

Carcinoma Anaplásico de Tireoide em uma Paciente Jovem: Relato de Caso

doi: <https://doi.org/10.32635/2176-9745.RBC.2022v68n2.1860>

Anaplastic Thyroid Carcinoma in a Young Woman: Case Report

Carcinoma Anaplásico de Tiroides em uma Mulher Joven: Reporte de Caso

Sofia de Souza Boscoli¹; Ighor Ramon Pallu Doro Pereira²; Mara Rejane Rodrigues Correa Segalla³; Eduardo Morais de Castro⁴

RESUMO

Introdução: O carcinoma anaplásico da tireoide é um tumor raro e agressivo, que afeta principalmente mulheres com idade acima de 60 anos, sendo menos comum em pessoas mais jovens. Acredita-se que esse tumor surja em razão da perda de diferenciação em carcinomas bem diferenciados de tireoide. Uma baixa ingestão de iodo também foi sugerida. Apesar das tentativas de intervenção multimodal, o prognóstico é ruim. **Relato do caso:** Paciente do sexo feminino, 41 anos, submetida à tireoidectomia total, por causa do rápido crescimento de massa tireoidiana, associada à suspeita radiológica de malignidade. A avaliação macroscópica mostrou que o tumor apresentava formato lobulado, áreas necróticas e hemorrágicas e margens mal definidas. Os achados microscópicos confirmaram um carcinoma anaplásico de tireoide, caracterizado pela proliferação de células multinucleadas fusiformes e osteoclasticas, associadas a um carcinoma papilar de tireoide bem diferenciado. **Conclusão:** Apesar de sua raridade, o carcinoma anaplásico deve ser considerado uma possibilidade na avaliação de uma neoplasia tireoidiana, e o diagnóstico diferencial deve ser levado em conta com cautela, pois pode ser confundido com outros tumores, como linfomas e sarcomas. Além disso, é importante ressaltar a necessidade de considerá-la mesmo quando o paciente não pertence ao grupo epidemiológico usual.

Palavras-chave: neoplasias da glândula tireoide; carcinoma anaplásico da tireoide/patologia; câncer papilífero da tireoide; neoplasias.

ABSTRACT

Introduction: The anaplastic thyroid carcinoma is a rare, aggressive tumor, and it affects mainly women over the age of 60 years, being less common in younger people. It is believed that this tumor appears due to the loss of differentiation in well differentiated thyroid carcinomas. Low iodine ingestion has also been suggested. Despite multimodal intervention attempts, prognosis is poor. **Case report:** A 41 year-old female patient underwent a total thyroidectomy because of the rapid growth of a thyroid mass, associated with radiological suspicion of malignancy. The macroscopic evaluation showed that the tumor had a lobulated shape, necrotic and hemorrhagic areas, and poorly-defined margins. Microscopic findings confirmed an anaplastic thyroid carcinoma, characterized by the proliferation of spindle and osteoclast-like multinucleated cells, associated with a well differentiated papillary thyroid carcinoma. **Conclusion:** Despite its rarity, the anaplastic carcinoma should be thought as a possibility when evaluating a thyroid neoplasia, and differential diagnosis must be considered cautiously, since it can be misleading for other tumors, such as lymphomas and sarcomas. In addition, it is important to point out the necessity to admit it even when the patient does not belong to the typical epidemiological group.

Key words: thyroid neoplasms; thyroid carcinoma, anaplastic/pathology; thyroid cancer, papillary; neoplasms.

RESUMEN

Introducción: El carcinoma anaplásico de tiroides es un tumor agresivo poco común y afecta principalmente a mujeres mayores de 60 años, siendo menos común en adultos más jóvenes. Se cree que este tumor surge debido a la pérdida de diferenciación en carcinomas tiroideos bien diferenciados. También se ha implicado una baja ingestión de yodo. A pesar de los intentos de intervención multimodal, el pronóstico es malo. **Reporte del caso:** Paciente de 41 años fue sometida a tiroidectomía total por rápido crecimiento de una masa tiroidea, asociada a sospecha radiológica de malignidad. La evaluación macroscópica mostró que un tumor voluminoso con áreas necróticas y hemorrágicas y márgenes mal definidos. Los hallazgos microscópicos confirmaron un carcinoma anaplásico de tiroides, caracterizado por la proliferación de células multinucleadas fusiformes y similares a los osteoclastos, asociado con un carcinoma papilar de tiroides bien diferenciado. **Conclusión:** A pesar de su rareza, el carcinoma anaplásico debe considerarse una posibilidad al evaluar la neoplasia tiroidea. Se deben considerar cuidadosamente los diferentes diagnósticos, ya que pueden confundirse con otros cánceres, como linfomas y sarcomas. Además, es importante señalar la necesidad de considerarlo incluso cuando el paciente no pertenece al grupo epidemiológico habitual.

