

## CARCINOMA ANAPLASTICO DELLA TIROIDE: LINEE GUIDA ATA 2021

**Coordinatori**  
 Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### INTRODUZIONE

Le linee guida (LG) recentemente pubblicate (1) dall’*American Thyroid Association* (ATA) sul trattamento dei pazienti affetti da carcinoma anaplastico della tiroide (ATC) riprendono le precedenti del 2012 (2), con importanti aggiornamenti sulla diagnosi e sulla terapia.

L’ATC costituisce circa l’**1-2% dei carcinomi tiroidei**, ma a causa dell’alta aggressività rappresenta il **50% della mortalità annua per tumore tiroideo**. Coinvolge prevalentemente pazienti di età avanzata, con un picco tra 60 e 70 anni. La diagnosi differenziale è spesso complessa per la scarsa somiglianza citologica con le cellule tiroidee native, da cui deriva la definizione di neoplasia scarsamente differenziata.

Generalmente **la neoplasia è già metastatica alla diagnosi**, con prevalenti localizzazioni a polmone, osso e cervello. Data la rapida crescita della neoplasia e l’importanza d’intervenire precocemente per evitare la compromissione delle vie aeree, **la rapidità nella diagnosi è essenziale**. Al momento l’approccio chirurgico è l’unica reale opzione terapeutica (ove indicata), anche se i progressi della diagnostica molecolare potranno in futuro offrire opportunità terapeutiche mirate e di maggior efficacia. Laddove la chirurgia non rappresenti un’opzione percorribile, l’obiettivo terapeutico potrà solo essere palliativo, con particolare attenzione alla qualità della vita (QoL).

Nelle LG la raccomandazione (R) è sempre “forte”, in considerazione della gravità della malattia e della necessità dell’intervento precoce, a fronte della qualità delle prove (QdP) che invece, risulta “bassa” o “moderata” per l’inevitabile scarsa casistica. Il *team* multi-disciplinare, composto da endocrinologo, chirurgo, patologo, biologo molecolare, medico nucleare, radioterapista, terapeuta del dolore, palliativista, psicologo, *caregiver*, deve facilitare la presa in carico dei diversi aspetti correlati alla diagnosi e alla terapia ma anche alla complessa realtà clinica di pazienti affetti da una delle peggiori neoplasie esistenti, con una pessima prognosi e un considerevole impatto sulla QoL.

La tabella 1 riporta la classificazione in stadi. La presentazione negli stadi iniziali è estremamente rara e per lo più occasionale, solitamente in corso di asportazione di neoplasie differenziate.

Tabella 1			
Stadiazione TNM ATC (VIII ed)			
T	N	M	Stadio
T1-T3a	N0/NX	M0	IVA
T1-T3a	N1	M0	IVB
T3b	Qualunque N	M0	IVB
T4	Qualunque N	M0	IVB
Qualunque T	Qualunque N	M1	IVC
T = tumore primitivo; N = linfonodi regionali; M = metastasi			

### DIAGNOSI

**R 1.** L’ago-aspirato è un importante strumento nella valutazione dell’ATC, ma per ottenere un materiale più adeguato per lo studio istologico e molecolare **può essere necessaria la “core biopsy”** (forza della raccomandazione —FdR — forte, QdP — bassa).

**R 2.** È importante tentare di **arrivare a una diagnosi bioptica**, perché l’intervento chirurgico potrebbe essere inappropriato (FdR forte, QdP bassa).

**R 3.** La **valutazione anatomo-patologica è fondamentale** per confermare la diagnosi, definire l’estensione della malattia e l’eventuale compresenza di carcinoma differenziato della tiroide (DTC). In tal caso è necessario definire la percentuale di entrambi i tipi di neoplasia, per stabilire il migliore approccio terapeutico (FdR forte, QdP bassa).



**R 4.** Deve essere effettuata precocemente la ricerca della **mutazione BRAF<sup>V600E</sup>** su immuno-istochimica (IHC) e con test molecolari (FdR forte, QdP moderata).

**R 5.** Lo **studio del profilo molecolare è utile** in vista di eventuali terapie specifiche (FdR forte, QdP moderata).

Sia l'agoaspirato che la *core biopsy* devono essere eseguiti sotto guida ecografica, al fine individuare le aree di tessuto solido, evitando quelle necrotiche e infiammatorie.

L'**esame istologico intra-operatorio su sezioni congelate** è indicato per lo studio della morfologia e dei margini, ed è utile per la diagnosi differenziale con il linfoma.

