

CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIREÓIDE – RELATO DE CASO

THYROID ANAPLASTIC CARCINOMA – CASE REPORT

Betânia Longo¹, Bianca Bortoluzzi Corrêa¹, Sthefanie Giovana Pallone², Caio César Cervi Lagana², Marcela Robl², Débora Cristina Besen², Karina Zanlorenzi Basso², Felipe Wolff Schwambach², Cleo Otaviano Mesa Junior³

RESUMO

Introdução: O carcinoma anaplásico de tireóide, ou carcinoma indiferenciado de tireóide (CIT), corresponde a forma mais agressiva das neoplasias tireoidianas, com alto índice de mortalidade e sobrevida média de 6 meses após o diagnóstico. **Relato de caso:** Paciente feminina, 64 anos, internou com quadro clínico com início há 3 semanas de disfagia progressiva, dor em região cervical, disfonia, astenia, queda do estado geral, dispnéia e perda de peso, com piora dos sintomas há 1 semana. A função tireoidiana era normal. Punção com agulha fina de tireóide, realizada no início do quadro, mostrou resultado positivo para malignidade em nódulo de lobo esquerdo, compatível com neoplasia maligna pouco diferenciada, epitelióide e sugestiva de câncer anaplásico de tireóide. No internamento, realizada Tomografia Computadorizada de região cervical que evidenciou massa cervical com extensão para mediastino até topografia de arco aórtico, com envolvimento dos vasos supra aórticos, além de desvio e compressão importantes da traqueia, cujo menor calibre era de 4mm. Paciente sem indicação de ressecção cirúrgica e sem condições de estabelecimento de via aérea definitiva devido à extensão do tumor e compressão traqueal infra glótica. Foi optado por cuidados paliativos com medidas de conforto e, após 7 dias de internamento, a paciente evoluiu para óbito. **Conclusão:** Pela gravidade e rápida progressão do CIT, é fundamental o diagnóstico precoce para avaliação do estadiamento do tumor e do plano terapêutico, quando possível. Atualmente, a melhor conduta baseia-se na associação de um tratamento cirúrgico agressivo da neoplasia com a combinação de novos agentes quimioterápicos e radioterapia externa.

Descritores: carcinoma anaplásico, câncer de tireóide, cuidados paliativos.

ABSTRACT

Introduction: Thyroid anaplastic carcinoma, or undifferentiated thyroid carcinoma (UTC), is the most aggressive form of thyroid neoplasm, with a high mortality rate and a survival rate of 6 months. **Case report:** female patient, 64 years old, was hospitalized with symptoms that started 3 weeks earlier. She presented with progressive dysphagia, cervical pain, dysphonia, asthenia, poor general state, dyspnea and weight loss, with worsening of symptoms in the last week. Thyroid function was normal. Fine needle aspiration biopsy of the thyroid showed a positive result for malignity of left lobe nodule, compatible with undifferentiated malignant neoplasm, suggestive of thyroid anaplastic cancer. The cervical computed tomography showed a cervical mass with extension from mediastinum to the aortic arc, involving the supra aortic vessels, and compressing the trachea, which had 4mm in its lowest diameter. The patient did not have surgical indication for resection and had no conditions to establish a definite airway, due to the extension of tumor and infraglottic tracheal compression. The patient was treated with palliative care and, after 7 days of admission, the patient passed away. **Conclusion:** due to severity and fast progression of UTC, early diagnostic is fundamental for the evaluation of the tumor staging and therapeutic plan, when it is possible. The best plan is the association of an aggressive surgical treatment with new chemotherapeutic drugs and external radiotherapy.

