

REVIEW ARTICLE

**REVISÃO BIBLIOGRÁFICA – CARCINOMA INDIFERENCIADO DA
TIREÓIDE**

Marcos Aurélio Canela Xavier¹ Nadine Nair de Pina Tavares¹, Rosiléa de Almeida
Matos¹ e Virgílio Ribeiro Guedes²

RESUMO

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, corresponde a 1% de todos os tumores malignos na faixa etária dos 30 aos 74 anos. Os carcinomas indiferenciados ou anaplásicos correspondem a cerca de 1,6-14% das neoplasias malignas da glândula tireoide. O presente estudo é uma pesquisa bibliográfica, retrospectiva, pautada na consulta de dados secundários disponibilizados em livros e sites; onde foram utilizadas as bases de dados online BIREME, LILACS, SciELO e GOOGLE ACADÊMICO. O carcinoma anaplásico da tireoide pode surgir de *novo* ou a partir da *desdiferenciação* de células tumorais mais diferenciadas, como células tumorais papilares ou foliculares, devido ao acúmulo de alterações genéticas. O diagnóstico é confirmado através da PAAF (punção aspirativa com agulha fina), entretanto, os resultados podem ser inconclusivos, devido à presença de hemorragia, fibrose e necrose no tumor. O carcinoma anaplásico de tireoide pode ser confundido com outras neoplasias tireoidianas como o carcinoma medular, o linfoma não-Hodgkin e a variante insular do carcinoma folicular, principalmente quando se apresentam na forma histológica de células pequenas. Foi evidenciado que as atuais opções terapêuticas para o carcinoma anaplásico de tireoide são pouco satisfatórias. A cirurgia seguida de quimio-radioterapia é a mais aceita, podendo prolongar a sobrevida destes pacientes. Sugere-se também que o tratamento combinando cirurgia, radioterapia e quimioterapia traz os melhores resultados.

Palavras chave: Câncer; Tireóide; Indiferenciado; Anaplásico.

ABSTRACT

Thyroid cancer is the most common malignancy of the endocrine system, which corresponds to 1% of all malignant tumors at the group age of 30 to 74 years. The undifferentiated or anaplastic carcinomas corresponds to 1.6 to 14% of the malignant neoplasms of the thyroid gland. The present study is a literature review, retrospective, based on secondary data available in books and websites and for this research we use the online databases BIREME, LILACS, SciELO and ACADEMIC GOOGLE. The anaplastic thyroid carcinoma may appear again or come from the dedifferentiation of more differentiated tumor cells, such as papillary or follicular tumor cells, due to accumulation of genetic alterations. The diagnostic is confirmed by FNA (fine needle aspiration), however, the results can be inconclusive due to the presence of hemorrhage, fibrosis and necrosis in the tumor. Anaplastic thyroid carcinoma can be confused with

other thyroid neoplasms such as medullary carcinoma, non-Hodgkin's lymphoma and insular variant of follicular carcinoma, especially when they appear as a histological form of small cells. It was shown that the current treatment options for anaplastic thyroid carcinoma are unsatisfactory. The surgery followed by chemo-radiotherapy is the most accepted and can prolong patient's lifetime. It is also suggest that treatment combined with surgery, radiation and chemotherapy gives the best results.

Key words: Cancer; Thyroid; Undifferentiated; Anaplastic.

1 - Graduando do Curso de Medicina pela Fundação Universidade Federal do Tocantins.

2- Professor orientador: Mestrando em ciências da Saúde e Professor da Fundação Universidade Federal do Tocantins, Brasil.

INTRODUÇÃO

O câncer de tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino², correspondendo a 1% de todos os tumores malignos na faixa etária dos 30 aos 74 anos. No geral, afeta ambos os sexos, porém predominam três vezes mais no gênero feminino do que no masculino. Quanto ao histotipo, os adenocarcinomas são os mais comuns, representando 90% de todos os casos descritos. Em contraste, os linfomas, sarcomas, carcinomas indiferenciados, carcinoma medular e metástases da glândula tireoide são considerados raros e juntos, representam menos de 1,30%¹. A prevalência dos diferentes tipos histológicos de neoplasia da tireoide varia de acordo com a idade, de forma que os histotipos menos agressivos são mais frequentes em adultos com idade entre os 40 e os 50 anos, enquanto os mais agressivos ocorrem geralmente depois dos 60 anos de idade³.

