



Se é Bayer, é bom



Highlight do
DTC Masterclass

6 e 7 de abril de 2017 | Rio de Janeiro

Editorial

Em evento científico na cidade do Rio de Janeiro, a Bayer reuniu renomados especialistas em câncer de tireoide para realizar o **DTC Masterclass Latam**. Todos os participantes tiveram oportunidade de interagir com os palestrantes no universo técnico do evento. Esperamos que compartilhem esse conhecimento a partir de melhores práticas com seus pacientes.

Aproveite, a seguir, os destaques do evento!

Boa leitura!



Epidemiologia e marcadores séricos do carcinoma de tireoide

Dra. Fernanda Vaisman

CRM-RJ: 52-78069-3

Mestrado e Doutorado em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
Médica do Serviço de Endocrinologia no Instituto Nacional do Câncer no Rio de Janeiro

Apenas 2% dos pacientes apresentaram ultrassonografias de alta resolução da tireoide inteiramente normais em estudo com 635 pessoas que realizaram exames preventivos. As anormalidades nesse exame não ocorrem apenas em mulheres, apesar do maior número nesse gênero. Entre os homens, a ocorrência é mais linear em relação à idade, havendo pico de incidência entre os 40 e 60 anos¹. De acordo com a endocrinologista Fernanda Vaisman, os nódulos, tanto em homens quanto em mulheres, foram relacionados à circunferência abdominal, ao índice de massa corpórea (IMC) e às taxas de colesterol total e de triglicérides. Também a própria menopausa, seja por uma questão de idade ou hormonal, foi associada aos nódulos tireoidianos e ao bócio².

Entre os nódulos tireoidianos, apenas uma pequena proporção é maligna. Entretanto, estudo publicado no JAMA no início de abril de 2017 indicou que houve aumento de incidência real de carcinoma de tireoide

e de sua taxa de mortalidade para 3% nos Estados Unidos no período de 1974 a 2013. Nesse estudo mais de 77 mil pacientes da base de dados do programa de registro de câncer *Surveillance, Epidemiology, and End Results-9* (SEER-9)³ foram analisados.

Ademais, os marcadores diagnósticos são essenciais para esses pacientes, porque evitam a cirurgia desnecessária. Dessa forma, quanto maior o nível de TSH, maior a probabilidade de o nódulo ser câncer, mesmo dentro do intervalo de valores considerado normal⁴. Já a tireoglobulina (Tg) apresenta baixa sensibilidade para o diagnóstico de câncer no pré-operatório, mas a especificidade é alta; portanto, se a tireoglobulina não estiver aumentada, a chance de malignidade é mínima⁵. Enfim, a presença de anticorpos anti-tireoglobulina (Tg AB) pode ser marcador de malignidade. Os anticorpos como marcadores são mais eficientes em relação ao custo do que os testes moleculares disponíveis atualmente na prática clínica (Figura 1)⁶.

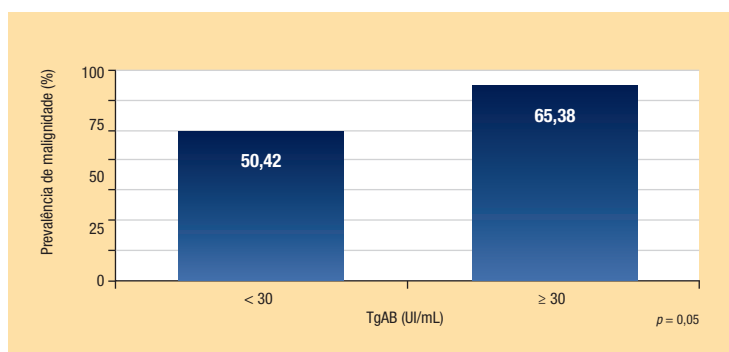


Figura 1. TgAB e prevalência de câncer⁶.

Referências

1. Guth S1, Theune U, Aberle J, Galach A, Bamberger CM. Very high prevalence of thyroid nodules detected by high frequency (13 MHz) ultrasound examination. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(8):699-706.
2. Zheng L, Yan W, Kong Y, Liang P, Mu Y. An Epidemiological Study of Risk Factors of Thyroid Nodule and Goiter in Chinese Women. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12(9):11608-20.
3. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM. Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA.* 2017;317(13):1338-1348.
4. Boelaert K1, Horacek J, Holder RL, Watkinson JC, Sheppard MC, Franklyn JA. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4295-301.
5. Hrafnkelsson J1, Tulinius H, Kjeld M, Sigvaldason H, Jónsson JG. Serum thyroglobulin as a risk factor for thyroid carcinoma. *Acta Oncol.* 2000;39(8):973-7.
6. Hosseini S, Payne RJ, Zawawi F, Mlynarek A, Hier MP, Tamilia M, Forest VI. Can Preoperative Thyroglobulin Antibody Levels Be Used as a Marker for Well Differentiated Thyroid Cancer? *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2016;45(1):31.

Diagnóstico por imagem: ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética

Dr. Ricardo Delfim

CRM-RJ: 52-48342-0

Médico da CDPI (Clínica de Diagnóstico por Imagem)

“A estratificação de risco dos nódulos da tireoide por ultrassonografia considera a composição ou natureza, a ecogenicidade, as calcificações, as margens, o halo, a forma, o Doppler colorido e a elastografia¹”, explicou o Dr. Ricardo Delfim. A natureza do nódulo é um dos pontos essenciais para determinar o risco de malignidade. A vasta maioria dos cânceres é de nódulos sólidos, e os nódulos predominantemente císticos (preenchidos quase que totalmente por líquido) geralmente são benignos^{1,2}.

Em relação à ecogenicidade, os nódulos hiperecoicos no contexto da tireoidite de Hashimoto são frequentemente benignos, e os isoecoicos apresentam pouca probabilidade de serem malignos, sendo muito comuns nas lesões foliculares e na hiperplasia nodular. Já os nódulos levemente hipoecoicos também apresentam baixo risco de malignidade² e podem estar associados à hiperplasia nodular. A hipoeogenicidade, ou seja, nódulo mais escuro, significa maior celularidade e menor quantidade de coloide e, partindo da premissa de que o câncer é uma lesão hiper celular, maior o risco de malignidade.

