

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Mestrado Integrado em Medicina

Artigo tipo “Case Report”

Por vezes o carcinoma diferenciado da tiróide é agressivo

Vânia Isabel Gomes Alves Fernandes

Orientador: Dr. Vítor Manuel Correia Valente

Porto, 2012/2013

Por vezes o carcinoma diferenciado da tiróide é agressivo

Autor(a): Vânia Isabel Gomes Alves Fernandes

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, n.º 228, 4050-313 Porto

Telefone: +351 220 428 000

Orientador: Vítor Manuel Correia Valente

Médico de Cirurgia Geral

Serviço de Cirurgia, Unidade 2, Centro Hospitalar do Porto – Hospital de Santo António

Largo Prof. Abel Salazar 4099-001 Porto

Telefone: +351 222 077 500

Dissertação realizada no âmbito da disciplina Dissertação / Projecto / Relatório de Estágio do Mestrado Integrado em Medicina.

ÍNDICE

Glossário de abreviaturas	4
Resumo	5
Abstract	6
Introdução.....	7
Caso clínico	9
Discussão	12
Conclusão.....	20
Referências Bibliográficas.....	21

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

BAF	biópsia aspirativa por agulha fina
CDT	carcinoma diferenciado da tiróide
CFT	carcinoma folicular da tiróide
CPT	carcinoma papilar da tiróide
EGF	factor de crescimento epidérmico
FDA	Food and Drug Administration
FDG	fluorodesoxiglucose
HDAC	histona deacetilase
¹³¹ I	iodo 131
ITK	inibidores da tirosina quinase
MAPK	proteína quinase activada por mitogénio
OMS	organização mundial de saúde
PET	tomografia por emissão de positrões
PI3K	quinase fosfatidilinositol 3
QT	quimioterapia citotóxica
RC	resposta completa
rhTSH	hormona tireoestimulante recombinante
RP	respostas parciais
RT	radioterapia
SSP	sobrevida sem progressão TC tomografia computadorizada
TGB	tireoglobulina
TSH	hormona tireoestimulante
VEGF	factor de crescimento do endotélio vascular

RESUMO

Introdução: Embora seja a neoplasia maligna endócrina mais frequente, o carcinoma da tiróide é raro, constituindo cerca de 1% de todos os tumores malignos. Os carcinomas da tiróide dividem-se em bem diferenciados, mal diferenciados, anaplásicos e medulares. Os bem diferenciados são de longe os mais frequentes e fazem parte destes o carcinoma papilar, folicular e o carcinoma das células de Hurthle. Apresentam um excelente prognóstico, vindo a taxa de mortalidade a diminuir ao longo dos anos. O carcinoma diferenciado da tiróide apresenta-se sob a forma de um nódulo tiroideu e só em 4% dos casos a forma de apresentação são metástases à distância. Os principais locais de metastização são o pulmão e o osso.

Caso clínico: A propósito da metastização à distância, apresenta-se um caso clínico de uma doente, cuja manifestação primária de um carcinoma folicular foi a metastização óssea.

Na discussão serão abordados os factores de prognóstico, com especial ênfase no tratamento do carcinoma diferenciado da tiróide metastizado, inclusive uma revisão das novas terapêuticas sistémicas em investigação até ao momento.

Conclusão: Apesar do carcinoma diferenciado da tiróide ter uma baixa taxa de mortalidade e um excelente prognóstico, a presença de metástases à distância no diagnóstico inicial, diminui a sobrevida destes doentes. Nestes casos, é necessário um tratamento mais agressivo, com recurso a tiroidectomia total, terapêutica com iodo 131 e terapêutica supressiva da hormona tireoestimulante. Apesar da actuação agressiva, continuam a existir doentes que não respondem à terapêutica com iodo ou que se tornam resistentes, e nestes, as opções terapêuticas passam pela radioterapia ou pelo tratamento sistémico. O tratamento sistémico deve ser inicialmente abordado no contexto dos novos ensaios clínicos e na impossibilidade de o doente entrar num ensaio recomenda-se o uso de inibidores da tirosina quinase.

Palavras-chave: carcinoma diferenciado da tiróide, metastização, tiroidectomia, terapêutica com iodo 131, terapia sistémica, inibidores da tirosina quinase.

ABSTRACT

Introduction: Although it is the most common endocrine malignancy, thyroid carcinoma is rare, constituting approximately 1% of all malignant tumors. The thyroid carcinomas are divided into well-differentiated, poorly differentiated, anaplastic and medullary. The well differentiated are by far the most common and are part of these papillary carcinoma, follicular and Hurthle cell carcinoma. Presenting an excellent prognosis, the mortality rate has been declining over the years. The differentiated thyroid cancer presents itself in the form of a thyroid nodule and only in 4% of cases the presentation are distant metastases. The main places of metastasis are the lung and bone.

Case report: Regarding to the distant metastization it is presented a clinical case of a patient whose primary manifestation of a follicular carcinoma was bone metastasis.

In the presentation it will be approached the prognostic factors with special emphasis on the treatment of metastatic differentiated thyroid carcinoma, including a review of new systemic therapies in research to date.

Conclusion: Although the differentiated thyroid carcinoma has a low mortality rate and an excellent prognosis, the presence of distant metastases at initial diagnosis, decreases the survival of these patients. In these cases, it's needed a more aggressive treatment, using a total thyroidectomy, treatment with iodine 131 and thyroid-stimulating hormone suppressive therapy. Despite aggressive action, there are still patients who do not respond to treatment with iodine or that become resistant and in these, the therapeutic options passes through radiotherapy or by systemic treatment. Systemic treatment should initially be addressed in the context of new clinical trials and the failure of the patient entering a trial is recommended the use of tyrosine kinase inhibitors.

Keywords: differentiated thyroid carcinoma, metastization, thyroidectomy, iodine 131 therapy, systemic therapy, tyrosine kinase inhibitors.

