

Fate presto!

Uomo di 59 anni riferisce comparsa da circa 15 giorni di tumefazione al collo, con associato senso di compressione e disfagia per cibi solidi.

E.O.: Paziente vigile ed orientato nel tempo e nello spazio, in buone condizioni generali (ECOG score 0-1). Tiroide palpabile, di volume diffusamente aumentato, specie al lobo destro (diametro max circa 10 cm), di consistenza duro-lignea con superficie bozzoluta. Dolorabilità alla palpazione del lobo destro. Tiroide fissa alla deglutizione. Assenza di rubor o ulcere nella cute sovrastante, non evidenza di aumento della temperatura cutanea al termotatto. Si apprezza linfadenopatia laterocervicale destra. Nulla da rilevare negli altri distretti. P.A. 130/80 mmHg, FC 85 Bpm, SpO2 98%.

All'anamnesi patologica remota: Ipertensione essenziale – Diabete di tipo 2

Il soggetto viene ricoverato c/o reparto di Endocrinologia per gli accertamenti e le cure del caso:

- Routine ematochimica: nulla di rilevante
- TSH 2.2 μ U/ml (0.3-4.9), FT3 2.3 pg/ml (1.7-3.7), FT4 1.0 ng/dl (0.7-1.5), AAT neg, AAM neg
- TC total body con e senza mdc: in sede latero-cervicale bassa destra, indissociabile dall'istmo tiroideo, si rileva una massa a densità solida, con enhancement contrastografico disomogeneo e grossolana calcificazione contestuale, con diametri di 61x75 mm circa, fortemente sospetta per carcinoma anaplastico. Tale massa infiltra le strutture muscolari limitrofe e la vena giugulare di destra che appare trombizzata. Appare inoltre indissociabile dalla limitante somatica anteriore dei somi cervicali da C4 a C7. Non si segnala invasione ed ostruzione delle vie respiratorie e/o dell'esofago. Due noduli rispettivamente di cm 2 e 3 sono apprezzabili ai lobi inferiori dx e sx polmonari, con caratteri di probabili secondarismi. Con algoritmo di ricostruzione per osso a livello di D12 si rileva massa solida di 45x36mm circa, con comportamento litico nei confronti del soma, del peduncolo destro e dell'arco posteriore destro, compatibile con secondarismo.
- Consulenza otorinolaringoiatrica: Paziente eupnoico in assenza di tirage. Al controllo laringoscopico a fibre ottiche si apprezza paralisi in posizione paramediana della corda vocale destra, normale motilità della corda vocale sinistra con adeguata escursione abduzione, spazio respiratorio glottico in atto sufficiente.
- Trucut biopsy: Quadro morfo-immunofenotipico compatibile con carcinoma anaplastico. Mutazione BRAF^{V600E} positiva.
- Il paziente informato della diagnosi, dopo un confronto con i familiari, riferendo benessere generale, richiede un approccio aggressivo alla patologia.

Considerate le buone condizioni generali e la motivazione del paziente, l'istotipo anaplastico e lo staging della malattia al momento della diagnosi, qual è in prima istanza la strategia più corretta per il trattamento del paziente?

1. *Tiroidectomia totale con asportazione dei linfonodi del collo*
2. *Tiroidectomia totale con successivo inizio delle cure palliative*
3. *Terapia radiometabolica con I-131*
4. *Trattamento Radioterapico e/o Farmacologico*

La Risposta corretta è la n°4

Trattamento Radioterapico e/o Farmacologico

Perché:

Secondo l'American Joint Committee on Cancer (AJCC), la diagnosi cito/istologica di carcinoma anaplastico della tiroide pone già la lesione neoplastica allo stadio IV, suddiviso a sua volta in IVA, IVB o IVC.

Le neoplasie intratiroidee (T4a) con N0 ed M0 vengono considerate in stadio IVA; le neoplasie che mostrano importante estensione extratiroidea con qualsiasi N ed M0 vengono considerate in stadio IVB; infine, le neoplasie associate a localizzazioni secondarie a distanza vengono considerate in stadio IVC.

