

CARCINOMA ANAPLASTICO DELLA TIROIDE

PREVALENZA E PRESENTAZIONE CLINICA

Il carcinoma anaplastico (ATC) è una neoplasia maligna della tiroide che determina la morte del paziente entro alcuni mesi dalla diagnosi. Benché raro, una sua precisa conoscenza è importante perché ha una crescita locale aggressiva con metastasi disseminate ed è rapidamente letale nei pazienti non gestiti precocemente (e nei “no responders”) con un trattamento che deve essere da subito ben diretto, aggressivo e multimodale.

ATC rappresenta solo l'1.6% di tutte le neoplasie della tiroide con incidenza annuale di 2 per milione, in riduzione negli ultimi anni (1,2).

Il picco di incidenza si situa tra la sesta e settima decade di vita, con rapporto femmina/maschio di 1,5:1.

All'esordio in più del 90% dei pazienti è già presente invasione diretta da parte del tumore delle strutture anatomiche vicine e, in più del 50%, metastasi a distanza.

Inoltre, un ulteriore 40% dei pazienti svilupperà metastasi nel corso della malattia, prevalentemente nei polmoni, scheletro (usualmente litiche) e cervello (2-3).

Oltre un terzo dei pazienti affetti da ATC mostrano da tempo gozzo nodulare o storia di carcinoma differenziato tiroideo (7).

La presentazione è esplosiva (massa cervicale dominante, spesso con satelliti mal distinti, a rapida crescita, fissa, con o senza sintomi compressivi a carico di trachea, esofago o egresso toracico) (3-10).

La dimensione del tumore alla diagnosi è 6 cm o più di diametro, spesso con noduli multipli e linfonodi laterocervicali sede di metastasi (7-10).

Le dimensioni del tumore primitivo non condizionano in modo determinante la “sopravvivenza” ma i tumori < 6 cm sembrano presentare prognosi migliore rispetto a quelli di dimensioni maggiori, particolarmente nei tumori che si presentano con foci microscopici (9-11).

Una sopravvivenza media di 3-4 mesi si osserva in pazienti in età avanzata, performance status scadente o trattati tardivamente (2-3-7-9).

Nei casi a prognosi migliore la sopravvivenza si situa, con le cure attualmente a disposizione, intorno ai 12 mesi (9-10).

I pazienti con neoplasia differenziata della tiroide (WDTC) in cui si identificano foci di ATC hanno una prognosi che si avvicina ai pazienti con diagnosi di ATC de novo.

Questi pazienti devono essere gestiti analogamente a quelli con diagnosi iniziale di ATC.

DIAGNOSI

Un reperto di una massa scintigraficamente “fredda” in loggia tiroidea, cui segue un agoaspirato (FNAC), rappresenta l’usuale iter diagnostico.

I criteri patologici per la diagnosi di ATC comprendono: presenza di cellule giganti e/o fusate, atipia cellulare e nucleare severa, elevata percentuale di mitosi e presenza di aree di necrosi spontanea (5).

La suddivisione in 4 sottogruppi sulla base della cellularità prevalente a cellule fusate (53%), giganti (40%), miste (5%) o squamoidi (2%) non si correla con la sopravvivenza (3,4).

La immunohistochimica per tireoglobulina mostra assenza o sola presenza focale di colorazione, mentre l’espressione di citocheratina nelle lesioni a piccole cellule consente di escludere la diagnosi di linfoma.

Calcitonina e amiloide negative escludono un carcinoma midollare scarsamente differenziato (10).

La stadiazione deve essere rapida, completa di imaging diagnostico (CT o RM) e studio endoscopico (tracheoscopia ed esofagoscopia) appropriati a definire l’estensione di malattia in sede cervicale e a distanza.

Tutti gli ATC sono assegnati allo stadio TNM IV (6) a causa della elevata aggressività:

- Stadio **IVA**: ATC suscettibile di resezione chirurgica (T4a). La stadiazione identifica estensione locale oltre la capsula tiroidea che coinvolge i tessuti molli e le strutture contigue (sottocutaneo, laringe, trachea, esofago e nervo laringeo ricorrente), in presenza di qualsiasi N ma in assenza di metastasi in sede extracervicale (M0).