INTRODUÇÃO

O cancro da tiróide é o tumor maligno mais comum do sistema endócrino (1). Apesar de a sua incidência estar a aumentar, é ainda uma neoplasia rara (1), representando cerca de 1% de todas as neoplasias (2, 3). A incidência global de todos os tipos de cancro da tiróide nos Estados Unidos é de 7,7 em 100.000 pessoas por ano, sendo a incidência maior nas mulheres comparativamente aos homens (11,3 mulheres versus 4,1 homens em 100.000 pessoas) (1). Apesar da incidência crescente, a taxa de mortalidade tem vindo a diminuir ao longo das últimas três décadas, apresentando uma taxa de mortalidade ajustada à idade de 0,5 por 100.000 pessoas por ano (1). O excelente prognóstico desta neoplasia deve-se não só ao seu comportamento biológico, geralmente pouco agressivo, mas também à eficácia terapêutica.

O carcinoma diferenciado da tiróide (CDT) tem origem nas células foliculares da tiróide e representa 90% de todas as neoplasias desta glândula (4). Os restantes 10% englobam o carcinoma pouco diferenciado, o carcinoma anaplásico e o carcinoma medular da tiróide. Comparativamente ao carcinoma bem diferenciado, estas neoplasias apresentam pior prognóstico (4, 5).

O carcinoma diferenciado divide-se em carcinoma papilar da tiróide (CPT) e carcinoma folicular da tiróide (CFT) (2, 4-6).

O CPT é o subtipo mais comum, representando cerca de 80% de todas as neoplasias da tiróide (7). A relação mulher: homem é de cerca de 2,5: 1 e apresenta uma maior incidência durante a quarta e a quinta década de vida (8). A frequência do CPT tem aumentado, essencialmente à custa do maior número de lesões de pequenas dimensões. Os CPT têm crescimento lento e estão muitas vezes associados a metastização nos gânglios cervicais (20-50% dos casos) (9), sendo rara a metastização à distância (2-10% dos casos) (8). Em cerca de 5-35% dos casos está também associado a invasão dos tecidos adjacentes, nomeadamente dos músculos pré-tiroideus, do esófago ou da traqueia (8). A taxa relativa de sobrevida aos dez anos é de cerca de 93% (10).

O CFT é a segunda neoplasia mais comum, representando cerca de 10% de todos os cancros da tiróide (7, 11). É mais frequente nas mulheres (três vezes mais) e tende a aparecer em idades mais avançadas do que o CPT, sendo o pico da incidência entre os 40 e os 60 anos (11). No CFT a metastização por via hematogénica é a mais frequente, ocorrendo em 10-15% dos casos (11). O envolvimento linfático não é tão comum, ocorrendo em 8-13% dos casos (11). O CFT com invasão capsular mínima tem excelente prognóstico, o mesmo não se pode dizer relativamente à invasão vascular ou invasão capsular maciça (11). De qualquer forma os doentes com CFT têm taxas de

sobrevida média aos 10 anos de 83% (10).

O carcinoma das células de Hurthle, também chamado de carcinoma de células oncocíticas, é considerado uma variante do CFT, segundo a organização mundial de saúde (OMS), e representa 3-10% dos CDT (11). Esta variante apresenta pior prognóstico do que o CFT clássico, devido à baixa afinidade das suas células para o iodo ^{131}I e à maior taxa de metastização ganglionar (11).

O facto de haver um interesse crescente na patologia tiroideia, associado a um fácil acesso da ecografia cervical, acabou por criar, de certa forma, um problema: a “praga” dos nódulos tiroideus. Contudo apenas os nódulos volumosos, hiperfuncionantes e malignos (5% dos nódulos) necessitam de tratamento (1). O diagnóstico de malignidade é feito na maior parte dos casos através da biópsia aspirativa por agulha fina (BAF), idealmente guiada por ecografia, ou, quando há dúvidas, procedendo a lobectomia da tiróide (9).

O CDT apresenta-se geralmente como um nódulo tiroideu, isolado ou no seio de um bócio multinodular (11, 12). Mais raramente o diagnóstico surge na sequência do estudo de adenopatias cervicais ou de metástases em outros locais (12).

A metastização à distância é a forma de apresentação em 4% dos doentes (12). Os principais locais de metastização são os pulmões, seguido das metástases ósseas (lesões líticas), que ocorrem mais frequentemente no esqueleto axial (atingindo as costelas, vértebras e pélvis) (11). As metástases ósseas são mais sintomáticas do que as pulmonares, podendo causar dor intensa, fracturas patológicas ou sintomas neurológicos por compressão medular ou nervosa (13). A metastização cerebral, hepática, renal, vesical, cutânea e para a glândula supra-renal são formas muito raras de apresentação (11).

CASO CLÍNICO

Mulher com 56 anos, obesa, referenciada à consulta de cirurgia em Março de 2010, vinda da consulta de dor crónica, onde era seguida por dor lombar com irradiação para o membro inferior esquerdo. Na altura da consulta a doente apresentava um quadro doloroso violento, dificuldade em deambular e ao exame objectivo detectou-se uma área endurecida na região nadegueira esquerda, muito dolorosa ao toque. Realizou uma tomografia computadorizada (TC) pélvica que demonstrou uma volumosa massa tumoral osteolítica (96mm por 60mm) que envolvia a asa do íliaco, a articulação sacroilíaca e o músculo glúteo médio, à esquerda (figura 1). A biópsia revelou a presença exclusiva de tecido tireoideu de padrão médio e microfolicular.



Figura 1: TC pélvica mostrando uma massa na região sacroilíaca esquerda (seta dupla pontando delimitando o maior diâmetro da lesão).

O exame objectivo cervical era praticamente normal, no entanto, uma ecografia complementada com TC cervical e torácica evidenciaram uma massa tiroideia e a presença de múltiplas formações nodulares, sólidas e milimétricas, dispersas nos campos pulmonares, muito suspeitas de lesões secundárias. A massa tiroideia localizava-se no polo inferior do lobo direito, mergulhante para o mediastino superior (figura 2), apresentava 80mm de diâmetro crâneo-caudal e era difusamente heterogénea com áreas hipodensas e hipocaptantes.

