

Carcinoma anaplásico da tiróide: tendências atuais e perspectivas futuras

Anaplastic thyroid carcinoma: current trends and future perspectives

Miguel F. Valente¹, João Capela-Costa²

¹ Mestre em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

² Mestre em Medicina Molecular, Serviço de Cirurgia Geral do Hospital de São João

RESUMO

O carcinoma anaplásico da tiróide é uma neoplasia muito rara, constituindo cerca de 2% dos tumores da tiróide, mas o mais letal de todos. Apesar dos recentes avanços na abordagem da doença e do recurso a tratamentos multimodais, os resultados continuam a ser desoladores com a sobrevida média a rondar os 5-6 meses após o diagnóstico. A pesquisa de novos métodos que permitam o diagnóstico mais precoce dos doentes bem como de novos alvos terapêuticos que sejam tão eficazes quanto seguros é fundamental para melhorar o prognóstico destes pacientes. A última década trouxe-nos descobertas importantes, sobretudo na compreensão dos mecanismos moleculares da dediferenciação tumoral, que representam boas hipóteses de aumentar a sensibilidade dos meios de diagnóstico e de encontrar novos fármacos para o controlo da doença. As últimas opções no tratamento molecular são inibidores da cinase, anti-angiogénicos, inibidores do proteossoma e fármacos epigenéticos (inibidores da deacetilase das histonas e agentes hipometilizantes). Os resultados de alguns estudos de fase II parecem promissores. Este trabalho revê as ferramentas de diagnóstico e terapêutica utilizadas atualmente e apresenta algumas das descobertas mais recentes no âmbito do tratamento dos doentes com carcinoma anaplásico da tiróide.

Palavras-chave: *Carcinoma anaplásico, tiróide, terapias moleculares dirigidas, tratamento multimodal.*

ABSTRACT

Anaplastic thyroid carcinoma is a rare neoplasm (constituting about 2% of thyroid tumors) but highly lethal. Despite recent advances in the management of the disease and the establishment of multimodal treatments, the results continue to be bleak with the median survival of around 5-6 months after diagnosis. The search for new methods to earlier diagnosis as well as for new therapeutic targets both effective and safe is the key to improve the prognosis of these patients. The last decade has brought us important discoveries, especially in understanding the molecular mechanisms of tumor dedifferentiation, representing good potential to increase the sensitivity of diagnostics tests and find new drugs. The latest options in molecular treatment are kinase inhibitors, anti-angiogenic drugs, proteasome inhibitors and epigenetic drugs (histone deacetylase inhibitors and demethylating agents). The results of some phase II studies are promising. This paper reviews the diagnostic and therapeutic tools currently used and presents some of the latest discoveries in the treatment of patients with anaplastic thyroid carcinoma.

Key words: *Anaplastic carcinoma, thyroid, molecular targeted therapies, combined modality treatment.*



ABREVIATURAS

CAT:	carcinoma anaplásico da tiróide
I ¹³¹ :	iodo radioativo
BAAF:	biópsia aspirativa por agulha fina
TTF-1:	<i>thyroid transcription factor</i>
PAX8:	<i>paired box 8</i>
TC:	tomografia computadorizada
RMN:	ressonância magnética nuclear
TEP:	tomografia por emissão de positrões
¹⁸ FDG:	fluorodesoxiglicose
RX:	radiografia
RT:	radioterapia
QT:	quimioterapia
ATA:	<i>American Thyroid Association</i>
RIM:	radioterapia de intensidade modulada
MRP:	<i>multidrug resistance protein</i>
FDA:	<i>Food and Drug Administration</i>
VEGFR:	<i>vascular endothelial growth factor receptor</i>
PDGFR:	<i>platelet-derived growth factor receptor</i>
EGFR:	<i>epidermal growth factor receptor</i>
CA4P:	fosbretabulina
NIS:	<i>sodium/iodide symporter</i>
HDAC:	<i>histone deacetylase</i>

INTRODUÇÃO

Os tumores da tiróide são neoplasias raras (representam cerca de 2,5% de todas as neoplasias) mas que têm aumentado de frequência. De acordo com o grau de preservação do fenótipo tiroideu são classificados em carcinomas bem diferenciados (como os carcinomas papilar e folicular), carcinomas pouco diferenciados e carcinomas indiferenciados (carcinoma anaplásico). Considera-se atualmente que a patologia tumoral tiroideia constitui um espectro de diferenciação que se inicia no tirócito normal e envolve a desdiferenciação progressiva desta célula por mutações cumulativas e alterações epigenéticas em diversas vias de sinalização^{1,2}. A prevalência de mutações descrita na literatura no carcinoma anaplásico da tiróide (CAT) está exposta no quadro 1.

QUADRO 1 – Prevalência de mutações no carcinoma anaplásico da tiroide.

Gene envolvido	Prevalência
BRAF	23% (28), 10-44% (29)
RAS	20% (28), 4-60% (29)
RET/PTC	0% (2, 29), 4% (28)
PTEN	16% (28)
PI3KCA	24% (28)
P53	48% (28), 60-83% (29)
PAX8/PPAR γ	0% (2, 29)
β -catenina	65% (29)

O carcinoma anaplásico da tiróide (CAT), sendo o mais letal desse grupo (responsável por 50% das mortes devido a tumor da tiroide), é felizmente o mais raro (1-2% dos tumores da tiroide) e com tendência a diminuir de incidência, graças ao melhor tratamento dos tumores diferenciados da tiróide e à diminuição da prevalência de bócio multinodular. O carcinoma anaplásico da tiróide é mais comum após os 60 anos, em indivíduos do sexo feminino, em doentes com história de patologia tiroideia prévia e em zonas de bócio endémico^{1,6,7}.