- Stadio **IVB**: ATC non suscettibile di resezione chirurgica (T4b). Il tumore primitivo invade la fascia prevertebrale o ingloba l’arteria carotide e i vasi mediastinici in presenza di qualsiasi N ma con M0

- Stadio **IVC**: Qualsiasi T o N con evidenza all’esordio di metastasi in sede extracervicale (M1).

I **markers sierici** impiegati negli altri tipi di cancro della tiroide (Tireoglobulina, Calcitonina, CEA) non sono utili per la diagnosi e il follow up (3).

TRATTAMENTO

Il trattamento ha due fini: prevenzione della mortalità legata alla estensione locale del tumore (per asfissia o erosione dei vasi del collo) e terapia palliativa delle metastasi a distanza.

La **sopravvivenza** non è modificata da trattamenti basati sull’impiego isolato di chirurgia, chemioterapia o radioterapia. Solo la terapia multimodale migliora il controllo locale di malattia, evitando la morte precoce per soffocamento (7-9-11).

Il tempestivo posizionamento di protesi endotracheali e/o endoesofagee ritarda la chiusura di questi visceri evitando la morte precoce per soffocamento e permettendo l’alimentazione.

Il ruolo della **Chirurgia** rimane controverso. La **Tiroidectomia totale**, anche nei rari casi in cui è tecnicamente attuabile, risulta spesso un intervento palliativo piuttosto che curativo a causa dell'esteso coinvolgimento locoregionale.

Tuttavia, i pazienti senza metastasi a distanza sottoposti ad esteso debulking chirurgico migliorano la propria sopravvivenza, spostandola significativamente verso una durata di 12 mesi rispetto a quelli non operabili (60% vs 21%) (8).

Un significativo **miglioramento della sopravvivenza** (con mediana di 43 mesi) segue all'approccio multidisciplinare (estesa chirurgia curativa seguita da radio (EBRT) e chemioterapia) rispetto ai pazienti sottoposti a sola resezione palliativa (mediana di sopravvivenza di 3 mesi) (9). Tuttavia, l'esperienza della Mayo Clinic su una serie di 134 pazienti trattati con approccio combinato (estesa chirurgia ed EBRT postoperatoria) ha mostrato di migliorare la sopravvivenza solo marginalmente e non significativamente (10).

Nei pazienti con ATC inoperabile iniziano ad emergere trattamenti palliativi (ancora sperimentali) per il debulking temporaneo della malattia estesa in sede cervicale, ottenuto tramite ablazione laser percutanea ecoguidata (PLA eseguita subito prima del trattamento con EBRT) (12-13).

RADIOTERAPIA ESTERNA

La EBRT, alla dose totale di 55-60 Gy, viene impiegata per il controllo locale della malattia.

La radioterapia iperfrazionata (30-40 Gy distribuiti in 3 settimane con 1.0-1.5 Gy due volte al giorno) unita a radiosensibilizzanti (Doxorubicina, Cisplatino 5-FU) presenta tossicità severa in più del 50% dei trattati (14).

Tuttavia, esperienze positive si ottengono nel controllo locale della neoplasia utilizzando

Adriamicina a basso dosaggio settimanale (20 mg) in associazione a EBRT (15).

Una analisi multivariata di 516 pazienti con ATC ha dimostrato che pazienti con età inferiore a 60 anni e tumore confinato entro la ghiandola presentano prognosi migliore rispetto a pazienti più anziani e con metastasi a distanza. Nello stesso studio, la combinazione tra terapia chirurgica e EBRT si associa a riduzione significativa della mortalità causa-specifica (11).

L'impiego di metodiche avanzate di EBRT nelle presentazioni T4 dell'ATC è promettente.

IMRT (Intensità-modulated radiation therapy) consente una distribuzione della dose più idonea su volumi-bersaglio di forma complessa e permette un risparmio dell'irraggiamento di organi critici con riduzione degli effetti collaterali (16).

CHEMIOTERAPIA

Nessuno dei correnti chemioterapici modifica la sopravvivenza globale in pazienti che mostrino ATC residuo postchirurgico o che presentino metastasi a distanza.

Tuttavia, la chemioterapia adiuvante inserita in schemi di terapia multidisciplinare (terapia chirurgica del tessuto tumorale presente nel collo unita a radioterapia iperfrazionata) basata sull'associazione di Doxorubicina (60 mg/m²) e Cisplatino (90 mg/m²) ha prodotto risultati discreti (17).