A presença de qualquer calcificação no nódulo aumenta a probabilidade de malignidade. As microcalcificações apresentam alto valor preditivo positivo para malignidade e baixa sensibilidade. Já as macrocalcificações apresentam risco intermediário para malignidade². O risco aumenta quando estão associadas à hipoeogenicidade ou em nódulo na tireoidite de Hashimoto. As calcificações fragmentadas periféricas associadas a halo-hipoeicoico implicam maior risco de câncer¹. Outro aspecto importante é

o contorno. Contornos irregulares ou microlobulados geralmente estão relacionados com malignidade¹.

A ausência de halo, bem como o halo espesso e irregular, estão ligados em menor potencial à malignidade. Por outro lado a presença de halo fino está relacionada a nódulos benignos. Em relação à forma, a não ovoide (a altura maior que a largura ou o diâmetro longitudinal) está relacionada à malignidade.

Vale ressaltar que linfonodopatia metastática ou a invasão extratireoideiana local presente é sinal de alto risco para malignidade^{1,2}. Para a diferenciação, também há o Doppler colorido. Se o fluxo sanguíneo for predominante ou exclusivamente central, está mais relacionado à malignidade. Contudo, a ausência do fluxo intranodular não a exclui. Também há a elastografia, exame que simula a palpação clínica – o nódulo firme apresenta maior probabilidade de ser maligno que o nódulo macio². Segundo Dr. Ricardo, “ambos são importantes, mas o padrão morfológico deve ser considerado prioridade na análise do nódulo.”

A ultrassonografia combinada com os resultados citológicos pela classificação de Bethesda pode contribuir com o manejo do paciente com nódulo tireoideano, pois ajuda a esclarecer o diagnóstico especialmente nas classes citológicas em que há suspeita de malignidade².

A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM) devem ser realizadas no pré-operatório, depois da ultrassonografia cervical com Doppler colorido se houver suspeita de doença local avançada, tumores invasivos, tumores grandes e metástases distantes (como nos pulmões); neste

caso a TC é mais útil. No pós-operatório também são indicadas, sempre após a ultrassonografia. Caso o acesso local esteja limitado devido às sequelas da cirurgia, a RM será mais útil.

Referências

1. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists, American College

Of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr Pract.* 2016;22(5):622-39.

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.* 2016 Jan;26(1):1-133.

Bethesda e punção aspirativa por agulha fina – PAAF

Dr. Mario Lucio Cordeiro Araujo Jr.

CRM-RJ: 52-75781-0

Chefe da Divisão de Apoio Técnico

Diretor Substituto do Hospital de Câncer II do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (Inca)

Destaques das diretrizes da American Thyroid Association (ATA)

As diretrizes ATA 2015 trouxeram duas modificações importantes, esclareceu Dr. Mario. A primeira, de que a PAAF guiada pelo ultrassom está indicada em lesões de alto risco e de risco intermediário maiores que 1 cm e de risco baixo ou muito baixo maiores que 1,5 cm e 2 cm, respectivamente; a segunda forte recomendação das diretrizes ATA 2015 é o uso do sistema Bethesda (*The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology – TBSRTC*) para os laudos citopatológicos da tireoide¹.

A primeira categoria desse sistema é insatisfatório ou não diagnóstico². A categoria mais frequente é a segunda e é benigna; as células foliculares apresentam-se homogêneas e com substância colóide². A terceira categoria diagnóstica são as atipias ou a lesão folicular de significado indeterminado. É a primeira categoria intermediária com risco baixo – de 5 a 15%. Algumas características do carcinoma papilífero e atipias de revestimento em lesão cística devem ser subclassificadas na nova edição do Bethesda de 2018 com o dobro do risco de malignidade (30%). Além disso, as diretrizes ATA 2015 reconhecem o teste de biologia molecular como alternativa diagnóstica^{1,2}.

A quarta categoria diagnóstica é a neoplasia folicular ou sua suspeita. Nessa classificação há dois critérios principais: a sobreposição celular e a presença de microfoliculos. Em aproximadamente 25% dos casos, esses nódulos não são neoplásicos. Nessa categoria há uma alteração importante em relação à célula de Hurthle, que passa a ser denominada oncócica conforme padrão da Organização Mundial da Saúde (OMS)^{1,2}.

A quinta categoria diagnóstica é a suspeita da malignidade. As alterações podem ser focais, incompletas, amostra hipocelular ou degeneração cística. As atualizações propostas para essa categoria são a inclusão do carcinoma pouco diferenciado da tireoide e a recomendação de acrescentar a possibilidade de ser neoplasia folicular não invasiva com características nucleares papilíferas (NIFTP) em casos de atipias nucleares sugestivas de carcinoma papilífero. O teste molecular pode ajudar a detectar o NIFTP.

A última categoria diagnóstica é maligno. O carcinoma papilífero é o mais frequentemente encontrado, mas também ocorrem o medular e o anaplásico.

Além disso, explicou o patologista, a FVPTC encapsulada e sem invasão deve ser reclassificada como NIFTP, devido ao excelente prognóstico dessa variante neoplásica. O NIFTP deve ser encapsulado ou possuir demarcação clara, apresentar padrão de crescimento folicular, ter ao menos duas características de carcinoma papilífero, não ter invasão vascular ou capsular e não ter necrose tumoral ou índice mitótico alto – ou seja, mais de três mitoses por campo².

Referências

1. Puztaszeri M, Rossi ED, Auger M, Baloch Z, Bishop J, Bongiovanni M, et al. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: proposed modifications and updates for the second edition from an international panel. *J Am Soc Cytopathol.* 2016;5(5):245-251.

2. Haugen BR, Sawka AM, Alexander EK. American Thyroid Association Guidelines on the Management of Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer Task Force Review and Recommendation on the Proposed Renaming of Encapsulated Follicular Variant Papillary Thyroid Carcinoma Without Invasion to Noninvasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features. *Thyroid.* 2017 Apr;27(4):481-483.

