

Carcinoma de tireoide: diferenciado (CDT) e anaplásico

**20
24**



Colaboração



Apresentação

Esta diretriz tem como objetivo apoiar as decisões clínicas no tratamento de carcinomas de tireoide: diferenciado (CDT) e anaplásico. As diretrizes seguem níveis pré-definidos de evidência científica e força por trás de cada recomendação (Sistema Grade). Não são objetivos dessas diretrizes recomendações a respeito de rastreamento nem considerações fisiopatológicas sobre as doenças. Cada opção terapêutica recomendada foi avaliada quanto à relevância clínica, mas também quanto ao impacto econômico. Assim, algumas alternativas podem ser recomendadas dentro de um cenário de restrição orçamentária no sistema público de saúde brasileiro.

AUTORES

Coordenação

Comitê de Tumores de Cabeça e Pescoço SBOC

Dr. Gilberto de Castro Júnior
Dra. Aline Lauda Freitas Chaves
Dra. Milena Perez Mak
Dr. Pedro Rafael Martins de Marchi
Dr. Thiago Bueno de Oliveira
Dr. Dálvaro Oliveira de Castro Júnior

Colaboração

Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e Pescoço (GBCP)

Diretrizes de tratamentos oncológicos da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - SBOC | Capítulo "Carcinoma de tireoide: diferenciado (CDT) e anaplásico" DATA DE PUBLICAÇÃO 21/05/2024 **PRESIDENTE** Dra. Anelisa Kruschewsky Coutinho Araújo **PRESIDENTE ELEITA (2025)** Angélica Nogueira Rodrigues **PRESIDENTE DE HONRA** Dr. Carlos Gil Ferreira **DIRETORIA** Dr. Alexandre Jácome, Dra. Aline Lauda, Dr. André Sasse, Dra. Clarissa Baldotto, Dr. Duílio Rocha Filho, Dra. Mariana Laloni, Dra. Daniela Rosa, Dr. Romualdo Barroso, Dr. Rodrigo Guedes **CONSELHO FISCAL** Dra. Aknar Calabrich, Dr. Diogo Bastos e Dr. Fernando Meton **ORGANIZAÇÃO E EDIÇÃO** Rafael Luis Moura Lima do Carmo (DUO Consultoria e Design) **PROJETO GRÁFICO** Bruno de Jorge (DUO Consultoria e Design) **ILUSTRAÇÕES** Evelyn Gonçalves (DUO Consultoria e Design) (Ilustração da capa baseada na obra "Santa Catarina de Alexandria" de Rafael Sanzio, 1508) **CONTATO SBOC** Av. Paulista, 2073, Horsa II, cj. 1003 - Conjunto Nacional - CEP: 01311-300 São Paulo/SP **TELEFONE** (11) 3179-0090

Lista de abreviaturas

<i>BRAF</i>	Gene B-Raf
CDT	Carcinoma diferenciado de tireoide
FR	Força de recomendação
IHQ	Imunohistoquímica
LFN	Linfonodo(s)
<i>MEK</i>	Gene <i>MEK</i>
NE	Nível de evidência
NGS	Next-generation sequencing
<i>NTRK1-3</i>	Gene <i>Neurotrophyc Tyrosin Receptor Kinase 1-3</i>
PET/CT	Positron emission tomography/computed tomography
QT	Quimioterapia
<i>RET</i>	Gene <i>RET</i>
RM	Ressonância magnética
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TC	Tomografia computadorizada
<i>TSH</i>	Thyroid-stimulating Hormone
VO	Via oral

Estadiamento¹

Tumor primário

T	Definição
Tx	Não avaliável
T0	Sem evidência de tumor primário
T1a	Tumor ≤ 1 cm, limitado à tireoide
T1b	Tumor > 1 cm e ≤ 2 cm, limitado à tireoide
T2	Tumor > 2 cm e ≤ 4 cm, limitado à tireoide
T3	Tumor > 4 cm, limitado à tireoide ou extensão extratireoidiana mínima (músculos infra-hioideos)
T3a	Tumor > 4 cm, limitado à tireoide
T3b	Tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana macroscópica invadindo apenas os músculos pré-tireoidianos (esterno-hioideo, esternotireoideo, tireohioideo ou omo-hioideo)
T4	Doença moderadamente avançada ou avançada
T4a	Tumor de qualquer dimensão, com extensão extratireoidiana macroscópica invadindo tecidos adjacentes, incluindo tecido subcutâneo, laringe, traqueia, esôfago ou nervo laríngeo-recorrente
T4b	Tumor de qualquer dimensão, com invasão da fáscia pré-vertebral ou envolvendo vasos carotídeos ou mediastinais

