

RESUMO

O carcinoma diferenciado de tireóide, papilífero ou folicular, usualmente tem um curso relativo benigno após a tireoidectomia total e ablação de remanescentes tireoideanos com ^{131}I . Em contraste, o carcinoma anaplásico de tireóide ou carcinoma indiferenciado de tireóide, também derivado do epitélio folicular tireoideano, é uma das neoplasias humanas mais agressivas, que perdeu a maioria ou todas as características do tecido de origem. Crescimento tumoral rápido é um presságio de mortalidade precoce a menos que se institua tratamento combinado agressivo. Não dispomos ainda de um tratamento que leva à cura definitiva para a maioria dos pacientes. A melhor conduta se constitui de um tratamento cirúrgico agressivo associado com a combinação de novos agentes quimioterápicos e radioterapia externa. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/5:719-724)**

Descritores: Carcinoma anaplásico; Mutações; Novos agentes quimioterápicos

ABSTRACT

Anaplastic Thyroid Carcinoma.

Well-differentiated thyroid carcinoma (TC), as papillary and follicular carcinoma, usually follows a relatively benign course after total thyroidectomy and thyroid remnant ablation with ^{131}I . In contrast, anaplastic TC or undifferentiated TC, also derived from the thyroid follicular epithelium, refers to one of the more aggressive human malignancies, which have lost most or all characteristics of the tissue from which it originated. Rapid tumor growth presages early mortality unless combined therapy is aggressively pursued. Definitive curative approach does not exist for most patients. The best approach is still aggressive surgery combined with the associated use of new chemotherapies associated with local external beam radiotherapy. **(Arq Bras Endocrinol Metab 2005;49/5:719-724)**

Keywords: Anaplastic carcinoma; Mutations; New chemotherapy

OS TUMORES MALIGNOS DA TIREÓIDE representam em torno de 1% de todas as neoplasias, sendo que 75 a 85% são representados por tumores bem diferenciados (1), com um prognóstico bastante favorável. Por outro lado, o carcinoma indiferenciado da tireóide (CIT), ou carcinoma anaplásico da tireóide, também derivado do epitélio folicular tireoideano, é a forma mais agressiva das neoplasias tireoideanas e uma das neoplasias mais graves, em geral (2). O CIT tem uma prevalência um pouco maior em pacientes do sexo feminino e geralmente incide numa faixa etária mais avançada, com um pico na sexta e sétimas décadas de vida.

*Gisah A. de Carvalho
Hans Graf*

*Serviço de Endocrinologia e
Metabologia, Universidade
Federal do Paraná,
Curitiba, PR.*

*Recebido em 18/06/05
Revisado em 20/06/05
Aceito em 20/07/05*

Após o diagnóstico, a sobrevida é em média em torno de 6 meses (2).

Na maioria dos casos, o CIT representa o estágio mais avançado na desdiferenciação de um carcinoma folicular ou papilífero da tireóide (3). Células anaplásicas não expressam genes que são específicos para a tireóide, não produzem tireoglobulina, não captam iodo e não expressam receptores do TSH na sua membrana celular (3). A agressividade do carcinoma anaplásico, associada à sua baixa incidência, dificultam a realização de estudos que definam a melhor estratégia terapêutica (4).

ETIOLOGIA E PATOGÊNESE

A incidência do CIT é de 1 a 2 para 1.000.000 de habitantes, sendo maior na Europa e na América Latina do que nos Estados Unidos (4). A evolução mais aceita é a de um tumor benigno ou de um carcinoma papilífero ou folicular de tireóide de longa evolução no qual se instala uma alteração anaplásica.

A principal hipótese, baseada nos estudos de biologia molecular, sugere que o CIT está associado a mutações do gene p53, presente na maioria das neoplasias de cabeça e de pescoço (5). Uma mutação inativadora do gene p53, considerado o “guardião” do genoma, implicaria na possibilidade da ocorrência de neoplasia no órgão afetado, devido à não inibição do crescimento das células neoplásicas afetadas. A frequência desta transformação é desconhecida mas é rara, em vista da baixa incidência de CIT entre os carcinomas de tireóide. De fato, a reintrodução do gene p53 selvagem em linhagem de carcinoma anaplásico restaura algumas das qualidades de diferenciação, e aumenta a sensibilidade a determinados agentes quimioterápicos (6). Alguns autores também têm evidenciado mutações semelhantes do p53 em carcinomas bem-diferenciados. Outras alterações moleculares têm sido apontadas como a expressão aumentada de c-myc, Nm23 e H-ras e alterações em diversos fatores de crescimento, CD97 e mutações na beta-catenina (7,8).