Le forme di ATC con metastasi a distanza già presenti all'esordio vengono trattati con schemi di terapia comprendenti farmaci come Bleomicina, Adriamicina e Cisplatino (18) o Cisplatino (100 mg/m²), Mitoxantrone (20 mg/m²) e Vincristina (1,5 mg/m²) (19).

Più recentemente il Paclitaxel (un inibitore della formazione di microtubuli) ha prodotto il rallentamento della progressione di malattia senza tuttavia prevenire il decorso fatale (20) e uno studio preclinico con Gemcitabina, in associazione o meno con Cisplatino, ha dimostrato l'induzione di apoptosi in linee cellulari derivate da ATC (21).

L'insieme di questi dati mostra come le chemioterapie oggi a disposizione non costituiscono un presidio efficace nel controllare la neoplasia residua.

Solo nuovi approcci, come la terapia genica coinvolgente p53 (22), gli inibitori della Tirosino-kinasi (23) e gli inibitori dell'Istone-deacetilasi (con incremento dell'espressione del NIS in linee cellulari derivate da ATC) (24-25-26), attualmente in differente fase di valutazione, potrebbero in futuro fornire nuove possibilità di cura.

L'ESPERIENZA DELLA SOC DI MEDICINA NUCLEARE DELLA AZIENDA OSPEDALIERA DI BUSTO ARSIZIO

Su circa 5.000 neoplasie della tiroide trattate e seguite nella nostra SOC dal 1968 al 2004 è emerso un campione di 48 pazienti (pari all'1.0%), con rapporto femmine/maschi pari a 2.4:1, affetti da ATC.

L'età mediana alla diagnosi è di 64 anni (range 37-87 anni) e l'8,3% dei pazienti ha storia clinica di carcinoma differenziato della tiroide.

La distribuzione media delle diagnosi è 1.3 casi/anno, con picco nel quinquennio 1980-1984 (16 casi) e successiva stabilizzazione verso il basso negli intervalli successivi (Figura 1).

Questo fenomeno può dipendere dallo spostamento della gestione degli ATC in ambito oncologico e da una più precoce terapia chirurgica nei voluminosi gozzi nodulari della tiroide.

La presentazione dell'ATC si è sovrapposta ad un preesistente gozzo nodulare presente da lungo periodo (>10 anni) nel 60,4% dei casi o a un nodulo tiroideo in rapido accrescimento nel 39,6% dei casi. La dimensione media del tumore primitivo è risultata 6.5 cm (range 3-15 cm).

Alla diagnosi il 70% dei pazienti presentava una malattia loco-regionale avanzata con interessamento dei fasci muscolari peritiroidei, dei linfonodi laterocervicali e/o sovraclavari e infiltrazione della parete tracheale o esofagea e il 29% dei casi

presentava metastasi a distanza (11/14 metastasi polmonari, 1/14 metastasi ossee, 1/14 metastasi linfonodali mediastiniche, 1/14 metastasi intestinali).

Inoltre, nel corso della malattia 7/48 pazienti (14,6% dei casi) ha sviluppato metastasi a distanza (3/7 metastasi polmonari, 3/7 metastasi strutture linfatiche del collo, 1/7 metastasi strutture linfatiche del mediastino) con target preferenziale a livello del polmone (29,2%).

La sopravvivenza mediana è stata 4.5 mesi (range 1-18 mesi), con il 18% dei pazienti che sono sopravvissuti meno di 1 mese e il 14% di "long survival", con sopravvivenza pari o superiore a 12 mesi (Figura 2 K-M).

La "Sopravvivenza" media nei pazienti con tumore primitivo > 6 cm è stata 3,7 mesi vs 6,2 mesi nei casi con tumore primitivo < 6 cm. La sopravvivenza media nei pazienti trattati solo con approccio chirurgico (27%) è stata di 4,6 mesi, mentre nei pazienti (62% dei casi) sottoposti a trattamento combinato (Chirurgia-EBRT-Chemioterapia) la "sopravvivenza" media è stata 8 mesi (p= 0,036) (Figura 3 K-M).

Il decesso è stato dovuto nel 45% dei casi ad asfissia, nel 37% a malattia metastatica a distanza, nel 13% a emorragia loco regionale e nello 0.5% a versamento pleuro-pericardico.

