

Uso de Sorafenibe em Carcinoma Medular da Tireoide Metastático: Relato de Caso

The Use of Sorafenib in Medullary Thyroid Carcinoma: Case Report

Uso de Sorafenib em Carcinoma Medular de Tiroides Metastático: Informe de Caso

Marielle Lang¹; Luciene Willi²; Daniele Ferreira Neves³; Léa Renaux⁴; Piera Sasson⁵; Fernando Akira Makiyama⁶; Maria Teresa Granella Lang⁷

Resumo

Introdução: O carcinoma medular de tireoide é uma neoplasia das células parafoliculares da glândula. Responsável por 3% a 4 % das neoplasias malignas da tireoide, possui comportamento agressivo e pode ocorrer de forma esporádica ou hereditária. As opções terapêuticas na doença metastática têm caráter paliativo e são individualizadas, podendo incluir cirurgias, radioterapia e uso de quimioterápicos. **Relato de caso:** Paciente do sexo feminino, 39 anos, procurou o Serviço de Endocrinologia do Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. Diagnosticada com câncer medular de tireoide com metástases em linfonodos cervicais e comprometimento importante da região cervicotorácica. Nesse estágio avançado da doença, foi submetida à tireoidectomia, esvaziamentos cervicais e radioterapia. Em razão da impossibilidade de novas abordagens e da quimioterapia de primeira escolha, iniciou tratamento com sorafenibe, apresentando estabilidade clínica. **Conclusão:** Com o tratamento, a paciente apresentou sobrevida livre de progressão da doença superior ao relatado na literatura e decréscimo importante dos marcadores bioquímicos.

Palavras-chave: Neoplasias; Proteínas Tirosina Quinases; Tratamento Farmacológico.

¹ Endocrinologista e Metabologista. Especialista em Clínica Médica. Hospital Federal dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro (HSE/RJ). Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* lelilang@yahoo.com.br.

² Endocrinologista e Metabologista. HSE/RJ. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* lucienewilli@gmail.com.

³ Oncologista Clínica. Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp). Campinas (SP), Brasil. *E-mail:* danieleferreira@ globo.com.

⁴ Chefe do Ambulatório de Câncer de Tireoide. HSE/RJ. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* learenaux@yahoo.com.br.

⁵ Chefe do Ambulatório de Câncer de Tireoide. HSE/RJ. Rio de Janeiro (RJ), Brasil. *E-mail:* piera@globo.com.

⁶ Residente de Radiologia e Imaginologia. Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina de Marília (Famema). Marília (SP), Brasil. *E-mail:* fer.med61@yahoo.com.br.

⁷ Farmacêutica. Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Chapecó (SC), Brasil. *E-mail:* mtbiovitae@gmail.com.

Endereço para correspondência: Marielle Lang, Rua Florianópolis, 371D - apto. 801 - Centro. Chapecó (SC), Brasil. CEP 89814-200. *E-mail:* lelilang@yahoo.com.br.

INTRODUÇÃO

O carcinoma medular de tireoide (CMT) é um tumor derivado da crista neural das células C da tireoide. Responsável por 3% a 4% das neoplasias malignas da glândula, possui comportamento mais agressivo do que os carcinomas diferenciados¹. Pode ocorrer tanto de forma esporádica em 75% a 90% dos casos ou de forma hereditária².

As células do CMT liberam hormônios ou marcadores tumorais como calcitonina (CA) e antígeno carcinoembrionário (CEA), utilizados para auxiliar no diagnóstico e seguimento do tratamento¹. A dosagem de CA sérica de rotina em todos os pacientes portadores de nódulos de tireoide, apesar de sugerida por alguns centros, não é indicada pela *American Thyroid Association* até o momento^{3,4}.

O diagnóstico de CMT é feito preferencialmente por ultrassonografia da glândula e exame citológico por punção aspirativa por agulha fina (PAAF)¹. O resultado do último exame é descrito conforme a classificação proposta por Bethesda: I- inconclusivo (material insatisfatório); II- achados benignos (bócio colóide, nódulo hiperplásico, tireoidite linfocítica); III- atípicas (ou lesão folicular) de significado indeterminado; IV- neoplasia folicular; V- suspeito para malignidade; e VI- maligno. No entanto, resultados falso-negativos podem ocorrer em até 5% a 10% dos casos, principalmente em nódulos maiores (11,7% em nódulos maiores de 3 cm)^{1,4}.