As células indiferenciadas do CAT têm uma proliferação celular muito aumentada e resistência à apoptose que permitem um crescimento tumoral muito rápido e grande capacidade de invasão – as metástases cervicais e pulmonares são muito frequentes, bem como a invasão de estruturas adjacentes¹. Assim, e ao contrário dos carcinomas bem diferenciados cujo curso é relativamente indolente e o tratamento atual capaz de curar a maior parte dos doentes, o aparecimento súbito e crescimento explosivo do carcinoma anaplásico da tiróide implica o envolvimento precoce de uma equipa multidisciplinar para garantir o melhor cuidado ao doente. Mesmo com o melhor tratamento possível, o prognóstico do CAT é mau e a sobrevivência média ronda os 5-6 meses após o diagnóstico, independentemente do estadio².

Os tumores pouco diferenciados e os anaplásicos são intrinsecamente resistentes à terapia com iodo radioativo (I¹³¹) e quimioterápicos convencionais¹. No entanto, a última década trouxe-nos avanços notáveis



na caracterização genômica e molecular do CAT, possibilitando a exploração de novos fármacos para o controle da doença.

Foi com o intuito de sistematizar as mais recentes descobertas que foi realizado este trabalho. Inicialmente serão abordados os *standards* atuais de diagnóstico e tratamento do CAT e, em seguida, serão elencadas algumas das mais promissoras armas terapêuticas em investigação.

MÉTODOS

Para a elaboração deste trabalho foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE via Pubmed, com restrição a artigos de língua portuguesa, espanhola e inglesa e sem limite temporal. Utilizando o termo MeSH “Thyroid Carcinoma, Anaplastic” obtiveram-se 191 de entre os quais se selecionaram os que correspondiam aos temas abordados nesta monografia. Adicionalmente foram analisadas as bibliografias dos artigos incluídos e selecionados alguns trabalhos considerados relevantes. No total foram incluídos neste trabalho 31 artigos.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de carcinoma anaplásico da tiróide é frequentemente indicado pela clínica – uma massa na região anterior do pescoço, de consistência dura e crescimento muito rápido, que se apresenta na maioria dos casos com sintomas de invasão de estruturas vizinhas (disfagia, estridor inspiratório, dispneia) e metastização ganglionar e à distância^{1,3}. No entanto, pela importância do diagnóstico diferencial com outras patologias tratáveis e de prognóstico muito mais favorável, o estudo histológico e imunohistoquímico é obrigatório².

A ecografia seguida de biópsia aspirativa por agulha fina (BAAF) é a primeira linha na avaliação de qualquer massa palpável na tiróide (particularmente quando associada à imunocitoquímica que aumentou muito a

sua sensibilidade). Para obter uma amostra representativa devem ser aspirados em 2 ou 3 locais diferentes – este procedimento é particularmente importante na suspeita de CAT em transformação a partir de um carcinoma bem diferenciado³. No caso de a BAAF não ser diagnóstica, a biópsia incisional ou cirúrgica também são métodos aceitáveis².

Existem 3 padrões histológicos principais de carcinoma anaplásico: fusiforme, pleomórfico de células gigantes e escamoso (estes padrões podem ser predominantes ou surgir associados no mesmo tumor). Além destes, existem 2 variantes mais raras, a paucicelular e a rabdoide. Independentemente do tipo histológico, o carcinoma anaplásico da tiróide é caracterizado por atipia celular, com mitoses atípicas e elevado índice proliferativo. Identificam-se extensas áreas de necrose e inflamação, com infiltrados de polimorfonucleares².

Considerando que os CATs representam o extremo mais indiferenciado de um espectro, a presença de um componente bem diferenciado ajuda a excluir outros tipos de tumores (metástases ou tumores não epiteliais) e o estudo histoquímico com marcadores de diferenciação epitelial e tiroideia pode distinguir entre carcinoma pouco diferenciado e carcinoma anaplásico (pela ausência de tiroglobulina, *thyroid transcription factor 1* (TTF-1) e *paired box 8* (PAX8) e expressão de pancitoqueratina e P53 no último). Além da importância diagnóstica, a presença de um componente bem diferenciado será um dos aspetos a observar no tratamento e prognóstico do carcinoma anaplásico (tal como descrito à frente)².

Apesar de não ser atualmente recomendado o estudo molecular com base no ADN/ARN, a identificação de alterações moleculares trará no futuro novas opções terapêuticas (discutidas à frente) e implicações prognósticas importantes².

Estadiamento imagiológico do tumor

Todos os pacientes com CAT, mesmo na ausência de metastização à distância, são considerados como tendo doença sistémica e são classificados no estadio IV do



sistema TNM, sendo a subclassificação feita de acordo com a extensão da doença e presença de metástases à distância (independentemente da presença de metástases ganglionares)²:

- IVA – tumor intratiroideu (T4a), com ou sem invasão ganglionar (qualquer N) e sem metástases à distância (M0);
- IVB – tumor que ultrapassa a cápsula da glândula (T4b), com ou sem invasão ganglionar (qualquer N) e sem metástases à distância (M0);
- IVC – tumor com metastização à distância (qualquer T, qualquer N, M1).