Linfonodos

N	Definição
Nx	Não avaliável
N0	Ausência de metástases em LFN regionais
N0a	1+ LFN benigno confirmado cito- ou histologicamente
N0b	Sem evidência de metástase em LFN regionais
N1	Metástase em LFN regionais
N1a	Metástase em LFN regionais níveis VI ou VII (pré-traqueais, paratraqueais ou pré-laríngeos/delfianos ou mediastinais superiores); doença uni- ou bilateral
N1b	Metástase em LFN regionais níveis I, II, III, IV ou V (uni-, bi- ou contralateral) ou em LFN retrofaríngeos

Metástases

M	Definição
M0	Ausência de metástases à distância
M1	Presença de metástases à distância

Agrupamento TNM

CDT

≤ 55 anos

Estádio	T	N	M
I	Qualquer	Qualquer	M0
II	Qualquer	Qualquer	M1

> 55 anos

Estádio	T	N	M
I	T1-T2	N0/Nx	M0
II	T1/T2	N1	M0
	T3a/T3b	Qualquer	M0
III	T4a	Qualquer	M0
IVA	T4b	Qualquer	M0
IVB	Qualquer	Qualquer	M1

Anaplásico

Estádio	T	N	M
IVA	T1-T3a	N0/Nx	M0
IVB	T1-T3a	N1	M0
	T3b-T4b	N0/N1a	M0
IVC	Qualquer	Qualquer	M1

Exames para estadiamento

Carcinoma diferenciado de tireoide (CDT)

No estadiamento inicial dos tumores diferenciados de tireoide geralmente indica-se exclusivamente ultrassom de pescoço.

Na doença avançada e com suspeita de invasão de estruturas locais, indica-se TC ou RM de pescoço.

Já na doença recidivada iodorrefratária, indica-se TC ou RM de pescoço e TC de tórax. PET/CT com FDG pode ser indicado.

Embora discutíveis, são considerados critérios para CDT iodorrefratário:²

- Pelo menos uma lesão mensurável sem captação de iodo-131;
- Pelo menos uma lesão mensurável que tenha progredido dentro de 12 meses da última dose de iodoterapia, apesar de ter captado iodo-131 no momento do tratamento;
- Dose cumulativa de iodo-131 > 600 mCi.

Testes moleculares:

- Mutação *BRAF V600E*;
- Fusão de *NTRK1-3*;
- Fusão de *RET*.

Anaplásico^{3,4}

Representa 1 a 2% dos carcinomas de tireoide e possui prognóstico muito reservado – com SG mediana de 4 meses e com apenas 20% dos pacientes vivos em um ano.

Pode ser oriundo de um CDT e sofrer transformação para carcinoma anaplásico ou coexistir com o CDT.

São tumores morfolologicamente heterogêneos e devem ser distinguidos de outros tumores do pescoço, incluindo carcinoma escamoso da laringe, sarcomas e linfomas.

Como as células tumorais são altamente indiferenciadas, com poucas ou nenhuma característica das células tireoidianas normais, o diagnóstico definitivo é um desafio, mas deve ser feito rapidamente, devido ao caráter agressivo e fatal dessa neoplasia.

A mutação em *BRAF V600E* é encontrada em 25 a 40% dos tumores e deve ser pesquisada (por NGS ou IHQ) em todos os casos.

Exames de imagem:

- Preferencial: PET/CT;
- Se PET/CT não disponível: TC pescoço/tórax/abdome/pelve e cintilografia óssea;
- RM crânio.