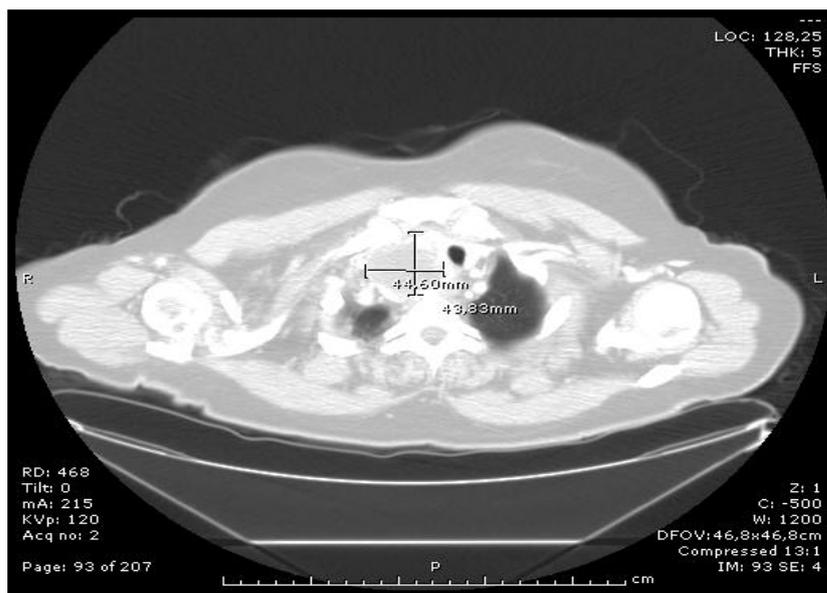


Figura 2: TC cervical mostrando uma massa no lobo direito da tiróide com 44,6mm por 43,33mm.

Em Abril de 2010 foi submetida a tiroidectomia total, com esvaziamento do compartimento ganglionar central. A análise microscópica da peça cirúrgica confirmou a existência de carcinoma folicular da tiróide com 7,5cm de maior diâmetro, que ultrapassava focalmente a cápsula, com invasão vascular venosa e com seis gânglios invadidos de dez isolados. O estadiamento TNM definitivo desta doente era de T4N2M1.

Após a tiroidectomia total a doente realizou a terapêutica com ^{131}I (200mCi) e nessa altura o valor da tireoglobulina (TGB) era de 74560 ng/mL. Com o tratamento observou-se uma redução progressiva dos valores de TGB (6498 ng/mL 6 meses após a primeira terapêutica). Além disso, assistiu-se a um alívio da dor, com diminuição da necessidade de analgésicos, bem como maior facilidade na deambulação.

Em Dezembro de 2010 foi palpada uma adenomegalia jugular direita, com cerca de 3cm de diâmetro e dolorosa, e houve agravamento da dor na região nadegueira esquerda, que impossibilitava de novo a deambulação da doente. Foi então sujeita a esvaziamento cervical radical modificado, direito (níveis II, III, IV e V) e enucleação da metástase sacroilíaca esquerda com consequente substituição da cratera óssea por osso sintético. Após este procedimento houve uma melhoria sintomática significativa, passando a doente a deambular só com o apoio de uma canadiana.

Foram realizadas novas terapêuticas com ^{131}I (200mCi) em Fevereiro de 2011 e também em Julho de 2012 (200mCi). Com a observação do gráfico nº1 é possível observar a redução dos valores da TGB com os sucessivos tratamentos de ^{131}I .

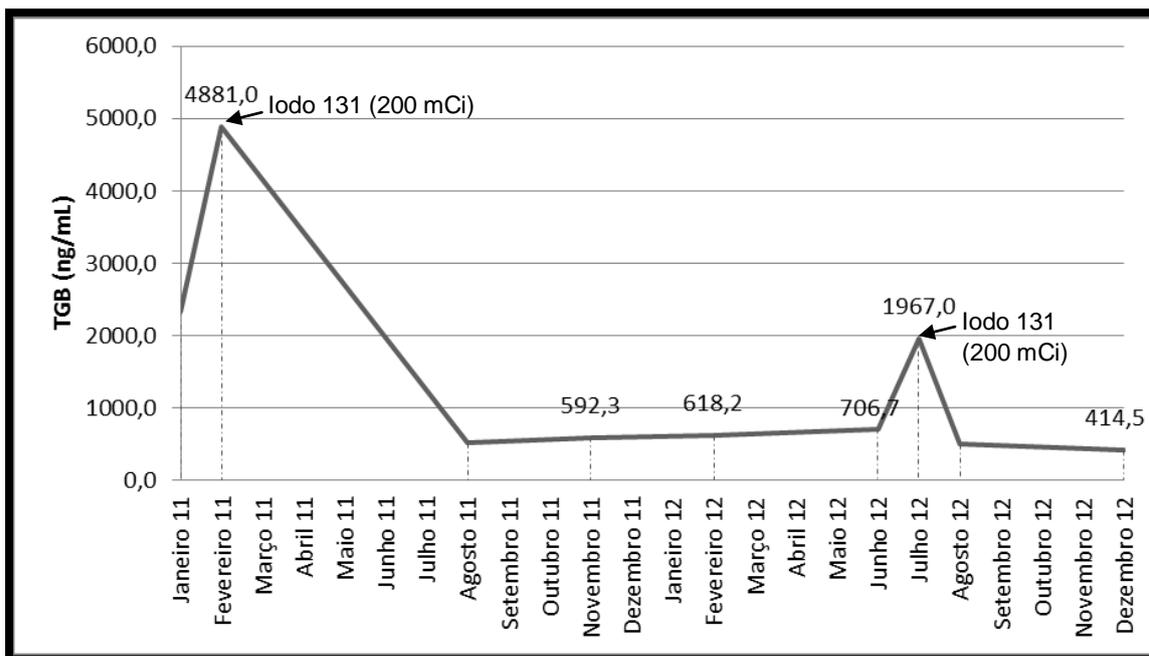


Gráfico 1: Variação temporal da concentração de TGB com a administração da terapia com ^{131}I (seta).

Actualmente a doente apresenta valores de TGB elevados (414,5 ng/mL em Dezembro de 2012), mas estabilizados e com bom controlo sintomático, fazendo uma vida normal e com perfeita autonomia.

DISCUSSÃO

De uma forma geral, podemos dizer que os CDT têm uma baixa taxa de mortalidade e um excelente prognóstico (14), sendo a taxa de sobrevida global aos 10 anos entre 85-93% (10). Este excelente prognóstico está associado à detecção cada vez mais precoce do carcinoma tiroideu, sendo na maior parte dos casos o tumor limitado à glândula tiroideia. A presença de metástases à distância na altura do diagnóstico inicial, apesar de ser um modo de apresentação raro ocorre em cerca de 1-9% dos casos (10) e é mais frequente no CFT (10-15% dos casos) (11) comparativamente ao CPT (2-10% dos casos) (8). Nestes casos, a taxa de sobrevivência aos 10 anos reduz-se para os 31-43% (10, 15).