COMMENTO DEI DATI

Il gruppo di ATC studiati nella nostra SOC rappresenta, insieme a quello descritto da Busnardo nel 2000, la casistica più ampia seguita in negli ultimi 30 anni Italia. I dati confermano quelli descritti in letteratura:

- la sopravvivenza media con tumore primitivo inferiore ai 6 cm risulta maggiore (6,2 vs 3,7 mesi)
- l'età di insorgenza non modifica la prognosi finale
- nonostante l'utilizzo di regimi terapeutici combinati si riesce ad ottenere solo in una minoranza (14%) dei pazienti una lunga sopravvivenza, situata intorno ai 8-12 mesi
- l'exitus dovuto ad asfissia, registrato nel 37% dei pazienti, è dovuto alla non suscettibilità di esteso trattamento chirurgico (Stadio IV B) ma anche a recidiva loco regionale
- una stadiazione accurata, che identifica l'invasione del nastro tracheale e dell'esofago consente l'impiego di presidi terapeutici (come endoprotesi o tracheostomia) in grado di ritardare l'insorgenza di asfissia, limitandola ad un evento terminale.
- la EBRT iperfrazionata in associazione con radiosensibilizzanti se utilizzata come primo presidio terapeutico incrementa le successive possibilità chirurgiche e permette un discreto controllo della malattia loco-regionale in pazienti inoperabili consentendo, nei regimi terapeutici combinati, l'incremento della sopravvivenza media.

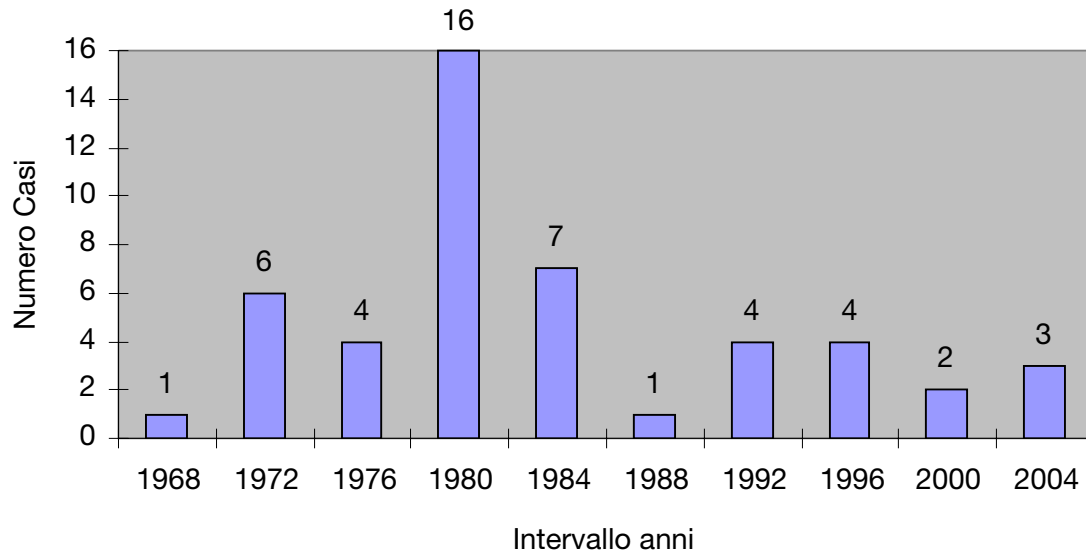


Figura 1: Casi di ATC presentatisi nella nostra istituzione in ciascun intervallo di 5 anno tra il 1968 ed il 2004