Cirurgia no tratamento do câncer de tireoide como tratamento inicial

Dr. Roberto Araujo Lima

CRM-RJ: 52-38944-4

Chefe da seção de Cirurgia de Cabeça e Pescoço (Inca)

"A tireoidectomia total está indicada para pacientes de alto risco", afirmou o Dr. Roberto. São pacientes mais idosos com doença linfonodal no pescoço, com doença extensa em ambos os lobos tireoidianos e/ou com tumor extratireoideano, que podem se beneficiar da radioiodoterapia complementar ao tratamento cirúrgico. Os pacientes com diagnóstico pré-operatório de tumores pouco diferenciados, carcinoma medular da tireoide e com carcinoma anaplásico de tireoide operável apresentam prognóstico menos favorável e também devem ser tratados com tireoidectomia total; também aqueles pacientes com metástase distante que necessitarão de ablação por radioterapia.

Atualmente, são aceitas indicações de tireoidectomia não total para pacientes de riscos baixo a intermediário, que possuem os nódulos unifocais menores que 4 cm, sem extravasamento capsular e sem evidência de metástases cervicais.

O esvaziamento cervical é recomendado em casos de metástase cervical de carcinoma diferenciado. No caso de

carcinoma papilar, deve-se realizar o esvaziamento quando houver detecção de metástases laterais pela ultrassonografia. O esvaziamento de compartimento central deve ser realizado no caso de identificação transoperatória de metástases, sendo que pode estar associado ao esvaziamento lateral. Considerar a inspeção no compartimento lateral nos casos em que houver alto risco de metástases devido à lesão central².

Entre as complicações do esvaziamento estão o hipoparatiroidismo transitório ou definitivo e a paresia ou a paralisia definitiva das cordas vocais. Em compensação, há baixo risco de recorrência no compartimento central em pacientes submetidos à tireoidectomia total no carcinoma papilífero, concluiu o médico.

Referências

1. Shaha AR. Thyroid Cancer: extent of thyroidectomy. *Cancer Control*. 2000;7(3).
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*. 2016 Jan;26(1):1-133.

Ablação por radioiodoterapia: indicações e dose

Dra. Rossana Corbo

CRM-RJ: 52-25413-5

Professora-adjunta da Universidade Federal do Rio de Janeiro e responsável pela Seção de Endocrinologia Oncológica do Instituto Nacional de Câncer (Inca)

"Os pacientes com carcinoma de tireoide diferenciado podem ser divididos em de alto, médio e baixo riscos, inclusive para orientação terapêutica", declarou a professora Rossana. Os pacientes de baixo risco apresentam risco diminuído de recorrência e mortalidade.

Esses pacientes não apresentam muitos eventos ou mesmo não há mortalidade relacionada à doença. Não há recorrência se não houver fatores desfavoráveis, mesmo nos casos de microcarcinoma folicular ou de células oncócicas. Nesses casos, a radioiodoterapia não apresenta benefício em relação à sobrevida tanto livre de doença como global. Entretanto, nesses pacientes é importante avaliar a presença de compartimento central positivo, de acometimento de linfonodos, o tamanho do tumor e a invasão de estruturas adjacentes^{1,2}.

Do paciente intermediário é relevante avaliar a variante histológica, a idade e o grau do envolvimento dos linfonodos, mas em geral eles têm bom prognóstico. A avaliação

desses pacientes deve ser individualizada. Nesses pacientes, a radioiodoterapia pode reduzir o risco de recorrência em 10 anos (72 para 39%) se houver acometimento linfonodal².

Entre os pacientes de alto risco, a importância da radioiodoterapia é clara: melhora a qualidade de vida, a dor e a sobrevida do paciente, especialmente daqueles com doença local avançada, doença linfonodal com grande volume, metástases distantes e de idosos. Entretanto, 30% dos pacientes não respondem bem – são os refratários ao tratamento².

Referências

1. Schvartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, Gauthier M, Cueff A, Fieffé S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):1526-35
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*. 2016 Jan;26(1):1-133.

Follow up dos pacientes – métodos e estratégia

Dra. Denise Momesso

CRM-RJ: 52-79284-5

Médica do Serviço de Endocrinologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutora e Mestre em Endocrinologia pela UFRJ

As estratificações iniciais de risco no câncer de tireoide são fundamentais na decisão do tratamento inicial, pois definem a extensão cirúrgica e quem será submetido à radioiodoterapia.

A Dra. Denise Momesso explicou que a estratificação dinâmica de risco permite definir o prognóstico de longo prazo e foi desenvolvida com os objetivos de se evitar a realização de muitos exames e o tratamento em excesso no seguimento de longo prazo. Dessa forma, em caso de resposta excelente, pode-se diminuir a intensidade do

follow up. Em caso de bioquímica incompleta, é necessária atenção à tireoglobulina (Tg): se a Tg estiver baixa ou declinando, deve-se observar; se a Tg ou a antitireoglobulina estiverem aumentando, é importante requisitar exames adicionais. Nos casos de resposta estrutural incompleta, o tratamento deve ser individualizado e, em resposta indeterminada, observar continuamente¹.

O seguimento e o manejo clínico dos pacientes com câncer de tireoide devem sempre ser individualizados e baseados nas estratificações de risco, afirmou a Dra. Denise¹.

Radioiodoterapia na doença metastática

Dra. Fernanda Vaisman

CRM-RJ: 52-78069-3

Mestrado e Doutorado em Endocrinologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro
Médica do Serviço de Endocrinologia no Instituto Nacional do Câncer no Rio de Janeiro

No câncer de tireoide, a doença metastática também apresenta bom prognóstico; assim, a conduta no retratamento deve ser muito bem avaliada, esclareceu Dra. Fernanda. As metástases macronodulares ávidas por radioiodo podem ser tratadas com radioiodoterapia, e pode-se repetir o tratamento até que a meta seja atingida, ou seja, quando houver redução do tamanho das lesões ou do nível de tireoglobulina. Ainda, as metástases pulmonares e ósseas apresentam boa resposta à radioiodoterapia, inclusive com redução da mortalidade. Entretanto, a sobrevida livre de doença é breve, e a remissão completa não é comum.

Outra intercorrência é a presença de lesões que têm captação muito pequena ou não captam radioiodo.