Palabras clave: neoplasias de la tiroides; carcinoma anaplásico de tiroides/patología; cáncer papilar tiroideo; neoplasias.

^{1,2,4}Faculdades Pequeno Príncipe. Curitiba (PR), Brasil.

^{3,4}Laboratório Citolab. Curitiba (PR), Brasil.

¹E-mail: sofiaboscoli@hotmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-2236-4484>

²E-mail: ighorpallu@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0002-0835-6429>

³E-mail: marasegalla@citolab.com.br. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0003-2852-225X>

⁴E-mail: medmoca@gmail.com. Orcid iD: <https://orcid.org/0000-0001-6136-2660>

Endereço para correspondência: Eduardo Morais de Castro. Faculdades Pequeno Príncipe. Avenida Iguazu, 333 – Rebouças. Curitiba (PR), Brasil. CEP 80230-020. E-mail: medmoca@gmail.com



INTRODUÇÃO

O carcinoma anaplásico da tireoide (CAT) é uma neoplasia indiferenciada, rara e agressiva¹. O tumor é diagnosticado predominantemente em mulheres com idade média de 66,5 anos². Sua incidência vem diminuindo em todo o mundo. Isso se correlaciona com a melhora na suplementação de iodo e, conseqüentemente, com a diminuição da prevalência de bócio endêmico³. Portanto, acredita-se que o CAT possa se desenvolver no contexto do bócio. Também há associação entre carcinomas diferenciados de tireoide e CAT, o que corrobora a ideia de que este seja causado pela perda de diferenciação nos carcinomas papilares e foliculares. Apesar dessas associações, ainda não está claro se o bócio e os tumores diferenciados compartilham as mesmas vias moleculares na geração do CAT⁴. As mutações mais recorrentes no CAT afetam o gene TP53 e a proteína beta-catenina (CTNNB1)⁵. A taxa de sobrevivência média dos pacientes é de cinco meses; as taxas de sobrevivência de um e cinco anos são responsáveis por menos de 20%⁶ e 12%⁷, respectivamente. Em média, 41% dos pacientes com CAT apresentam metástases a distância no momento do diagnóstico, atingindo mais comumente pulmões, mediastino, fígado e ossos. Tais metástases são a causa de 51,5% das mortes². Além disso, a metástase para linfonodos regionais é bastante comum⁸. A taxa de sobrevida geral é bastante baixa, mesmo com protocolos de intervenção multimodal¹. Tais modalidades incluem ressecção cirúrgica, desde que o paciente tenha condições clínicas e a doença esteja em estágio compatível com a abordagem cirúrgica, associada à radiação – preferencialmente radioterapia modulada por intensidade (IMRT) – e quimioterapia, especialmente doxorrubicina associada à cisplatina^{3,9}. Para aqueles pacientes em fases muito avançadas da doença, sem perspectiva de cura, cirurgias, bem como outras terapias paliativas, podem ser instituídas⁹. O caso a seguir aborda não apenas uma neoplasia rara mas também uma apresentação incomum. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdades Pequeno Príncipe, sob o número CAAE: 43092821.2.0000.5580.

RELATO DO CASO

Mulher de 41 anos procurou atendimento médico em razão de uma massa cervical dolorosa. A paciente referia crescimento progressivo nos últimos dois meses e dor local. Sem comorbidades e negava tabagismo e etilismo. O exame físico revelou nódulo no lobo direito da tireoide. O nódulo tinha consistência endurecida, parecia bem delimitado e media cerca de 6 cm. A tomografia

computadorizada (TC) do pescoço da paciente mostrou uma grande massa sólida de margens mal delimitadas originando-se do lobo direito da tireoide, estendendo-se até o mediastino. As imagens também mostraram necrose e provável invasão da traqueia e veia jugular interna, além de linfadenomegalia cervical. A TC de tórax revelou múltiplas opacidades nodulares com densidade de partes moles, de diferentes dimensões, espalhadas pelo parênquima pulmonar, predominantemente peribroncovascular e subpleural, sugestivas de metástase.