As células do CMT são incapazes de reterem iodo, o que limita as estratégias terapêuticas para seu manejo, tornando a cirurgia como tratamento de escolha na maioria dos casos^{1,2}. Deve ser acompanhada de ressecção linfonodal central e lateral, uma vez que, ao diagnóstico, 50% dos pacientes apresentam metástases cervicais^{3,5,6}. A cura bioquímica pode ser obtida em 75% a 90% dos pacientes sem envolvimento linfonodal. Porém, naqueles com metástases, a cura bioquímica ocorre em apenas 20% a 30%, e raramente (4%) em pacientes com mais de dez metástases linfonodais⁶.

Pacientes com doença metastática devem ter a conduta terapêutica individualizada. As terapias são paliativas e incluem cirurgias, embolização de metástases hepáticas, radioterapia e quimioterapia. A radioterapia externa pode ser indicada em casos inoperáveis⁴. Doentes sintomáticos e sem possibilidade de serem submetidos à cirurgia ou radioterapia devem ser considerados candidatos à terapia sistêmica². A quimioterapia emergiu como intervenção eficaz na doença progressiva, apesar de ainda não existirem protocolos formais para tal. O uso de combinações de doxorubicina, dacarbazina e estreptoizotocina e o uso isolado de ciclofosfamida, vincristina, cisplatina e bleomicina apresentaram resultados limitados⁵. A

quimioterapia oral com inibidores tirosina-quinases (TKI), nos casos de câncer diferenciado de tireoide refratário a iodo radioativo, é uma opção para controle da progressão da doença e melhora a qualidade de vida dos pacientes, porém não há dados concretos sobre o impacto na sobrevida global (SG). No caso do CMT, apenas duas drogas, o vandetanibe e o cabozantinibe, estão indicadas^{3,5}.

Os TKI atuam na angiogênese e proliferação celular, interagindo com o receptor quinase em algumas de suas vias ou diretamente no núcleo celular. O vandetanibe é o único da classe aprovado no Brasil para uso no CMT⁵. Já o sorafenibe (SOF), outro TKI, está disponível no mercado para uso em carcinomas diferenciados. No caso do CMT, as evidências do uso de SOF são menos expressivas por existirem poucos estudos utilizando essa medicação, uma vez que não é a primeira escolha².

RELATO DE CASO

Paciente, sexo feminino, 59 anos, hipertensa, portadora de *diabetes mellitus* tipo II e ex-tabagista (cessado o hábito há 4 meses), consultou-se no Serviço de Endocrinologia do Hospital dos Servidores do Estado (RJ) em dezembro de 2011, queixando de engasgos e disfagia progressiva há cerca de cinco anos. Negou histórico de irradiação cervical, câncer na família ou história pessoal/familiar de disfunção tireoideana. Apresentava linfonodomegalias (LNM) cervicais e bócio importante. A ultrassonografia de tireoide destacou dois nódulos: um de 27x30x24 mm em terço inferior de lobo direito, isoecogênico e com áreas de degeneração de permeio (Chammas III); e outro em lobo esquerdo hipoeecogênico, com múltiplos focos de calcificação grosseiras de 53x42x31 mm (Chammas IV). Também foram observadas LNM cervicais com focos de calcificação inferiormente ao lobo esquerdo e nas cadeias cervicais laterais esquerda e direita.

A PAAF de ambos os nódulos resultou em Bethesda II, mas em razão do grande volume do bócio, dos sintomas compressivos e da alta suspeição de malignidade, a paciente foi encaminhada para tireoidectomia total em janeiro de 2012. Foram biopsiados dois linfonodos de aspecto não habitual. O exame anatomopatológico demonstrou tratar-se de CMT em lobo esquerdo com infiltração capsular, angioinvasão e metástases linfonodais.

Em fevereiro de 2012, a tomografia computadorizada cervical e de tórax demonstrou volumosa massa de partes moles com calcificações de permeio na topografia de tireoide com extensão mediastinal, de traqueia e esôfago, além de linfonodos calcificados em regiões jugulodigástricas, paratraqueal inferior e aortopulmonares.

Na ocasião, o CEA dosado era de 6.176 ng/mL. Dois dias depois, a paciente foi submetida a esvaziamento

cervical, prejudicado pela invasão esofágica e mediastinal. Dois meses após, realizou ressonância magnética de corpo inteiro, demonstrando lesão expansiva de 8,5x9,3x7,4 cm, captante de contraste, desde o introito torácico até o mediastino anterossuperior sugerindo lesão residual/recidivada. Além disso, mostrou linfonodos submandibulares, jugulocarotídeos e paratraqueais. A cintilografia óssea com tecnécio (maio de 2012) apresentou área de hiperfixação em T3-T5 e L4-L5.

