



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 20 • Março 2012

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Carcinoma indiferenciado da tiróide – Um caso incomum

Undifferentiated thyroid carcinoma – An unusual case

*Pedro Miguel Azevedo Serralheiro¹, Isabel Margarida Cardoso Dionísio¹,
Miguel Semião Vaz Ferreira¹, Maria Augusta Ruão da Costa Moreira²,
Luís Filipe da Fonseca Lopes Silveira³*

¹ Interno Complementar de Cirurgia Geral – Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar da Cova da Beira. Assistente Convidado – Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, ² Assistente Hospitalar Graduada de Cirurgia Geral – Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar da Cova da Beira. Assistente Convidada – Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior, ³ Chefe de Serviço de Cirurgia Geral – Serviço de Cirurgia do Hospital Amato Lusitano. Professor Associado Convidado – Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior

Conflitos de interesse: Os autores não têm a declarar conflitos de interesse neste trabalho.

RESUMO

Introdução: O carcinoma indiferenciado corresponde a cerca de 1,6-14% das neoplasias malignas da tiróide. É um tumor extremamente agressivo e de mau prognóstico, apresentando metastização no momento do diagnóstico em 20 a 75% dos doentes e uma sobrevida média de quatro a 12 meses. **Caso Clínico:** Mulher de 83 anos, observada em consulta por massa adenopática cervical esquerda. Foi realizada a biópsia por punção, que revelou carcinoma papilar da tiróide. No local da biópsia surgiu lesão vegetante, pelo que foi submetida a tiroidectomia total com linfadenectomia cervical radical à esquerda e modificada à direita, excisão da lesão vegetante e retalho delto-peitoral pediculado para reconstrução da lesão residual. O estudo histológico demonstrou carcinoma indiferenciado da tiróide. Treze meses após surge com nódulo ulcerado axilar direito. Realizou-se a excisão com linfadenectomia axilar radical, que demonstrou metástase de carcinoma indiferenciado da tiróide. Passados cinco meses surge nódulo cutâneo submamário direito, que foi excisado, revelando nova metástase. Com recuo de 47 meses a doente encontrava-se sem doença detectável. **Discussão:** Apresentamos este caso pela singular evolução biológica do tumor e pela longa sobrevida apresentada pela doente, pouco comum nestes casos.

Palavras-chave: Carcinoma Indiferenciado; Carcinoma Anaplástico; Neoplasias da tiróide.

ABSTRACT

Introduction: The undifferentiated carcinoma accounts about 1.6 to 14% of all thyroid malignancies. It is an extremely aggressive cancer with poor prognosis, with metastasis at diagnosis in 20-75% of the patients and a median survival of four to 12 months. **Case:** Women of 83 years, seen in consult by left cervical adenopathic mass. It was performed puncture biopsy, which revealed a papillary thyroid carcinoma. Posteriorly in the biopsy site, appeared a vegetative lesion, leading to a total thyroidectomy with cervical lymphadenectomy, which was radical at the left and modified at the right, excision of the vegetative lesion and reconstruction of the residual lesion with a delto-pectoral flap. The histology showed an undifferentiated thyroid carcinoma. Thirteen months after, arose an ulcerated right axillary nodule. We carried out excision with radical axillary lymphadenectomy, showing a metastatic carcinoma of the thyroid. After five months, appeared a right submammary cutaneous nodule, which was excised, revealing a new metastasis. In a setback of 47 months the patient remained free from detectable disease. **Discussion:** We present this case because of the unique biological evolution of this tumor and the long survival presented by the patient, unusual in these cases.

Keywords: Anaplastic Carcinoma; Undifferentiated Carcinoma; Thyroid Neoplasms.