A metastização é mais comum para os pulmões, ossos e cérebro². Está recomendado que o estadiamento imagiológico pré-operatório não atrase a instituição terapêutica e que faça uso apropriado de todas as técnicas de imagens necessárias: ecografia do pescoço, tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética nuclear (RMN) cervical e torácica e, se disponível, tomografia por emissão de positrões (TEP) com TC pela sua superior sensibilidade para deteção de metástases.

A ecografia cervical é um exame rápido, acessível e barato que permite avaliar o tumor primário, o envolvimento ganglionar local e a invasão de estruturas adjacentes (além do seu papel, já referido, na obtenção de material para exame citológico/histológico)². O diagnóstico de nódulos linfáticos cervicais suspeitos deve ser feito por BAAF ecoguiada (gold-standard)³.

A TEP com 18-desoxiglicose (¹⁸FDG) com TC coincidente é particularmente útil para distinguir as metástases sistémicas hipermetabólicas do carcinoma anaplásico da tiróide e para delimitar o tumor primário. Não estando disponível, a RMN e a TC têm também sensibilidade suficiente para avaliar a doença local e excluir metástases à distância, sendo que a adição de contraste (contraste intravenoso na TC ou gadolínio na RMN) permite uma melhor acuidade. Contudo, a TC continua a ser o melhor meio para identificar pequenos nódulos pulmonares. A caracterização de metástases distantes pode ser feita por BAAF com estudo imunocitoquímico apropriado. No entanto,

como a deteção de metástases à distância não influencia a necessidade de controlo local da doença, a cirurgia do tumor primário não deve ser atrasada pelo agendamento da biópsia².

Considerando que a paralisia das cordas vocais e invasão da via aérea são manifestações comuns do carcinoma anaplásico da tiroide, a avaliação dos órgãos adjacentes é fundamental para avaliar a urgência do controlo da doença local e a ressecabilidade do tumor. O método preferencial para esta avaliação é a inspeção laríngea com espelho ou laringoscópio. Confirmando-se a invasão da via aérea, é recomendável realizar uma broncoscopia para examinar a traqueia (tendo em conta as suas implicações na ressecabilidade do tumor). Similarmente, a endoscopia digestiva alta pode ser necessária como método complementar na avaliação da possível invasão esofágica².

A presença de sintomas ósseos deve levantar a suspeita de metastização óssea. Neste caso a primeira opção será a radiografia (RX) do local que, revelando a presença de metástase, deve ser seguida por RX do restante esqueleto².

Prognóstico

O carcinoma anaplásico da tiróide é um tumor agressivo com um prognóstico mau e uma sobrevivência média de 5-6 meses. Apesar de em alguns subgrupos de doentes se obter melhores resultados, ainda não se conseguiu caracterizar devidamente esses subgrupos².

Existem vários fatores de prognóstico descritos para os doentes com CAT. Em 2001, Sugitani et al. desenvolveram um índice de prognóstico composto por 4 fatores (presença de sintomas agudos, tumor de grandes dimensões, presença de metástases à distância e leucocitose) que foram demonstrados como fatores de risco independentes para mortalidade de causa específica^{4,5}. Nos quadros 2 e 3 sintetizam-se os fatores de prognóstico descritos e os respetivos autores.

A avaliação de fatores de prognóstico (como idade, género, tamanho do tumor, tipo histológico e reserva funcional), pelas suas implicações na definição do



QUADRO 2 – Fatores de mau prognóstico descritos no carcinoma anaplásico da tireoide.

Fatores de mau prognóstico	Referência
Metástases à distância	(5, 6, 13, 30, 31)
≥ 70 anos	(5, 13, 31)
Sintomas agudos	(5, 13)
Leucocitose*	(5, 13, 31)
Tumor ≥ 5cm	(5, 13, 31)
Tumor T4b	(5, 31)
Metastização ganglionar	(5)
Sexo masculino	(31)
Mutação da β-catenina	(29)

* Leucócitos > 10.000/mm³.

QUADRO 3 – Fatores de bom prognóstico descritos no carcinoma anaplásico da tireoide.

Fatores de bom prognóstico	Referência
Maior extensão da cirurgia	(5, 6, 31)
Maior dose de RT*	(5, 6, 31)
Tratamento com QT**	(5)
Terapia multimodal	(6, 30, 31)
Diagnóstico incidental	(5, 31)
Ausência de metástases	(12)
<60 anos	(30)
Tumor intratiroideu	(30)
Variante paucicelular	(2)

* > 40 Gy; RT – radioterapia. **QT – quimioterapia.

plano terapêutico – medidas a instituir e intenção do tratamento –, deve fazer parte da avaliação de todos os doentes^{2,6}. Em trabalhos futuros será importante analisar detalhadamente os fatores de prognóstico já descritos e validá-los de forma a construir modelos de apoio à decisão clínica.