Tal como acontece no caso clínico apresentado, os locais mais frequentes de metástases à distância são os pulmões e o osso (10, 16). As lesões ósseas ocorrem predominantemente no esqueleto axial e são lesões líticas (8, 10, 11). O local da metástase influencia o prognóstico, sendo as metástases ósseas as que apresentam pior prognóstico, pois não captam ^{131}I na maior parte dos casos (10, 13). Felizmente no presente caso, tanto as metástases ósseas como pulmonares ainda são ávidas para o ^{131}I . As metástases pulmonares são com maior frequência assintomáticas (17), em comparação com as metástases ósseas que são causa de dor, fracturas patológicas e sintomas neurológicos, por compressão medular ou nervosa (13).

Nos carcinomas tiroideus já com metástases à distância, a idade, a localização anatómica das metástases, o número de metástases, o subtipo histológico e a captação de ^{131}I pela metástase são os principais factores que influenciam a sobrevida destes doentes (10, 17). A idade, mesmo na presença de doença metastática, continua a ter um forte impacto no prognóstico, estando a idade superior a 45 anos associada a menor sobrevida global (9, 10, 17). De forma geral, o CFT é mais agressivo do que o CPT (10, 11). O carcinoma das células de Hurthle, bem como a variante insular, são subtipos associados a mau prognóstico (10, 11). O género é também um factor influenciador do prognóstico, os doentes do sexo masculino têm pior prognóstico (10, 18). As metástases ganglionares, apesar de estarem associadas a um aumento da incidência de metastização hematológica, não interferem negativamente no prognóstico (17, 18), a não ser nos doentes com CFT e naqueles com CPT com mais de 45 anos (9). No caso clínico apresentado existem vários factores de mau prognóstico como: detecção aos 56 anos, ser um carcinoma folicular e já existirem metástases pulmonares e ósseas, prevendo-se uma evolução desfavorável.

A terapêutica do CDT assenta em três pilares fundamentais: a cirurgia, a

terapêutica ablativa com ^{131}I e a terapêutica supressiva com a hormona tiroideia. Nos casos com metastização à distância preconiza-se um tratamento agressivo, sempre com recurso à tiroidectomia total, o que torna mais eficaz a terapêutica com ^{131}I , juntamente com terapêutica supressiva com a hormona tiroideia (16). Esta abordagem é diferente da usada nas outras neoplasias malignas com metastização, onde o tratamento cirúrgico da lesão primária geralmente não traz benefícios.

Como já foi referido a cirurgia é a principal arma terapêutica no tratamento do CDT (19, 20). A tiroidectomia total é o procedimento recomendado nos tumores primários com um diâmetro superior a 1cm, com extensão extratiroideia e com metástases à distância, mas também é aconselhado nos doentes com história pessoal de radioterapia (RT) da cabeça ou pescoço e história familiar de CDT (3, 9, 21). Esta abordagem permite uma diminuição na taxa de recorrência local e regional, bem como uma diminuição da mortalidade nos doentes de alto risco, com melhoria da qualidade de vida (3, 18, 21, 22). O esvaziamento ganglionar tem duas vertentes: a vertente terapêutica e a vertente profiláctica. No caso de evidência clínica ou ecográfica de envolvimento ganglionar, o esvaziamento terapêutico deve ser realizado a todos os doentes (1, 9, 20, 21). Relativamente ao esvaziamento profiláctico ainda não existem indicações precisas (1, 20, 21), no entanto, o esvaziamento do compartimento central deve ser realizado nos doentes de alto risco, como aqueles com CPT com diâmetro superior a 4cm e/ou extensão extracapsular (9, 20, 21).

À semelhança das células tiroideias normais, também as células neoplásicas diferenciadas são dependentes da hormona tireoestimulante (TSH) para o seu crescimento e funcionamento. Desta forma, após a cirurgia deve ser iniciado o tratamento hormonal com doses supra-fisiológicas da tiroxina (2,5 –3 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{dia}$ de levotiroxina), que além de repor as hormonas tiroideias, suprime o potencial estímulo de crescimento neoplásico da TSH (17, 18). A supressão da TSH está particularmente indicada nos CDT agressivos, com doença persistente ou metastática, onde os valores da TSH devem ser inferiores a 0,1 mU/L (1).

A terapêutica ablativa com ^{131}I no pós-operatório visa a destruição do restante tecido tiroideu captante, de forma a reduzir a taxa de recorrência (1, 2, 9, 11, 18, 23). Estudos retrospectivos mostraram que a terapêutica com ^{131}I levou a uma redução do risco de recorrência tumoral aos 10 anos até 50%, redução do risco de doença metastática em 3% e redução da mortalidade (20, 23). Além disso, facilita a detecção precoce de recorrência, pós-tiroidectomia, com base no doseamento de TGB ou na avaliação corporal total com ^{131}I (1, 9, 23). Assim, recomenda-se a terapêutica com ^{131}I para todos os doentes de alto risco (1), nomeadamente com metastização à distância,

extensão extratiroideia maciça, independente do tamanho tumoral, e nos tumores com diâmetro superior a 4cm (9, 23).

Para uma óptima captação de ^{131}I pelo tecido tiroideu é necessário provocar um estado de hipotiroidismo com elevação da TSH acima de 25-30 mU/L (9, 23), de modo a criar um estado de avidéz das células tiroideias pelo iodo. Tal pode ser conseguido à custa da suspensão da levotiroxina durante quatro semanas, ou pela administração de TSH recombinante (rhTSH) (23). Ambos os métodos são eficazes para esse fim (1, 9, 20, 23). No entanto, no caso de serem necessárias múltiplas terapêuticas com ^{131}I a rhTSH é preferível, uma vez que a maior parte dos doentes deixa de tolerar as suspensões de levotiroxina repetidas (1). Em ambos os métodos podemos ter um crescimento abrupto das metástases, essencialmente por edema (9, 23), o que pode agravar os sintomas em locais críticos como a via respiratória ou a espinal medula.