INTRODUÇÃO

O carcinoma indiferenciado da tiróide é uma entidade nosológica pouco frequente, que representa cerca de 1,6-14% dos tumores malignos daquela glândula, sendo esta proporção mais elevada em áreas de bócio endémico. O prognóstico é extremamente reservado, chegando a uma mortalidade de perto de 100%, com uma sobrevida rondando os quatro a 12 meses [1-3]. Esta neoplasia ocorre em 55 a 77% dos casos em mulheres [2,3]. Aproximadamente metade dos doentes terá apresentado anteriormente outro tipo histológico mais diferenciado de tumor da tiróide [2]. Histologicamente estes tumores apresentam-se com células atípicas multinucleadas, com núcleos bizarros e figuras mitóticas atípicas múltiplas, são extremamente infiltrativos e apresentam, individualmente ou em associação, células fusiformes, epitelióides, escamosas gigantes ou osteoclastos “like” gigantes [4].

Este tumor não ocorre *de novo*, normalmente surge após mutação de células tumorais mais diferenciadas como células tumorais papilares ou foliculares. Ocorre uma alteração no ciclo celular e nas vias de transdução de sinal que precipita uma instabilidade genómica e proliferação celular descontrolada [4]. Este facto pode explicar-se pelo aparecimento de uma mutação genética que se exprime por perda da proteína supressora tumoral p53, importantíssima na produção de factores de transcrição nuclear, regulação do ciclo celular, reparação de ADN e apoptose. Esta mutação apresenta-se com angiogénese, desdiferenciação e crescimento celular descontrolado. A p53 também está implicada na sobre-expressão de Aurora B serina/treonina quinase, pertencente aos reguladores da divisão celular e responsável pelo alinhamento, segregação e citocinese. Esta sobre-expressão origina uma alteração na segregação cromossómica resultando na aneuploidia [4].

Na tumorigénese também pode ocorrer a diminuição da expressão de β -catenina nas células tumorais, levando à transformação de um tumor mais diferenciado num indiferenciado [2]. A β -catenina é uma molécula de adesão que ocorre no epitélio saudável e

cuja mutação origina uma desregulação de sinalização intracelular, podendo actuar como oncogene [4].

À data do diagnóstico cerca de 20 a 75% dos doentes, já apresenta metastização à distância para o pulmão, osso, cérebro, fígado, pele, rins, pâncreas, glândulas supra-renais ou mesmo coração [1,3]. Habitualmente estes tumores surgem em doentes com idades avançadas, com um pico de incidência na sétima década de vida [1,2]. Normalmente a doença cursa com um crescimento tumoral muito rápido, invadindo estruturas contíguas, o que pode originar disфонia, dispneia e disfagia [1,3]. Clinicamente pode ser detetada uma massa pétreia e adenopatias cervicais múltiplas. Os exames complementares de diagnóstico mais utilizados para caracterizar a doença são a ecografia, a tomografia computadorizada ou helicoidal e a ressonância magnética. A realização de uma punção biopsia aspirativa da lesão, dá o diagnóstico em 90% dos casos [3].

CASO CLÍNICO

Uma mulher com 83 anos de idade, foi enviada à consulta de Cirurgia Geral por massa adenopática cervical à esquerda. Apresentava-se assintomática e eutiroideia. Uma ecografia cervical, pedida para caracterizar a lesão, demonstrou: adenopatias cervicais bilaterais; no lobo direito da tiróide um nódulo sólido, heterogéneo, de contorno regular, com 25 milímetros de maior diâmetro; e no lobo esquerdo, um outro nódulo com 35 milímetros, de características sólidas, heterogéneo, com calcificações e contornos mal definidos. Face a este quadro imagiológico, foi realizada uma punção-biopsia aspirativa com agulha fina da massa adenopática palpável, sendo o resultado histo-patológico de carcinoma papilar da tiróide. No seguimento deste estudo e cerca de 30 dias após a punção, a doente voltou à consulta. Verificámos um comportamento extremamente agressivo, com uma apresentação invulgar, visto que a doente apresentava um crescimento neoplásico exofítico muito considerável (cerca de 10x2cm), no local da punção biopsia (Fig.1). Foi decidido realizar tiroidectomia total com excisão da massa exofítica e pele circundante, linfa-



denectomia cervical radical à esquerda e modificada à direita e retalho pediculado delto-peitoral esquerdo para reconstrução da lesão residual. O estudo histopatológico do tecido excisado, revelou um carcinoma indiferenciado da tiróide (diagnóstico confirmado por dois anatomo-patologistas), com características epiteliais, algum esboço de microfolículos, elementos celulares fusiformes e atípicos (Fig. 2), com infiltração do tecido fibro-adiposo adjacente à tiróide, metástase ganglionar exteriorizada à pele e metástases em 21 das 38 adenopatias excisadas à esquerda, mas sem doença metastática nos 34 gânglios colhidos à direita (Fig. 3).