Tratamento

A definição do plano terapêutico tem de ter em conta vários fatores, entre os quais: a vontade e a reserva

funcional do doente, a disponibilidade de opções terapêuticas e o objetivo da intervenção (que deve precocemente ser definida como paliativa ou curativa na sua intenção). O envolvimento multidisciplinar precoce com equipas de cuidados paliativos, assistentes sociais e psicólogos é um componente fundamental da abordagem a estes pacientes^{2,7}.

Uma vez que a principal causa de morte é a invasão de estruturas vitais do pescoço, conseguir um bom controlo local com cirurgia ou RT confere benefícios paliativos e de sobrevida a curto prazo^{8,9}. Alguns estudos sobre intervenções paliativas revelaram que, por exemplo, a colocação de *stent* traqueal, apesar de ser uma excelente solução para a obstrução aguda da via aérea, não tem impacto na sobrevida^{8,10}.

Cirurgia

Nos doentes com diagnóstico pré-operatório de carcinoma anaplásico da tireoide, usam-se 2 critérios para determinar a viabilidade da cirurgia de intenção curativa:

- i. Ausência de metástases à distância
- ii. Extensão da invasão local e estruturas envolvidas

Nos doentes com doença locorregional, a ressecabilidade do tumor é avaliada com base nas estruturas envolvidas, na viabilidade de efetuar uma ressecção satisfatória (R0 ou R1) e na morbilidade potencialmente provocada pela cirurgia.

A maior parte dos estudos mostra que a ressecção completa do tumor está associada a maior sobrevida livre de doença e maior sobrevida global e portanto as terapias neoadjuvantes são importantes em grupos selecionados de doentes para tornar o tumor ressecável^{6,10,11}. No entanto, se nos tumores bem diferenciados da tiróide a remoção completa do tumor primário é o fator de prognóstico favorável mais importante, esse não parece ser o caso nos doentes com CAT – a estratégia fundamental é evitar a disseminação do tumor e para tal é fundamental instituir uma terapia multimodal^{11,12}.



A agressividade da intervenção cirúrgica e os seus benefícios devem ser ponderados face à morbilidade que a cirurgia implica. O objetivo deve ser sempre um resultado R0/R1, sendo que a ressecção incompleta não está recomendada nas guidelines da *American Thyroid Association* (ATA)². No entanto, outros estudos revelaram benefícios em qualquer tipo de ressecção, com prolongamento da sobrevivência, mesmo em ressecções R2^{8,10}. Além da intervenção sobre o tumor primário, a cirurgia pode ser importante no controlo de metástases à distância em pacientes selecionados².

Radioterapia

A radioterapia (RT) não altera o curso do CAT na maioria dos doentes mas, pelo seu papel na redução da morbilidade, deve ser empregue independentemente da ressecabilidade cirúrgica do tumor^{6,9,10}. As recomendações atuais propõem o tratamento adjuvante com RT após ressecções completas (R0/R1) em pacientes com bom estado geral e sem doença metastática². Vários estudos apontam benefícios da RT noutras situações, nomeadamente, doentes submetidos a ressecções incompletas (R2), doença irresssecável e presença de metástases limitadas. Nestes casos, a RT melhora o controlo local da doença e, pela redução da massa tumoral, poderá permitir uma cirurgia subsequente^{2,10}.

Técnicas de hiperfraccionamento – por permitirem doses mais elevadas de radiação num menor período de tempo – e a Radioterapia de Intensidade Modulada (RIM) – por distribuir a dose de radiação pelo tecido alvo com precisão e poupar os órgãos adjacentes – são preferíveis para melhorar o prognóstico e reduzir a toxicidade, sendo que das duas técnicas a RIM é preferível sempre que disponível. As faringo-esofagite, traqueíte, alterações cutâneas e mielopatia por radiação são as principais complicações da radioterapia⁹.

Os melhores resultados foram obtidos com dose de radiação de pelo menos 40Gy^{6,7,9,10}. Doses paliativas de RT devem ser consideradas para melhorar a qualidade de vida em doentes com mau estado geral ou doença sistémica⁶.

Quimioterapia

O CAT é resistente à maior parte dos fármacos quimioterápicos comumente usados, possivelmente pela sobre expressão de MRP – *multidrug resistance-associated protein*. A doxorubicina é o agente mais usado e, de acordo com revisões publicadas, apresenta uma taxa de resposta de 22%⁹, sendo que a sua eficácia aumenta com a associação de cisplatina⁶. O paclitaxel, usado com sucesso em vários tumores sólidos, tem mostrado boa ação (in vitro e em ensaios clínicos) no CAT – pensa-se até que os taxanos enquanto grupo serão mais ativos neste tipo de tumor (nomeadamente por aumentarem a sensibilidade à RT)². Está também descrito que a atividade antineoplásica do paclitaxel é potenciada pela manumicina A^{6,9}.

Uma vez que para obter um efeito substancial sobre o tumor é preciso inibir várias vias de sinalização, é provável que a melhor forma de obter uma resposta clinicamente significativa seja a combinação de múltiplos fármacos. Apesar de não haver consenso quanto à melhor combinação de fármacos, recomendam-se combinações de taxanos (paclitaxel, docetaxel), antraciclinas (doxorubicina) e platina (cisplatina, carboplatina)². Regimes de quimioterapia (QT) com bleomicina, etoposídeo, metotrexato, vincristina e melfalano tiveram reduzidas taxas de resposta, não produzindo nenhuma melhoria na sobrevida⁹.