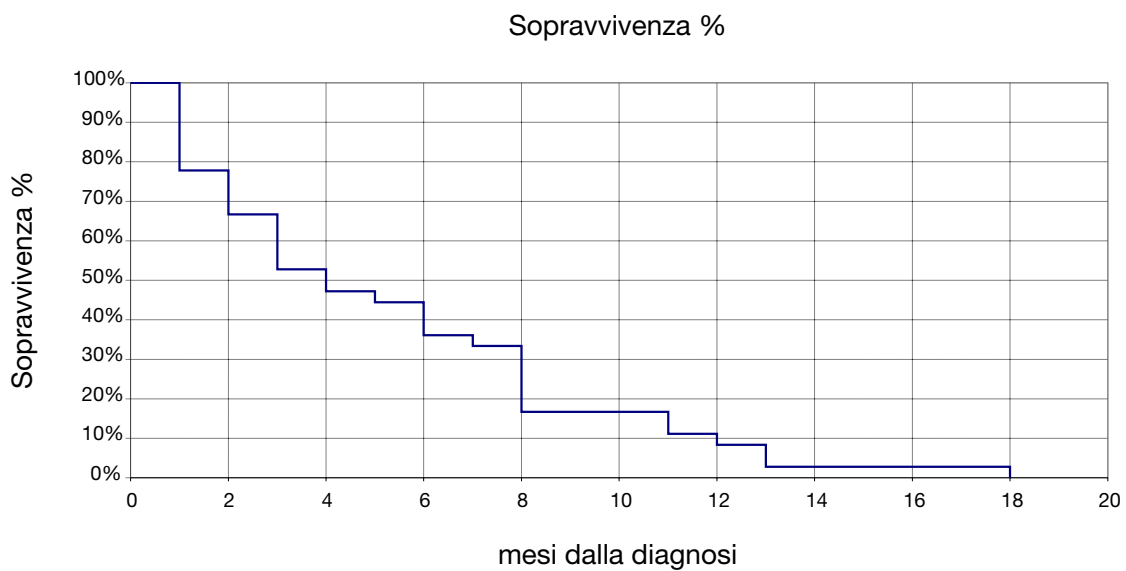


Figura 2: Curva di sopravvivenza globale (K-M) dopo diagnosi di ATC.

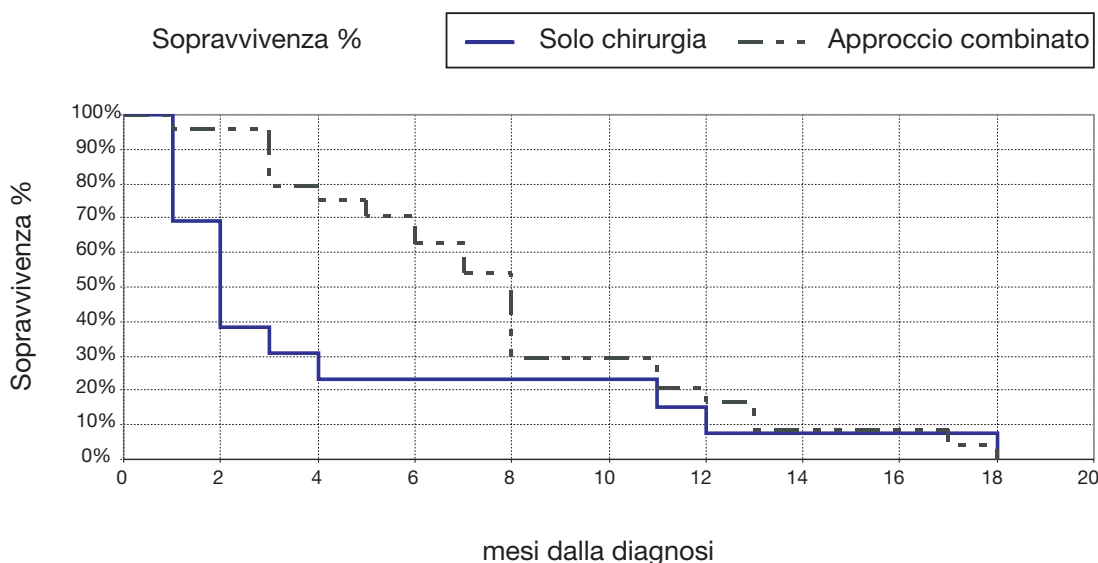


Figura 3: Impatto dell'intervento chirurgico sulla sopravvivenza dopo la diagnosi di ATC rispetto all'approccio terapeutico multidisciplinare. La sopravvivenza globale non cambia ma un trattamento combinato determina una maggiore sopravvivenza media (8 mesi contro 4,6 mesi).