A doente foi encaminhada para a consulta de tumores da tiróide do Serviço de Endocrinologia do Hospital da Universidade de Coimbra onde, considerando a idade avançada da doente, foi decidido não efectuar terapêutica adjuvante.

Realizado o seguimento em consulta externa no primeiro, segundo, quinto e oitavo mês após a intervenção, a doente mantinha-se assintomática e livre de doença (Fig. 4).

Pelos 13 meses, veio mostrar-nos um nódulo ulcerado de rápido crescimento, na axila direita (contralateral ao local original da lesão), mas não apresentava qualquer sinal de recidiva loco-regional cervical (Fig. 5). Face a este quadro foi decidido efectuar a excisão do nódulo e a linfadenectomia axilar radical. O estudo anatomo-patológico da peça cirúrgica revelou metástase de carcinoma indiferenciado da tiróide em três dos onze gânglios isolados.

A doente permaneceu em seguimento na consulta, não demonstrando qualquer sinal de recidiva loco-regional. Passados mais cinco meses da última intervenção cirúrgica (18 meses após a primeira), retornou apresentando um nódulo cutâneo na parede torácica, de localização infra-mamária à direita, com cerca de dois centímetros de diâmetro (fig.6). Foi realizada a excisão, com uma margem de dois centímetros. A anatomia patológica revelou tratar-se de uma metástase dos tecidos moles de carcinoma indiferenciado da tiróide.

O posterior seguimento da doente, realizado em consulta nos 47 meses seguintes, não demonstrou qualquer recidiva local ou à distância.



Fig. 1 – Crescimento neoplásico exofítico com 10x2cm, no local da punção biopsia

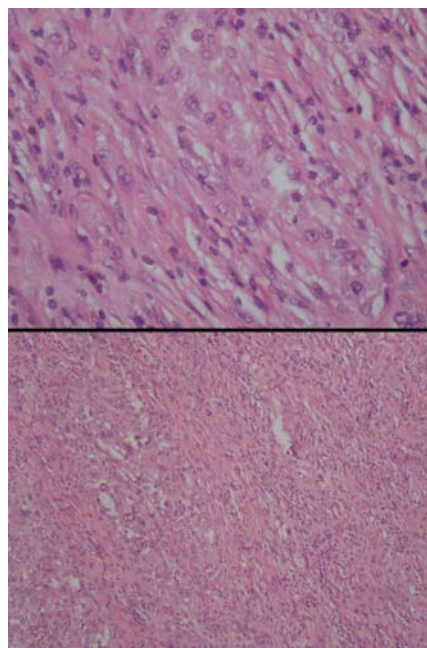


Fig. 2 – Lâmina de histologia com características anaplásicas, elementos celulares fusiformes e atípicos

DISCUSSÃO

O prognóstico dos tumores indiferenciados da tiróide depende de vários fatores, como a idade, o sexo do doente (pior no sexo masculino), o tamanho, a extensão da doença (local ou à distancia) e a ressecabilidade [1,3]. A ressecção total do tumor é o factor mais importante para um prognóstico favorável [1]. No entanto, na quase totalidade dos casos, é impossível a extirpação total, visto que à data do diagnóstico já terá ocorrido a extensão local ou à distância. Como estas neoplasias não absorvem o iodo, a ablação por iodo radioactivo é ineficaz. Existem porém, alguns dados que indicam que a radioterapia aliada à quimioterapia poderá ter algum benefício. Lam et. al demonstraram que é possível alcançar uma sobrevivência de cerca de 3% aos 10 anos, com uma abordagem cirúrgica radical associada a rádio-quimioterapia



Fig. 3 – Peça de tireoidectomia total e linfadenectomia cervical radical à esquerda e modificada à direita



Fig. 4 – Sem recidiva local oito meses após a tireoidectomia



adjuvante, em doentes seleccionados [5]. Melliere et. al também apresentaram três casos de sobrevivência aos 10 anos, com uma abordagem cirúrgica radical associada a radioterapia adjuvante [6]. A radioterapia por si só não altera o curso normal da doença na maioria dos doentes, mas apesar disso quando é realizada de forma adjuvante, demonstra um aumento da sobrevida em alguns doentes [7].