Dessa forma, desenvolveram-se alguns medicamentos, como o selumetinibe, que leva à rediferenciação tumoral e pode aumentar a captação e a retenção de iodo radioativo em doentes com carcinomas previamente radio-resistentes. Nesses casos, a escolha do melhor candidato para a terapia de rediferenciação está relacionada às mutações, já que pode haver menor ação desses medicamentos em algumas delas. Lembrando que, nesse cenário, a interpretação dos valores de tireoglobulina (Tg) é diferente da radioiodoterapia regular, já que na rediferenciação espera-se o aumento da Tg devido à maior atividade tumoral.

PET/CT no carcinoma de tireoide refratário à radioiodoterapia

Dra. Flavia Paiva

CRM-RJ: 52-90867-3

Pós-doutoranda em Endocrinologia Oncológica no Inca
Professora colaboradora do Programa de pós-graduação em Medicina (Radiologia) pela UFRJ

Parte dos pacientes (de 5 a 15%) com carcinoma de tireoide diferenciado vão evoluir para recorrência local ou metástases à distância e dois terços desse grupo de pacientes

se tornarão iodorretratáveis. Esses são os pacientes com o pior prognóstico e com baixa taxa de sobrevida – de 10% em 10 anos.

Nesses casos, segundo Dra. Flavia, deve-se avaliar o tamanho do tumor e sua taxa de crescimento, que são os principais pontos para a decisão de iniciar terapias sistêmicas. Para a avaliação da agressividade da doença está indicada a PET/TC, que apresenta alta sensibilidade. Esse exame pode ser realizado com captação de glicose radiomarcada com flúor 18 (18FDG), que, na doença metastática, está diretamente relacionada à baixa resposta ao tratamento com radioiodo e à pior sobrevida global.

A imagem nuclear multimodal, como cintilografia e PET, é essencial para o estabelecimento de uma estratégia de tratamento para pacientes com múltiplas lesões heterogêneas metastáticas.

Referência

1. 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*. 2016;26(1):1-133.

Cirurgia no câncer de tireoide recorrente

Dr. Terence Farias

CRM-RJ: 52-63545-6

Médico sênior em cirurgia de cabeça e pescoço do Instituto Nacional de Câncer (Inca)

Professor da disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-RJ)

Inicialmente, antes da realização da primeira cirurgia é imprescindível analisar se ela é realmente necessária, pois a avaliação pré-cirúrgica adequada poderá evitar a recirurgia.

Houve, no passado, muita controvérsia entre a realização da tireoidectomia parcial ou total nos carcinomas papilíferos de baixo risco. Hoje, vários estudos mostram que não há diferença em relação à sobrevida se foi realizada a parcial ou a total, pois os resultados são os mesmos. Dr. Terence demonstrou os tratamentos preconizados para cada tipo de lesão na Figura 1.

A recorrência depende de fatores de risco; o esvaziamento cervical profilático não está indicado para a maioria dos pacientes com carcinoma papilífero de tireoide. Os pacientes com maior risco de metástase cervical são os

que apresentam tumores multifocais, extensão extratireoideana, tumores T3 e T4, variantes mais agressivas, mutação de BRAF e pacientes jovens. Todas essas questões podem ser avaliadas antes da cirurgia².

A recirurgia envolve maior risco de hipoparatiroidismo, que pode chegar a 50% dos casos de esvaziamento cervical bilateral². As novas tecnologias, como o neuroestimulador de nervo recorrente para identificação e preservação dos nervos recorrentes laríngeos, assim como a marcação de linfonodos suspeitos com injeção de carvão líquido por punção agulhada guiada por ultrassonografia, auxiliam a reduzir a incidência de complicações nestas reoperações.

As metástases cervicais estão relacionadas à maior taxa de recorrência local e não têm impacto na sobrevida; por outro lado, se o esvaziamento cervical não for indicado de forma adequada, e o tipo de esvaziamento realizado não for o ideal para aquela metástase, a morbidade do ato cirúrgico de inúmeras reoperações será alta, comprometendo a qualidade de vida destes pacientes. O prognóstico do carcinoma papilífero de tireoide mesmo recidivado permanece muito bom.

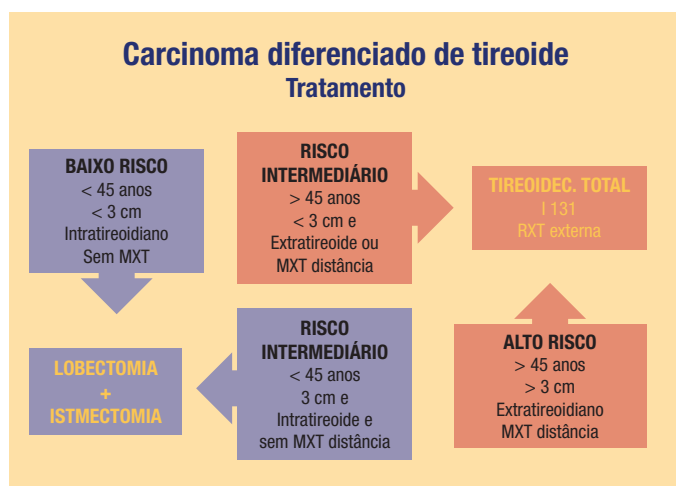


Figura 1. Tratamento do carcinoma diferenciado de tireoide¹.

Referências

1. 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*. 2016;26(1):1-133.
2. Bardet S, Malville E, Rame JP, Babin E, Samama G, De Raucourt, et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2008;158(4):551-60.

Benefícios da radioterapia nos tumores da tireoide

Dra. Lilian Faroni
CRM-RJ: 52-80044-9

Coordenadora do programa de residência médica de radioterapia do Inca
Rádio-Oncologista do Grupo COI

A radioterapia é eficiente para o controle local dos pacientes de alto risco; além disso, com a tecnologia atual, não atinge partes nobres da região cervical e é menos tóxica. Dra. Lilian esclareceu que pode apresentar benefício para os pacientes com tumores grandes, com acometimento bilateral ou multifocal, extensão extracapsular de alto grau com linfonodo positivo e na recidiva de doença. A radioterapia auxilia também nas oligometástases da coluna vertebral, do cérebro e dos pulmões, as quais podem ser controladas localmente por radiocirurgia com excelentes respostas de controle e clareação. Já no carcinoma de tireoide anaplásico, com cirurgia, quí-

mio- e radioterapia, a sobrevida média é de 11 meses – aspecto que dobra com o tratamento adjuvante, apesar do prognóstico ainda ser ruim.