Le caratteristiche isto-patologiche dell'ATC sono altamente variabili. La conoscenza delle diverse varianti aiuta nella diagnosi, ma non presenta differenze cliniche o prognostiche. I principali **sottotipi morfologici** comprendono:

- sarcomatoide o a cellule fusiformi;
- a cellule giganti;
- squamoide o epiteliale;
- varianti rare (pauci-cellulare, rabdoide, angiomatoide, linfo-epiteliale).

Altre **caratteristiche isto-patologiche** evidenti sono:

- coesistenza di aree di infiammazione;
- alto grado di proliferazione cellulare, con elevato tasso di mitosi (> 1/hpf — *high power field*);
- presenza di mitosi atipiche e aree di necrosi confluenti;
- alto indice di proliferazione (Ki-67 generalmente > 30%);
- presenza di elementi eterologhi (tessuto osseo o cartilagineo);
- invasione linfatica o vascolare.

La contemporanea presenza nel preparato istologico di aree di DTC ad alto rischio, come la variante "*tall cell*", rende la diagnosi più chiara, in relazione alla derivazione tiroidea. Per questo è raccomandata l'analisi di ampie quantità di tessuto, allo scopo di reperire aree con maggior differenziazione.

In assenza di aree differenziate, l'IHC è essenziale per la valutazione dell'ATC (tabella 2):

- tireoglobulina (Tg) e *Thyroid-Transcription Factor 1* (TTF-1) sono solitamente assenti;
- PAX8 è presente focalmente nel 40–60% degli ATC. Devono essere considerati in diagnosi differenziale carcinomi ovarici o renali. Deve essere considerata la possibile *cross*-reazione con PAX5, un marcatore espresso nei linfomi a cellule B;
- le citocheratine sono utili per confermare l'origine epiteliale, ma la loro assenza non esclude l'ATC;
- p53, marcatore molecolare espressione della mutazione somatica di *TP53*, sebbene non specifico, può supportare la diagnosi di ATC in presenza di un adeguato contesto morfologico;
- mutazioni di *BRAF* si riscontrano nel 40–70% dei casi. La mutazione V600E è specifica e sensibile, ma poiché non c'è correlazione completa tra immuno-reattività e mutazione, è comunque necessaria una conferma molecolare. La presenza di mutazione consente anche un eventuale trattamento con inibitori di *BRAF*.

Tabella 2						
IHC nei diversi tipi di tumore						
IHC	DTC	PDTC	ATC	MTC	SCC	Linfoma
Pancitocheratine	+++	+++	+++/-	+++	+++	-
Tireoglobulina	+++	+/-	-	-	-	-
TTF-1	+++	+/-	-/+	+/-	-	-
<i>BRAF</i> <sup>V600E</sup>	+/-	-/+	-/+	-	-	-
PAX 8	+++	+++	+/-	+/-	-	+/- ( <i>cross</i> reazione con PAX 5)
Ki67	< 5%	5-30%	> 30%	< 20%	> 30%	Variabile
Cromogranina	-	-	-	+++	-	-
Calcitonina	-	-	-	+++/-	-	-
CEA	-	-	-	+++	-	-
P53	- (raro+)	-/+	+/-	-	+/-	+/-
CD 45	-	-	-	-	-	+++

## Diagnosi differenziale

La presentazione solitamente è molto caratteristica per la rapida crescita della massa neoplastica. È necessario però considerare nella diagnosi differenziale le seguenti forme.

- **Carcinoma tiroideo scarsamente differenziato (PDTC):** può essere considerata una forma transizionale, intermedia tra ATC e DTC, caratterizzata da nidi e trabecole con cellule piccole e uniformi, con attività mitotica significativa (> 3 mitosi/10 hpf) e necrosi focali o di singole cellule. Rispetto al PDTC, l'ATC presenta solitamente maggior grado di atipia cellulare, maggiore attività mitotica e aree di necrosi. La maggior parte dei PDTC mantiene inoltre l'espressione della Tg.
- **Carcinoma tiroideo a cellule squamose (SCC):** eccezionalmente raro, rappresenta meno dell'1% dei carcinomi tiroidei e può essere difficile da distinguere dalla variante squamosa dell'ATC. Solitamente il SCC si associa ad aree di metaplasia squamosa e tiroidite, mentre nell'ATC sono presenti aree di DTC. Deve essere considerata la diagnosi differenziale con altri carcinomi squamosi primitivi della testa e del collo o con metastasi da altri carcinomi squamosi.
- **Metaplasia squamosa:** può essere presente in varie forme di DTC o in quadri infiammatori, ma nell'ATC sono più rappresentati pleomorfismi nucleari, necrosi e invasività.
- **Carcinoma midollare della tiroide (MTC):** sono descritte forme anaplastiche di MTC con marcati pleomorfismi nucleari. L'IHC per MTC (calcitonina, cromogranina, sinaptofisina, CEA) è sufficiente per la diagnosi differenziale.
- **Linfoma:** nella tiroide possono avere origine linfomi a grandi cellule B e i linfomi anaplastici a grandi cellule. Possono aiutare nella diagnosi differenziale la presenza di marcatori linfoidi (CD45, CD20, o altri a seconda del tipo di linfoma) e l'assenza di quelli epiteliali (citocheratine).
- **Altro:** devono essere considerati sarcomi testa-collo, melanomi, metastasi di tumori solidi. La presenza di PAX8 aiuta ad evidenziare l'origine tiroidea.