A IMRT (terapia de radiação de intensidade modulada), utilizando um planeamento computadorizado da dose da radiação administrada, permite uma distribuição da radiação com grande precisão, poupando as estruturas adjacentes e permitindo uma administração de radiação superior, com menos toxicidade, utilizando técnicas de hiperfracionamento [8,9].

A quimioterapia apresenta resultados pouco satisfatórios sendo a doxorubicina o agente mais utilizado com uma taxa de resposta de 22% segundo Ahuja et. al [10]. O Paclitaxel demonstrou uma resposta de 53%, sendo que a sobrevida de doentes em estadio IVB demonstrou ser melhor com a administração neoadjuvante deste agente, no entanto não se demonstrou

qualquer benefício na sua administração nos doentes em estadio IVC [11].

A radioterapia associada à administração de Doce-taxel também demonstrou ser uma alternativa viável, com a remissão completa de quatro doentes e resposta parcial em dois doentes, de seis estudados [12].

Existem porém outras terapias emergentes que poderão ser levadas em conta, como os inibidores da tirosina-quinase intervenientes na angiogénese e os agentes de ruptura vascular.

Os inibidores da tirosina-quinase, actualmente em fase II de estudo clínico, são o Imatinib, o Sorafenib e o Axitinib. O Imatinib é um inibidor selectivo da tirosina-quinase c-abl. O Sorafenib intervém na raf-1 serina/treonina-quinase, actuando também no receptor 2 do factor de crescimento endotelial vascular e no receptor β do factor de crescimento derivado das plaquetas. O Axitinib também é um inibidor da angiogénese, actuando no receptor 1,2 e 3 do factor de crescimento endotelial vascular, que demonstrou a sua actividade no bloqueio da angiogénese e no fluxo sanguíneo tumoral [7].

A Fosbretabulina é derivada do Salgueiro do mato africano e é um novo agente de ruptura vascular que se liga à tubulina, destabilizando o citoesqueleto celular e que apresenta uma potente toxicidade selectiva para a vascularização tumoral, promovendo a sua ruptura [13,14].

A injeção intratumoral de um vector retroviral com o gene da IL-2 humana e o gene da timidina-quinase do vírus herpes simplex tipo 2, demonstrou um aumento da citocina T-helper tipo 1 e necrose do tumor que foi constatada radiograficamente [15].

O Stibogluconato de Sódio é um composto trivalente antimónio usado para o tratamento da leishmaniose, que demonstrou uma inibição de proteínas selectivas das fosfatases de tirosina, incrementando a activação do sistema imune quando em associação com o interferão- α 2b [16].

A toxina letal do antrax metaloproteínase-activada demonstrou inibir a progressão de carcinomas indiferenciados da tiróide quer em células tiroideias resistentes, quer em células sensíveis à toxina, reduzindo o recrutamento endotelial da vascularização tumoral [17].



A estimulação da TSH nos doentes sujeitos a tireoidectomia total, aumenta a absorção do iodo radioactivo nas células tiroideias residuais, aumentando dessa forma a probabilidade da sua ablação bem sucedida. Para isso a TSH deverá encontrar-se superior a 25-30 um/l, sendo este aumento possível por estimulação endógena da TSH induzida pela diminuição da administração de levotiroxina por cerca de três a quatro semanas, ou pela estimulação exógena com a administração de TSH recombinante humana, não necessitando do período de hipotireoidismo clínico, com manutenção da qualidade de vida e diminuição da morbidade, da mesma forma a dose de radiação necessária será menor, diminuindo a irradiação das estruturas extra-tiroideias [18].

