia SCU Endocrinologia Oncologica SCU Chirurgia Generale III	Emanuela Arvat Enrico Brignardello Alessandro Piovesan Guido Gasparri Nicola Palestini Milena Freddi

Nota: Per semplificare l'accesso alla prestazione e garantirne la rapidità (la visita dovrà avvenire entro 24-72 ore), sarà necessario creare un percorso ad hoc (numero telefonico o di FAX "dedicati", e/o indirizzo di posta elettronica).

2. L'obiettivo della prima visita (**visita CAS**) è quello di ottenere nel più breve tempo possibile (indicativamente: entro una settimana) una conferma della diagnosi, attivando nel contempo le procedure atte ad iniziare tempestivamente la terapia se la diagnosi viene confermata.
 - La diagnosi morfologica ha priorità assoluta e deve essere ottenuta mediante **FNA**.
 - Contestualmente alla FNA vengono richiesti (se non già effettuati) gli **esami di laboratorio** (funzionalità tiroidea, calcitonina) e quelli per un primo **bilancio di estensione**, che condizionerà il giudizio di operabilità del paziente. Vanno programmati gli esami essenziali, per non ritardare il percorso diagnostico: **ecografia del collo; TC** (preferibilmente con mdc) **o RM di collo e torace, laringoscopia** (per valutare la motilità delle corde vocali).
 - Viene infine prenotata la **visita GIC**, alla quale il paziente si presenterà con l'esito degli esami richiesti.

Tempo 2. Visita GIC (valutazione operabilità e decisioni terapeutiche)

In occasione del primo GIC tiroide, si prenderà visione degli esami richiesti e si valuterà l'operabilità del paziente.

Il principio a cui attenersi è che, **se l'intervento chirurgico è eseguibile, deve essere effettuato il più rapidamente possibile**. Per questo motivo, non vi è indicazione alla terapia neo-adiuvante di principio (cioè, nel paziente operabile, per migliorare la radicalità dell'intervento). Infatti, data la grandissima rapidità di accrescimento dell'ATC, nella maggior parte dei casi (se non in tutti!) un paziente operabile al momento della diagnosi non lo è più al termine del trattamento neo-adiuvante. Considerare in casi selezionati alcune ulteriori indagini finalizzate alla valutazione dell'estensione loco-regionale della malattia e dell'operabilità del paziente:

- **Tracheo-broncoscopia** (se si sospetta infiltrazione delle vie aeree);
- **Esofagoscopia** (se si sospetta infiltrazione esofagea).

Nell'eventualità di un **esame citologico non diagnostico**, se il paziente è giudicato operabile non dilazionare l'intervento chirurgico per ripetere l'esame, ma procedere con l'intervento chirurgico nel più breve tempo possibile ed attendere una conferma dell'esame istologico definitivo. Se il caso è invece giudicato inoperabile, ripetere la FNA (ed eventualmente fare *core biopsy*).

La ricerca di eventuali metastasi a distanza, in questa fase, non condiziona le scelte terapeutiche. Non è quindi giustificato alcun ritardo nel percorso diagnostico-terapeutico per eseguire accertamenti (PET, ecc.) non strettamente necessari.

Nota

L'obiettivo del trattamento chirurgico deve essere l'asportazione macroscopicamente completa della massa tumorale cervicale (compresi i linfonodi coinvolti), o una exeresi "quasi completa" che lasci solo minimi residui macroscopici sulle strutture vitali infiltrate. Qualunque intervento che non punti a questo risultato si è dimostrato inefficace e deve essere evitato.

*La **valutazione dell'operabilità**, basata sugli elementi di cui sopra, è fortemente condizionata dall'esperienza del chirurgo e dalla sua capacità di valutare se una resezione adeguata può essere tentata con sufficiente probabilità di successo e con un rischio accettabile. Pertanto **la definizione di ATC non resecabile può variare fra differenti chirurghi.***

*E' anche importante potersi avvalere di un **supporto polispecialistico** ben funzionante e sperimentato (broncoscopisti, otorinolaringoiatri, chirurghi vascolari e/o toracici), per situazioni che possono mettere in difficoltà anche i maggiori esperti nella chirurgia del cancro della tiroide. Infine, la disponibilità di una **terapia intensiva post-operatoria** per i casi che la richiedessero rappresenta un prerequisito indispensabile.*