Por causa do rápido crescimento e das características radiológicas suspeitas de malignidade, foi realizada tireoidectomia total. Ao longo da cirurgia, evidenciou-se extensão extratireoidiana da neoplasia, com invasão traqueal e da veia jugular interna (Figura 1).



Figura 1. A. Neoplasia volumosa da tireoide; B. Neoplasia invadindo a veia jugular interna (asterisco); C. Adesão à traqueia (asterisco).

O exame macroscópico do espécime de 140,0 gramas mostrou um tumor de 9,0 cm no lobo direito, ocupando todo o lobo tireoidiano. O tumor era mal delimitado e apresentava superfície de corte heterogênea, lobulada e carnosa, com áreas necróticas e hemorrágicas (Figura 2).

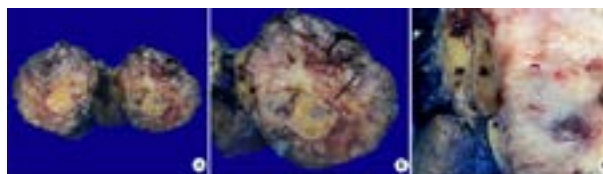


Figura 2. A e B. Imagem macroscópica do lobo direito da tireoide bissectada quase totalmente substituída pela neoplasia sólida, com áreas necróticas (destacado pela seta de B); B. A tireoide normal residual pode ser vista no lado esquerdo (asterisco); C. Superfície de corte carnosa e tireoide não neoplásica residual em detalhe (asterisco).

Durante a avaliação microscópica, foi diagnosticada uma neoplasia composta de células fusiformes e numerosas células multinucleadas do tipo osteoclasto, com alto índice mitótico (até 17 mitoses/2 mm²), compatível com CAT. Também foram identificadas invasões angiolímfáticas difusas e perineurais, bem como extensão extratireoidiana (Figura 3). Metade dos gânglios linfáticos dissecados da amostra revelou a presença de metástases. A invasão neoplásica da parede da veia jugular foi confirmada.

O tumor era acompanhado por um carcinoma papilífero de tireoide, variante clássica, de 0,9 cm. O exame imuno-histoquímico revelou positividade para

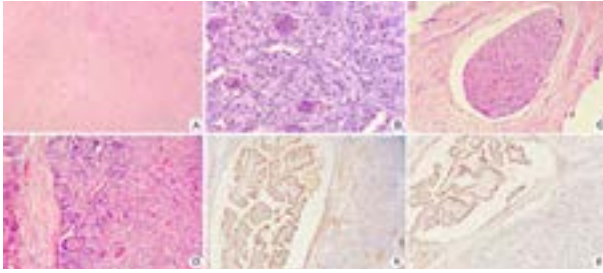


Figura 3. Características histopatológicas e imuno-histoquímicas. **A.** CAT em pequeno aumento (40x, H&E); **B.** Detalhe mostrando células multinucleadas fusiformes “osteoclasto-like” e figuras mitóticas (400x, H&E); **C.** Invasão angiolinfática (100x, H&E); **D.** Transição entre o carcinoma papilífero bem diferenciado e CAT (100x, H&E); **E.** TTF-1 mostrando positividade em carcinoma papilífero e negatividade em CAT (100x, IHQ); **F.** PAX8 mostrando positividade em carcinoma papilífero e negatividade em CAT (100x, IHQ)

o fator de transcrição tireoidiano-1 (TTF-1), bem como para o gene box pareado 8 (PAX8), no carcinoma papilífero. Por outro lado, a neoplasia fusocelular foi negativa para ambos os marcadores, bem como para marcadores de outras linhagens teciduais, confirmando o diagnóstico de CAT (Figura 3).

Após a cirurgia, a paciente iniciou o primeiro ciclo de quimioterapia, composto por doxorrubicina e cisplatina, associada a encaminhamento para radioterapia, a qual não resistiu e evoluiu a óbito, em virtude de complicações pulmonares. O tempo de evolução da neoplasia entre o momentos de diagnóstico e óbito foi de cerca de seis meses.