Estratégia terapêutica

Considerando todas as modalidades terapêuticas existentes, qual a melhor abordagem a um doente em concreto? Desde que toleráveis pelo doente, os regimes de tratamento multimodais (consistindo em cirurgia, se exequível, e associação de RT e QT) trazem benefício na sobrevida do doente e são geralmente recomendados^{2,7,8,10}.

É globalmente aceite que, pelas morbidades associadas a um determinado regime terapêutico, este só seja instituído se isso trouxer benefício inequívoco ao doente e, obviamente, for de acordo com o seu



interesse. Assim, a opção por determinado regime está condicionada não só ao potencial efeito do tratamento mas também à reserva funcional do doente, bem como à sua vontade (que é, em qualquer caso, soberana). Pacientes com menos fatores de risco e com maior esperança de vida devem ser aconselhados a procurar um regime de tratamento multimodal agressivo com cirurgia e RT +/- QT para obter o melhor resultado. Nesses casos, evitar a morbidade é fundamental^{2,7}.

Caso a análise dos fatores de prognóstico não antecipe bons resultados de sobrevivência pós-tratamento, o tratamento agressivo provavelmente não trará benefício e pode deteriorar a qualidade de vida. Assim sendo a aposta deve ser em medidas de suporte e controlo da doença local para prevenir a morte por asfixia, disfagia ou hemorragia^{5,13}.

Perspetivas futuras

Apesar de ligeiros avanços recentes com tratamentos multimodais, o prognóstico dos doentes com CAT continua a ser muito mau. Pelas características epidemiológicas e clínicas do CAT, é extraordinariamente difícil a constituição de coortes de doentes com dimensão apropriada para estudos experimentais com significância estatística de novos fármacos – note-se que a última aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) de um fármaco para tratamento do CAT foi na década de 1970¹⁴. Assim, todos os pacientes com CAT metastático e que tenham vontade de iniciar um tratamento mais agressivo devem ser encorajados a participar em ensaios clínicos que possam trazer novas perspectivas de tratamento.

Nos últimos anos houve um grande investimento na compreensão dos mecanismos moleculares da transformação tumoral das células tiroideias e no mapeamento genético dos CATs que permitiram desvendar alguns dos alvos terapêuticos mais promissores e apontar algumas causas da reduzida eficácia de alguns fármacos que apresentam excelentes resultados noutras neoplasias.

Além das alterações fenotípicas induzidas por mutações genéticas, foi descoberto recentemente o papel das alterações epigenéticas na carcinogénese. Apesar de ainda não estar completamente estabelecida a sequência de eventos nem a influência da epigenética no desenvolvimento e progressão tumoral, é amplamente aceite que existem anormalidades epigenéticas em quase todos os tumores conhecidos. No caso concreto dos tumores da tiroide, sabe-se que vários genes supressores tumorais estão silenciados epigeneticamente. Esta regulação epigenética produz informação hereditária por 3 mecanismos: metilação de ADN, alterações das histonas e ARN não codificante¹⁵.

O genoma das células tumorais caracteriza-se por metilação aberrante de promotores específicos. Sabe-se que a metilação aberrante é, pelo menos em parte, responsável por várias alterações genéticas (supressão do PTEN) e funcionais (perda da capacidade de concentração de iodo devido à supressão do co-transportador Na⁺/I⁻) das células cancerígenas. Relativamente às alterações das histonas, apesar de haver pouca informação sobre o seu papel no desenvolvimento tumoral, está descrita a sobre-expressão da deacetilase das histonas em 5-40% dos tumores. Os micro-ARNs, que foram os últimos elementos de regulação epigenética a serem descobertos, estão envolvidos na proliferação, diferenciação e apoptose das células e foi descrito em tumores da tiroide que podem estar sobre ou subexpressos¹⁵.

Abordaremos de seguida alguns dos fármacos que atuam nessas vias de sinalização e mecanismos epigenéticos e que trazem alguma esperança no tratamento do CAT.

Inibidores multi-cinase

Os inibidores multi-cinase são pequenas moléculas dirigidas às cinases de determinadas vias de sinalização, sendo que a maior parte deles consegue atuar e várias vias e estão disponíveis para administração oral (15).

O motesanib é um potente inibidor multi-cinase que atua no *vascular endothelial growth factor receptor*



(VEGFR), *platelet-derived growth factor receptor* (PDGFR) e RET. Num estudo de fase II conseguiu estabilizar a doença em 67% dos doentes com carcinoma da tiróide avançado ou carcinoma bem diferenciado metastático¹⁵.

O sorafenib é um inibidor da proliferação celular – ação no BRAF e no RET/PTC – e da angiogénese – por inibição do VEGFR1-2 e do PDGFR- β –, com efeitos demonstrados no carcinoma papilar da tiroide. Em estudos de fase II obteve resultados satisfatórios com taxas de controlo da doença entre 23-40% e um perfil de efeitos secundários tolerável^{16,18}.

O sunitinib, inibidor dos VEGFR, RET/PTC e PDGFR- β , com efeito descrito em tumores bem diferenciados e medulares da tiróide e atualmente em estudo em pacientes com carcinomas avançados de qualquer histologia¹⁵.