Em razão do estágio avançado da doença, a paciente iniciou acompanhamento conjunto com oncologia, que optou por iniciar radioterapia paliativa na região do mediastino, realizada em outubro do mesmo ano, utilizando 40Gy em 16 frações, incluindo no volume todo mediastino superior e região cervical utilizando como energia o cobalto.

Em novembro, com CEA de 4.321 ng/mL e CA de 24.664 pg/mL, realizou nova ressonância magnética cervical demonstrando lesão com epicentro na transição cervicotorácica, estendendo-se até mediastino anterior que envolvia grandes vasos e deslocava traqueia, além de LNM jugulocarotídeos e em compartimentos submandibulares, impossibilitando novas abordagens cirúrgicas. Mediante indisponibilidade de compra do vandetanibe pelo hospital,

foi iniciado o único TKI disponível, SOF na dose de 400 mg duas vezes ao dia.

Em março de 2013, o CEA havia reduzido (3.234 ng/mL) e a paciente apresentava doença estável pelos exames de imagens. Três meses depois, apresentou síndrome mão-pé, levando à redução da dose de SOF para 400 mg/dia. A paciente seguiu sem progressão da doença e com decréscimos do CEA (1.400 ng/mL) e CA (9.900 pg/mL) em maio de 2014. Em dezembro de 2015, a paciente apresentou piora do estado geral, náuseas, inapetência, e piora da síndrome mão-pé, resultando na suspensão do SOF.

Seguindo em acompanhamento ambulatorial, desde então, com melhora do estado geral após a suspensão do SOF, mantendo doença estável, com última tomografia computadorizada realizada em abril de 2016 (Figura 1).

Embora a literatura demonstre claramente como o diagnóstico e tratamento na fase precoce são fatores prognósticos altamente significativos⁶, muitos pacientes são diagnosticados na fase avançada da doença, como a paciente deste relato. A falta de sintomas específicos na doença tende a retardar a procura por assistência.

Considerando o estágio avançado da doença já com sintomas nos últimos cinco anos antes do diagnóstico e do tratamento, é possível ponderar que a paciente não