Os carcinomas indiferenciados ou anaplásicos correspondem a cerca de 1,6-14% das neoplasias malignas da glândula tireoide, predominando ligeiramente em áreas de bócio endêmico (Serralheiro et.al., 2012)⁴. No entanto, embora raros, os carcinomas indiferenciados constituem uma das neoplasias mais agressivas em humanos, possuindo uma alta letalidade e responsabilizando-se por 14-39% das mortes devidas a cancro da tiróide³.

Geralmente, pacientes com carcinomas anaplásicos apresentam sobrevida média de apenas quatro a sete meses (Dal Pizzol et. al., 2009)⁶. A morte usualmente é consequência do crescimento rápido e agressivo do

tumor, com invasão de estruturas vitais do pescoço². Em geral, os carcinomas indiferenciados representam um estágio avançado na perda da diferenciação de um carcinoma bem diferenciado (Dal Pizzol et. al., 2009)⁶. Uma evidência a este achado é que quase a metade dos pacientes com carcinoma anaplásico possui uma história de bócio multinodular, 20% dos indivíduos portadores deste tumor apresentam uma história de carcinoma diferenciado - mais frequentemente papilar - e outros 20% a 30% apresentam um tumor diferenciado concomitante⁸.

Os carcinomas anaplásicos resultam de uma ou mais alterações genéticas, como as mutações no gene p53⁸. A proteína p53 funciona como um regulador da transcrição, ativando ou reprimindo a expressão de genes envolvidos na replicação e reparo do DNA. Além disso, o p53 ativa a expressão de proteínas pró-apoptóticas¹⁰. Assim, uma mutação inativadora do gene p53, implica na ocorrência de neoplasia no órgão afetado, devido a não inibição do crescimento das células neoplásicas afetadas (Graf & Carvalho, 2005)⁹.

Histologicamente, estes tumores são evidenciados pelo polimorfismo citológico, caracterizado por figuras mitóticas atípicas múltiplas e células escamosas, gigantes e indiferenciadas, de núcleos bizarros e extremamente infiltrativas^{4,5}. Quando se apresentam na forma histológica de células pequenas, os carcinomas indiferenciados de tireoide podem ser confundidos com outras neoplasias tireoidianas como o carcinoma medular, o linfoma não-Hodgkin e a variante insular do

carcinoma folicular (Trufelli et.al., 2014)⁷.

As células anaplásicas não expressam os genes específicos da tireoide, e tampouco contribuem com a função endócrina da glândula, pois são incapazes de produzir tireoglobulina, captar iodo, e não expressam receptores do TSH na sua membrana celular^{4,6}.

Normalmente, o prognóstico do carcinoma indiferenciado é ruim, pois trata-se de um tumor agressivo e que sofre metástase muito rapidamente, podendo invadir órgãos como os pulmões, ossos, cérebro, fígado, pele, rins e outros. Os exames de diagnóstico mais utilizados para caracterizar a doença são a ecografia, a tomografia computadorizada ou helicoidal e a ressonância magnética⁴.

Este estudo se propõe fazer uma análise descritiva dos fatores associados ao desencadeamento dos carcinomas indiferenciados da tireoide, assim como descrever a incidência destes tumores, apontar e comparar a terapêutica e as formas de diagnóstico habitualmente usadas.

METODOLOGIA

O presente estudo é uma pesquisa bibliográfica, retrospectiva, pautada na consulta de dados secundários disponibilizados em livros e sites, cujo objetivo foi analisar os fatores etiológicos e as terapias usadas no tratamento dos carcinomas indiferenciados da tireoide, os quais por possuírem uma baixa taxa de incidência, são pouco descritos na literatura.

Para tanto, foram utilizadas as bases de dados online BIREME, LILACS, SciELO e GOOGLE

ACADÊMICO. No início da busca, os termos: câncer da tireoide, carcinomas anaplásicos da tireoide, tratamento e seguimento, diagnóstico das lesões tireoidianas, etiologia e mutagênese das neoplasias da tireoide, serviram como palavras chaves.

Após esta etapa, foi realizada a leitura e análise dos títulos e dos resumos dos artigos, sendo descartados os textos que não atendiam aos critérios de inclusão, a saber: (1) textos publicados no período de 2010 a 2015, a fim de proporcionar uma visão atualizada dos métodos de diagnóstico e tratamento; (2) com abordagem específica dos carcinomas anaplásicos da tireoide e, finalmente, (3) evidenciando as categorias previamente definidas: fatores etiológicos, mutagênicos, diagnóstico e tratamento.