A terapêutica com ^{131}I pode ser só ablativa de restos tiroideus de pequeno volume, sendo usadas doses inferiores a 100-150mCi (23, 24). Pelo contrário, as doses terapêuticas da doença metastática documentada ou oculta (baseada na elevação da TGB) são geralmente superiores a 150mCi (23, 24). A eficácia da terapêutica com ^{131}I é menor nas metástases macroscópicas e ósseas (11, 23), onde se deve considerar a ressecção cirúrgica ou a RT. Embora a terapêutica com ^{131}I seja relativamente segura, o uso de doses sucessivas está relacionado com aparecimento de lesões das glândulas salivares, cáries dentárias, obstrução do canal nasolacrimal e neoplasias secundárias (9, 13, 23).

Para o tratamento das lesões metastáticas a cirurgia é também uma opção. Nas metástases pulmonares, tendo em conta que têm uma excelente captação de ^{131}I , a cirurgia tem menor indicação, sendo apenas usada nas lesões simples ou múltiplas que se localizam num único lobo pulmonar e sem captação de ^{131}I (18, 25). Já nas metástases ósseas a cirurgia é mais frequentemente usada, tanto com o objectivo curativo (metástases solitárias e ressecáveis), como paliativo (metástases sintomáticas), tendo em conta a sua resistência relativa ao tratamento com ^{131}I (18, 25). Nos doentes com metástases ósseas sintomáticas e isoladas, a metastectomia completa tem sido associada a um aumento da sobrevida, sobretudo nos doentes com menos de 45 anos e com doença lentamente progressiva (9). Mesmo para as metástases ósseas ávidas para o ^{131}I , a resolução completa é rara (9), ocorrendo em menos de 10% das lesões (13, 23). Ainda assim, estes doentes devem ser submetidos ao tratamento com ^{131}I , pois aumenta a sobrevida (9). Nas lesões metastáticas nos ossos de sustentação, como no presente caso, a cirurgia é recomendada, pois permite a palição dos sintomas e previne complicações ortopédicas como por exemplo as fracturas patológicas. Outras opções

para o tratamento das metástases ósseas são a RT, a embolização arterial e o tratamento com bifosfonatos (9, 13, 16). Estes tratamentos são paliativos, beneficiando o alívio da dor (9, 13). Apesar da existência destes tratamentos, muitos doentes com doença metastática evoluem de forma lenta e progressiva (9). Nestes casos, os doentes são seguidos de forma conservadora, só com a terapia supressiva da TSH (9).

A boa resposta da doente ao tratamento com ^{131}I pode ser observada no gráfico 1, que evidencia a redução dos valores de TGB após a terapêutica. Neste caso, as metástases continuam a captar ^{131}I , fazendo com que esta arma continue activa. No entanto, com o passar do tempo pode aparecer resistência à captação do ^{131}I pelas células tumorais, situação que não é rara, podendo ocorrer em 10-20% dos casos de CDT metastizado (16). Pensa-se que esta resistência se deve à desdiferenciação tumoral (24). Nestes casos o ^{131}I deixa de ser o tratamento adequado e as opções terapêuticas passam pela RT ou tratamento sistémico.

No CDT a RT tem indicação, como tratamento adjuvante, nos doentes com mais de 45 anos e com extensão extratiroideia maciça ou com alta probabilidade de doença microscópica residual, e também naqueles com tumor residual macroscópico mas não são candidatos nem a uma nova cirurgia nem a tratamento com ^{131}I (2, 9, 13, 19, 20, 26). Também se pode usar a RT como primeira linha no CDT irressecável (20) ou como tratamento paliativo de metástases à distância, essencialmente metástases ósseas e cerebrais (3, 13, 26). Nestas circunstâncias há uma redução da taxa de recorrência e promoção do controlo tumoral local (3, 13, 19, 26). A decisão de realizar a terapêutica com ^{131}I , a RT ou a terapia sistémica após a cirurgia pode basear-se na captação de fluorodesoxiglucose (FDG) pelo tumor (19). A captação de FDG correlaciona-se de forma inversa com a captação de ^{131}I (19). A radioterapia poderá estar indicada nos casos em que a captação de FDG é elevada (tumores mais indiferenciados).

O tratamento sistémico tem evoluído ao longo dos anos, existindo actualmente diferentes tipos, muitos deles ainda em investigação, acompanhando a cada vez melhor compreensão das alterações moleculares que ocorrem na patogénese do CDT. A principal alteração molecular na formação desta neoplasia é a activação constitutiva da via de sinalização da proteína quinase activada por mitogénio (MAPK), que ocorre em aproximadamente 70% dos CPT e 21-50% dos CFT (2, 4, 13). Esta via de sinalização, quando mutada, promove o crescimento celular e inibe o transportador de iodeto de sódio, promovendo a desdiferenciação tumoral das células tiroideias (27). As principais mutações da via de sinalização MAPK ocorrem ao nível dos genes RET/PTC, BRAF e RAS (figura 3) (4). Tendo em conta que estas mutações não coexistem na mesma neoplasia, permite-nos concluir que cada uma delas é suficiente para promover a génese

tumoral (4).

No desenvolvimento do CPT as principais alterações moleculares são o rearranjo RET/PTC (5-40% dos casos) e mutações no gene BRAF (29-83% dos casos) (2, 4, 13, 16, 28, 29). Já no caso do CFT, as principais alterações no seu desenvolvimento são as mutações no gene RAS (10-49% dos casos) e também a translocação PAX8-PPAR (30-35% dos casos) (16, 29).

Após a iniciação da carcinogénese ocorrem factores que vão promover a progressão tumoral. Um destes factores é a sobreexpressão dos receptores da tirosina quinase, nomeadamente os receptores para o factor de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e o factor de crescimento epidérmico (EGF), entre outros (2, 4). A activação destes receptores estimula a proliferação tumoral, a angiogénese, a invasão e a metastização (27). Quando activados, os receptores da tirosina quinase podem levar à transdução de sinal através de duas vias: a via da MAPK e a via da quinase fosfatidilinositol 3 (PI3K) (figura 3) (2, 4). Desta forma, a base para a terapia molecular do CDT é a inibição da via MAPK e PI3K, bem como a inibição da angiogénese, essencialmente através dos inibidores da tirosina quinase (ITK) (2).