O pazopanib é um fármaco que inibe o VEGFR e o PDGFR- β e que já demonstrou ser uma arma importante no carcinoma diferenciado da tiroide. Além disso, poderá ter um papel importante em regimes combinados de fármacos, nomeadamente, em combinação com o paclitaxel^{14,18}. Está em curso um estudo de fase II para avaliar a eficácia do pazopanib em combinação com paclitaxel e RT de intensidade modulada.

Inibidores da angiogénese

A expressão aberrante de *epidermal growth factor receptor* (EGFR) aumenta a proliferação celular e inibe a apoptose, resultando no início da invasão e metastização (16). O cetuximab (anticorpo monoclonal anti-EGFR), apesar de não ter efeitos na proliferação celular quando usado isoladamente, tem obtido bons resultados quando combinado com outros agentes (como o vemurafenib – inibidor da tirosina cinase – ou o bevacizumab – um anticorpo monoclonal anti-VEGF)^{15,16}.

Está também em estudo a lenalidomida (análogo da talidomida) depois de se terem identificado bons resultados em tumores da tiróide rapidamente progressivos com a talidomida¹⁵.

Agentes disruptores vasculares

Os agentes disruptores vasculares devem ser tratados de modo diferente dos restantes anti-angiogénicos porque apresentam uma ação tóxica direta e seletiva sobre a vasculatura tumoral já existente, por interferência com o endotélio já formado. Existem fundamentalmente 2 classes de fármacos neste grupo: agentes que se ligam à subunidade β da tubulina endotelial e provocam despolimerização dos microtúbulos e desorganização da actina e tubulina, com consequente destruição do citoesqueleto e quebra das junções intercelulares; e flavonoides (dos quais não se conhecem ainda o alvo molecular) que atuam por um mecanismo independente da tubulina e provocam lesão direta e indireta dos vasos¹⁹.

Recentemente foi demonstrado por um estudo prospetivo que a fosbretabulina (CA4P) – um ligando da tubulina no local de ligação da colquicina – tem um efeito sinérgico com os esquemas tradicionais de quimioterapia (paclitaxel + carboplatina), radioterapia e cirurgia, mantendo um bom perfil de segurança, nos doentes com CAT^{19,21}. Outros agentes disruptores vasculares estão atualmente em ensaios clínicos de fase II/III e aguardam-se resultados promissores¹⁹.

Inibidores da Aurora cinase

As linhagens de células tiroideias normais expressam todas as proteínas da família da Aurora cinase (A, B e C) que são reguladores do ciclo celular e estão associados à via das MAPK²². Por outro lado, as células malignas perdem a expressão da Aurora C e apresentam uma expressão exagerada de Aurora A e B. Estudos em linhagens celulares de CAT e modelos animais têm mostrado atividade anti-tumoral promissora dos inibidores da Aurora cinase (AZD1152, MLN8054), deixando em aberto a possibilidade de serem uma hipótese no tratamento desta doença^{16,22,23}.

Agonistas PPAR γ

Os recetores PPAR γ são membros da superfamília dos recetores nucleares. A ativação das suas várias



isofórmicas, por fármacos como a rosiglitazona, produz efeitos antineoplásicos e anti-inflamatórios, induzindo a apoptose e reduzindo o potencial de invasão de várias linhagens celulares^{15,16}.

Inibidores do proteossoma

A via da ubiquitina-proteossoma é um componente fundamental da degradação das proteínas que regulam o ciclo celular. Os inibidores do proteossoma demonstraram ação importante na inibição da proliferação celular e morte por apoptose de células neoplásicas, tanto *in vitro* como *in vivo*. Um estudo recente mostrou que o bortezomib é capaz de parar o ciclo celular, induzir a apoptose e provocar alterações metabólicas e de expressão gênica em várias linhagens de CAT²⁴.

Agentes hipometilizantes

Considerando a hipermetilação como mecanismo importante de silenciamento de genes, a utilização de agentes hipometilizantes tem por objetivo reverter essas alterações epigenéticas e restaurar a transcrição gênica. A decitabina e o butirato de sódio conseguiram aumentar a expressão de ARN mensageiro do NIS (co-transportador Na⁺/I), aumentar a captação de iodo pelas células e inibir o crescimento celular em carcinoma indiferenciados¹⁵.

Inibidores da deacetilase das histonas

A enzima deacetilase das histonas (HDAC) modula a proliferação celular por mecanismos epigenéticos e não-epigenéticos e por isso os fármacos capazes de a inibir são boas apostas para o tratamento de neoplasias. A característica mais interessante desses fármacos é atingirem seletivamente as células alteradas deixando as células normais incólumes (embora não se saiba exatamente porquê). Existem várias classes de

inibidores da HDAC já descritas, sendo os fármacos mais estudados até agora o depsipeptide, o vorinostat e o ácido valproico nos tumores da tireoide. Dentro desta classe, o panobinostat parece ser especialmente eficaz no CAT¹⁵.