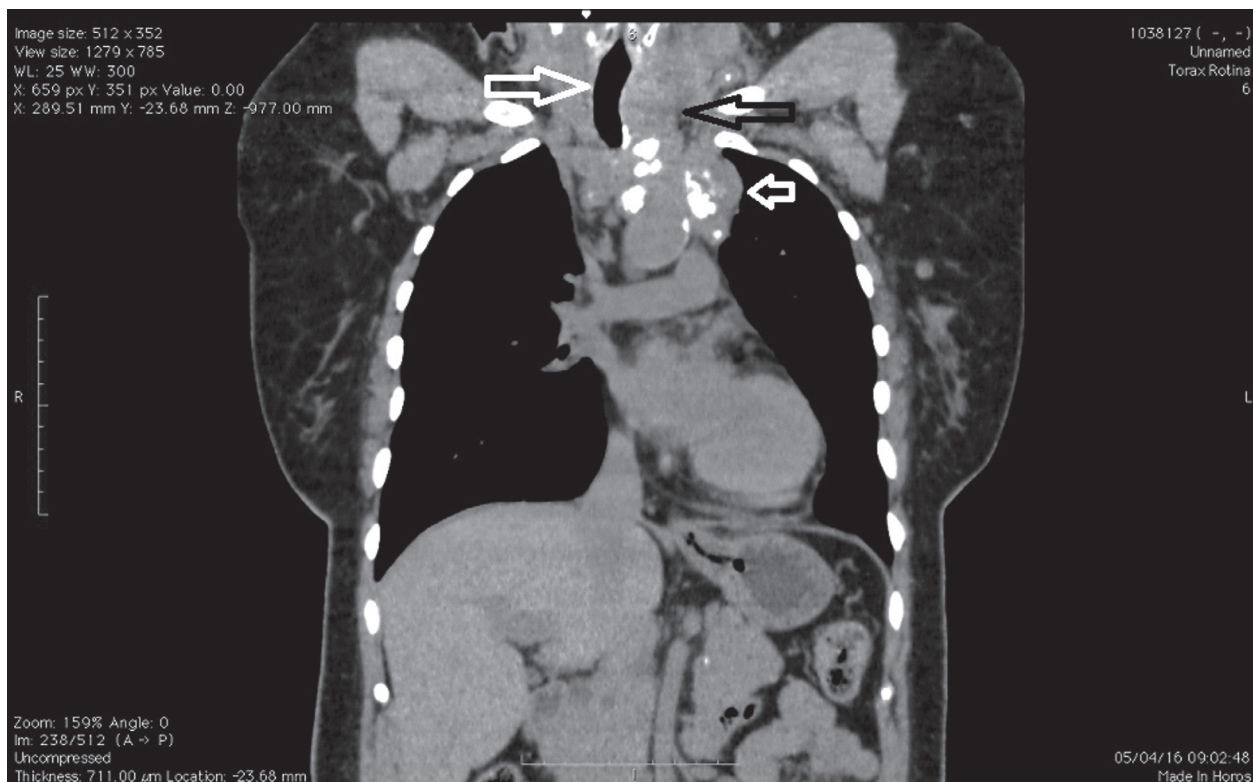


Figura 1. CMT com disseminação extraglandular e metástases linfonodais. Volumosa lesão infiltrativa de limites mal definidos e calcificações internas no LE da glândula tireoide com disseminação extraglandular difusa (seta preta), envolvimento do músculo infra-hioide e dos sulcos traqueoesofágicos. Observa-se ainda envolvimento/infiltração da traqueia e do esôfago que se encontram deslocados (seta branca maior) para a direita e metástases linfonodais (seta branca menor)

teria sobrevivido sem qualquer intervenção. As taxas de sobrevida em dez anos no CMT, determinada em estudos, é de 75,5% com metástases locais e 40% nos casos com metástases locais e a distância⁵.

O vandetanibe é o único TKI aprovado para uso no Brasil para CMT e, em estudo comparado ao placebo, foi capaz de aumentar a sobrevida livre de progressão (SLP)¹. A paciente do presente caso não fez uso do TKI adequado por indisponibilidade do fármaco no hospital. Apresentado como única opção no momento e amparado por estudos utilizando SOF no CMT, a paciente o usou por 24 meses (800 mg/dia por 8 meses e 400 mg por 16 meses). Corroborando esses resultados, outros estudos relataram a necessidade de reduzir a dose ao longo do tratamento por conta dos efeitos colaterais⁷, e o tempo médio de uso da medicação é de 15 meses⁸.

Comparativamente, outro estudo com 16 pacientes em uso de SOF obteve estabilidade da doença em 14 deles, com SLP de 17,9 meses⁸.

Este relato de caso também mostrou decréscimo importante dos marcadores laboratoriais. Entretanto, um grande estudo com 1.252 pacientes não encontrou correlação entre a redução dos marcadores com o grau ou a redução tumoral⁸.

Como resposta importante ao uso do SOF, no caso relatado, a SLP da paciente chegou a 41 meses, superando os resultados alcançados com o uso da mesma droga em outros estudos, que variaram de seis meses⁷, 17,9 meses⁸ e 18 meses⁸.

Os ensaios clínicos, até o momento, falham em prever a SG de pacientes com CMT submetidos a diferentes terapias, pois todos sofrem a influência do *crossover* entre tratamento *versus* placebo, número reduzido de pacientes e tempo escasso de seguimento com uso de TKI^{6,8,9}. Portanto, não foi possível comparar a SG da paciente do relato com dados da literatura.

Levando em consideração a ausência de estudos com número e seguimento maior de indivíduos nas mesmas condições, relatos de casos com tempo de acompanhamento relevante podem contribuir para estudos que determinem as opções de tratamentos futuros. Pesquisas já demonstram indícios de que o uso de SOF possa ser uma importante alternativa terapêutica⁸.

CONCLUSÃO

É possível supor que a paciente, pelo estado avançado da doença, possivelmente não teria sobrevivido sem qualquer intervenção.

Após cinco meses de tratamento com SOF, ela demonstrou estabilidade da doença confirmada pela clínica e resultados dos exames.

A SLP da paciente (41 meses) foi significativa e levou a um aumento da sua SG. Não foram publicados ensaios clínicos ou relatos de caso com a mesma duração de seguimento para comparação.

Visto que o tratamento de CMT constitui um verdadeiro desafio à comunidade médica, foi considerado relevante compartilhar a evolução favorável e rara do caso clínico apresentado para sugerir novos estudos na área.