As diretrizes do NCCN de 2017 consideram a radioterapia para carcinoma papilífero, folicular, medular, no tumor inicial irressecável ou recidivado e na doença recorrente¹.

Referência

1. NCCN Guidelines Version 1.2017. Thyroid carcinoma – papillary carcinoma. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf>. Acesso em 14 abr 2017.

Tratamento sistêmico com inibidores de multiquinase no câncer de tireoide

Dra. Marcia Brose

Professora-associada dos Departamentos de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e de Medicina, divisão de Hematologia/Oncologia da Escola de Medicina da Universidade da Pensilvânia (EUA)

O tratamento sistêmico com inibidores de multiquinase (MKIs) para o câncer de tireoide é usado para pacientes refratários à radioiodoterapia. É importante que essa refratariedade à radioiodoterapia esteja bem documentada antes de iniciar o tratamento com MKIs.

Segundo a Dra. Marcia, os MKIs podem inibir vários tipos de quinase. Sorafenibe, um MKI que tem como alvo VEGFRs1-3, PDGFRs, BRAF, RET e c-Kit, foi aprovado para os carcinomas renal, hepatocelular e de tireoide diferenciado¹.

DECISION, um estudo de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo foi elaborado para explorar a eficácia e a segurança de sorafenibe em pacientes com carcinoma de tireoide diferenciado iodorrrefratário. Nesse estudo, 417 pacientes foram estratificados por localização geográfica e idade e randomizados entre sorafenibe (400 mg, duas vezes ao dia) e placebo na proporção 1:1. Esses pacientes foram tratados por quase dois anos e o desfecho primário era a sobrevida livre de progressão (SLP). No grupo placebo, a sobrevida livre de progressão apresentou mediana de 5,8 meses,

enquanto que o grupo sorafenibe apresentou quase o dobro: 10,8 meses, com um resultado altamente significativo ($p < 0,0001$) (Figura 1).

Documentou-se benefício para todos os pacientes, independentemente do subgrupo².

Outro MKI aprovado para o tratamento do carcinoma de tireoide é o lenvatinibe. O grupo em tratamento com lenvatinibe apresentou SLP de 18,3 meses, enquanto que a SLP do grupo placebo foi de 3,6 meses ($p < 0,001$). Os resultados também foram positivos com o lenvatinibe como tratamento de segunda linha³.

Devido à longa progressão da doença, todos os pacientes precisarão ser tratados com mais de um MKI ao longo do curso da doença.

Além disso, ao prescrever um MKI, é importante que o médico tenha conhecimento e oriente o paciente sobre reações adversas, com o intuito de obter o benefício clínico máximo. Assim, os pacientes serão capazes de manter doses mais altas do medicamento, o que provavelmente estará relacionado a melhor resposta ao tratamento.

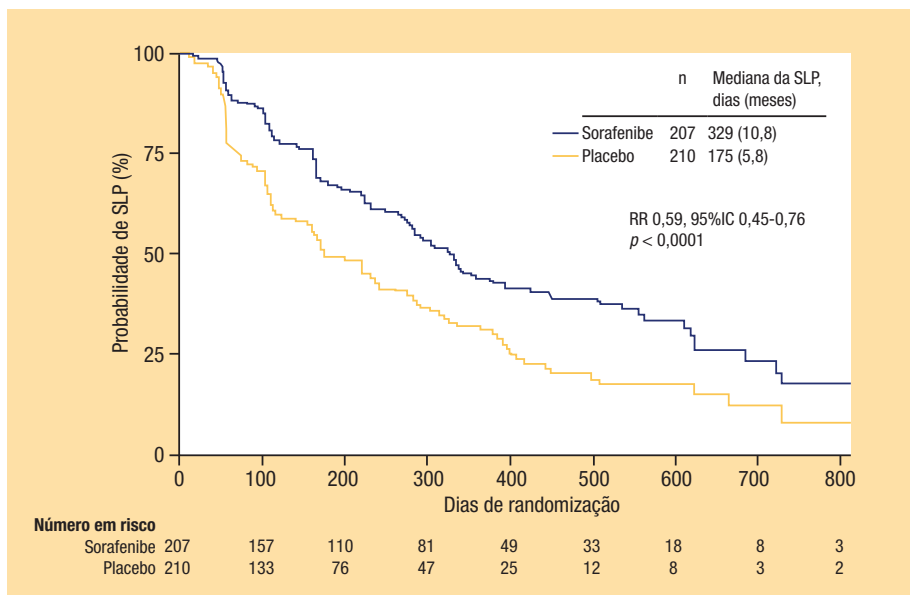


Figura 1. Sobrevida livre de progressão (SLP).

Referências

1. Nexavar. Bula do produto.
2. 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*. 2014;384(9940):319-28.
3. 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*. 2015;372(7):621-30.

Orientação do paciente e adesão ao tratamento

Enfermeira Carolyn Grande

Colaboradora do Centro para Cânceres Raros e Terapia Personalizada do Abramson Cancer Center do Hospital da Universidade da Pensilvânia (EUA)

No tratamento de câncer de tireoide metastático, a terapia inicial idealmente deve começar antes de a doença se tornar sintomática. Essa premissa é da oncologia, para se determinar em que ponto durante o acompanhamento é o momento de se tratar o câncer. Os inibidores de tirosina quinase (TKIs) podem ter um enorme impacto na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que estes passam a não se sentir bem. Instruir os pacientes e seus cuidadores sobre os possíveis eventos adversos do tratamento e estratégias proativas para contorná-los é fundamental para minimizar a gravidade dos sintomas. Apesar da boa orientação e do reforço contínuo, permanecem certas barreiras à adesão ao tratamento que podem afetar seus resultados (Quadro 1).