Por fim, após a leitura integral dos artigos, os mesmos foram organizados em fichas, nas quais constavam a identificação e síntese dos artigos.

ETIOLOGIA

O câncer de tireoide é uma neoplasia rara na maioria das populações mundiais. No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer, estima-se, para o ano de 2014/15, a ocorrência de 1.150 novos casos de câncer de tireoide em indivíduos do sexo masculino e 8.050 em mulheres. O risco estimado era de 1,15 novos casos a cada 100 mil homens e 7,91 novos casos a cada 100 mil mulheres.

As neoplasias originam-se a partir de uma lesão em um dos quatro genes reguladores normais: protooncogenes, genes supressores do

tumor (ex. p53, RB), genes que regulam a morte celular programada e genes envolvidos no reparo do DNA. Por conseguinte, ocorrem alterações no ciclo celular e nas vias de transdução de sinal, o que confere às células multadas vantagens de sobrevivência, crescimento, invasão e metástases⁸.

O carcinoma anaplásico da tireoide pode surgir de *novo* ou a partir da *desdiferenciação* de células tumorais mais diferenciadas, como células tumorais papilares ou foliculares, devido à acumulação de alterações genéticas³. No processo de desdiferenciação ocorre a perda da expressão de receptores e transportadores específicos da tireoide, comprometendo, por isto, a produção dos hormônios tireoidianos.

FIGUEIREDO (2015), sugere que os carcinomas indiferenciados da tireoide estejam relacionados a mutações nos genes TP53, PIK3CA, e nos genes da via Wnt como o CTNNB1. O gene CTNNB1, localiza-se no cromossomo 3p21 e codifica a β -catenina, uma proteína envolvida no processo de adesão célula-célula e na via de sinalização Wnt. A β -catenina liga-se ao domínio citoplasmático da E-caderina, formando complexos proteicos que se responsabilizam pela estabilidade e funcionamento das junções aderentes. A ausência ou diminuição da expressão de β -catenina e E-caderina está associada com o potencial de invasão (Melo et. al., 2010). A β -catenina participa da via de sinalização Wnt induzindo a proliferação celular⁸. A via Wnt/ β -catenina é ativada quando um ligante Wnt vincula-se ao seu receptor, o que

resulta na estabilização da β -catenina e evita a sua degradação. Mutações de ganho de função no gene CTNNB1, levam à renovação e proliferação excessiva das células o que predispõe a tumorigênese (MacDonald, Tamai & He, 2010).

Vários estudos têm correlacionado a mutação no gene p53 à ocorrência dos carcinomas indiferenciados da tireoide. O gene supressor de tumor p53 localiza-se no braço curto do cromossomo 17 e codifica a proteína p53, considerada guardião do DNA por monitorar a integridade do genoma¹².

DIAGNÓSTICO

A suspeita clínica de um câncer indiferenciado da tireoide poderá ser feita a partir dos sintomas, que incluem o crescimento rápido da massa cervical com limites imprecisos, rouquidão e dor cervical. Além disso, mais de um terço dos pacientes com câncer indiferenciado da tireoide apresentam um bócio de longa evolução¹⁶.

Trata-se de uma doença de crescimento rápido e invasão local extensa. A sobrevida mediana de pacientes com carcinoma anaplásico de tireoide é de cinco meses e apenas 20% vivem por um ano após o diagnóstico¹. A sobrevivência em longo prazo é tão rara que o diagnóstico é geralmente questionado em pacientes vivos por muito tempo.¹⁴

O diagnóstico é confirmado através da PAAF (punção aspirativa com agulha fina), entretanto, os resultados podem ser inconclusivos, devido à presença de hemorragia,

fibrose e necrose no tumor, de modo que, podem ser escolhidos outros exames complementares para o diagnóstico de um câncer anaplásico da tireóide. Estes exames incluem, ultrasonografia cervical, tomografia computadorizada cervical, de tórax, cintilografia óssea, laringoscopia, hemograma, TSH e cálcio sérico. Tanto a tomografia de tórax quanto a cervical, são úteis na determinação da extensão tumoral, mostrando se existe invasão de grandes vasos ou, ainda, das vias aéreas superiores, do trato gastrointestinal, desta forma, os exames de imagem são fundamentais no planejamento cirúrgico.¹⁶

O TSH define se há necessidade de reposição hormonal mesmo antes da cirurgia, normalmente a sua dosagem está indicada em todo paciente portador de nódulo tireoidiano. O achado de TSH suprimido deve ser complementado com dosagem de T3 e T4 livres, para confirmar a tireotoxicose. Hipocalcemia pode sugerir infiltração de paratireóides, ocasionando hipoparatiroidismo. Metástases ósseas também podem ser vistas ao raio-X e as lesões pulmonares também são frequentemente detectadas nas radiografias.