Tratamento

CDT iodorrefratário

Para todos os pacientes	Seguimento clínico exclusivo se baixo volume de doença e paciente oligossintomático NE ALTO/FR FORTE
	Metastasectomia ou terapias ablativas em casos selecionados NE MODERADO/FR FORTE
	Manter TSH suprimido (<0,1) NE ALTO/FR FORTE

Terapia sistêmica SEM mutação dirigida:

1ª linha	Terapias subsequentes
Lenvatinibe 24 mg VO 1x/dia continuamente ⁵ NE ALTO/FR FORTE	Cabozantinibe 60 mg VO 1x/dia continuamente (após falha a lenvatinibe ou sorafenibe) ⁶ NE ALTO/FR FORTE
Sorafenibe 400 mg VO 2x/dia continuamente ⁷ NE ALTO/FR FORTE	

Terapia sistêmica COM mutação dirigida:

Mutação de *BRAF V600E*

1ª linha	Terapias subsequentes
Lenvatinibe 24 mg VO 1x/dia continuamente ⁵ NE ALTO/FR FORTE	Cabozantinibe 60 mg VO 1x/dia continuamente (após falha a lenvatinibe ou sorafenibe) ⁶ NE ALTO/FR FORTE
	Dabrafenibe 150 mg VO 2x/dia + Trametinibe 2 mg VO 1x/dia continuamente ⁸ NE MODERADO/FR FRACA
	Dabrafenibe 150 mg VO 2x/dia continuamente ⁸ NE MODERADO/FR FORTE
	Vemurafenibe 960 mg VO 2x/dia continuamente ⁹ NE MODERADO/FR FRACA

Fusão de *NTRK1-3*

1ª linha	Terapias subsequentes
Larotrectinibe 100 mg VO 2x/dia continuamente ^{10,11} NE ALTO/FR FORTE	Lenvatinibe 24 mg VO 1x/dia continuamente ⁵ NE ALTO/FR FORTE
	Cabozantinibe 60 mg VO 1x/dia continuamente (após falha a lenvatinibe ou sorafenibe) ⁶ NE ALTO/FR FORTE

Fusão de *RET*

1ª linha	Terapias subsequentes
Selpercatinibe ¹² NE ALTO/FR FORTE	Lenvatinibe NE ALTO/FR FORTE
	Cabozatinibe NE ALTO/FR FORTE



Considerações e bases científicas para recomendações

No contexto de doença refratária e em progressão, dois inibidores de tirosina quinase demonstraram ganho de SLP em relação a placebo em ensaios clínicos de fase III, independente de biomarcador: sorafenibe (10,8 *versus* 5,8 meses; HR 0,59; IC 95% 0,45-0,76)⁷ e lenvatinibe (18,3 *versus* 3,6 meses; HR 0,21; IC 95% 0,14-0,31).⁵ A taxa de resposta com sorafenibe no primeiro estudo foi de 12% ao passo que, no segundo estudo, com lenvatinibe, 64,8% dos pacientes atingiram resposta parcial. Embora sorafenibe e lenvatinibe não tenham sido comparados diretamente, a questão da taxa de resposta tem sido utilizada na prática clínica como critério de seleção entre as drogas.

O estudo Cosmic-311 é um estudo de fase III que comparou cabozantinibe a placebo após falha a lenvatinibe ou sorafenibe. O estudo foi positivo para o seu desfecho primário de SLP (mediana NR *versus* 1,9 mês; HR 0,22; IC 96% 0,13-0,36; $p < 0,001$). A taxa de resposta com cabozantinibe foi de 15%.⁶

Cerca de 50% de pacientes com CDT apresentam mutação *BRAF* V600E. Nesse cenário vemurafenibe demonstrou taxa de resposta de 38,5% e 27,3% na primeira e segunda linha, respectivamente, em ensaio clínico de fase II.⁹ Outro estudo de fase II comparou dabrafenibe *versus* dabrafenibe + trametinibe e não encontrou diferença de taxa de resposta entre os braços (50% *versus* 54%).⁸

Tumores sólidos com fusões de *NTRK* apresentam alta taxa de resposta com larotrectinibe,¹⁰ incluindo carcinomas diferenciados de tireoide.¹¹ Assim, larotrectinibe tem sido considerado opção como primeira linha tratamento nesse cenário.