Existem estratégias de orientação para melhorar a adesão ao tratamento. A Enfermeira Carolyn afirma que a identificação dos pacientes em alto risco é essencial para a personalização das intervenções. Dessa forma, a orien-

Quadro 1. Barreiras para a aderência ao tratamento aos inibidores de tirosina quinase¹

Paciente	Social
• Visual; tático	• Qualidade dos sistemas de suporte
• Memória	• Comunicação médico-paciente
• Histórico de dificuldade de adesão	• Limitações financeiras
• Motivação	
• Duração da doença	
Terapêutica	Educacional
• Complexidade do esquema	• Conhecimento do paciente e entendimento do esquema
• Duração do esquema	• Material educacional
• Toxicidade/eventos adversos	• Não acredita no tratamento

tação deve ser promovida em um formato apropriado às necessidades do paciente. Também é recomendado que se encoraje o automonitoramento dos eventos adversos e

dos resultados de exames. A equipe de saúde deve atuar em parceria com o paciente para reforçar questões como a dose e a frequência do tratamento, o horário de tomar a medicação e antecipar os primeiros sintomas de eventos adversos, para a adesão ao tratamento¹.

O tratamento com inibidores de tirosina quinase traz desafios para o paciente e para o médico; portanto, o de-

envolvimento de prevenção baseada em evidências e estratégias de tratamento se tornam essenciais para o controle de eventos adversos relacionados ao tratamento.

Referência

1. Viele CS. Managing oral chemotherapy: the healthcare practitioner's role. *Am J Health Syst Pharm.* 2007;64(9 Suppl 5):S25-32.

Eventos adversos dos inibidores de tirosina quinase

Dra. Luiza Kassuga Roisman

CRM-RJ: 52-85380-1

Dermatologista do Serviço de Dermatologia do Instituto Nacional do Câncer (Inca)

Enfermeira Carolyn Grande

Colaboradora do Centro para Cânceres Raros e Terapia Personalizada do Abramson Cancer Center do Hospital da Universidade da Pensilvânia (EUA)

Os eventos adversos dermatológicos dos inibidores de tirosina quinase são muito comuns, já que essas medicações agem sobre alvos em nível molecular e no tecido tumoral, que são compartilhados com a pele, como explicou Dra. Luiza Kassuga. A toxicidade cutânea geralmente ocorre nas primeiras quatro semanas; portanto, é necessário avaliar o paciente frequentemente nos primeiros dois meses de tratamento. Nesses casos, a abordagem multidisciplinar aumenta a adesão ao tratamento.

A reação cutânea mão-pé é o evento adverso dermatológico mais comum, atingindo até 78% dos pacientes. Outros que podem ocorrer são erupção maculopapular, alopecia, mucosite oral^{1,2}.

A enfermeira Carolyn comentou que essa classe de medicamentos também pode causar outros tipos de reação adversa, como diarreia, fadiga e desânimo. Segundo a palestrante, a fadiga é um sintoma multifatorial que pode ocorrer no início do tratamento e pode persistir menos

severa até o sexto ciclo. Já a diarreia pode ocorrer tardiamente, nos ciclos III ou IV. A hipertensão também pode se apresentar nas primeiras seis semanas de tratamento¹.

O tratamento com os inibidores de tirosina quinase apresenta desafios para o médico e para os demais profissionais de saúde que acompanham estes pacientes. Esses profissionais são muito importantes para otimização da adesão ao tratamento mediante reavaliação frequente e orientação para o paciente e seus cuidadores, concluiu a enfermeira Carolyn.

Referências

1. Boudou-Rouquette P, Ropert S, Mir O, Coriat R, Billefont B, Tod M, Cabanes L, et al. Variability of sorafenib toxicity and exposure over time: a pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Oncologist.* 2012;17(9):1204-12.
2. Srkalovic G, Hussein MA, Hoering A, Zonder JA, Popplewell LL, Trivedi H, et al. Timing and severity of skin-related adverse events in a phase II trial of sorafenib (BAY43-9006) in patients with advanced thyroid cancer [abstract]. *J Clin Oncol (meeting abstracts).* 2013;31:e17009.

Base molecular e racional para novos medicamentos

Dr. Luiz Henrique de Lima Araújo

CRM-RJ 52-79732-4

Médico Oncologista e Pesquisador do Instituto COI e do Inca

Hoje, quanto ao carcinoma de tireoide, não se conhecem as alterações genéticas envolvidas em apenas 4% dos casos, segundo os números apresentados pelo Dr. Luiz Henrique. O câncer de tireoide tem baixa taxa de mutações

somáticas, e a frequência dessas mutações se correlaciona com a idade, o risco de recorrência e o escore de mortalidade. Destes casos, 59% apresentam mutação de BRAF, 8,5% de NRAS; 3,5%, de HRAS; e 1% de KRAS, que são

os principais *drivers* do carcinoma papilífero. Os eventos *drivers* geralmente são clonais (estão presentes em quase todas as células) e são a base biológica para o desenvolvimento de terapias alvo^{1,2}.

Os carcinomas papilíferos relacionados ao BRAF e ao RAS são fundamentalmente diferentes em genoma, assim como em epigenética e em proteômica. A doença com mutação de BRAF se apresenta como carcinoma papilífero clássico ou com a variante *tall-cell*, é menos diferenciada, apresenta menos captação de iodo e maior ativação da via transcricional ERK. Já a mutação de RAS frequente-

mente se apresenta com uma variante folicular altamente diferenciada e com menor ativação de ERK^{1,2}.

Assim, o carcinoma folicular não se encaixa na classificação de carcinoma papilífero, pois sua biologia é totalmente diferente, sendo necessários estudos específicos para esse tipo de carcinoma, concluiu o pesquisador^{1,2}.

Referências

1. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell*. 2014;159(3):676-90.
2. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, Sinha R, Knauf JA, Shah RH, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1052-66.

Desenvolvimento de novos tratamentos para o carcinoma diferenciado de tireoide

Dra. Marcia Brose

Professora-associada dos Departamentos de Otorrinolaringologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço e de Medicina, divisão de Hematologia/Oncologia da Escola de Medicina da Universidade da Pensilvânia (EUA)

Finalizando o evento, Dra. Marcia Brose mostrou os novos medicamentos em desenvolvimento para o carcinoma diferenciado de tireoide, como o vandetanibe, que já está aprovado em alguns países¹.