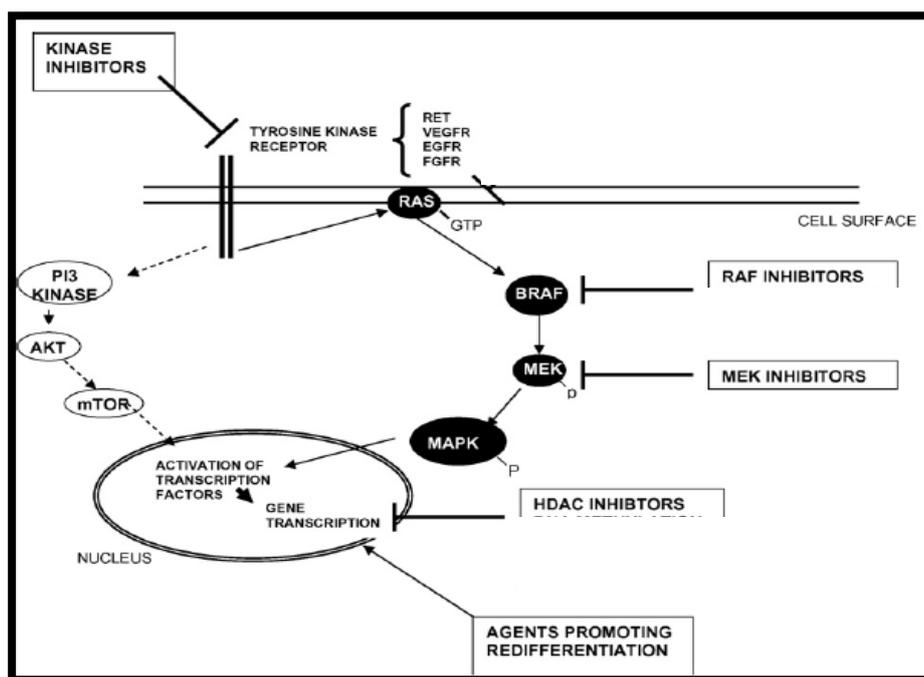


Figura 3: Adaptação da via de sinalização no CDT com os potenciais locais de acção das novas terapias (4).

Os ITK, apesar de já se usarem na prática clínica, ainda estão em investigação para o tratamento do CDT metastizado (27). Estudos preliminares com estes fármacos foram associados a respostas parciais (RP) da lesão em 15-30% dos doentes, não se

tendo observado qualquer resposta completa (RC) (27). Apesar de existirem muitos estudos com os ITK, nenhum conseguiu mostrar melhoria na sobrevida global (28). Os mais usados são o sorafenib e o sunitinib.

O sorafenib actua inibindo os receptores RET/PTC e VEGF 2 e 3, bem como a molécula BRAF (2, 4, 13, 27, 28). Segundo um ensaio clínico de fase II com 52 doentes com CDT, realizado no National Cancer Institute, obteve-se uma RP em 13% e 54% dos doentes estabilizaram a sua doença (13). O tratamento com sorafenib está também associado a uma sobrevida sem progressão (SSP) da doença de aproximadamente 15-19 meses (16, 28). Um estudo de fase III com 380 doentes encontra-se em fase de conclusão (16, 20).

O sunitinib é uma outra molécula inibidora dos três receptores VEGF, do BRAF e do subtipo 1 e 3 do receptor RET/PTC (4, 13, 27). Um estudo em fase II com este fármaco mostrou uma RP em 13% dos doentes com CDT e uma estabilização da doença em 68% (13, 20, 27-29), sendo estas respostas mantidas por mais de 12 semanas em 17% dos doentes (27). Um outro estudo com 29 doentes com carcinoma tiroideu metastizado, ávido para o FDG na tomografia por emissão de positrões (PET), observou uma RC em 7% dos doentes (duração mínima de 9 meses), uma RP em 25% e uma estabilização em 48% dos doentes (27).

Tanto o sorafenib, como o sunitinib, não são inócuos, sendo os efeitos laterais mais frequentes a hipertensão, a diarreia e a astenia (4, 20, 27, 28). Têm também toxicidade renal, hepática, cardíaca e cutânea (síndrome mão-pé e rash) (13, 27). De todos os doentes a quem foi administrado o sorafenib, 5-11% apresentaram também outras alterações cutâneas, como o carcinoma espinocelular e os queratoacantomas (13, 27).

O lenvatinib, o vandetanib e o pazopanib são outros ITK também em investigação e já com alguns resultados favoráveis para o CDT refractário, mas que necessitam de mais estudos para serem recomendados. O motesanib e o axitinib são inibidores da quinase antiangiogénicos ainda em verificação (13, 27, 28). Um estudo de fase II com o motesanib mostrou uma SSP da doença média de 40 semanas nos doentes com CDT rapidamente progressivo (13, 27-29), com uma RP em 14% e estabilização da doença em 35% dos doentes, por um período de 24 semanas (16, 20, 29).

Outras terapêuticas em estudo são os derivados retinóicos, a rosiglitazona e os inibidores da histona deacetilase (HDAC) que promovem a rediferenciação celular, restaurando a captação de ¹³¹I pelas células do carcinoma tiroideu desdiferenciado (4, 13). A maior parte dos estudos realizados até ao momento têm mostrado pouco sucesso na rediferenciação celular (2, 4, 13, 27). Um agonista do receptor X do retinóide, o bexaroteno, foi testado num estudo de fase II, onde se observou que após 6 semanas de

tratamento, 8 dos 11 doentes recuperaram parcialmente a avidéz para o ^{131}I , não havendo, no entanto, muita redução do tamanho tumoral (13, 29). Assim, o estudo concluiu que havia uma falha na restauração da suscetibilidade ao ^{131}I com o bexaroteno (29). Um outro estudo de fase II com o romidepsin (inibidor HDAC), que também não foi bem-sucedido, evidenciou que apenas 2 dos 20 doentes com CDT metastizado e refractário ao ^{131}I recuperaram a sua captação, à custa de uma marcada toxidade cardíaca (27).