DISCUSSÃO

O CAT é um tipo raro de câncer da tireoide, sendo responsável, em média, por apenas 1% a 2% dos tumores da tireoide em todo o mundo³. O tumor afeta mulheres duas vezes mais do que homens⁸ e é mais comum em idosos, especialmente na sexta ou sétima décadas de vida¹⁰. Existem relatos de casos em pacientes mais jovens, incluindo um caso extremo em uma criança de cinco anos, no entanto são raros¹¹⁻¹³. Assim, a paciente deste caso se destaca por ser pelo menos duas décadas mais jovem do que a idade esperada em termos epidemiológicos.

Os achados macroscópicos de um CAT revelam uma grande massa amarelada com áreas necróticas e hemorrágicas. É um tumor invasivo, o que significa que infiltra tecidos moles e outras estruturas ao redor da tireoide¹⁰. O tamanho do tumor é variável, e aqueles menores do que 7 cm estão associados a taxas de mortalidade mais baixas⁶. Como a paciente descrita anteriormente tinha tumor de 9 cm, isso pode ter contribuído para um pior prognóstico.

O CAT é caracterizado por células foliculares indiferenciadas e apresenta características microscópicas

variáveis. Os três principais subtipos histopatológicos incluem sarcomatoide, células gigantes e padrões epiteliais. Tais subtipos podem se sobrepor em um mesmo tumor ou aparecer individualmente. Variantes menos comuns incluem paucicelular, rabdoide, linfoepitelioma-like, angiomatoide e pequenas células⁸. Todos os tipos são sinalizados por atipia nuclear, com alta atividade mitótica e geralmente associada a áreas necróticas. Infiltrado inflamatório agudo, células gigantes semelhantes a osteoclastos e até diferenciação heteróloga, como osso e cartilagem dentro do tumor, podem estar presentes⁵. A invasão vascular também é muito frequente⁸. Embora o CAT apresente padrões histopatológicos diferentes, nenhuma correlação com o prognóstico dos pacientes foi observada até o momento¹⁴.

O diagnóstico diferencial de CAT compreende os carcinomas da tireoide medular e pouco diferenciados, bem como sarcomas, carcinoma de células escamosas, linfomas e tireoidite fibrosante crônica². Entre os linfomas, os principais tipos que precisam ser diferenciados são o linfoma difuso de grandes células B e o linfoma anaplásico¹⁰.

Quanto à avaliação imuno-histoquímica, a tireoglobulina e a expressão do TTF-1 costumam estar ausentes no CAT, por se tratar de um carcinoma indiferenciado. Em algumas situações, o PAX8 pode estar presente, enquanto o coquetel de citoqueratinas AE1/AE3 é geralmente positivo, assim como a proteína p53. A expressão do antígeno Ki-67 geralmente é alta, indicando alta proliferação das células neoplásicas¹⁰. A imuno-histoquímica é fundamental para o diagnóstico diferencial entre CAT e outros carcinomas indiferenciados, bem como linfomas e melanoma¹⁴.

Em razão da sua alta agressividade, que resulta em sintomas clínicos imediatos, o CAT pode ser detectado mais cedo do que os carcinomas diferenciados da tireoide, porém, na maioria das vezes, em estágio avançado¹⁰. A maior parte dos pacientes apresenta sintomas de extensão do carcinoma, como dispnéia, disfagia, tosse e rouquidão⁴. A sensação de uma massa crescente no pescoço, assim como dor e hemoptise são sintomas recorrentes na maioria dos casos². A jovem paciente, neste caso, apresentava uma massa dolorosa crescente na região cervical, mas não apresentava nenhum dos outros sintomas característicos, nem afetava as cordas vocais.

A classificação de tumores malignos do *American Joint Committee on Cancer (AJCC)/TNM*¹⁵ considera todos os CAT como estágio IV quando são diagnosticados. O tumor no caso anteriormente mencionado foi classificado como pT4b pN1, ou seja, estágio IVB¹⁵.

O CAT é uma neoplasia extremamente agressiva, e fatores de risco clínicos, como manifestação de

sintomas agudos, idade acima de 75 anos, pacientes do sexo masculino e leucocitose estão associados a pior prognóstico³. Metástases a distância também são consideradas fatores de risco independentes para pior resultado⁶.