A avaliação completa tem por objetivo 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.

MORFOLOGIA

Histologicamente, estes tumores apresentam-se com numerosas células

atípicas multinucleadas, com núcleos bizarros, múltiplas mitoses e aneuploidia do DNA. São caracterizados também pela presença de células fusiformes, epitelióides, escamosas gigantes ou osteoclastos “like” gigantes.

O carcinoma anaplásico de tireoide pode ser confundido com outras neoplasias tireoidianas como o carcinoma medular, o linfoma não-Hodgkin e a variante insular do carcinoma folicular, principalmente quando se apresentam na forma histológica de células pequenas.¹⁴

São frequentes as áreas de necrose e infiltração por polimorfonucleares. Verifica-se a presença de áreas de carcinoma papilar ou folicular da tireóide, o que sugere que estes tumores possam resultar da desdiferenciação dos carcinomas diferenciados. Mutações do gene supressor p53 estão presentes em cerca de 75% dos carcinomas anaplásicos da tireóide, mas não no componente diferenciado, o que sugere que estas mutações ocorram após o desenvolvimento do tumor original e possam ter um papel importante na desdiferenciação. A mutação mais frequente é a substituição da arginina em histidina no codão 2731¹¹.

As células indiferenciadas perdem as funções específicas das células tiroideias, o que tem como consequência um aumento da proliferação celular com um crescimento tumoral rápido. Verifica-se nessas células uma perda da expressão do transportador sódio/iodeto, com perda da capacidade de concentrar eficazmente o iodo, e também uma

diminuição dos receptores da TSH, com um crescimento independente desta.

TRATAMENTO

Sabe-se que, enquanto as neoplasias bem diferenciadas tem frequentemente um bom prognóstico após a tireoidectomia, o carcinoma anaplásico da tireoide tem letalidade de quase 100%. Essa neoplasia altamente agressiva pode surgir primariamente ou, mais frequentemente, pela “desdiferenciação” de um carcinoma folicular ou papilar. Durante o surgimento do carcinoma indiferenciado, há um acúmulo de danos ao DNA e uma perda das características normalmente expressas pelas células tireoidianas.¹³

Por isso, a busca por novas formas de tratamento cada vez mais eficaz vem sendo adotadas para melhorar a qualidade de vida e prognóstico do paciente.

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.

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.. Nos pacientes com tumor anatomicamente irrissecável, a tumorectomia da massa cervical, intracapsular ou intratumoral, oferece melhores resultados que a simples biópsia.

Radioterapia e Quimioterapia Isoladas

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.

A radioterapia deve ser dada em doses superiores a 40 Gy caso o paciente apresente *performance status* favorável, inclusive com ganho de sobrevida global. Em pacientes com baixo *performance status* a radioterapia pode ser dada em doses menores, com benefício no controle da dor e sintomas obstrutivos.¹⁵

A adição de quimioterapia sensibilizante e/ou adjuvante à radioterapia mostrou melhorar o prognóstico de pacientes com carcinoma anaplásico de tireoide. A melhor opção é a doxorrubicina

(60mg/m² a cada 3 semanas), podendo ser associada a docetaxel (60mg/m²). Outra opção é a combinação de carboplatina (AUC 2) e paclitaxel (50mg/m²) semanal.¹⁵

Tratamento Combinado

PERRI et al., em uma revisão de literatura, mostraram que as atuais opções terapêuticas para o carcinoma anaplásico de tireoide são pouco satisfatórias. A cirurgia seguida de quimio-radioterapia é a mais aceita, podendo prolongar a sobrevida destes pacientes. Em um estudo retrospectivo foi observado que a ressecção cirúrgica seguida de radioterapia estava associada com uma menor mortalidade causa-específica.

No entanto, estes tumores geralmente são diagnosticados em estádios mais avançados, impossibilitando que este tratamento seja realizado.¹⁴

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.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O carcinoma anaplásico de tireoide é, ainda, um dos grandes

desafios a serem suplantados por endocrinologistas e cirurgiões de cabeça e pescoço.