## Test molecolari

Mutazioni di *BRAF* e *RAS* sono comuni nei DTC e fanno presumere una comparsa precoce nella carcinogenesi dell'ATC. *TP53*, *TERT*, *PI3K/AKT* sembrano invece comparire in fasi successive della carcinogenesi, svolgendo un ruolo essenziale per la trasformazione anaplastica. È stata suggerita una evoluzione da *RAS+/TP53-* nelle aree di tumore differenziato a *RAS+/TP53+* negli ATC adiacenti. Alcuni ATC presentano mutazioni di *CDKN2A* e *CDKN2B*, senza mutazioni di *RAS* e *BRAF* e possono rappresentare un gruppo con patogenesi differente.

Citogeneticamente il cariotipo è complesso, con anomalie numeriche e strutturali. Nel passaggio da forme differenziate a indifferenziate è stato osservato il progressivo accumulo di alterazioni cromosomiche a supporto di una progressione nella carcinogenesi.

## APPROCCIO INIZIALE

**R 6.** Le **valutazioni iniziali** (condizioni generali, estensione della malattia) **devono essere eseguite rapidamente**, per non ritardare il trattamento chirurgico, ove percorribile. La **valutazione radiologica iniziale** deve includere TC collo, torace e addome (o in alternativa RM) e se disponibile <sup>18</sup>F-FDG PET. Se indicato clinicamente, va eseguito un esame neuroradiologico dell'encefalo con mezzo di contrasto, preferibilmente RM (FdR forte, QdP moderata).

**R 7.** Deve essere eseguita una **valutazione delle motilità delle corde vocali**, sia alla diagnosi che nelle fasi successive, in relazione alla sintomatologia del paziente (FdR forte, QdP bassa).

### 1. Esami di laboratorio:

- emocromo, coagulazione, elettroliti, funzione epatica e renale, per esclusione di quadri infettivi acuti o patologie della coagulazione; il 16–30% dei pazienti con ATC può presentare leucocitosi verosimilmente secondaria a secrezione di *Granulocyte Colony-Stimulating Factor*;
- funzionalità tiroidea, Tg, Ab anti-Tg: è possibile una compromissione della funzione tiroidea per la massa neoplastica indifferenziata. La Tg non è un marcatore di ATC;
- calcio e fosforo: possibile compromissione dell'attività delle paratiroidi o, raramente, ipercalcemia da neoplasia maligna;
- gruppo sanguigno: alto rischio di sanguinamento intra-operatorio.

## 2. Esami radiologici:

- ecografia del collo per valutare estensione della neoplasia e coinvolgimento linfonodale;
- TC collo, torace, addome e pelvi per identificazione di lesioni metastatiche;
- TC o RM del cranio, in caso di sospetto clinico di coinvolgimento cerebrale;
- <sup>18</sup>F-FDG-PET: sensibile nell'identificare lesioni metastatiche;
- scintigrafia ossea nel sospetto di metastasi ossee.

3. **Biopsie di masse sospette** per metastasi: sono necessarie solo in presenza di altre neoplasie concomitanti o di sospette lesioni infiammatorie, ma non devono ritardare la chirurgia.