Além desse, entre os novos tratamentos estão a associação de everolimo a sorafenibe, lenvatinibe, vemurafenibe, cabozantinibe e pembrolizumabe. Esses novos medicamentos ainda em desenvolvimento têm como alvo o VEGFR-2, mas também m-TOR, MEK, MET e BRAF. Imunoterapias e estudos clínicos serão necessários para determinar a sequência de tratamento com agentes aprovados. Outros estudos também estão sendo realizados para mutações/translocações adicionais, como inibição de HRAS, TRK e RET.

Há um estudo chamado RIFTOS, que busca determinar os indicadores para iniciar o tratamento com inibi-

dores de tirosina quinase na vida real de pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide. Espera-se o resultado desse estudo para os próximos anos².

O carcinoma diferenciado de tireoide está associado com aumento da atividade das vias MAPK, e os pacientes refratários ao tratamento com iodo apresentam sobrevida de quase três anos. São necessárias opções de tratamento para esses pacientes, concluiu Dra. Marcia Brose.

Referências

1. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012 Jan 10;30(2):134-41.
2. Brose MS, Smit JW2, Lin CC3, Pitoia F4, Fellous M5, DeSanctis Y, et al. Timing of multikinase inhibitor initiation in differentiated thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2017 Mar 7. doi: 10.1530/ERC-17-0016.

O conteúdo desta obra é de inteira responsabilidade de seus autores.
Produzido por Segmento Farma Editores Ltda., em junho de 2017, sob encomenda de Bayer.
MATERIAL DE DISTRIBUIÇÃO EXCLUSIVA À CLASSE MÉDICA.

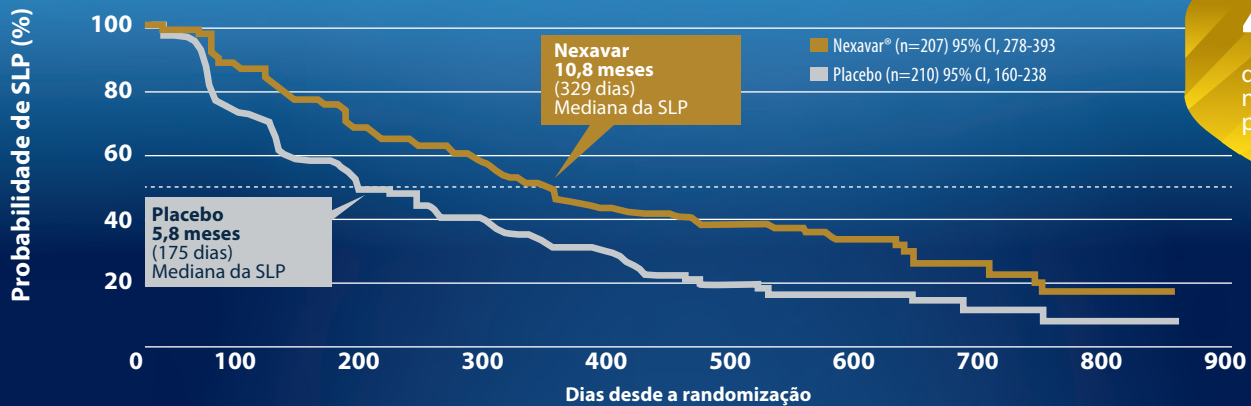


Se é Bayer, é bom



é a 1ª terapia-alvo aprovada para Câncer Diferenciado de Tireoide localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário à RIT.*1,2

Sobrevida livre de progressão - SLP (por revisão central independente)³



42%
de redução
no risco de
progressão

- A mediana de SLP foi prolongada em 5 meses - 10,8 meses no grupo com Nexavar® x 5,8 meses no grupo com placebo.
- Nexavar® (sorafenibe) melhorou significativamente a sobrevida livre de progressão com um Hazard Ratio de 0,587 e um P<0,0001 versus placebo.