Recentemente foi identificada a “Aurora B” como uma importante proteína na progressão do CIT e um excelente alvo para tratamento (9). As “Aurora quinases” são reguladores-chave na divisão celular mitótica. Foram encontrados altos níveis de expressão da proteína Aurora B em espécimes cirúrgicos de CIT, ao contrário de tecido tireoideano normal ou carcinoma papilífero. A inibição da atividade da Aurora B por inibidores químicos levou a importante redução no crescimento em cultura de células (9). Além disso, um inibidor potente e seletivo da “Aurora quinase”, o VX-680, induziu apop-

tose em várias linhagens celulares neoplásicas (10), mas necessita ser testado em tumores tireoideanos.

Nos últimos anos tem se observado uma diminuição na incidência de carcinoma anaplásico nos países industrializados, onde o CIT representa menos de 1 a 2% das neoplasias malignas da tireóide. A incidência de CIT é maior em áreas insuficientes de iodo (11).

DIAGNÓSTICO E QUADRO CLÍNICO

A suspeição clínica de CIT pode ser feita a partir dos sintomas de crescimento rápido de uma massa cervical com limites imprecisos e rouquidão e dor cervical. Mais de um terço dos pacientes com CIT tem um bócio de longa evolução. O diagnóstico confirmatório é realizado através da PAAF (punção aspirativa por agulha fina). Entretanto, resultados inconclusivos podem surgir devido à presença de hemorragia, fibrose ou necrose dentro do tumor. Frente à uma alta suspeição clínica, a cirurgia não deve ser retardada (12).

A avaliação diagnóstica inicial inclui, além da PAAF, ultra-sonografia cervical, tomografia computadorizada cervical, tórax e abdômen, cintilografia óssea, laringoscopia, hemograma, TSH e cálcio sérico. Os exames de imagem são fundamentais no planejamento cirúrgico. Tanto a tomografia de tórax como a cervical são úteis na determinação da extensão tumoral, mostrando se existe invasão de grandes vasos ou, ainda, do trato gastrointestinal e das vias aéreas superiores (13). Hipocalcemia pode sugerir infiltração de paratireóides, ocasionando hipoparatiroidismo. Da mesma forma, o TSH define se há necessidade de reposição hormonal mesmo antes da cirurgia.

Metástases ósseas também podem ser vistas ao raio-X e costumam ser líticas. Lesões pulmonares também são frequentemente detectadas já nas radiografias (13). É importante ressaltar, entretanto, que todo e qualquer exame que não puder ser feito imediatamente e que implica em demora para o diagnóstico, deve ser cancelado. A avaliação completa tem por finalidade determinar a extensão local da doença e a presença de metástases à distância. No sistema de estadiamento do TNM, todos os pacientes com diagnóstico de CIT são classificados como estágio IV.

O CIT pode ocorrer dos 45 aos 90 anos, mas incide principalmente em idosos, na faixa dos 70 anos, sendo discretamente mais frequente em mulheres que em homens (55% versus 45%). O sintoma mais comum apresentado é uma massa de crescimento progressivo no pescoço, acompanhada de dor e de disфонia. Um

Tabela 1. Sinais e sintomas de 84 pacientes com carcinoma indiferenciado de tireóide avaliados na Clínica Mayo.

| Sinais/sintomas | Porcentagem de pacientes |
|--------------------------|--------------------------|
| Rouquidão | 77 |
| Disfagia | 56 |
| Paralisia de corda vocal | 49 |
| Dor cervical | 29 |
| Perda de peso | 24 |
| Dispneia | 19 |
| Estridor | 11 |

levantamento de 84 pacientes na Clínica Mayo (13), revelou os sintomas constantes da tabela 1.

Ao exame físico encontra-se com maior frequência uma massa cervical dura, com mais de 10cm, infiltrativa e sem limites precisos, fixa aos planos adjacentes. Invasão cervical extensa e metástases à distância são encontradas em 15 a 50% dos casos ao diagnóstico. Metástases cervicais únicas ou múltiplas, uni ou bilaterais ocorrem em mais de 40% dos casos.

Os sítios de metástase à distância mais comuns são os pulmões e pleura, estando presentes em mais de 90% dos pacientes com doença metastática. Cinco a 15% dos pacientes têm metástases ósseas e 5% metástases cerebrais. Há ainda relatos de metástases cutâneas, hepáticas, renais, pancreáticas, cardíacas e em glândula adrenal (13).

PATOLOGIA

O CIT tem uma rápida evolução. Em pouco tempo o tumor cresce e infiltra os tecidos vizinhos, como músculos pré-tireoideanos, traquéia, esôfago cervical, músculo esternocleidomastóideo e pele. O quadro evolui de forma progressiva, com disfonia e posteriormente disfagia e dispneia.