*Per questi motivi, e tenendo anche conto del numero fortunatamente basso di nuovi casi/anno nelle Regioni Piemonte e Valle d'Aosta, è **opportuno che la valutazione della operabilità e l'eventuale successivo trattamento chirurgico vengano eseguiti in un numero limitato di centri con:***

- 1. notevole esperienza nella chirurgia tiroidea e adeguato volume di casi trattati per patologia neoplastica maligna;***
- 2. le strutture di supporto indispensabili (chirurgia toracica, chirurgia ORL, chirurgia vascolare, rianimazione).***

Per quanto riguarda il primo punto, il gruppo di lavoro è concorde nel ritenere che sia opportuno fare riferimento a centri che annualmente effettuino almeno 100 interventi di chirurgia tiroidea, e trattino almeno 25-30 casi di patologia neoplastica maligna della tiroide.

Da un'indagine svolta nel corso dell'estate 2013 è emerso che attualmente nelle Regioni Piemonte e Valle d'Aosta i centri con tali requisiti e con la disponibilità di tutte le strutture di supporto necessarie sono 4:

- ASO S. Croce e Carle di Cuneo
- AOU Maggiore della Carità di Novara
- AO Città della Salute e della Scienza di Torino
- AO Ospedale Mauriziano di Torino

Fra questi, quello che ha il volume di attività più elevato e la maggiore casistica di interventi su carcinomi anaplastici della tiroide è quello della AO Città della Salute e della Scienza di Torino (SCU Endocrinologia Oncologica e Chirurgia Generale III), che garantisce la sua disponibilità per una eventuale “seconda opinione”.

Tempo 3. Opzioni terapeutiche

1. **Pazienti che in base alle condizioni generali ed agli esami di stadiazione locale della neoplasia risultino suscettibili di exeresi chirurgica** (indipendentemente dalla stadiazione della malattia, e quindi anche in stadio IV-C):

- Intervento chirurgico nel più breve tempo possibile (indicativamente: entro una settimana dalla visita GIC).

Principi nella conduzione dell'intervento chirurgico

- Exeresi macroscopicamente completa (R0/R1) della massa neoplastica e delle eventuali metastasi linfoghiandolari nel collo e nel mediastino superiore, oltre che della eventuale tiroide indenne residua.
- In caso di infiltrazione di strutture vitali (via aerea, faringe e/o esofago, carotide): debulking massimale (R2), lasciando la minore quantità possibile di tessuto neoplastico (< 10%) sulle strutture non reseccabili e asportando comunque la tiroide indenne residua.

Due-tre settimane dopo l'intervento, inizio del trattamento CT/RT combinato

- Radioterapia con tecnica ad alta conformazione di dose/IMRT:

- DFT: 50-70 Gy, ma consigliate dosi ≥ 60 Gy

- Chemioterapia con:

- cisplatino 20 mg/mq/sett. associato a
- doxorubicina 20 mg/mq/ sett. (per tutta la durata del trattamento RT; circa 6 settimane)

Terminata la RT:

- Paclitaxel 80 mg/mq a cadenza settimanale, fino a che le condizioni cliniche del pz. e la stadiazione della malattia lo rendono “ragionevole”, cioè senza un numero pre-definito di cicli.

La RT e la CT possono essere effettuate presso i centri di riferimento locali, scelti sulla base delle esigenze del paziente e della competenza territoriale.

Nota

Escludere controindicazioni all'uso delle antracicline o dei derivati del platino.

*Considerare che, in questo contesto clinico, la progressione di malattia (PD) è la regola e quindi (a meno che non si tratti di una PD massiva che compromette le condizioni generali del paziente) questa non porterà necessariamente a modificare lo schema terapeutico (sia perché le alternative sono probabilmente meno efficaci, sia perché si può immaginare che, per effetto della CT, la PD sia minore di quella che si sarebbe osservata in assenza di terapia; in altre parole, la CT può essere vista come una “terapia di contenimento della PD”). In ultima analisi, **la decisione se proseguire o sospendere la CT va presa dal medico caso per caso.***

2. **Pazienti non suscettibili di exeresi chirurgica** (per le condizioni generali e/o per la situazione loco-regionale), **ma che non hanno controindicazioni alla RT:**

Iniziare immediatamente CT con:

- Paclitaxel 80 mg/mq/sett., fino a quando non sarà possibile iniziare la RT (solitamente 2-3 cicli)

Appena possibile, passare al trattamento CT/RT combinato:

- Radioterapia con tecnica ad alta conformazione di dose/IMRT
 - DFT: 50-70 Gy ma consigliate dosi ≥ 60 Gy
 - Può essere considerato l'**iperfrazionamento** della dose radioterapica
- Chemioterapia:
 - cisplatino 20 mg/mq/sett. associato a
 - doxorubicina 20 mg/mq/ sett. (per tutta la durata del trattamento RT; circa 6 settimane)

In questo contesto clinico, **il trattamento CT/RT combinato potrebbe avere intento neo-adiuvante**. Per questo motivo, dopo il suo completamento, è necessario **rivalutare il paziente circa l'operabilità** (previa ripetizione della TC collo).

Terminata la RT (che il paziente sia stato operato oppure no):

- Paclitaxel 80 mg/mq a cadenza settimanale, fino a che le condizioni cliniche del pz. e la stadiazione della malattia lo rendono “ragionevole” , cioè senza un numero pre-definito di cicli*.

3. Pazienti non candidati alla chirurgia e neppure alla RT:

Terapia palliativa con:

- Paclitaxel 80 mg/mq a cadenza settimanale, fino a che le condizioni cliniche del pz. e la stadiazione della malattia lo rendono “ragionevole” , cioè senza un numero pre-definito di cicli.

Oppure

- Terapia palliativa senza utilizzo di farmaci chemioterapici.

Alcune precisazioni

A) CHIRURGIA

Sulla base della nostra esperienza e dei dati della letteratura, il trattamento chirurgico può avere un impatto significativo su sopravvivenza e qualità di vita del paziente solo se:

1. permette di ottenere l’asportazione macroscopicamente completa o quasi della neoplasia nel collo (ed eventualmente nel mediastino superiore);
2. costituisce il momento iniziale di un approccio multimodale, che preveda un successivo trattamento chemio-/radioterapico (da iniziare nel più breve tempo possibile).

La frequente estensione del tumore nel mediastino superiore, o la presenza metastasi linfoghiandolari a tale livello, possono porre problemi di controllo sulle strutture vascolari (soprattutto venose) del mediastino superiore ed esporre al rischio di emorragie di difficile controllo. Tali situazioni, di solito prevedibili sulla base delle indagini preoperatorie, possono richiedere l’ampliamento sul torace dell’accesso cervicale (generalmente con uno split del manubrio sternale).

L’obiettivo del trattamento chirurgico non va realisticamente oltre una efficace palliazione (che prolunghi la sopravvivenza e migliori la qualità della vita, evitando possibilmente il decesso per l’evoluzione locale della malattia).

In quest'ottica:

- È importante ridurre al minimo la morbidità, salvaguardando possibilmente almeno da un lato il nervo laringeo ricorrente e le paratiroidi; è quindi accettabile una resezione “quasi totale” di un lobo tiroideo controlaterale ancora indenne
- La presenza di metastasi a distanza non costituisce in linea di principio una controindicazione
- Resezioni laringo-tracheali o faringo-esofagee non hanno indicazione
- Una tracheostomia profilattica (in assenza di imminente rischio per la pervietà della via aerea) non appare giustificata.

B) CHEMIOTERAPIA

- Il paclitaxel (e la doxorubicina associata al cis-platino durante la RT) sono stati scelti perché si tratta dei chemioterapici più utilizzati in questo contesto clinico ed anche perché, al momento, nessuno dei nuovi trattamenti proposti (inibitori delle tirosinkinasi, farmaci antiangiogenetici, inibitori delle deacetilasi ecc.) ha dimostrato superiore efficacia.
- L'uso del paclitaxel per il carcinoma anaplastico della tiroide non è previsto in scheda tecnica, ma la SCDU Endocrinologia Oncologica del Presidio Molinette ha ottenuto dal Comitato Etico l'autorizzazione ad utilizzarlo in questo contesto clinico. La Rete Oncologica Piemonte Valle d'Aosta dovrebbe farsi parte attiva al fine di estendere tale autorizzazione a tutte le Oncologie della Regione. Ciò si rende necessario al fine di decentrare il trattamento CT.