A talidomida e a lenalidomida são outros agentes que inibem a angiogénese, além dos ITK, sendo o seu mecanismo de acção ainda desconhecido (27). Um estudo em fase II com a lenalidomida, que substituiu a talidomida devido à sua alta taxa de efeitos laterais, revelou uma RP em 39% dos doentes e uma estabilização da doença em 50% dos doentes com CDT em progressão, com uma sobrevida média inferior a 11 meses (13, 27).

A descoberta de receptores da somatostatina em metástases do CDT (essencialmente o carcinoma das células de Hurthle) levou a estudos com o análogo da somatostatina, o octreótido (2, 27). Apesar da maior parte dos estudos não demonstrarem benefício, um estudo em fase II usando o octreótido radiomarcado revelou uma significativa diminuição dos níveis de TGB em 7 dos 24 doentes com receptores positivos para a somatostatina (27). A sobrevida média dos doentes que responderam foi de 42 meses, comparativamente à sobrevida de 14 meses nos que não responderam (2, 27).

Outros fármacos em desenvolvimento são os inibidores MEK, como o selumetinib (13, 16, 27), que inibem a via de sinalização MAPK. Num estudo de 20 doentes com CPT refractário ao ^{131}I observou-se que 60% aumentaram a captação de ^{131}I , sendo que 40% das lesões captaram doses terapêuticas de iodo (16, 27, 29). A eficácia deste fármaco é maior no carcinoma tiroideu com a mutação NRAS (16, 27).

Uma outra via a actuar é a via de sinalização do PI3K. Alguns estudos em fase II, ainda em progressão, avaliam a eficácia do everolimus, um inibidor mTOR que interfere na via de sinalização PI3K, para o cancro tiroideu avançado (16, 20).

Uma aposta actual é a combinação dos novos fármacos, já que o tratamento em monoterapia não tem mostrado RC e há evidência do desenvolvimento de resistências (16). Um estudo em fase II com 37 doentes juntou o temsirolimus com o sorafenib, tendo obtido uma RP em 22% e estabilização da doença em 57% dos doentes (16). A RP aumentou para 38% nos doentes que nunca tinham sido submetidos a terapia sistémica (16).

De forma geral, as recomendações actuais para os doentes com doença

metastática progressiva ou sintomática, que não respondem à terapêutica padrão são o tratamento com terapia sistémica no contexto dos novos ensaios clínicos (2, 4, 13, 16, 20, 27). Se não for possível a participação do doente num ensaio clínico sugere-se inicialmente o uso de um ITK, o sorafenib ou sunitinib, e nos casos de intolerância usar quimioterapia citotóxica (QT) (27).

O recurso à QT só deve ser feito em último lugar, quando nenhum dos outros tratamentos é adequado ou dá resposta, pois é um tratamento com uma taxa de resposta limitada e com uma toxicidade significativa (2, 3, 13). O agente mais usado é a doxorrubicina em monoterapia, pois a combinação com outros agentes citotóxicos ainda não mostrou benefício clínico (2, 16, 20, 27). Apesar de alguns doentes responderem de forma duradoura com a doxorrubicina, não se observou qualquer benefício na sobrevivência (20). A doxorrubicina é o único agente citotóxico aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) para o tratamento do cancro da tiróide metastizado (19, 27). Após 6 meses de tratamento do CDT progressivo com doxorrubicina, observou-se uma RP em 5% e uma estabilização da doença entre 1– 22 meses em 42% dos doentes (16, 27). Tanto a doxorrubicina, como os ITK, actuam melhor nas metástases pulmonares do que nas metástases ósseas (16, 20, 27).

O seguimento dos doentes com CDT baseia-se no exame físico cervical, no doseamento da TGB e na ecografia cervical (1). O doseamento da TGB é o marcador mais sensível e específico de neoplasia da tiróide após a cirurgia (3, 30), isto na ausência de anticorpos anti-TGB (9). Níveis elevados de TGB estão associados a persistência ou recidiva da doença. Apesar da maior parte das recorrências locais ocorrer nos primeiros 5 anos, existem casos de recorrência local ou à distância até 20 anos após o diagnóstico (1). Justifica-se assim o seguimento destes doentes para toda a vida.

CONCLUSÃO

Apesar do CDT ter, de forma geral, uma baixa taxa de mortalidade e um excelente prognóstico, a presença de metástases à distância no diagnóstico inicial, acaba por diminuir a taxa de sobrevivência aos 10 anos em 52%. Esta acentuada redução na sobrevida mostra a agressividade desta neoplasia quando existem metástases. Além da existência de metástases à distância, que por si só já é um sinal de mau prognóstico, no CDT metastizado a idade superior a 45 anos, a localização anatómica e o número de metástases, o subtipo histológico e a captação de ^{131}I pela metástase são outros factores que influenciam a sobrevida destes doentes.

Desta forma, o tratamento do CDT em estado avançado preconiza-se mais agressivo, com recurso a tiroidectomia total em todos os casos, de forma a aumentar a eficácia da terapêutica com ^{131}I , juntamente com a terapêutica supressiva da TSH. No entanto, para os doentes que não respondem à terapêutica com ^{131}I ou se tornam resistentes, as opções terapêuticas passam pela RT ou pelo tratamento sistémico. O tratamento sistémico deve ser inicialmente abordado no contexto dos novos ensaios clínicos, e só na sua impossibilidade se recomenda o uso de ITK (sorafenib ou sunitinib). A QT é usada como último recurso no CDT devido à sua taxa de resposta limitada e toxicidade significativa.