O simportador sódio-iodo é uma proteína intrínseca da membrana plasmática das células tiroideias foliculares que activamente transporta o iodo para a glândula tiroideia. A sua acumulação permite um diagnóstico mais preciso na cintigrafia, assim como um efeito terapêutico mais eficaz com o iodo radioactivo. Esta molécula está subexpressa nos tumores indiferenciados da tiróide, pelo que aumentando a sua expressão será possível alcançar os efeitos referidos. Para isso será necessário tratar as células tiroideias com Ácido all-transretinóico exprimindo o gene do simportador sódio-iodo [19].

A atitude terapêutica ideal dependerá do estadió da doença, sendo que se o tumor for passível de ressecção, esta deverá ser realizada em associação à linfadenectomia loco-regional, uma vez que este tipo de neoplasia tem tendência a metastizar rapidamente para os nódulos linfáticos regionais, que estão invadidos em cerca de 40% dos casos à data do diagnóstico [2]. Estes doentes deverão também ser incluídos nos estudos em curso, no âmbito da terapia adjuvante com rádio ou quimioterapia. No caso do tumor ser considerado irressecável os doentes deverão ser incluídos, do mesmo modo nesses estudos, associando-se uma traqueostomia paliativa [2].

Esta é uma apresentação muito invulgar de carcinoma indiferenciado da tiróide. Alguns factos descritos associam um interesse acrescido ao caso, como o



Fig. 5 – Aos 13 meses após tireoidectomia, metástase axilar direita de carcinoma da tiróide, peça de excisão da lesão e linfadenectomia axilar radical



Fig. 6 – Aos 18 meses após tireoidectomia, metástase subcutânea infra-mamária direita de carcinoma da tiróide

crescimento exofítico tão rápido no local da punção biopsia realizada, o que demonstra a natureza biológica extremamente agressiva da neoplasia. Não deixa de ser intrigante que este tumor, apesar de tão agressivo, não originou recidiva loco-regional e cursando com metástases que cresceram rapidamente, nunca apresentou recidiva local, após a sua excisão.

Outro factor de relevo será a disseminação contra lateral à localização original do tumor. Esta só poderá ter ocorrido por via hematogénea, visto que não está descrita drenagem linfática tão aberrante e, nesta circunstância, a inexistência de metastização orgânica, por exemplo para o pulmão, é sem dúvida extraordinária.

Fica por explicar a grande discrepância entre o tipo histológico demonstrado, o comportamento biológico do tumor e a metastização que se verificou, apesar de não ter sido utilizada qualquer terapêutica adjuvante.