Keywords: Anaplastic carcinoma, thyroid cancer, palliative care

- 1- Residentes de Clínica Médica do Hospital do Idoso Zilda Arns, Curitiba, Paraná, Brasil
- 2- Residentes de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas, Curitiba, Paraná, Brasil
- 3- Médico Endocrinologista do Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Paraná – SEMPR/ HC-UFPR

Contato do Autor / Mail to:

Betânia Longo - betania_1301@hotmail.com

Rua: Lothário Boutin, 90 – Pinheirinho, Curitiba (PR), CEP 81.110-430

INTRODUÇÃO

O carcinoma anaplásico de tireóide, ou carcinoma indiferenciado da tireóide (CIT), corresponde a forma mais agressiva das neoplasias tireoidianas¹⁻³. Ocorre em menos de 5% de todos os casos de câncer de tireóide^{1,4,5}, no entanto é responsável por mais da metade dos óbitos por neoplasias de tireóide, com uma taxa de mortalidade superior a 90%^{1,4} e uma taxa de sobrevida média de seis meses após o diagnóstico^{1,2,5}. Nesse artigo, será relatado um caso de carcinoma anaplásico de tireóide.

RELATO DE CASO

Paciente feminina, 64 anos, interna com quadro clínico de início há 3 semanas: disfagia para sólidos com progressão para líquidos, dor em região cervical, disfonía, astenia, queda do estado geral, dispnéia e emagrecimento de 4kg neste período, com piora dos sintomas há 1 semana. Paciente referia desconforto em região cervical há 1 ano, sem investigação prévia. Previamente hipertensa, com tratamento apenas com dieta hipossódica, com bons controles pressóricos. Histórico familiar negativo para neoplasias. Sem histórico de etilismo ou tabagismo.

Ao exame físico, regular estado geral, emagrecida, hipocorada +/-IV, com ptose palpebral à esquerda (Síndrome de Horner), apresentando massa em região cervical anterior endurecida, palpável, aderida a planos profundos, indolor, mais proeminente à esquerda, com presença de linfonodo palpável em cadeia cervical anterior esquerda, endurecido, indolor à palpação e circulação colateral em região infraclavicular esquerda.

Os exames laboratoriais mostraram função tireoidiana normal: TSH 1,28 UI/mL, T4 livre 0,96ng/dL. Realizada PAF de tireóide, antes do internamento, que evidenciou nódulo em lobo direito com características inconclusivas e nódulo em lobo esquerdo positivo para malignidade, compatível com neoplasia maligna pouco diferenciada, epitelióide e sugestivo de câncer anaplásico de tireóide.

No internamento, realizada Tomografia Computadorizada de região cervical que evidenciou massa cervical com extensão para mediastino até topografia de arco aórtico, com envolvimento dos vasos supra aórticos, além de desvio e compressão importantes da traqueia, cujo menor calibre era de 4mm. A paciente foi avaliada pela equipe da cirurgia de cabeça e pescoço, não havendo indicação de ressecção cirúrgica nem condições de estabelecimento de via aérea definitiva pela extensão tumoral local. Durante o internamento, paciente apresentou episódios de dispnéia com evolução progressiva e estridor respiratório, controlados com dexametasona e oxigenioterapia.

Após 4 dias do internamento, devido a progressiva compressão de via aérea, objetivando possibilitar conforto à paciente, foram instituídas medidas clínicas não

invasivas e iniciados cuidados paliativos. Foram prescritos morfina e midazolam em bomba de infusão contínua e as doses foram aumentadas progressivamente conforme a necessidade para manter a paciente sem sinais de desconforto. Após 7 dias do internamento, paciente evoluiu a óbito.

DISCUSSÃO

O carcinoma anaplásico de tireóide, ou carcinoma indiferenciado de tireóide (CIT), corresponde a forma mais agressiva das neoplasias tireoidianas, com alto índice de mortalidade^{1,2,3}. É definido pela OMS (Organização Mundial da Saúde) como um tumor altamente maligno, total ou parcialmente composto por células indiferenciadas, que retêm as características indicativas de origem epitelial¹. Na maioria dos casos, o CIT resulta do estágio mais avançado na desdiferenciação de um carcinoma folicular ou papilífero da tireóide².

O CIT ocorre em menos de 5% de todos os casos de neoplasias tireoidianas^{1,4,5}, no entanto é responsável por mais da metade dos óbitos por câncer de tireóide, com uma taxa de mortalidade superior a 90%^{1,4} e uma taxa de sobrevida média de seis meses após o diagnóstico^{1, 2, 5}. A faixa etária acometida está entre as sexta e sétima décadas de vida^{2, 4, 5} com predomínio no sexo feminino^{1,2}.