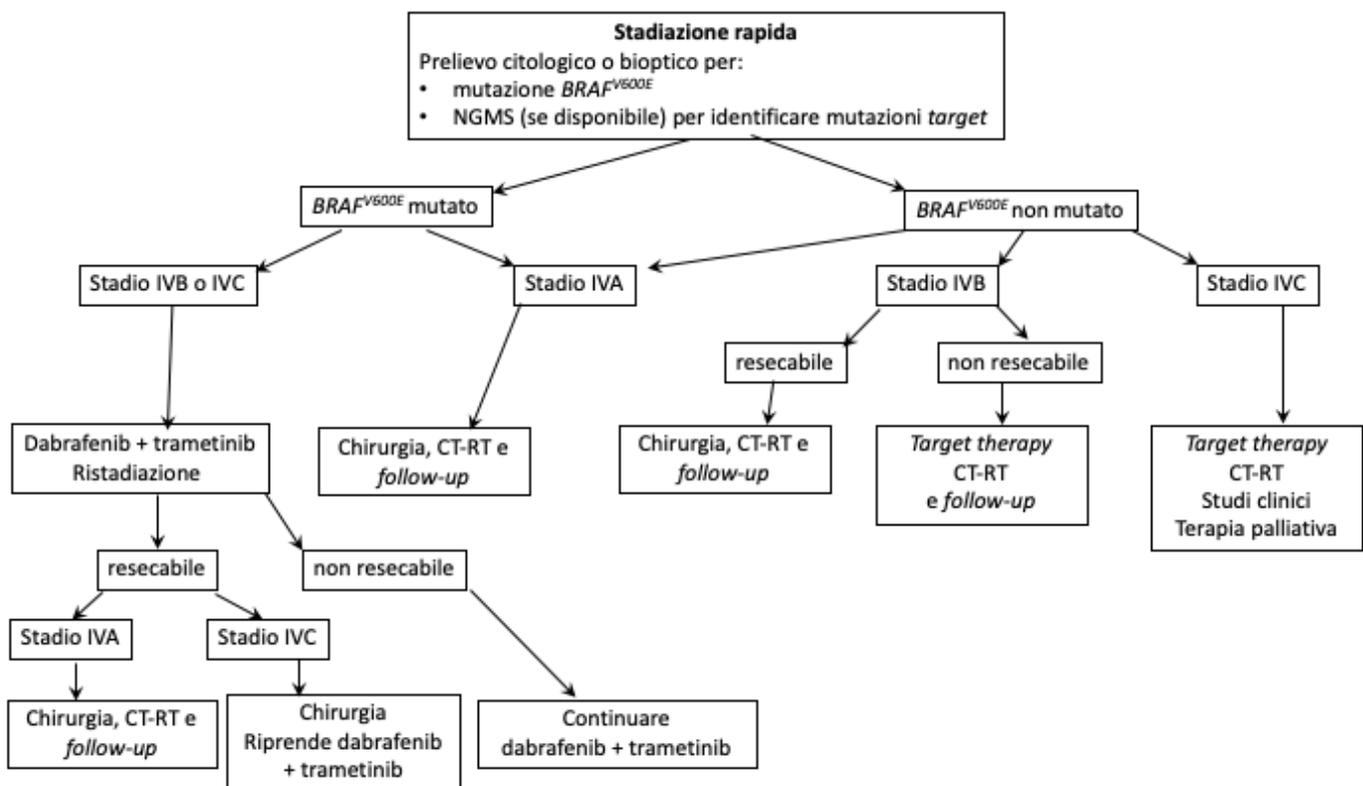
4. **Laringoscopia:** per valutare la motilità delle corde vocali e un coinvolgimento diretto di trachea o laringe o un danno ai nervi laringei.

## OBIETTIVI DI CURA

**R 8-11.** Per definire gli obiettivi di cura del paziente è necessaria una **valutazione multi-disciplinare con specialisti dotati di esperienza nel trattamento dell'ATC**. Dovrà essere coinvolto un esperto di terapia del dolore per accompagnare il paziente nel controllo dei sintomi in qualsiasi stadio di malattia e un esperto di cure palliative, per i pazienti che rifiutano le terapie per il prolungamento della sopravvivenza. Il medico curante deve essere informato della gestione del paziente (FdR forte, QdP bassa).

Nell'ATC, è cruciale **stabilire se l'obiettivo terapeutico sarà curativo o palliativo**, considerando le terapie disponibili, le comorbidità e i desideri del paziente (figura). Andranno pertanto definiti obiettivi realistici di cura, suddividendo i pazienti in funzione dell'appropriatezza dell'aggressività terapeutica.