REFERÊNCIAS

1. Liu AH, Juan LY, Yang AH, Chen HS, Lin HD: Anaplastic thyroid cancer with uncommon long-term survival. *J Chin Med Assoc* 2006;69:489-491.
2. Tuttle RM, Ball DW, Byrd D, Dilawari RA, Doherty GM, Duh QY, Ehya H, Farrar WB, Haddad RI, Kandeel F, Kloos RT, Kopp P, Lamonica DM, Loree TR, Lydiatt WM, McCaffrey JC, Olson JA, Jr., Parks L, Ridge JA, Shah JP, Sherman SI, Sturgeon C, Waguespack SG, Wang TN, Wirth LJ: Thyroid carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*;8:1228-1274.
3. Pasiaka JL: Anaplastic thyroid cancer. *Curr Opin Oncol* 2003;15:78-83.
4. O'Neill JP, Power D, Condrón C, Bouchier-Hayes D, Walsh M: Anaplastic thyroid cancer, tumorigenesis and therapy. *Ir J Med Sci*;179:9-15.
5. Lam KY, Lo CY, Chan KW, Wan KY: Insular and anaplastic carcinoma of the thyroid: A 45-year comparative study at a single institution and a review of the significance of p53 and p21. *Ann Surg* 2000;231:329-338.
6. Mellièrè D, Berrahal D, Becquemin JP, Levy E, Lange F: [anaplastic cancers of the thyroid. Is healing possible?]. *Chirurgie* 1999;124:52-57.
7. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC: Anaplastic thyroid cancer: A review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol*;2011:542358.
8. Lee N, Puri DR, Blanco AI, Chao KS: Intensity-modulated radiation therapy in head and neck cancers: An update. *Head Neck* 2007;29:387-400.
9. Rosenbluth BD, Serrano V, Happersett L, Shaha AR, Tuttle RM, Narayana A, Wolden SL, Rosenzweig KE, Chong LM, Lee NY: Intensity-modulated radiation therapy for the treatment of nonanaplastic thyroid cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;63:1419-1426.
10. Ahuja S, Ernst H: Chemotherapy of thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 1987;10:303-310.
11. Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M, Uruno T, Miya A, Matsuzuka F, Miyauchi A: Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*;20:7-14.
12. Troch M, Koperek O, Scheuba C, Dieckmann K, Hoffmann M, Niederle B, Raderer M: High efficacy of concomitant treatment of undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer with radiation and docetaxel. *J Clin Endocrinol Metab*;95:E54-57.
13. Dark GG, Hill SA, Prise VE, Tozer GM, Pettit GR, Chaplin DJ: Combretastatin a-4, an agent that displays potent and selective toxicity toward tumor vasculature. *Cancer Res* 1997;57:1829-1834.
14. Vincent L, Kermani P, Young LM, Cheng J, Zhang F, Shido K, Lam G, Bompais-Vincent H, Zhu Z, Hicklin DJ, Bohlen P, Chaplin DJ, May C, Rafii S: Combretastatin a4 phosphate induces rapid regression of tumor neovessels and growth through interference with vascular endothelial-cadherin signaling. *J Clin Invest* 2005;115:2992-3006.
15. Barzon L, Pacenti M, Taccaliti A, Franchin E, Bruglia M, Boscaro M, Palu G: A pilot study of combined suicide/cytokine gene therapy in two patients with end-stage anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2831-2834.
16. Pathak MK, Yi T: Sodium stibogluconate is a potent inhibitor of protein tyrosine phosphatases and augments cytokine responses in hemopoietic cell lines. *J Immunol* 2001;167:3391-3397.
17. Alfano RW, Leppla SH, Liu S, Bugge TH, Ortiz JM, Lairmore TC, Duesbery NS, Mitchell IC, Nwariaku F, Frankel AE: Inhibition of tumor angiogenesis by the matrix metalloproteinase-activated anthrax lethal toxin in an orthotopic model of anaplastic thyroid carcinoma. *Mol Cancer Ther*;9:190-201.
18. Verburg FA, Brans B, Mottaghy F: Molecular nuclear therapies for thyroid carcinoma. *Methods*
19. Jeong H, Kim YR, Kim KN, Choe JG, Chung JK, Kim MK: Effect of all-trans retinoic acid on sodium/iodide symporter expression, radioiodine uptake and gene expression profiles in a human anaplastic thyroid carcinoma cell line. *Nucl Med Biol* 2006;33:875-882.

Instituições onde o trabalho foi realizado:

Centro Hospitalar da Cova da Beira / Faculdade de Ciências da Saúde – Universidade da Beira Interior

Contribuições dos autores:

Concepção do trabalho – Pedro Serralheiro e Luís Silveira

Elaboração do manuscrito – Pedro Serralheiro

Pesquisa bibliográfica – Pedro Serralheiro e Isabel Dionísio

Revisão científica e crítica – Isabel Dionísio, Miguel Semião, Maria Augusta Ruão e Luís Silveira

Fotografias – Luís Silveira

Agradecimentos:

Os autores agradecem ao Dr. Vítor Sousa e à Dra. Helena Garcia, Médicos especialistas em Anatomia Patológica no CEDAP, pelas imagens das preparações histológicas gentilmente cedidas.

Contacto

Pedro Miguel Azevedo Serralheiro
serralheiropedro@sapo



Pedro A. Serralheiro, Isabel Dionísio, Miguel Semião, Maria Augusta Ruão, Luís Silveira,