O padrão histológico poderá ser de células escamóides, células estreladas ou células gigantes, com grande pleomorfismo e indiferenciação celular. Quando o quadro é de pequenas células, pode tratar-se na realidade de linfoma. A imuno-histoquímica ajuda a estabelecer o diagnóstico, embora o valor da tireoglobulina como marcador tumoral seja pequeno ou sem valor.

TRATAMENTO

Não há um tratamento padronizado para o CIT, devendo o mesmo ser individualizado. Nos pacientes com tumor muito avançado pouco há a fazer, e nem mesmo uma traqueotomia poderá ser feita quando o

tumor recobre e envolve totalmente a traquéia. Deve-se enfatizar a necessidade de um diagnóstico mais precoce possível e uma cirurgia sem retardos desnecessários, além de disponibilizar uma abordagem multidisciplinar, especialmente nos pacientes mais jovens e com tumores menores.

Cirurgia

O tratamento cirúrgico inicial ainda é assunto de grande controvérsia. Há uma clara melhora na sobrevida quando o paciente é submetido à ressecção tumoral em relação àqueles que recebem apenas tratamento clínico (14-18). Entretanto, não está totalmente claro quão abrangentes devem ser essas ressecções. Algumas séries mostram uma estatística favorável em prol de ressecções completas. Entretanto, como a maioria desses estudos é retrospectiva, nem sempre foi possível planejar adequadamente o procedimento. Ou seja, a ressecção completa foi obtida naqueles pacientes com tumores não invasivos, ocasionando um viés de amostragem.

Apesar disto, o último consenso americano sobre CIT sugere que a tireoidectomia total está indicada se as lesões cervicais e/ou mediastinais puderem ser ressecadas (esvaziamento cervical radical) com morbidade limitada. As cirurgias supra-radicaais, envolvendo laringectomia e esofagectomia, não encontram justificativa pois o prognóstico do paciente é muito pobre na presença de metástases à distância (19). Nos pacientes com tumor anatomicamente irressecável, a tumorectomia da massa cervical, intracapsular ou intratumoral, oferece melhores resultados que a simples biópsia (19).

Radioterapia e Quimioterapia Isoladas Pós-Operatórias

A resposta ao uso isolado de quimioterapia ou radioterapia é muito pobre e não aumenta a sobrevida, devendo ser buscados outros esquemas de tratamento. A combinação de novos quimioterápicos associados à radioterapia tem mostrado resultados mais promissores (20,21).

Tratamento Combinado

Resultados auspiciosos têm sido obtidos com novos esquemas terapêuticos, envolvendo a combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia.

Em um protocolo, os autores utilizaram doxorubicina (60mg/m²) associada à cisplatina (90mg/m²) a cada 4 semanas, em combinação com a radioterapia em pacientes com menos de 65 anos (20). Houve toxicidade severa em metade dos pacientes. Foi obtido controle da doença em 10 pacientes que também havi-

am sido submetidos à cirurgia, e 5 deles tiveram uma sobrevida de mais de 20 meses (20).

Estudos com paclitaxel (Taxol®) têm mostrado que essa é uma droga eficiente no controle tumoral, sem, entretanto, impedir seu curso letal. Ain e cols. relataram 53% de resposta com paclitaxel. Pacientes que responderam ao tratamento obtiveram uma sobrevida de 32 semanas em média, comparados com 7 semanas naqueles que não obtiveram resposta (22).

A associação de manumicina com o paclitaxel pode melhorar os resultados obtidos com o paclitaxel isoladamente. Parece que esse efeito decorre da inibição da angiogênese, impedindo que as células neoplásicas tenham “suprimentos” para crescer (23,24).

PERSPECTIVAS

Vários grupos de pesquisas, cientes da dificuldade em tratar esses pacientes, vêm trabalhando arduamente na tentativa de melhorar a sobrevida desses pacientes. Alguns vêm procurando drogas quimioterápicas mais eficazes, outros buscando a rediferenciação ou, ainda, a combinação de ambas.

Têm se mostrado que o uso de lovastatina e outros inibidores HMG-CoA pode ser eficientes na apoptose de células de CIT e induzir rediferenciação (25). A rediferenciação, que procura normalizar a expressão de proteínas importantes como a proteína NIS, responsável pela captação de iodo pela tireóide, inclui os inibidores da deacetilação de histonas (trichostatina A) e os inibidores da desmetilação do gene da hNIS (5-azacytidine, butirato de sódio) que poderiam restaurar a capacidade de captação de I^{131} (26-28).