Tumores com fusão de *RET* apresentam respostas altas e sustentadas ao selpercatinibe.¹²

Outros inibidores de tirosina quinase foram testados, em estudos menores, como sunitinibe, axitinibe, pazopanibe e everolimus, com respostas variadas.

Anaplásico

Devido a raridade dessa doença, as abordagens mencionadas são baseadas em dados retrospectivos e séries de casos.

Estádio IVA

Cirurgia seguida de RT concomitante à QT (cisplatina, doxorrubicina ou paclitaxel)

NE BAIXO/FR FORTE¹³

Estádio IVB

Se possível, cirurgia seguida de RT concomitante à QT (cisplatina, doxorrubicina ou paclitaxel) NE BAIXO/FR FORTE¹³

Com mutação de *BRAF V600E*: considerar inibidor de *BRAF/MEK* neoadjuvante

NE MODERADO/FR FORTE¹⁴

Estádio IVC

Com mutação de *BRAF V600E*: considerar inibidor de *BRAF/MEK* neoadjuvante

NE MODERADO/FR FORTE¹⁴

Sem mutação de *BRAF V600E*: QT paliativa NE MUITO BAIXO/FR FRACA :

- Paclitaxel + Carboplatina a cada 21 dias;
- Paclitaxel semanal;
- Doxorrubicina.

Referências

1. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al., organizadores. AJCC Cancer Staging Manual [Internet]. 8o ed. Springer International Publishing; 2017 [citado 7 de agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176>.
2. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 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*. janeiro de 2016;26(1):1–133.
3. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, Bible KC, Brierley JD, Burman KD, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid*. novembro de 2012;22(11):1104–39.
4. Cabanillas ME, Ahmed S, Wang JR. Management of Anaplastic and Recurrent Differentiated Thyroid Cancer: Indications for Surgical Resection, Molecular Testing, and Systemic Therapy. *Neuroimaging Clin N Am*. agosto de 2021;31(3):359–66.
5. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 12 de fevereiro de 2015;372(7):621–30.
6. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, Krajewska J, Lin CC, Vaisman F, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. agosto de 2021;22(8):1126–38.
7. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 26 de julho de 2014;384(9940):319–28.
8. Shah MH, Wei L, Wirth LJ, Daniels GA, De Souza JA, Timmers CD, et al. Results of randomized phase II trial of dabrafenib versus dabrafenib plus trametinib in BRAF-mutated papillary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol*. 20 de maio de 2017;35(15_suppl):6022–6022.
9. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, Wirth LJ, Riehl T, Yue H, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. setembro de 2016;17(9):1272–82.
10. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion–Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med*. 22 de fevereiro de 2018;378(8):731–9.

- 11.** Cabanillas ME, Drilon A, Farago AF, Brose MS, McDermott R, Sohal D, et al. 1916P Larotrectinib treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer. *Ann Oncol*. 1o de setembro de 2020;31:S1086.
- 12.** Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, Solomon B, Kang H, Lorch J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med*. 2020 Aug 27;383(9):825–35.
- 13.** Kwon J, Kim BH, Jung HW, Besic N, Sugitani I, Wu HG. The prognostic impacts of postoperative radiotherapy in the patients with resected anaplastic thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. maio de 2016;59:34–45.
- 14.** Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 1o de janeiro de 2018;36(1):7–13.

TORNE-SE UM ASSOCIADO DA SBOC



Confira abaixo alguns benefícios para associados da SBOC



Biblioteca SBOC

Acesso gratuito e ilimitado aos melhores periódicos científicos, como The Lancet, JAMA, NEJM, Annals of Oncology, Nature, JCO e muitos outros



Programas educacionais

virtuais, híbridos e presenciais exclusivos



Agenda de eventos

Divulgação gratuita de eventos científicos em que o organizador for associado



Benefícios em inscrições

Congresso SBOC, TEOC e outros



Vida associativa

Networking, troca de experiências e parcerias coletivas em prol da sociedade



SBOC Review

Análise comentada, em português, das principais novidades científicas oncológicas

e muitos outros benefícios!



Acesse o site e associe-se

www.s boc.org.br/associe-se



SOCIEDADE
BRASILEIRA
DE ONCOLOGIA
CLÍNICA