Pelo comportamento agressivo do CIT, sempre é definido, no sistema de estadiamento TNM, como estágio IV^{2,3,5}. Dependendo da extensão do tumor primário, do envolvimento de linfonodos e da presença de metástases, é classificado nos estágios IVa, IVb ou IVc⁵.

Diferentes padrões de crescimento histopatológicos de CIT foram descritos, incluindo morfologias fusiforme, pleomórfica e escamóide. Um destes padrões pode predominar em um determinado tumor, ou o tumor pode apresentar característica mista de dois, ou mesmo dos três tipos^{1,5}. Os três padrões de crescimento têm características comuns do comportamento desdiferenciado, tais como células gigantes, numerosas figuras mitóticas, mitoses atípicas, necrose extensa rodeada por infiltrados inflamatórios e células gigantes⁵. Embora úteis para agrupar CIT nas principais categorias histológicas e definir seus principais diagnósticos diferenciais, os padrões de crescimento histopatológico não estão associados com o prognóstico do paciente^{1,5}.

Grande parte dos pacientes com CIT apresenta um bócio de longa data, possivelmente decorrente de um câncer de tireóide não diagnosticado e bem diferenciado^{1,2,5}. A maioria dos pacientes com CIT evoluiu com uma massa cervical de crescimento rápido e sintomas loco-regionais, como dispnéia, disfagia e dor cervical, como a paciente do caso relatado^{1,5}. Outros sintomas do CIT podem estar associados a invasão de alguma estrutura localizada no pescoço, incluindo nervo laríngeo recorrente, cadeia parassimpática e artérias carótidas^{3,4}. No caso descrito, a paciente apresentou Síndrome de Horner (SH), manifestação clínica caracterizada por ptose ipsilateral,

mirose e anidrose decorrentes de lesões no trato oculossimpático. Trata-se de uma síndrome pouco observada em neoplasias tireoidianas, sendo descrita com mais frequência em pacientes com bócio multinodular⁶.

Aproximadamente 40% dos pacientes com CIT inicialmente apresentam linfonodopatia cervical e até 43% dos pacientes têm metástases, mais comumente no pulmão, seguido por osso e cérebro⁵. No caso descrito, a paciente não apresentava metástases, apenas invasão locorregional.

É essencial a rápida e precisa avaliação da extensão da doença, uma vez que o tempo de duplicação do tumor pode ser muito curto, até mesmo dias. Avaliação das vias aéreas deve ser prioridade com laringoscopia direta e broncoscopia caso haja suspeita de invasão traqueal. Recomendações para traqueostomia incluem insuficiência respiratória, tumores irredutíveis que não se beneficiariam com remoção de parte da neoplasia, ou dispnéia leve sem resposta ao uso de corticosteróides⁵. No caso relatado, não foi possível a obtenção de via aérea definitiva pois a invasão era infraglótica e a abordagem necessitaria ser intratumoral, o que tornou o procedimento inviável. A opção de tratamento paliativo sem traqueostomia deve ser cogitado em pacientes com CIT irredutível⁵.

A punção por agulha fina (PAF) é uma ferramenta importante e pode confirmar o diagnóstico de CIT^{1,2,5}. Resultados inconclusivos podem ocorrer devido a presença de fibrose, hemorragia ou necrose dentro do tumor. Diante de uma importante suspeição clínica com PAF inconclusiva, deve-se proceder com a cirurgia².

O diagnóstico diferencial inclui câncer de tireóide pouco diferenciado, linfomas de células grandes, carcinoma medular de tireóide, extensão direta de carcinoma laríngeo, carcinoma primário de células escamosas da tireóide e melanoma metastático⁵.

Avaliação laboratorial inicial deve incluir hemograma completo, perfil metabólico, albumina, função hepática, fatores de coagulação, testes de função tireoidiana e cálcio sérico. Tireotoxicoses, hipocalcemia e leucocitoses têm sido descritas em pacientes com CIT⁵. Hipocalcemia pode indicar infiltração de paratireóides, levando ao hipoparatiroidismo².