Com os novos conhecimentos sobre a base molecular do cancro da tiróide foi possível o desenvolvimento de novos fármacos para a terapêutica sistémica. Os resultados já disponíveis têm sido promissores, no entanto, são necessários novos projectos e investigações, não só para a melhor compreensão da fisiopatologia desta neoplasia, mas também para a geração de novas opções terapêuticas, eficazes e com menos efeitos laterais, para o tratamento da doença em progressão.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G, Group EGW. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2012 Oct;23 Suppl 7:vii110-9. PubMed PMID: 22997443.
2. Middendorp M, Grunwald F. Update on recent developments in the therapy of differentiated thyroid cancer. *Seminars in nuclear medicine*. 2010 Mar;40(2):145-52. PubMed PMID: 20113682.
3. Tuttle R. Overview of the management of differentiated thyroid cancer. UpToDate. 2011. Disponível em: URL: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-differentiated-thyroid-cancer?source=search_result&search=thyroid+cancer&selectedTitle=1~150
4. Brown RL, Cohen EEW. Novel approaches in the treatment of thyroid cancer. ELSEVIER. 2008.
5. Sung TY, Choi SH, Lee JM, Jeong JJ, Kang SW, Chung WY. Innovative in vitro chemo-hormonal drug therapy for refractory thyroid carcinomas. *Journal of Korean medical science*. 2012 Jul;27(7):729-35. PubMed PMID: 22787366. Pubmed Central PMCID: 3390719.
6. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *The lancet oncology*. 2012 Sep;13(9):897-905. PubMed PMID: 22898678.
7. Slim I, Mhiri A, Meddeb I, Goucha A, Gritli S, Ben Slimene MF. Malar bone metastasis revealing a papillary thyroid carcinoma. *Case reports in otolaryngology*. 2012;2012:795686. PubMed PMID: 22953123. Pubmed Central PMCID: 3420780.
8. Tuttle R. Overview of papillary thyroid cancer. UpToDate. 2012. Disponível em: URL: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-papillary-thyroid-cancer?source=search_result&search=thyroid+cancer&selectedTitle=2~150
9. American Thyroid Association Guidelines Taskforce on Thyroid N, Differentiated Thyroid C, Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid*

- Association. 2009 Nov;19(11):1167-214. PubMed PMID: 19860577.
10. Sampson E, Brierley JD, Le LW, Rotstein L, Tsang RW. Clinical management and outcome of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer presenting with distant metastasis at diagnosis. *Cancer*. 2007 Oct 1;110(7):1451-6. PubMed PMID: 17705176.
 11. Lee SL, Ananthakrishnan S. Overview of follicular thyroid cancer. UpToDate. 2012. Disponível em: URL: http://www.uptodate.com/contents/overview-of-follicular-thyroid-cancer?source=search_result&search=thyroid+cancer&selectedTitle=3~150
 12. Ruggiero FP, Fraunhofer EE, Stack BC, Jr. Papillary thyroid cancer with an initial presentation of abdominal and flank pain. *American journal of otolaryngology*. 2005 Mar-Apr;26(2):142-5. PubMed PMID: 15742271.
 13. Busaidy NL, Cabanillas ME. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *Journal of thyroid research*. 2012;2012:618985. PubMed PMID: 22530159. Pubmed Central PMCID: 3316972.
 14. Eng TY, et al. The Management of Metastatic Thyroid Carcinoma: An Initial Presentation with Bony Metastasis. *Journal of Cancer Therapy*. 2011:503-6.
 15. Haq M, Harmer C. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at presentation: prognostic factors and outcome. *Clinical endocrinology*. 2005 Jul;63(1):87-93. PubMed PMID: 15963067.
 16. Haugen BR, Sherman SI. Evolving Approaches to Patients with Advanced Differentiated Thyroid Cancer. *Endocrine reviews*. 2013 Apr 10. PubMed PMID: 23575762.
 17. Turanli S, Yuksel MU, Ozdilekcan C, Cetin A. Differentiated thyroid carcinoma with distant metastases at diagnosis: how we do it. *Clinical otolaryngology : official journal of ENT-UK ; official journal of Netherlands Society for Oto-Rhino-Laryngology & Cervico-Facial Surgery*. 2011 Aug;36(4):380-3. PubMed PMID: 21848552.
 18. Freschi G, Landi L, Castagnoli A, Taddei A, Bechi P, Bucciarelli G. Advanced thyroid carcinoma: an experience of 385 cases. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2006 Jun;32(5):577-82. PubMed PMID: 16644177.
 19. Brierley J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. *Seminars in radiation oncology*. 2012 Jul;22(3):254-62. PubMed PMID: 22687950.

20. Pacini FI, Y.; Luster, M.; Pitoia, F.; Robinson, B.;Wirth, L. Radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: unmet needs and future directions. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2012:541–54.
21. Tuttle RM. Surgical treatment of differentiated thyroid cancer. UpToDate. 2012. Disponível em: URL: http://www.uptodate.com/contents/surgical-treatment-of-differentiated-thyroid-cancer?source=search_result&search=thyroid+cancer&selectedTitle=11~150
22. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamamoto N. Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: survival predictors and the importance of local control. *Surgery.* 2008 Jan;143(1):35-42. PubMed PMID: 18154931.
23. Tuttle R. Radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer. UpToDate. 2012. Disponível em: URL: http://www.uptodate.com/contents/radioiodine-treatment-of-differentiated-thyroid-cancer?source=search_result&search=thyroid+cancer&selectedTitle=8~150
24. Mazzaferri ELA, Robert J. . *Essentials of Thyroid Cancer Management*: Springer US; 2005.
25. Stojadinovic A, Shoup M, Ghossein RA, Nissan A, Brennan MF, Shah JP, et al. The role of operations for distantly metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Surgery.* 2002 Jun;131(6):636-43. PubMed PMID: 12075176.
26. Brierley JD. External beam radiotherapy in the treatment of thyroid cancer. UpToDate. 2012. Disponível em: URL: http://www.uptodate.com/contents/external-beam-radiotherapy-in-the-treatment-of-thyroid-cancer?source=search_result&search=thyroid+cancer&selectedTitle=16~150
27. Sherman SI. Chemotherapy for differentiated thyroid cancer. UpToDate. 2013. Disponível em: URL: http://www.uptodate.com/contents/chemotherapy-for-differentiated-thyroid-cancer?source=search_result&search=thyroid+cancer&selectedTitle=9~150
28. Giuffrida D, Prestifilippo A, Scarfia A, Martino D, Marchisotta S. New treatment in advanced thyroid cancer. *Journal of oncology.* 2012;2012:391629. PubMed PMID: 23133451. Pubmed Central PMCID: 3485527.
29. Safavi A, Vijayasekaran A, Guerrero MA. New insight into the treatment of advanced differentiated thyroid cancer. *Journal of thyroid research.* 2012;2012:437569. PubMed PMID: 23326755. Pubmed Central PMCID: 3543802.

30. Pacini F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2002 Aug;29 Suppl 2:S492-6. PubMed PMID: 12192551.