Il gruppo multi-disciplinare dovrà discutere opzioni terapeutiche, rischi, benefici e prognosi, da **condividere con il paziente in maniera realistica ed equilibrata**. Dovranno essere chiariti i vantaggi e gli svantaggi delle varie opzioni terapeutiche, dell'inclusione in *trial* clinici o dell'avvio alle cure palliative. Un approccio psicologico o spirituale può aiutare la gestione degli aspetti esistenziali. Nelle fasi terminali è opportuna l'assistenza e l'invio agli *hospice* dedicati.



## CHIRURGIA

**R 12.** È fortemente raccomandato l'intervento chirurgico nei pazienti con malattia localizzata (stadi IVA/IVB) in cui è possibile una resezione R0/R1 (FdR forte, QdP bassa).

**R 13.** Data la prognosi dell'ATC, generalmente non sono raccomandate resezioni radicali che includono laringe, trachea, esofago, vasi e strutture mediastiniche, da considerarsi solo in casi selezionati e dopo valutazione multidisciplinare (FdR forte, QdP bassa).

Per valutare la tipologia di intervento la stadiazione deve essere effettuata rapidamente poco prima dell'intervento chirurgico, poiché l'invasione delle strutture del collo e del mediastino, diretta o per via linfatica, può modificarsi in tempi brevi.

Gli stadi IVA e IVB sono candidabili alla chirurgia se può essere raggiunta una resezione del tumore visibile (R0 = margini di resezione microscopicamente indenni; R1 = margini di resezione con infiltrazione tumorale solo microscopica). Nel caso sia necessaria una resezione delle strutture del collo o del mediastino, è indispensabile valutarne l'impatto sulla morbilità e sulla mortalità, considerando gli obiettivi di cura individuali.

Non è chiaro il vantaggio della chirurgia sulla malattia IVB con invasione vascolare e viscerale, poiché sono frequenti comunque le recidive locali e le metastasi a distanza.

Gli studi disponibili evidenziano vantaggi sulla sopravvivenza nei pazienti trattati chirurgicamente, in particolar modo in centri specializzati, rispetto ai non operati, indipendentemente dalle terapie adiuvanti. C'è maggiore discordanza sui dati riguardanti i benefici della terapia neo-adiuvante o dell'estensione della chirurgia.

**Il trattamento di scelta è la tiroidectomia totale con linfadenectomia terapeutica del compartimento centrale e latero-cervicale**, mentre i dati sulla lobectomia sono insufficienti e può essere considerata se c'è già un danno del ricorrente omolaterale.

La **chirurgia palliativa** può essere considerata nello stadio IVC, come procedura preventiva in caso di coinvolgimento delle vie aeree o digestive. Può essere inoltre considerata in presenza di malattia metastatica non estesa, se può essere eseguita con minima morbilità e senza necessità di ritardare la chemioterapia. I dati relativi al **debulking** sono contrastanti: secondo alcuni studi può dare un beneficio, ma in considerazione della rapida progressione della malattia, l'intervento può ritardare la terapia sistemica.

Il ruolo della **tracheostomia** deve essere valutato con attenzione: può prevenire la morte per asfissia, prolungare la vita e consentire l'accesso ai trattamenti sistemici o loco-regionali, ma può peggiorare drasticamente la QoL per aumento di tosse, secrezioni e possibilità di emorragia. La decisione in proposito deve essere pertanto multidisciplinare e correlata agli obiettivi di cura individuali.

## RADIOTERAPIA (RT) e CHEMIOTERAPIA (CT)

**R 14.** Ai pazienti in buone condizioni cliniche, senza metastasi e che desiderano una terapia aggressiva, **dopo resezione R0 o R1, devono essere proposti IMRT** (radioterapia con fasci a intensità modulata) e **terapia sistemica** (FdR forte, QdP bassa).

**R 15.** Ai pazienti in buone condizioni cliniche, senza metastasi e che desiderano una terapia aggressiva, **dopo resezione R2 o con malattia non reseccabile, devono essere proposti IMRT e terapia sistemica**. In presenza di mutazione di *BRAF<sup>V600E</sup>*, possono essere utilizzati gli **inibitori di BRAF/MEK** (FdR forte, QdP bassa).

**R 16.** Nei pazienti con malattia inizialmente non reseccabile, in cui la **RT o la terapia sistemica abbiano reso il tumore reseccabile, deve essere riconsiderato l'intervento chirurgico** (FdR forte, QdP bassa).

**R 17.** Si raccomanda **IMRT come modalità di RT** (FdR forte, QdP bassa).

**R 18.** Nei pazienti trattati con RT con intento curativo è raccomandata la **CT** con taxani (paclitaxel o docetaxel) con o senza antracicline (doxorubicina) o platino (cisplatino o carboplatino) (FdR forte, QdP bassa).