TC cervical e de tórax devem ser obtidas antes da cirurgia para avaliar a extensão do tumor, bem como o grau de invasão de estruturas adjacentes^{2,5}. Em pacientes com sintomas sugestivos de invasão tumoral, endoscopia digestiva alta (EDA) e/ou broncoscopia podem ser solicitados⁵.

O estadiamento completo deve ser realizado antes do tratamento. TC de crânio, tórax, abdome e pelve podem ser úteis na investigação de metástases^{2,5}. A biópsia de metástases, com ou sem imuno-histoquímica, pode confirmar o diagnóstico de metástases⁵.

O tratamento multimodalidade, incluindo cirurgia, radioterapia, quimioterapia e terapia-alvo, é considerado a melhor estratégia em pacientes diagnosticados com CIT,

mas nem sempre são viáveis, dependendo da extensão tumoral^{2,4,5}.

A intervenção cirúrgica deve ser determinada de acordo com o estadiamento pré-operatório^{2,5}. Segundo as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network*, a melhor conduta consiste na ressecção cirúrgica associada a terapia adjuvante⁴. Dessa forma, tanto os tumores restritos à tireoide quanto os localmente invasivos devem ser ressecados completamente com posterior radioterapia ou quimioterapia⁷. A lobectomia em pacientes com tumores intratireoidianos, deve ser realizada com margens amplas. A tireoidectomia total além de não aumentar a sobrevida, pode gerar complicações⁸. Em 2-15% dos pacientes com CIT em estágio IVa, uma tireoidectomia total com esvaziamento cervical central e lateral é recomendado. Esta conduta também se aplica para tumores IVb, no entanto, nesse estágio a radioterapia pré-operatória neoadjuvante pode ser considerada e, dessa forma, permitir a ressecção completa do CIT. Ressecção paliativa do tumor primário em pacientes estágio IVc deve ser considerada, se possível, para evitar no futuro o comprometimento das vias aéreas ou obstrução esofágica⁵. Uma alternativa descrita para tumores vasculares de cabeça e pescoço para facilitar a remoção cirúrgica é a embolização arterial, indicada também para pacientes em cuidados paliativos com alto risco cirúrgico, dor e hemorragia intratáveis⁹.

Complicações de ressecções CIT incluem hemorragia, fístula quilosa, paralisia das cordas vocais, infecção de sítio cirúrgico, disfagia, fístula salivar e hipoparatiroidismo⁵.

A terapia adjuvante na forma de radioterapia ou quimioterapia deve ser iniciada dentro de 2 ou 3 semanas após o procedimento. Em pacientes com CIT não metastáticos e com bom performance status, quimioterapia citotóxica deve ser adicionada a radioterapia⁵. Estudos mostraram que o paclitaxel parece contribuir para o controle tumoral, no entanto sem alterar o curso letal da doença¹⁰. Alguns trabalhos mostraram melhores resultados quando realizada a associação do paclitaxel a manumicina¹¹. Já no caso de CIT avançado com metástases, não há terapia sistêmica padrão recomendada. De acordo com o estado funcional e tolerância do paciente, o tratamento com radioterapia focal ou ablação por radiofrequência podem ser considerados como tratamento paliativo⁵.

Após a ressecção completa do tumor, os pacientes sem doença persistente deverão ser submetidos a acompanhamento com exames de imagem a cada 1 a 3 meses no primeiro ano, e após esse período, a cada 4 a 6 meses⁵. Esse seguimento tem por objetivo detecção precoce de recidivas, bem como acompanhar e avaliar a qualidade de vida do paciente². Avaliações de tireoglobulina e doses de iodo radioativo não são úteis em CIT^{2,5}. Os pacientes devem manter TSH entre 0.4 e 2mUI/l com reposição de levotiroxina².

Fatores prognósticos, como idade do paciente, tamanho do tumor e estágio clínico devem ser considerados na avaliação para escolha de tratamento. É necessário que o paciente compreenda o impacto da doença e do tratamento empregado sobre a sua qualidade de vida⁵.

Além disso, a discussão sobre cuidados paliativos deve ser abordada pelo médico assistente^{2,5}.