O tratamento é multimodal e inclui, na maioria dos casos, ressecção cirúrgica associada à radioterapia e/ou quimioterapia, em especial com doxorrubicina. Novas abordagens, como neoadjuvância e imunoterapia, principalmente quando há mutação BRAF V600E, vem apresentando resultados promissores, no que diz respeito à sobrevida dos pacientes⁹. Ainda assim, as maiores taxas de resposta ficam em torno dos 20%³. Por causa do prognóstico sombrio, um diagnóstico rápido é de extrema importância para que estratégias terapêuticas possam ser prontamente implementadas.

CONCLUSÃO

O CAT é um tumor agressivo e considerado incomum entre os carcinomas da tireoide. Apesar de sua raridade, o CAT não pode ser ignorado como um diagnóstico potencial. Sua microscopia também é muito variável e pode simular outras neoplasias, como sarcomas, linfomas e outros carcinomas, o que destaca a importância de se considerar um amplo espectro no diagnóstico diferencial. Além disso, embora a população com menos de 60 anos não pertença à epidemiologia típica, o diagnóstico de CAT não deve ser descartado, como apontado no caso apresentado.

CONTRIBUIÇÕES

Todos os autores contribuíram na concepção e/ou no planejamento do estudo; na obtenção, análise e interpretação dos dados; na redação e revisão crítica; e aprovaram a versão final a ser publicada.

AGRADECIMENTOS

Ao suporte técnico proporcionado pelo laboratório Citolab em Curitiba, assim como à doutora Marja Cristiane Reksidler por fornecer detalhes clínicos e cirúrgicos do caso.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Nada a declarar.

FONTES DE FINANCIAMENTO

Não há.

REFERÊNCIAS

- Haymart MR, Banerjee M, Yin H, et al. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. *Cancer*. 2013;119(17):3133-39. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.28187>
- Smallridge RC. Approach to the patient with anaplastic thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(8):2566-72. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1314>
- Nagaiah G, Hossain A, Mooney CJ, et al. Anaplastic thyroid cancer: a review of epidemiology, pathogenesis, and treatment. *J Oncol*. 2011;2011:542358. doi: <https://doi.org/10.1155/2011/542358>
- Steggink LC, van Dijk BA, Links TP, et al. Survival in anaplastic thyroid cancer in relation to pre-existing goiter: a population-based study. *Am J Surg*. 2015;209(6):1013-9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2014.06.027>
- Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2012;22(11):1104-39. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0302>
- O'Neill JP, Shaha AR. Anaplastic thyroid cancer. *Oral Oncol*. 2013;49(7):702-6. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.03.440>
- Hvilsom GB, Londero SC, Hahn CH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma in Denmark 1996-2012: a national prospective study of 219 patients. *Cancer Epidemiol*. 2018;53:65-71. doi: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2018.01.011>
- Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, et al., editors. WHO classification of tumours of endocrine organs. 4th ed. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer (IARC); 2017. (World Health Organization classification of tumours; vol. 10).
- Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. 2021;31(3):337-86. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0944>
- Deeken-Draisey A, Yang GY, Gao, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical, and molecular single-institution study. *Hum Pathol*. 2018;82:140-8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.07.027>
- Sharma SC, Sakthivel P, Raveendran S, et al. Anaplastic carcinoma thyroid in a young child - an extremely rare occurrence. *Acta Medica (Hradec Kralove)*. 2018;61(4):150-152. doi: <https://doi.org/10.14712/18059694.2018.134>
- Salazar-Mejía CE, Pérez-Arredondo LA. A giant mass in the neck of a young man: a case of anaplastic thyroid cancer. *Pan Afr Med J*. 2018;30:151. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2018.30.151.15156>

13. Li M, Milas M, Nars C, et al. Anaplastic thyroid cancer in young patients: a contemporary review. *Am J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;34(6):636-40. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2013.07.008>
14. Keutgen XM, Sadowski SM, Kebebew E. Management of anaplastic thyroid cancer. *Gland Surg.* 2015;4(1):44-51. doi: <https://doi.org/10.3978/j.issn.2227-684X.2014.12.02>
15. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., editors. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Chicago: American Joint Committee on Cancer, Springer; 2017.

Recebido em 8/4/2021

Aprovado em 24/5/2021