CONTRIBUIÇÕES

Marielle Lang, Luciene Willi, Daniele Ferreira Neves, Léa Renaux e Piera Sasson contribuíram para toda a elaboração do relato. Fernando Akira Makiyama trabalhou na revisão das imagens. Maria Teresa Granella Lang contribuiu para a revisão de todo o texto.

Declaração de Conflito de Interesses: Nada a Declarar.

REFERÊNCIAS

1. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, Lee N, Machens A, Moley JF, Pacini F, Raue F, Frank-Raue K, Robinson B, Rosenthal MS, Santoro M, Schlumberger M, Shah M, Waguespack SG. Revised american thyroid association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567-610.
2. Sherman SI. Medullary thyroid cancer: chemotherapy and immunotherapy. UpToDate. [Internet]. 2016 [acesso em 2017 dez 4]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/medullary-thyroid-cancer-chemotherapy-and-immunotherapy>
3. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
4. Burman KD, Wartofsky L. Thyroid Nodules. *N Engl J Med*. 2015;373(24):2347-56.
5. Maia AL, Siqueira DR, Kulcsar MAV, Tincani AJ, Mazeta GMFS, Maciel LMZ. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do departamento de tireoide da sociedade brasileira de endocrinologia e metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(7):667-700.
6. Romagnoli S, Moretti S, Voce P, Puxeddu E. Targeted molecular therapies in thyroid carcinoma. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009;53(9):1061-73.

7. Kober F, Hermann M, Handler A, Krotla G. Effect of sorafenib in symptomatic metastatic medullary thyroid cancer. Alexandria, USA. *J Clin Oncol*. 2007;25(18S) suppl.:14065-65.
8. Lam ET, Ringel MD, Kloos RT, Prior TW, Knoop MV, Liang J, Sammet S, Hall NC, Wakely PE Jr, Vasko VV, Saji M, Snyder PJ, Wei L, Arbogast D, Collamore M, Wright JJ, Moley JF, Villanova-Calero MA, Shah MH. Phase II clinical trial of sorafenib in metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2323-30.
9. Roman S, Rong L, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*. [Internet] 2006. [acesso em 2016 jan 03]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.22244/full>

Abstract

Introduction: Thyroid medullary carcinoma is a neoplasm of parietal cells of the thyroid gland. Responsible for 3-4% of malignant thyroid neoplasms, it has aggressive behavior and can occur sporadically or hereditarily. Therapeutic options in metastatic disease are palliative and individualized, and may include surgeries, radiotherapy and the use of chemotherapeutic agents. **Case report:** A 39-year-old female patient sought the endocrinology department of Hospital dos Servidores do Estado do Rio de Janeiro. She was diagnosed with Medullary Thyroid Cancer, along with cervical lymph node metastases and important cervical-thoracic involvement. At this advanced stage of the disease, she underwent a thyroidectomy cervical neck dissection and radiotherapy. Due to the impossibility of new approaches and chemotherapy of first choice, she started treatment with Sorafenib, presenting clinical stability. **Conclusion:** With treatment the patient presented a progression-free survival of the disease superior to that reported in the literature and an important increase in the biochemical markers.

Key words: Neoplasms; Protein-Tyrosine Kinases; Drug Therapy.

Resumen

Introducción: El carcinoma medular de tiroides es un cáncer de las células parafoliculares de la tiroides. Es responsable por el 3-4% de las neoplasias malignas de la glándula tiroides, tiene un comportamiento agresivo y puede ocurrir esporádicamente o de forma hereditaria. Las opciones de tratamiento en la enfermedad metastásica son esencialmente paliativas y individualizadas, siendo estas cirugía, radioterapia y quimioterapia. **Informe de caso:** Paciente de sexo femenino, de 39 años, consultó el servicio de endocrinología del Hospital de Servidores del Estado de Río de Janeiro. Diagnosticada con cáncer medular de tiroides con metástasis en los ganglios linfáticos cervicales y cervicotorácicos con importante compromiso regional. Debido al estágio avanzado de la enfermedad, fue sometida a tiroidectomía, linfadenectomía y radiación. Por la imposibilidad de otros tratamientos así como de la quimioterapia de elección, fue iniciado tratamiento con Sorafenib, evolucionando con estabilidad clínica. **Conclusión:** El tratamiento de la paciente mostro supervivencia libre de progresión de la enfermedad mayor que el relatado en la literatura y disminución importante de los marcadores bioquímicos.

Palabras clave: Neoplasias; Proteínas Tirosina Quinasas; Tratamiento Farmacológico.