Outra proposta interessante, mas ainda em fase experimental, é o uso de terapia gênica. Procurando promover a rediferenciação e/ou apoptose das células neoplásicas, é feita a transfecção de determinados genes como, por exemplo, p53 ou do NIS (29,30).

Abaixo (tabela 2), resumimos as linhas de pesquisas para o desenvolvimento de novos tratamentos para o carcinoma anaplásico, bem como para o carcinoma pouco diferenciado de tireóide.

SEGUIMENTO

O seguimento no carcinoma indiferenciado de tireóide visa a detecção precoce de recidivas e a garantia de uma adequada qualidade de vida a esses pacientes.

Diferentemente dos carcinomas bem diferenciados e mesmo dos pouco diferenciados, o CIT não produz tireoglobulina e essa não tem utilidade no seguimento desses pacientes. Da mesma forma, o CIT não expressa a proteína NIS e não é capaz de captar iodo.

Não é infrequente, entretanto, que haja a associação desses tipos de tumores no mesmo paciente. Apesar disso, os estudos não mostraram que a associação de um carcinoma diferenciado tenha qualquer impacto na mortalidade desses pacientes.

Os exames de imagem importantes incluem a tomografia de tórax, ressonância de abdome e pelve e ecografia cervical. Como o tumor praticamente dobra de tamanho em poucos dias, raramente as metástases passam despercebidas.

Os pacientes devem ser mantidos eutireóideos (TSH entre 0,4 e 2mUI/l) com adequada reposição de levotiroxina.

Tabela 2. Linhas de pesquisa no tratamento anti-CIT.

| Via | Alvo, agente ou ação |
|---------------------------------------|---|
| Rãs | Antisense mRNA; inibição da tirosina quinase |
| Inibição da farnesil transferase | Inibição específica |
| Raf | Antisense mRNA; inibição específica da Raf quinase |
| Inibição do MEK | Inibição da fosforilação |
| Tirosina kinase | Inibição específica através de VEGF, EGFR |
| Anticorpos | Direcionados contra a proteína e/ou receptor: VEGF, EGF, Her2/neu |
| Angiogênese | Inibição direta da angiogênese: proteínas ligadas à tubulina |
| Akt/ alvo nos mamíferos da rapamicina | Inibição |
| Apoptose | TRAIL solúvel recombinante; TRM-1 ligado ao receptor |
| TRAIL-R1; inibição da Bcl-2 | |
| Inibidores da ciclooxigenase-2 | Defém o crescimento tumoral, inibição da angiogênese |
| Heat shock protein 90 | Inibição |
| Histona deacetilase | Inibição |

Adaptado de Braga-Basaria M, Ringel M (29) e Burman KD (30).

Como as opções terapêuticas trazem resultados limitados, é importante assegurar que o manejo da dor e o controle de vias aéreas seja eficiente. Suporte emocional e acesso à equipe para cuidados paliativos também deve ser objetivado.

CONCLUSÃO

O carcinoma anaplásico de tireóide é, ainda, um dos grandes desafios a serem suplantados por endocrinologistas e cirurgiões de cabeça e pescoço.