Partendo da questa suddivisione, le linee guida dell'American Thyroid Association sulla gestione del carcinoma anaplastico della tiroide consigliano di eseguire come trattamento di prima istanza l'intervento chirurgico in pazienti in stadio IVA o in stadio IVB nei quali è possibile ottenere una resezione senza residuo microscopico (R0) o, tutt'al più, senza residuo macroscopico (R1).

Nei pazienti con malattia sistemica (stadio IVC) non è consigliato, invece, il trattamento chirurgico come primo approccio, ad eccezione dei casi in cui sia necessario un debulking per la presenza di ostruzione delle vie respiratorie o dell'esofago.

Pertanto, le risposte 1 e 2 sono errate.

Inoltre, il carcinoma anaplastico, per definizione, è una neoplasia dedifferenziata che, come tale, ha perso la capacità propria delle cellule tiroidee di captare lo iodio; per tale motivo il trattamento con I131 non è da contemplare tra le varie opzioni terapeutiche in un paziente con carcinoma anaplastico della tiroide: risposta 3 errata.

Il nostro paziente non è stato considerato candidabile alla chirurgia vista l'invasione della vena giugulare di destra che pregiudicava l'ottenimento di una resezione di tipo R0 o R1 e per la contestuale presenza di metastasi a distanza.

Nonostante l'estensione della malattia, in virtù delle buone condizioni generali e della motivazione del paziente, è quindi possibile procedere con un trattamento neoadiuvante basato su radioterapia ad intensità modulata (IMRT) o sull'utilizzo di chemioterapici Taxani (Paclitaxel o Docetaxel) ed Antracicline (Doxorubicina) in combinazione o in monoterapia. Possono essere utilizzati entrambi gli approcci consecutivamente nel caso in cui sia necessario trattare con radioterapia una lesione localizzata perché insiste su distretti critici o perché provoca dolore, successivamente seguito da trattamento sistemico con chemioterapici.

Vista comunque la scarsa prognosi della malattia, le linee guida invitano i clinici ad incoraggiare i pazienti, in buone condizioni generali e motivati ad un approccio aggressivo alla malattia, a partecipare a trial clinici: nel caso del nostro paziente, la positività alla mutazione del gene BRAF

apre la possibilità di un trattamento basato sull'associazione di Dabrafenib e Trametinib, rispettivamente inibitori delle proteinchinasi BRAF e MEK.

I risultati dello studio registrativo all'FDA di tale associazione documentano un tasso di risposta complessivo, basato sul sistema RECIST v1.1., nel 69% dei pazienti.

Dati precisi sulla durata mediana di risposta, la sopravvivenza libera da progressione di malattia e la sopravvivenza generale, nello studio, non furono raggiunti, se non con una stima a 12 mesi rispettivamente del 90%, 79% e 80% dei pazienti.

Queste molecole sono in atto brevettate nel nostro paese solo per il trattamento del melanoma, ma, alla luce di tali risultati incoraggianti, possono essere concessi nel trattamento del carcinoma anaplastico della tiroide BRAF mutato, per uso compassionevole.

Bibliografia di riferimento

1. Tuttle M, Morris LF, Haugen B, et al. Chapter 73. Thyroid-differentiated and anaplastic carcinoma. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. New York: Springer International Publishing; 2017:873-901
2. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL et al (2012) American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer, Thyroid 22(11):1104-1139
3. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al (2018) Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients with Locally Advanced or Metastatic BRAF V600–Mutant Anaplastic Thyroid Cancer, JCO 36:7-13
4. Therasse P, Arbuch SG, Eisenhauer EA, et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. J Natl Cancer Inst 92:205-216. 2000

AUTORI

Tommaso Piticchio e-mail: tommasopicchio@gmail.com
Pasqualino Malandrino e-mail: linomalandrino@gmail.com
UOC di Endocrinologia. Osp. Garibaldi-Nesima, Catania
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale.
Università degli Studi di Catania