NEXAVAR® (TOSILATO DE SORAFENIBE). INDICAÇÃO: TRATAMENTO DE PACIENTES COM CARCINOMA CELULAR RENAL AVANÇADO QUE NÃO RESPONDERAM À TERAPIA COM ALFAINTERFERONA OU INTERLEUCINA-2 OU NÃO ERAM ELEGÍVEIS PARA TAL TERAPIA. TRATAMENTO DE PACIENTES COM CARCINOMA HEPATOCELULAR NÃO RESSECÁVEL. TRATAMENTO DE PACIENTES COM CARCINOMA DE TIREOIDE DIFERENCIADO (PAPILIFERO, FOLICULAR, CÉLULA DE HURTHLE) LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO, PROGRESSIVO, REFRACTÁRIO A IODO RADIOATIVO. **CONTRAINDICAÇÕES:** PACIENTES COM HIPERSENSIBILIDADE GRAVE CONHECIDA AO SORAFENIBE OU A QUALQUER UM DOS EXCIPIENTES. **PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS:** REAÇÕES DERMATOLÓGICAS - REAÇÕES CUTÂNEAS PALMO-PLANTAR E RASH CUTÂNEO; EM GERAL, SURTE DURANTE AS PRIMEIRAS 6 SEMANAS DE TRATAMENTO. HIPERTENSÃO - EM GERAL, A HIPERTENSÃO É LEVE A MODERADA E CONTROLÁVEL COM TRATAMENTO ANTI-HIPERTENSIVO PADRÃO. HEMORRAGIA - PODE OCORRER AUMENTO DO RISCO DE HEMORRAGIAS APÓS A ADMINISTRAÇÃO DE SORAFENIBE. ISQUEMIA CARDÍACA E/OU INFARTO - SORAFENIBE LEVOU A UMA MAIOR INCIDÊNCIA DE ISQUEMIA CARDÍACA OU INFARTO DO MIOCÁRDIO DO QUE PLACEBO. DEVE-SE CONSIDERAR A DESCONTINUAÇÃO TEMPORÁRIA OU PERMANENTE DE NEXAVAR® EM PACIENTES QUE DESENVOLVEREM ISQUEMIA CARDÍACA E/OU INFARTO. PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT - NEXAVAR® TEM MOSTRADO PROLONGAR O INTERVALO QT/QTc. DEVE SER USADO COM CAUTELA EM PACIENTES QUE TEM OU PODEM DESENVOLVER PROLONGAMENTO DO INTERVALO QTc. INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA - NÃO HÁ NECESSIDADE DE AJUSTE DE DOSE EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CHILD-PUGH A E B. NÃO SE ESTUDOU SORAFENIBE EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA HEPÁTICA CHILD-PUGH C. HIPOCALCEMIA - HIPOCALCEMIA FOI MAIS FREQUENTE E MAIS GRAVE EM PACIENTES COM CARCINOMA DE TIREOIDE DIFERENCIADO, ESPECIALMENTE NAQUELES COM HISTÓRICO DE HIPOPARATIREOIDISMO. HIPOCALCEMIA SEVERA DEVE SER CORRIGIDA PARA PREVENIR COMPLICAÇÕES, COMO PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT. SUPRESSÃO DE TSH EM CARCINOMA DE TIREOIDE DIFERENCIADO (CTD) - FORAM OBSERVADOS AUMENTOS NOS NÍVEIS DE TSH ACIMA DE 0,5 mU/L ENTRE OS PACIENTES QUE UTILIZAVAM NEXAVAR®. GRAVIDEZ - NÃO EXISTEM ESTUDOS DE SORAFENIBE EM MULHERES GRAVIDAS. DURANTE O TRATAMENTO E PELO MENOS NAS 2 SEMANAS APÓS O TÉRMINO DO TRATAMENTO, DEVE-SE ADOPTAR UM MÉTODO CONTRACEPTIVO ADEQUADO. LACTAÇÃO - NÃO SE SABE SE SORAFENIBE É EXCRETADO NO LEITE MATERNO, PORTANTO A AMAMENTAÇÃO DEVE SER INTERROMPIDA DURANTE O TRATAMENTO. FERTILIDADE - ESTUDOS EM ANIMAIS INDICAM QUE SORAFENIBE PODE PREJUDICAR A FERTILIDADE MASCULINA E FEMININA. USO EM IDOSOS - NÃO É NECESSÁRIO AJUSTE DE DOSE COM BASE NA IDADE (ACIMA DE 65 ANOS), NO SEXO OU NO PESO CORPORAL DO PACIENTE. USO EM CRIANÇAS - NÃO FORAM ESTABELECIDAS A SEGURANÇA E A EFICÁCIA DE SORAFENIBE EM CRIANÇAS. INSUFICIÊNCIA RENAL - NÃO HÁ NECESSIDADE DE AJUSTE DE DOSE EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA RENAL LEVE, MODERADA OU GRAVE QUE NÃO REQUEIRA DIÁLISE. O SORAFENIBE NÃO FOI ESTUDADO EM PACIENTES SUBMETIDOS À DIÁLISE. RECOMENDA-SE MONITORAR O EQUILÍBRIO HIDROELETROLÍTICO NOS PACIENTES COM RISCO DE DISFUNÇÃO RENAL. AS REAÇÕES ADVERSAS MAIS COMUNS FORAM DIARREIA, FADIGA, ALOPECIA, INFECÇÃO, REAÇÃO CUTÂNEA MÃO-PÉ E RASH. OS EVENTOS ADVERSOS MAIS COMUNS, QUE FORAM CONSIDERADOS RELACIONADOS AO NEXAVAR® NOS PACIENTES COM CCR, CHC OU CARCINOMA DE TIREOIDE SÃO FADIGA, PERDA DE PESO, REAÇÃO CUTÂNEA MÃO-PÉ, ALOPECIA, DIARREIA, ANOREXIA, NÁUSEA, DOR ABDOMINAL, HIPERTENSÃO, INFECÇÃO E HEMORRAGIA. **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** INDUTORES DO CYP3A4 - PODEM REDUZIR AS CONCENTRAÇÕES DE SORAFENIBE. INIBIDORES DO CYP3A4 - INTERAÇÕES SÃO POUCO PROVAIS. SUBSTRATOS DO CYP2C9 - O TRATAMENTO CONCOMITANTE COM SORAFENIBE E VARFARINA NÃO RESULTOU EM ALTERAÇÕES NA PT-RNI MÉDIA ENTRETANTO, AS ALTERAÇÕES DO TEMPO DE PROTROMBINA, RNI E EVENTOS HEMORRÁGICOS CLÍNICOS DEVEM SER CONTROLADOS REGULARMENTE. COMBINAÇÃO COM OUTROS AGENTES ANTINEOPLÁSTICOS - SORAFENIBE AUMENTOU A CONCENTRAÇÃO DE DOXORRUBICINA, CAPECITABINA, IRINOTECANO E DOCETAXEL. RECOMENDA-SE CAUTELA AO ADMINISTRAR SORAFENIBE COM DOCETAXEL. A COADMINISTRAÇÃO DE PACLITAXEL E SORAFENIBE LEVOU A UM AUMENTO DA EXPOSIÇÃO AO SORAFENIBE E AO PACLITAXEL. POSOLOGIA: A DOSE DIÁRIA TOTAL RECOMENDADA É DE 800 MG DE SORAFENIBE ADMINISTRADOS EM FORMA DE 2 COMPRIMIDOS DE 200 MG, DUAS VEZES POR DIA, ENTRE AS REFEIÇÕES OU DURANTE REFEIÇÕES COM POUCA QUANTIDADE DE GORDURA. REG.MS - 1.7056.0029. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. NEX CCDS 19 VE0212 JAN 13.

CONTRAINDICADO DURANTE LACTAÇÃO. INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: CAUTELA AO ADMINISTRAR COM DOCETAXEL.

Referências: • 1. White PT, Cohen MS. Expert Opin Drug Discov. 2015 Apr;10(4):427-39. doi: 10.1517/17460441.2015.1006194. Epub 2015 Feb 8. • 2. Bula do produto Nexavar® (tosilato de sorafenibe, Bayer S.A.). • 3. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al., on behalf of the DECISION investigators. Lancet 2014 Apr 23; pii: S0140-6736(14)60421-9.

MATERIAL DESTINADO EXCLUSIVAMENTE A PROFISSIONAIS DA SAÚDE HABILITADOS A PRESCREVER OU DISPENSAR MEDICAMENTOS.

SAC 0800 7021241

sac@bayer.com

Respeito por você

*RIT: radioterapia.

L.BR.MKT.11.2016.6467
L.BR.MKT.06.2017.7863