**Dopo la chirurgia le possibilità di trattamento** sono un approccio:

- loco-regionale, costituito dalla RT;
- sistemico, costituito dalla CT.

La miglior sopravvivenza e controllo locale negli stadi IVA/IVB sono attribuibili all'approccio con chirurgia seguita da CT sistemica e RT locale.

I dati disponibili, tratti da studi clinici e metanalisi, hanno rivelato che solo la resezione chirurgica e la RT, insieme all'età, sono fattori predittivi di miglioramento della sopravvivenza. Dati provenienti da studi monocentrici hanno invece rilevato aumento di sopravvivenza dopo chirurgia e RT; l'aggiunta di CT, sebbene meno studiata, ha indicato un migliore controllo locale della malattia e migliore sopravvivenza.

Se è prevista la RT, l'IMRT è preferibile, meglio associando la somministrazione di CT con taxani, con o senza cisplatino o carboplatino o con doxorubicina (ad es. docetaxel + doxorubicina). In questo caso deve essere previsto una ristadiatione radiologica a metà corso di IMRT, per valutare la progressione precoce della malattia a distanza.

## APPROCCI TERAPEUTICI SISTEMICI ALLA NEOPLASIA LOCALMENTE AVANZATA NON RESECABILE E/O ALLA MALATTIA METASTATICA

La maggior parte dei pazienti con stadio IVC, e molti con stadio IVB, hanno una sopravvivenza limitata a settimane o mesi, ad esclusione di coloro che presentano una risposta buona o ottima alle terapie personalizzate (es. mutazione di  $BRAF^{V600E}$ ). Le opzioni terapeutiche pertanto vanno valutate tempestivamente, considerando gli obiettivi di cura del paziente. Antracicline (doxorubicina) e taxani (paclitaxel, docetaxel) hanno risultati modesti e spesso deludenti, con efficacia clinica solo transitoria nell'ATC avanzato.

La terapia radiometabolica con **iodio radioattivo** è inefficace nell'ATC. Può essere impiegata nei rari casi in cui coesistono DTC e ATC, con la componente ATC in remissione completa e la componente DTC predominante.

**R 19:** tra i pazienti affetti da ATC non resecabile o avanzato, che desiderano una terapia aggressiva, la **CT citotossica** può essere l'approccio iniziale e potenzialmente utilizzato come terapia "a ponte" fino ai risultati dell'analisi mutazionale per eventuali terapie *target* (FdR condizionale, QdP bassa).

**Terapie a bersaglio molecolare** guidate dalla presenza di una mutazione identificata trovano sempre maggiore applicazione, soprattutto nell'ATC avanzato o inizialmente non resecabile. La mutazione di  $BRAF^{V600E}$  è la più frequente tra gli ATC (50-70%). La terapia di combinazione con inibitori BRAF/MEK (dabrafenib + trametinib), potrà rappresentare un'importante opportunità nei pazienti con mutazione  $BRAF^{V600E}$ , ma l'attuale *standard* di riferimento iniziale nello stadio IVB non resecabile è con CT e RT.

È stato anche esplorato l'uso neo-adiuvante di dabrafenib + trametinib per rendere resecabile una neoplasia che di partenza non lo era: dati emergenti suggeriscono che la resezione chirurgica a seguito di una risposta favorevole a tale terapia possa portare a sopravvivenza prolungata.

**R 20:** nei pazienti affetti da ATC con **mutazione  $BRAF^{V600E}$  in stadio IVC e in stadio IVB non resecabile**, che rifiutano la RT, rispetto ad altre terapie sistemiche **si raccomanda la combinazione di inibitori BRAF/MEK** (dabrafenib + trametinib), se disponibile (FdR forte\*, QdP bassa).

*\*I dati della letteratura disponibili, per questa raccomandazione, hanno attribuito un valore elevato alla disponibilità dei farmaci e ai dati emergenti, indicando il potenziale beneficio di questo approccio in un contesto che in precedenza aveva poca speranza, sostenendo la forza della raccomandazione anche in presenza di prove di bassa qualità.*

**R 21:** nei pazienti affetti da ATC non resecabile con mutazione  $BRAF^{V600E}$ , stadio IVB, nei quali è possibile fare la RT, **chemio-radioterapia o dabrafenib/trametinib neo-adiuvante** rappresentano alternative per la terapia iniziale (FdR condizionale, QdP bassa).