CONSIGLI PRATICI PER LA GESTIONE CLINICA DEL PAZIENTE AFFETTO DA ATC

Dopo la diagnosi citologica di ATC (ove possibile completata dalla diagnosi istologica su biopsia ecoguidata con ago tranciante e da studio immunoistochimico), lo studio della estensione di malattia deve essere rapido e completo:

- imaging morfologico (TAC o RM) dell'encefalo, del collo (estensione del Tumore primitivo e ricerca di metastasi locoregionali), del torace e dell'addome superiore (ricerca di metastasi ematogene a distanza)
- valutazione endoscopica delle vie aeree e digestive (laringo-tracheoscopia e esofagoscopia)
- imaging funzionale del tessuto osseo (Scintigrafia scheletrica).

La terapia radiometabolica con ¹³¹I non riveste un ruolo nei pazienti affetti da ATC in quanto la cellula indifferenziata ha perso l'espressione del NIS, non permettendo l'accumulo del radioalogeno.

Solo nei casi in cui l'ATC deriva da una lesione neoplastica in cui l'elemento istologico principale risulta ancora costituito da un carcinoma differenziato con il solo reperto di isole o lesioni microscopiche di ATC si esegue terapia ablativa

con radioiodio dei residui cervicali o di metastasi polmonari della componente differenziata del carcinoma e quindi iodofissanti.

La terapia dovrà seguire un timing preciso senza sospensione della L-tiroxina (dopo stimolo con TSH umano ricombinante) per arrivare senza perdita di tempo alla esecuzione di radioterapia esterna e di chemioterapia sistemica.

Il successivo piano terapeutico deve basarsi sulle seguenti indicazioni, legate alla valutazione di malattia primitiva, della estensione a distanza, dell'età del paziente e del suo performance status.

- 1) **Pazienti con età <60 anni** e malattia confinata in regione cervicale:
iniziare con radioterapia iperfrazionata associata a radiosensibilizzante (Adriamicina o Cisplatino) distribuita in 3 settimane.
In caso di presenza concomitante di metastasi polmonari, a 3 settimane di distanza completare la 1^a fase terapeutica con due cicli di polichemioterapia, da ripetere con periodicità mensile (impiegando Adriamicina e Cisplatino).
Trascorso un intervallo di 3 settimane, nei pazienti giudicati operabili viene eseguita una chirurgia curativa basata su tiroidectomia totale e dissezione dei muscoli peritiroidei e dei linfonodi del comparto centrale, laterocervicali e sovraclaveari. A completamento dell'approccio multidisciplinare dopo ulteriori 2-3 settimane si prosegue con chemioterapia a cadenza mensile per almeno quattro somministrazioni basata sempre su Adriamicina e Cisplatino. Nei non responders si può optare per docetaxel o schemi di polichemioterapia comprendenti mitoxantrone e vincristina. In seguito il paziente viene sottoposto a ristadiazione.

- 2) **Pazienti con età >60 anni** e malattia confinata in regione cervicale:
Radioterapia iperfrazionata associata a radiosensibilizzante (Cisplatino) distribuita in 3 settimane.
Dopo 3 settimane, nei responders, terapia chirurgica con resezione (ove possibile) di tutto il tessuto tumorale presente nel collo.
In pazienti con performance status ottimale, successiva chemioterapia adiuvante con i farmaci sopra indicati, a cadenza mensile per 4 cicli.
Ristadiazione con test di immagine.

- 3) **Pazienti con qualsiasi età** e metastasi ematogene diffuse a distanza:
Condurre la valutazione del singolo paziente
Porre in sicurezza le vie respiratorie o esofagea con endoprotesi, dopo eventuale trattamento laser endoscopico di colonizzazioni neoplastiche endoluminali.
Iniziare chemioterapia sistemica seguita da Radioterapia per la ottimizzazione del controllo locale della malattia (dopo eventuale debulking con terapia

ablative loco-regionale)

Nei pazienti ancora operabili, successiva resezione del tumore primitivo e delle sue estensioni loco regionali.

Rivalutazione con metodiche di imaging ed endoscopiche.

Eseguire in ogni caso un counseling iniziale ed iniziare un supporto psicologico per il paziente e la sua famiglia.

Gestire il trattamento solo nell'ambito di un team multidisciplinare che comprenda endocrinologo, medico nucleare, oncologo, chirurgo con esperienza testa-collo, radioterapista ed endoscopista.