Os protocolos já estudados não foram capazes de oferecer cura aos nossos pacientes, mas puderam, em alguns casos, prolongar suas sobrevidas. Embora não tenhamos um protocolo ideal a ser seguido, as evidências sugerem que o tratamento combinando cirurgia, radioterapia e quimioterapia traz os melhores resultados. Assim, pacientes com tumor ressecável podem se beneficiar dessa modalidade de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Figge J. Epidemiology of thyroid cancer. In: Wartofsky, L (ed.). **Thyroid cancer - A comprehensive guide to clinical management, 2000**. p.77-83.
2. Sherman SI. Anaplastic carcinoma. In: Wartofsky, L (ed.). **Thyroid cancer - A comprehensive guide to clinical management, 2000**. p.319-25.
3. Schlumberger M, Pacini F. Anaplastic thyroid carcinoma. In: Schlumberger M, Pacini F (eds.). **Thyroid tumors, 2003**. p.337-40.
4. Giuffrida D, Gharib H. Anaplastic thyroid carcinoma: current diagnosis and treatment. **Ann Oncology 2000**;11:1083-9.
5. Soares P, Cameselle-Teijeiro J, Sobrinho-Simões M. Immunohistochemical detection of p53 in differentiated, poorly differentiated and undifferentiated carcinoma of the thyroid. **Histopathology 1994**;24:205-10.
6. Nikiforov YE. Anaplastic carcinoma of the thyroid - Hill Aurora B light a path for treatment? **J Clin Endocrinol Metab 2005**;90:1243-5.
7. Garcia-Rostan G, Tallini G, Herrero A, et al. Frequent mutation and nuclear localization of β -catenin in anaplastic thyroid carcinoma. **Cancer Res 1999**;59:1811-5.
8. Aust G, Eichler W, Laue S, et al. CD97: a dedifferentiation marker in human thyroid carcinoma. **Cancer Res 1997**;57:1798-806.
9. Sorrentino R, Libertini S, Pallante PL, Troncone G, Palombini L, Bavetsias V, et al. Aurora B overexpression associates with the thyroid carcinoma undifferentiated phenotype and is required for thyroid carcinoma cell proliferation. **J Clin Endocrinol Metab 2005**;90:928-35.
10. Harrington EA, Bebbington D, Moore J, Rasmussen RK, Ajose-Adeogun AO, Nakayama T, et al. VX-680, a potent and selective small-molecule inhibitor of the Aurora kinases, suppresses tumor growth *in vivo*. **Nat Med 2004**;10:262-7.
11. Petterson B, Coleman MP, Ron E, et al. Iodide supplementation in Sweden and regional trends in thyroid cancer incidence by histopathologic type. **Int J Cancer 1996**;65:13-9.
12. Sugino K, Ito K, Mimura T, et al. The important role of operations in the management of anaplastic thyroid carcinoma. **Surgery 2002**;131:245-8.
13. Aldinger KA, Samaan NA, Ibanez M, et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle and giant-cell carcinoma of the thyroid. **Cancer 1978**;41:2267-75.
14. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: behavior, biology, and therapeutic approaches. **Thyroid 1998**;8:715-26.
15. Junor EJ, O'Paul J, Reed NS. Anaplastic thyroid carcinoma: ninety-one patients treated by surgery and radiotherapy. **Eur J Surg Oncol 1992**;18:83-8.
16. Ain KB. Management of undifferentiated thyroid cancer. **Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2000**;14:615-29.
17. Bi J, Lu B. Advances in the diagnosis and management of thyroid neoplasms. **Curr Opin Oncol 2000**;12:54-9.
18. Ain KB. Anaplastic thyroid carcinoma: a therapeutic challenge. **Semin Surg Oncol 1999**;16:64-9.
19. Herter NT, Miasaki F, Graf H. Seguimiento en carcinoma indiferenciado de tiroides. In: Novelli JL, Sanchez A. **Seguimiento en el cancer de tiroides**. Rosario UNR Editora 2005, cap. 21, p. 333-43.
20. Tennvall J, Lundell G, Hallquist A, et al. Combined doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy, and surgery in anaplastic thyroid carcinoma. Report on two protocols. **Cancer 1994**;74:1348-54.
21. Schlumberger M, Parmentier C, Delisle M-J, et al. Combination therapy for anaplastic giant-cell thyroid carcinoma. **Cancer 1991**;67:564-6.
22. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. **Thyroid 2000**;10:587-94.
23. Yeung SCJ, Xu G, Pan JP, et al. Manumycin enhances the cytotoxic effect of paclitaxel on anaplastic thyroid carcinoma cells. **Cancer Res 2000**;60:650-6.
24. Xu G, Pan J, Martin C, et al. Angiogenesis inhibition in the *in vivo* antineoplastic effect of manumycin and paclitaxel against anaplastic thyroid carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab 2001**;86:1769-77.
25. Wang CY, Zhong WB, Chang TC, et al. Lovastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor, induces apoptosis and differentiation in human anaplastic thyroid carcinoma cells. **J Clin Endocrinol Metab 2003**;88:3021-6.
26. Dohán O, De La Vieja A, Paroder V, et al. The sodium/iodide symporter (NIS): characterization, regulation, and medical significance. **Endocrine Rev 2003**;24:48-77.
27. 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 expression of the sodium/iodide symporter thyroperoxidase and thyroglobulin. **Endocrinology** **2004**;145:2865-75.

28. Venkaraman GM, Yatin M, Marcinek R, et al. Restoration of iodide uptake in dedifferentiated thyroid carcinoma: relationship to human Na⁺/I⁻ symporter gene methylation status. **J Clin Endocrinol Metab** **1999**;

84:2449-57.

29. Braga-Basaria M, Ringel MD. Beyond radioiodine: a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** **2003**;88:1947-60.
30. Burman KD. A new paradigm in the treatment of carcinoma: specific molecular targeting. **Endocrinology** **2004**;145:1027-30.

Endereço para correspondência:

Hans Graf
Rua Solimões 1184
80810-070 Curitiba, PR