**R 22:** nei pazienti  $BRAF$  non mutati con basso carico di malattia metastatica, dovrebbe essere presa in considerazione la **RT con CT concomitante nel tentativo di mantenere pervie le vie aeree** (FdR forte, QdP bassa).

**R 23:** nei pazienti affetti da ATC con fusione  $NTRK$  o mutazione di  $RET$  in stadio IVC, si suggerisce l'inizio di un inibitore di TRK (sia larotrectinib o entrectinib) o di RET (selpercatinib o pralsetinib), preferibilmente all'interno di uno studio clinico se disponibile (FdR condizionale, QdP molto bassa).

Le fusioni NTRK e RET sono eventi rari trovati nei tumori solidi (inclusi PTC, PDTC e ATC) e sono quasi sempre mutuamente esclusivi di altri *driver* oncogeni. Quindi, in un paziente senza altre mutazioni, è necessario eseguire il test di fusione. Gli inibitori di TRK, larotrectinib ed entrectinib, sono approvati dalla FDA solo per pazienti pediatrici e adulti con tumori solidi e fusioni, ma non mutazioni, di NTRK.

**R 24:** nei pazienti affetti da ATC in stadio IVC con elevata espressione di PD-L1 (> 1%), **possono essere considerati gli inibitori del *check-point* immunitario** (PD-L1, PD1) come terapia di prima linea (in assenza di altre alterazioni *target*) o di linea successiva, preferibilmente nel contesto di un *trial* clinico (FdR condizionale, QdP bassa). Piccoli studi hanno dimostrato che gli ATC esprimono marcatori immunitari come PD-L1 e infiltrazione immunitaria.

**R 25:** nei pazienti con ATC metastatico privi di altre opzioni terapeutiche compresi gli studi clinici, si suggerisce CT con taxani e/o antracicline o taxani con o senza cisplatino o carboplatino (FdR condizionale, QdP bassa).

### APPROCCIO AL PAZIENTE CON METASTASI CEREBRALI

**R 26:** nei pazienti che dovranno essere sottoposti a terapia, **si raccomanda la RM dell'encefalo** per valutare la presenza di metastasi cerebrali al momento della diagnosi, come parte della stadiazione iniziale e quando i sintomi evocano il sospetto (FdR forte, QdP bassa).

**R 27:** nei pazienti con sintomi o segni da compressione neurologica cerebrale, **si raccomanda il desametasone** (4–16 mg/die) (FdR forte, QdP bassa).

**R 28:** i pazienti **con metastasi cerebrali devono essere indirizzati a neurochirurgia/radioterapia oncologica** (FdR forte, QdP bassa).

La presenza di metastasi cerebrali alla presentazione è relativamente insolita nell'ATC (1–5%), ma associata a prognosi peggiore. In questi casi non ci sono dati sufficienti per fare una raccomandazione a favore o contro la radioterapia stereotassica in alternativa alla resezione, ma nella maggior parte dei pazienti la scarsa prognosi dell'ATC e i vantaggi logistici della RT stereotassica la rendono preferibile alla chirurgia. Le lesioni multiple dovrebbero invece essere trattate con irradiazione totale dell'encefalo, oppure il paziente dovrebbe essere indirizzato alle cure palliative.

**Non esistono evidenze che la terapia sistemica sia efficace** nel trattamento delle metastasi cerebrali.

**Non è raccomandato l'uso profilattico routinario di anti-convulsivanti** negli adulti con metastasi cerebrali.

### APPROCCIO ALLE METASTASI OSSEE (R 29-31)

**R 29:** si raccomanda la **RT palliativa** nei pazienti con sintomi o metastasi ossee pericolose, **senza compromissione strutturale o rischio di compressione del midollo spinale** (FdR forte, QdP bassa).

**R 30:** si raccomanda **osteo-sintesi ortopedica prima dell'inizio della RT palliativa** nei pazienti con metastasi ossee che causano **compromissioni strutturali in una regione sotto carico o a rischio di compressione del midollo spinale** (FdR forte, QdP bassa).

**R 31:** nei pazienti con metastasi ossee si suggerisce l'uso di **bisfosfonati o denosumab** (FdR condizionale, QdP bassa).

L'ATC metastatizza all'osso nel 5-15% dei casi, di solito in concomitanza ad altri siti di metastasi. Per quanto riguarda la terapia per sintomi o metastasi ossee a rischio di eventi scheletrici, dovrebbero essere considerate la chirurgia o la RT. La RT è preferibile, a meno che non sia necessario un intervento chirurgico decompressivo o per fratture patologiche. Anche la palliazione radiologica interventistica, come la crio-ablazione, può avere un ruolo, soprattutto nei pazienti in cui sono controindicate chirurgia e RT.