Bibliografia

1. Gilliland FD, Hunt VC, Morris DM et al. Prognostic factors for Thyroid Carcinoma: a population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997; 79: 564-573.
2. Ain KB Anaplastic Thyroid Carcinoma: behavior, biology, therapeutic approach. *Thyroid* 1998; 8: 715-726.
3. Pasieka JL Anaplastic Thyroid Cancer. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 78-83.
4. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y et al. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2001; 25: 617-622.
5. Hedinger CE. Histological typing of thyroid tumors. In: Hedinger CE, editor. *International histological classification of tumors*. Vol 11 Berlin: Springer-Verlag; 1988. p.22-3.
6. American Joint Committee on Cancer. *Cancer Staging Manual*, 6th edition. Thyroid. New York, Springer Verlag 2002: 77-87.
7. Busnardo B, Daniele O, Pelizzo MR et al. A multimodality therapeutic approach in anaplastic thyroid carcinoma: study on 39 patients. *J Endocrinol Invest* 2000; 23: 755-761.
8. Sugino K, Ito K, Mimura T, et al. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery* 2002; 131: 245-248.
9. Haigh PI, Ituarte PH, Wu HS, et al. Completely resected anaplastic thyroid carcinoma combined with adjuvant chemotherapy and irradiation is associated with prolonged survival. *Cancer* 2001; 91: 2335-2342.
10. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001; 130: 1028-1034.
11. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic Thyroid Carcinoma: Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005; 103: 1330-1335.
12. Pacella CM, Bizzarri G, Spiezia S, et al. Thyroid Tissue: US-guided percutaneous laser thermal ablation. *Radiology* 2004; 232 (1): 272-80.
13. Cakir B, Topolaglu O, Gul K, et al. Ultrasound-guided percutaneous laser ablation treatment in inoperable aggressive course anaplastic thyroid carcinoma: the introduction of a novel alternative palliative therapy-second experience in literature. *J Endocrinol Invest* 2007; 30 (7): 624-5.
14. Heron DE, Karimpour S, Grigsby PW. Anaplastic Thyroid Carcinoma: comparison of conventional radiotherapy and hyperfractionation chemoradiotherapy in two groups. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 442-446
15. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer* 2002; 86: 1848-1853.
16. Nutting CM, Convery DJ, Cosgrove VP, et al. Improvement in target coverage and reduced spinal cord irradiation using intensity-modulated radiotherapy (IMRT) in patients with carcinoma of the thyroid gland. *Radiother Oncol* 2001; 60: 173-180.
17. Schlumberger M, Parmentier C, Delisle MJ et al. Combination therapy for anaplastic giant cell thyroid carcinoma. *Cancer* 1991 67(3): 564-6.
18. De Besi P, Busnardo B, Toso S, et al. Combined chemotherapy with bleomycin, adriamicin and platinum in advanced thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 475-480.
19. Kober F, Heiss A, Keminger K; et al. Chemotherapy of highly malignant thyroid tumours. *Wein Klin Wochenschr* 1990; 102: 274-276.

20. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials. (CATCHIT) Group. *Thyroid* 2000; 10: 587-594.
21. Ringel MD, Greenberg M, Chen X, et al. Cytotoxic activity of 2', 2' difluorodeoxycytidine (Gemcitabine) in poorly differentiated thyroid carcinoma cells. *Thyroid* 2000; 10: 865-869.
22. Nagayama Y, Yokoi H, Takeda K et al. Adenovirus mediated tumor suppressor p 53 gene therapy for anaplastic thyroid carcinoma in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4081-4086.
23. Podtcheko A, Ohtsuru A, Tsuda S, et al The selctive tyrosine kinase inhibitor, ST 1571, inhibits growth of anaplastic thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1889-1896.
24. Furuya F, Shimura H, Suzuki H, et al. Histone deacetylase inhibitors restore radioiodide uptake and retention in poorly differentiated and anaplastic thyroid cancer cells by espression of the sodium/iodide symporter, thyroperoxidase and thyroglobulin. *Endocrinol* 2004; 145: 2865-2875.
25. Catalano MG, Fortunati N, Pugliese MT, et al. Valproic acid, a histone deacetylase inhibitor, enhances sensitivity to doxorubicin in anaplastic thyroid cancer cells. *J Endocrinol* 2006; 191: 465-472.
26. Fortunati N, Catalano MG, Arena K, et al. Valproic Acid induces expression of the Na⁺/I⁻ symporter and iodine uptake in poorly differentiated thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol and Metabolism* 2004; 89: 1006-1009.