Em estudos pré-clínicos, o depsipeptide aumentou a expressão de NIS (restaurando a captação de iodo) e, em associação com terapia gênica (P53), reprimiu o crescimento celular de linhagens celulares de CAT. O vorinostat, apesar de bons resultados *in vitro* (inibição do crescimento, promoção da apoptose, sensibilização das células à doxorrubicina), não conseguiu efeito comprovado noutros ensaios clínicos¹⁵. Quanto ao ácido valproico, os dados acumulados por vários estudos mostram apenas modesta atividade citotóxica e aumento da expressão do NIS ligeira (sem alteração na captação de iodo) – propõe-se portanto que não seja usado como terapia isolada mas como agente de sensibilização a outros fármacos^{15,25}. Por último, o panobinostat poderá ser a grande aposta dentro desta classe de fármacos. Atua na estabilização dos microtúbulos e acetilação das histonas, causando perda da viabilidade celular, paragem do ciclo celular e consequente apoptose¹⁵; além disso, mostrou ser eficaz a aumentar a expressão do NIS e da caderina-E, promovendo assim a captação de iodo e adesão intercelular^{26,27}.

CONCLUSÃO

Apesar de haver relatos de sobreviventes a longo prazo, o prognóstico global do carcinoma anaplásico da tireoide continua a ser muito mau. Pela agressividade do tratamento, a preferência do doente deve ser soberana na escolha da terapia e, assim, o prognóstico tem de ser estabelecido de forma assertiva para permitir a discussão fundamentada das opções terapêuticas. Para tal, a elaboração de modelos de prognóstico é um passo importante a completar.

Relativamente à investigação de novos compostos, é fundamental instituir mecanismos de seleção de pacientes para ensaios clínicos mais eficazes que permitam reunir grupos maiores de casos.



Se por um lado os novos fármacos permitem manter a esperança de desenvolver regimes de tratamento eficazes e seguros, por outro, não foi possível obter nenhuma remissão completa com nenhum dos tratamentos testados. As complexas interações entre vias de sinalização, fatores de transcrição e epigenética indicam claramente que o caminho a seguir passará por associações de fármacos para conseguir atingir o maior número possível de vias. O estudo

genómico do tumor e o estudo pré-clínico com xenotransplante serão sem dúvida importantes para caracterizar melhor as alterações específicas presentes num tumor e avaliar a efetividade dos fármacos caso-a-caso.

Enquanto aguardamos resultados futuros, os regimes multimodais (cirurgia, RT e QT) continuam a ser a melhor opção terapêutica para os doentes que tiverem condições e expressarem o desejo de os seguir.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martins TD, Carrilho F, Leitao P, *et al.* [Anaplastic thyroid tumor: retrospective analysis of 12 cases]. *Acta medica portuguesa*. 2004;17(5): 349-51. PubMed PMID: 16197840.
2. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, *et al.* American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2012;22(11):1104-39. doi: 10.1089/thy.2012.0302. PubMed PMID: 23130564.
3. Suh HJ, Moon HJ, Kwak JY, Choi JS, Kim E-K. Anaplastic Thyroid Cancer: Ultrasonographic Findings and the Role of Ultrasonography-Guided Fine Needle Aspiration Biopsy. *Yonsei Medical Journal*. 2013;54(6):1400-6. PubMed PMID: WOS:000326415500014.
4. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, Yanagisawa A. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. *World journal of surgery*. 2001;25(5):617-22. doi: 10.1007/s002680020166. PubMed PMID: 11369989.
5. Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K, Okamoto T, Yoshida A, Suzuki S. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World journal of surgery*. 2012;36(6):1247-54. Epub 2012/02/09. doi: 10.1007/s00268-012-1437-z. PubMed PMID: 22311136.
6. Smallridge RC. Approach to the patient with anaplastic thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(8):2566-72. Epub 2012/08/08. doi: 10.1210/jc.2012-1314. PubMed PMID: 22869844; PubMed Central PMCID: PMC3410281.
7. Haymart MR, Banerjee M, Yin H, Worden F, Griggs JJ. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. *Cancer*. 2013;119(17):3133-9. PubMed PMID: WOS:000323255600006.
8. Rajeev P, Ezzat T, Slade M, Sadler GP, Mihai R. Tracheal Stenting has Minimal Impact on Survival in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *World journal of surgery*. 2013;37(11):2589-93. PubMed PMID: WOS:000327222200016.
9. Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, Parmentier J, Remick SC. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Journal of oncology*. 2011;2011:542358. doi: 10.1155/2011/542358. PubMed PMID: 21772843; PubMed Central PMCID: PMC3136148.
10. Lowe NM, Loughran S, Slevin NJ, Yap BK. Anaplastic Thyroid Cancer: The Addition of Systemic Chemotherapy to Radiotherapy Led to an Observed Improvement in Survival-A Single Centre Experience and the Review of the Literature. *Scientific World Journal*. 2014. PubMed PMID: WOS:000332252600001.
11. Lang BH, Lo CY. Surgical options in undifferentiated thyroid carcinoma. *World journal of surgery*. 2007;31(5):969-77. doi: 10.1007/s00268-007-0776-7. PubMed PMID: 17483987.
12. Segerhammar I, Larsson C, Nilsson IL, *et al.* Anaplastic carcinoma of the thyroid gland: treatment and outcome over 13 years at one institution. *Journal of surgical oncology*. 2012;106(8):981-6. Epub 2012/06/08. doi: 10.1002/jso.23177. PubMed PMID: 22674491.
13. Orita Y, Sugitani I, Amemiya T, Fujimoto Y. Prospective application of our novel prognostic index in the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *Surgery*. 2011;150(6):1212-9. Epub 2011/12/06. doi: 10.1016/j.surg.2011.09.005. PubMed PMID: 22136842.
14. Isham CR, Bossou AR, Negron V, *et al.* Pazopanib Enhances Paclitaxel-Induced Mitotic Catastrophe in Anaplastic Thyroid Cancer. *Science Translational Medicine*. 2013;5(166). PubMed PMID: WOS:000313047400004.
15. Catalano MG, Poli R, Pugliese M, Fortunati N, Boccuzzi G. Emerging molecular therapies of advanced thyroid cancer. *Molecular aspects of medicine*. 2010;31(2):215-26. doi: 10.1016/j.mam.2010.02.006. PubMed PMID: 20176050.
16. Antonelli A, Fallahi P, Ulisse S, *et al.* New targeted therapies for anaplastic thyroid cancer. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. 2012;12(1):87-93. Epub 2011/11/03. PubMed PMID: 22043992.
17. Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, *et al.* Phase II Trial of Sorafenib in Patients with Advanced Anaplastic Carcinoma of the Thyroid. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(5):600-4. PubMed PMID: WOS:000318220700010.
18. Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, *et al.* A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(9):3179-84. Epub 2012/07/10. doi: 10.1210/jc.2012-1520. PubMed PMID: 22774206; PubMed Central PMCID: PMC3431569.