La scintigrafia con <sup>99m</sup>Tc rileva principalmente lesioni osteoblastiche e ha meno sensibilità e specificità della <sup>18</sup>F-FDG PET. Le scansioni RM e TC sono eccellenti per identificare lesioni ossee in un sito specifico sospetto, ma sono meno utili per lo *screening*.

Oltre alla palliazione farmacologica antalgica, il dolore osseo delle metastasi può essere efficacemente alleviato con un ciclo di RT palliativa. Per i pazienti che manifestano progressione delle metastasi ossee nonostante la terapia sistemica, potrebbe esserci un ruolo per bisfosfonati e/o denosumab, parallelamente alla

somministrazione di integratori di calcio e vitamina D.

### APPROCCI AD ALTRI SITI DI METASTASI

I tumori della tiroide, inclusi gli ATC, possono metastatizzare in qualsiasi sede. La terapia sistemica come descritto sopra è la prima linea di trattamento, ma se una particolare metastasi è sintomatica o progredisce nonostante la terapia sistemica, il trattamento può essere personalizzato a seconda della sede della metastasi.

### APPROCCI ALLA MALATTIA OLIGO-METASTATICA PROGRESSIVA

Nei pazienti in terapia sistemica che hanno la fortuna di avere una buona risposta, si sviluppano cloni resistenti, con conseguente progressione della malattia metastatica in quella sede. Questo di solito porta a cambiare la terapia sistemica o, se non ci sono terapie sistemiche alternative, a interrompere il trattamento. Se però la progressione si verifica in un piccolo numero di metastasi (convenzionalmente < 5), la malattia si definisce oligo-progressiva. La RT stereotassica locale o l'ablazione con radio-frequenza diretta ai siti della malattia oligo-progressiva possono controllarne la progressione, consentendo al paziente di continuare la terapia sistemica in corso.

### FATTORI PROGNOSTICI

Molti studi (incoerenti, limitati da *bias* di selezione e da altre limitazioni di disegno come la presenza di fattori di confondimento) hanno valutato i potenziali fattori prognostici nell'ATC e come questi fattori influenzino i risultati del trattamento:

- associati a migliore sopravvivenza a 2 anni: età < 65 anni, meno comorbidità, assenza di metastasi, tumore limitato alla tiroide e dimensioni del tumore < 6 cm;
- non predittivi di sopravvivenza a 2 anni: anno della diagnosi, sesso, etnia e numero di casi di ATC trattati nella struttura (> 5 casi/anno).

La prognosi è migliore nei pazienti senza estensione extra-tiroidea o metastasi a distanza, trattati con la rimozione completa del tumore seguita da RT e CT. Le mutazioni concomitanti di *BRAF/RAS* e *TERT* sono associate a prognosi peggiore rispetto alla mutazione di uno solo dei geni.

### SUGGERIMENTI CLINICI

- Gli esami necessari per il trattamento dell'ATC devono essere completati rapidamente. La gestione dell'ATC non deve essere ritardata da eventuali biopsie di sospette metastasi.
- È necessario discutere quanto prima gli obiettivi di cura con il paziente e i *care-giver*, considerando i potenziali rischi e benefici delle opzioni terapeutiche e il loro impatto sulla QoL. Nella discussione devono essere incluse le cure palliative e devono essere tenute in primo piano le preferenze del paziente.
- Non deve essere proposta la tracheostomia a pazienti senza compromissione delle vie aeree.
- La RT deve essere iniziata entro 6 settimane dalla chirurgia.
- In casi selezionati, la CT può essere iniziata entro una settimana dalla chirurgia.
- Nei pazienti in condizioni cliniche scadute è suggerita la RT loco-regionale con intento palliativo o preventivo, piuttosto che la RT ad alte dosi.
- I pazienti con *BRAF wild-type* (*BRAF* "negativo" o stato di mutazione sconosciuto) e tumore di stadio IVB non reseccabile oppure tumore metastatico che non vogliono sottoporsi al trattamento CT/RT, dovrebbero essere incoraggiati a partecipare a studi clinici, data la rarità dell'ATC.

### BIBLIOGRAFIA

1. Bible KC, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* [2021, 31: 337-86](#).
2. Smallridge RC, et al. 2012 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* [2012, 22: 1104-39](#).