Diversos estudos têm sido desenvolvidos no intuito de pesquisar e propor linhas de tratamento para o CIT. Trabalhos recentes têm apostado na terapia direcionada para CIT com inibidores de tirosina-quinases, no entanto os resultados não têm sido promissores. O uso de Sorafenib, inibidor tirosina quinase que inibe VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR, Flt-3, RET, c-Kit, c-Raf e B-Raf, não mostrou aumento da sobrevida quando comparado ao curso habitual do CIT. Já estudo com imatinib apresentou melhores resultados, com 36% dos pacientes sem progressão da doença por 6 meses¹². Outros estudos com foco nos microRNAs têm mostrado resultados animadores, pois estão conseguindo inibir o crescimento celular¹³.

CONCLUSÃO

O CIT é a forma mais agressiva de neoplasia tireoidiana e constitui um dos tumores mais graves da clínica oncológica. Trata-se de uma condição de baixa incidência, na qual ainda não se tem um protocolo ideal a ser seguido. Pela gravidade da doença, o diagnóstico precoce é fundamental, bem como a avaliação de sua extensão e investigação de metástases. A conduta empregada em cada caso deve ser discutida por uma equipe multidisciplinar, incluindo endocrinologistas, cirurgiões de cabeça e pescoço e oncologistas. Atualmente, evidências sugerem melhor benefício com tratamento combinado de cirurgia agressiva associada a radioterapia e quimioterapia, quando possíveis. São necessários mais estudos para desenvolvimento de protocolo de quimioterapia e radioterapia ideais.

REFERÊNCIAS

1. Ragazzi M, Clarrocchi A, Sancisi V, Gandolfi G, Bisagni A, Plana S. Update on Anaplastic Thyroid Carcinoma: Morphological, Molecular, and Genetic Features of the Most Aggressive Thyroid Cancer. *International Journal of Endocrinology*. 2014; 1:13.
2. Carvalho GA, Graf H. Carcinoma indiferenciado de Tireóide. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2005; 49(5):719-24
3. Dibelius G, Mehra S, Clain JB, Urken ML, Wenig BM. Noninvasive Anaplastic Thyroid Carcinoma: Report of a Case and Literature Review. *Thyroid*. 2013;24(8):1319-24.
4. Nachalon Y, Shavit SS, Bachar G, Shvero J, Limon D, Popovtzer A. Aggressive Palliation and Survival in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *JAMA Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2015; 141(12):1128-32.
5. Keutgen XM, Sadowsko SM, Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer. *Gland Surgery*. 2015; 4(1):44-51.
6. Leuchter I, Becker M, Mickel R, Dulguerov P. Horner's syndrome and thyroid neoplasms. *ORL*. 2002;64(1):49-52.
7. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, Kebebew E, Lee NY, Nikiforov YE, Rosenthal MS, Shah MH, Shaha AR, Tuttle RM, American Thyroid Association Anaplastic Thyroid Cancer Guidelines T. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(11):1104-39.
8. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR. Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery*. 2001;130(6):1028-34.
9. Dedecjus M, Tazbir J, Kaurzel Z, Lewinski A, Strozyk G, Brzezinski J. Selective embolization of thyroid arteries as a preoperative and palliative treatment of thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(3):847-5
10. Ain KB, Egorin MJ, DeSimone PA. Treatment of anaplastic thyroid carcinoma with paclitaxel: phase 2 trial using ninety-six-hour infusion. Collaborative Anaplastic Thyroid Cancer Health Intervention Trials (CATCHIT) Group. *Thyroid*. 2000;10(7):587-94
11. Yeung SC, Xu G, Pan J, Christgen M, Bamiagis A. Manumycin enhances the cytotoxic effect of paclitaxel on anaplastic thyroid carcinoma cells. *Cancer Res*. 2000;60(3):650-6.
12. Ha HT, Lee JS, Urba S, Koenig RJ, Sisson J, Giordano T, Worden FP. A phase II study of imatinib in patients with advanced anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2010;20(9):975-80
13. Haghpanah V, Fallah P, Tavakoli R, Naderi M, Samimi H, Soleimani M, Larijani B. Antisense-miR-21 enhances differentiation/apoptosis and reduces cancer stemness state on anaplastic thyroid cancer. *Tumour Biol*. 2015.