19. Hollebécque A, Massard C, Soria Jc. Vascular disrupting agents: a delicate balance between efficacy and side effects. *Current opinion in oncology*. 2012;24(3):305-15. Epub 2012/03/14. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835249de. PubMed PMID: 22410458.
20. Sosa JA, Balkissoon J, Lu SP, *et al.* Thyroidectomy followed by fosbretabulin (CA4P) combination regimen appears to suggest improvement in patient survival in anaplastic thyroid cancer. *Surgery*. 2012;152(6):1078-87. Epub 2012/11/20. doi: 10.1016/j.surg.2012.08.036. PubMed PMID: 23158178.
21. Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, *et al.* Randomized Safety and Efficacy Study of Fosbretabulin with Paclitaxel/Carboplatin Against Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2014;24(2):232-40. PubMed PMID: WOS:000331245300007.
22. Wunderlich A, Fischer M, Schlosshauer T, *et al.* Evaluation of Aurora kinase inhibition as a new therapeutic strategy in anaplastic and poorly differentiated follicular thyroid cancer. *Cancer science*. 2011;102(4):762-8. Epub 2011/01/11. doi: 10.1111/j.1349-7006.2011.01853.x. PubMed PMID: 21214672.
23. Libertini S, Abagnale A, Passaro C, *et al.* AZD1152 negatively affects the growth of anaplastic thyroid carcinoma cells and enhances the effects of oncolytic virus dl922-947. *Endocrine-related cancer*. 2011;18(1):129-41. Epub 2010/11/13. doi: 10.1677/erc-10-0234. PubMed PMID: 21071467.
24. Altmann A, Markert A, Askoxylakis V, *et al.* Antitumor effects of proteasome inhibition in anaplastic thyroid carcinoma. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2012;53(11):1764-71. Epub 2012/10/12. doi: 10.2967/jnumed.111.101295. PubMed PMID: 23055533.
25. Catalano MG, Pugliese M, Gargantini E, *et al.* Cytotoxic activity of the histone deacetylase inhibitor panobinostat (LBH589) in anaplastic thyroid cancer in vitro and in vivo. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2012;130(3):694-704. Epub 2011/03/15. doi: 10.1002/ijc.26057. PubMed PMID: 21400508.
26. Catalano MG, Fortunati N, Pugliese M, *et al.* Histone deacetylase inhibition modulates E-cadherin expression and suppresses migration and invasion of anaplastic thyroid cancer cells. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2012;97(7):E1150-9. Epub 2012/05/09. doi: 10.1210/jc.2011-2970. PubMed PMID: 22563106.
27. Pugliese M, Fortunati N, Germano A, *et al.* Histone deacetylase inhibition affects sodium iodide symporter expression and induces 131I cytotoxicity in anaplastic thyroid cancer cells. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2013;23(7):838-46. Epub 2013/03/28. doi: 10.1089/thy.2012.0359. PubMed PMID: 23531031.
28. Guerra A, Di Crescenzo V, Garzi A, *et al.* Genetic mutations in the treatment of anaplastic thyroid cancer: a systematic review. *BMC surgery*. 2013;13 Suppl 2:S44-S. PubMed PMID: MEDLINE:24267151.
29. Soares P, Lima J, Preto A, *et al.* Genetic alterations in poorly differentiated and undifferentiated thyroid carcinomas. *Current genomics*. 2011;12(8):609-17. doi: 10.2174/138920211798120853. PubMed PMID: 22654560; PubMed Central PMCID: PMC3271313.
30. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, Woeber KA, Mcmillan A. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. *Cancer*. 2005;103(7):1330-5. doi: 10.1002/cncr.20936. PubMed PMID: 15739211.
31. Akaishi J, Sugino K, Kitagawa W, *et al.* Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. 2011;21(11):1183-9. Epub 2011/09/23. doi: 10.1089/thy.2010.0332. PubMed PMID: 21936674.

Correspondência:

MIGUEL F. VALENTE

e-mail: miguelvalente@gmail.com

Data de recepção do artigo:

08/03/2016

Data de aceitação do artigo:

14/01/2017