O carcinoma indiferenciado, contrariamente aos outros tipos de carcinomas da tireoide, tem comportamento extremamente agressivo, independentemente do tipo de tratamento, embora o reconhecimento de suas características clinicopatológicas seja importante para definir melhor tratamento.

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 BIBLIOGRÁFICAS

1. VIANNA, Débora Modelli et. al. A Raridade Histológica No Câncer Da Tireoide. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1808-86942012000400010&script=sci_arttext>. Acesso em: março 2015.
2. INCA/MS. Câncer da Tireóide. Revista Brasileira de Cancerologia, 2002, 48(2): 181-185. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_48/v02/pdf/conduas1.pdf>. Acesso em: março 2015.
3. FIGUEIREDO, Inês Filipa Terraço. Identificação De Alterações Moleculares Envolvidas Na Progressão E Desdiferenciação Dos Carcinomas Da Tireoide. Disponível em: <http://run.unl.pt/bitstream/10362/8519/1/Figueredo_2012.pdf>. Acesso em: março 2015
4. SERRALHEIRO, Pedro Miguel Azevedo et. al. Carcinoma Indiferenciado Da Tireoide – Um Caso Incomum. Revista Portuguesa de Cirurgia n.º 20 março 2012 (20): 59-64. Disponível em: <<http://revista.spcir.com/index.php/spcir/article/view/59>>. Acesso em: março 2015

5. ALBERO, Felipe Guimarães. Diagnóstico De Lesões Da Tireoide Pela Espectroscopia De Absorção No Infravermelho Por Transformada De Fourier - FTIR. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/85/85134/td_e-22092011-092833/pt-br.php>. Acesso em: março 2015
6. DAL PIZZOL, Alexandre César. Carcinoma Anaplásico De Tireoide: Experiência Do Hospital Erasto Gaertner. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço, v. 38, nº 3, p. 145-148, julho /agosto /setembro 2009. Disponível em: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&sr_c=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=524162&indexSearch=ID>. Acesso em: março 2015
7. TRUFELLI, Damila Cristina et.al. Carcinoma Anaplásico Da Tireoide: Um Caso Raro De Sobrevivência Em Longo Prazo Após Tratamento Exclusivo Com Quimiorradioterapia. Rev. Bras. Cir. Cabeça Pescoço, v.43, nº 2, p. 104-106, abril / Maio / Junho 2014.
8. ROBBINS & COTRAN. Patologia: Bases Patológicas das Doenças. 7ª edição, 2005.
9. GRAF, Hans & CARVALHO, Gisah A. Carcinoma Indiferenciado de Tireóide. Arq Bras Endocrinol Metab vol 49 nº 5 Outubro 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27302005000500012>. Acesso em: março 2015
10. CORDEIRO, Mariana Pirih. Apoptose: O Suicídio das Células. Disponível em: <<http://dspace.c3sl.ufpr.br/dspace/bitstream/handle/1884/32567/Monografia%20Mariana%20Pirih%20Cordiro.pdf?sequence=1>>. Acesso em: março 2015.
11. D.MARTINS, Teresa, CARRILHO Francisco, LEITÃO Patrícia, C. LEMOS Manuel, V. CAMPOS Maria, GERALDES Elizabete e CARVALHEIRO Manuela : Carcinoma Anaplásico da Tireóide. Disponível em: <<http://www.actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/1114/779>>. Acesso em : março 2015.
12. ARRUDA, Jalsi Tacon et.al .Proteína p53 e o câncer: Controvérsias e Esperanças. Disponível em: <<http://seer.ucg.br/index.php/estudos/article/view/564>>. Acesso em: abril de 2015.
13. MAITRA, Anirban. O Sistema Endócrino. In: Robbins & Cotran. Patologia Bases Patológicas das Doenças. 8ª ed. Rio de Janeiro: Elsevier Editora Ltda, 2010. Cap. 24.
14. PERRI F, Di Lorenzo G, Scarpati GDV, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: a comprehensive review of current and future therapeutic options. World J Clin Oncol 2011;2(3):150-157.
15. SMALLRIDGE RC, Ain KB, Asa SI, et al. American thyroid association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid 2012;22(11):1104-1139.
16. GISAH A. de Carvalho Hans Graf. Carcinoma Indiferenciado de TireóideArq Bras Endocrinol Metab 2005;49/5:719-724. Disponível em: <<file:///C:/Users/Cliente/Desktop/a12v49n5.pdf>> Acesso em: março 2015.