



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL**

**LUÍS FERREIRA DE OLIVEIRA**

**CARCINOMA DA TIROIDE**  
**REFRATÁRIO AO IODO RADIOATIVO**

**CASO CLÍNICO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA**

Trabalho realizado sob orientação de:

**PROFESSOR DOUTOR MIGUEL MELO**

**MARÇO/2018**

## ÍNDICE

RESUMO .....	3
PALAVRAS-CHAVE.....	4
ABSTRACT .....	5
KEYWORDS .....	6
GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS .....	7
INTRODUÇÃO.....	8
CASO CLÍNICO .....	12
DISCUSSÃO.....	19
CONCLUSÃO.....	24
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	25
ANEXO 1 .....	26
ANEXO 2 .....	27
ANEXO 3 .....	28

## RESUMO

**Introdução:** Os inibidores de cinases de tirosina (TKI) constituem a principal alternativa terapêutica para os carcinomas diferenciados da tireoide refratários ao Iodo 131 ( $^{131}\text{I}$ ), progressivos e metastáticos. Existem poucos dados sobre a eficácia e segurança de utilizar sequencialmente um segundo fármaco desta classe.

**Caso clínico:** Apresenta-se o caso de uma doente submetida a tireoidectomia total em 2012 por carcinoma papilar medindo 9 cm, com extensão extratiroideia, invasão venolinfática, metastização ganglionar linfática (pT3N1bMx;R0;LVI) e tromboembolia neoplásica na jugular interna. A avaliação pós-cirúrgica revelou uma massa tumoral laterocervical direita, com 4,8x2,8cm e uma adenopatia jugulocarotídea com 2,3x1,6cm; o valor de tireoglobulina sérica era de 4969ng/mL.

A doente foi submetida a duas terapêuticas com  $^{131}\text{I}$  (atividade total =233mCi); as cintigrafias corporais pós-terapêutica mostraram tecido tiroideu residual, sem captação nas lesões tumorais. Neste contexto, a doente foi submetida a radioterapia cervical.

Durante seis meses ocorreu estabilização da doença, mas posteriormente houve progressão, pelo que em 2014 iniciou Sorafenib.

Após quatro meses de terapêutica, registou-se redução das dimensões das adenopatias e dos níveis de tireoglobulina (70.141→39.218 ng/mL). Posteriormente a doença progrediu e, em 2017, a doente apresentava doença desdiferenciada na loca tiroideia, acompanhada de extensa metastização ganglionar cervical e mediastino-hilar, assim como múltiplas metástases pulmonares; tireoglobulina =159.680ng/mL.

Neste cenário o Sorafenib foi suspenso e a doente iniciou Lenvatinib.

Durante o primeiro mês houve resposta bioquímica relevante, com redução da tireoglobulina (141.330→50.100 ng/mL). No entanto, ocorreu agravamento da astenia, e anorexia e elevação da tensão arterial levando a redução da dose e, posteriormente,

pneumonia com hepatite iatrogénica, tendo o Lenvatinib sido suspenso. O estudo imagiológico revelou estabilidade dimensional das lesões.

**Conclusão:** Este caso ilustra a problemática da utilização sequencial de TKIs. Se por um lado poderá haver eficácia terapêutica, terá sempre de ser considerada a possibilidade de efeitos secundários graves em doentes que, apesar da doença progressiva, podem permanecer praticamente assintomáticos.

### **PALAVRAS-CHAVE**

Cancro diferenciado da tiroide; Inibidores de tirosina cinase; Inibidores multikinase; Sorafenib; Lenvatinib.

## ABSTRACT

**Introduction:** Tyrosine kinase inhibitors (TKI) are the main therapeutic alternative for differentiated thyroid carcinomas refractory to radioiodine ( $^{131}\text{I}$ ), progressive and metastatic. Few data are available on the efficacy and safety of sequentially using a second drug of this class.

**Clinical case:** A patient submitted to total thyroidectomy in 2012 for papillary carcinoma measuring 9 cm, with extrathyroidal extension, venolymphatic invasion, lymph node metastasis (pT3N1bMx;R0;LVI) and neoplastic thromboembolism in the internal jugular is presented. The post-surgical evaluation revealed a bulky right tumour mass in the right lateral compartment, measuring 4,8x2,8cm, together with a lymph node metastasis with 2,3x1,6cm; the serum thyroglobulin value was 4969ng/mL.

The patient underwent two cycles of  $^{131}\text{I}$  therapy (total activity =233mCi); the whole-body scintigraphy showed residual thyroid tissue, without uptake in the tumour lesions. In this context, the patient underwent cervical radiotherapy.

The disease was stable during six months, becoming progressive afterwards, and the patient initiate Sorafenib in 2014.

After four months of therapy, both the size of the lymph node metastases and thyroglobulin levels were reduced (70,141→39,218ng/mL). Subsequently, the disease progressed and, in 2017, the patient had dedifferentiated disease in the thyroid bed, extensive cervical and mediastinal-hilar lymph node metastases, and multiple lung metastases; thyroglobulin =159,680ng/mL.

In this scenario, Sorafenib was withdrawn and the patient started Lenvatinib.

During the first month on Lenvatinib, there was a biochemical response, with reduction of thyroglobulin (141,330→50,100ng/mL). However, worsening of asthenia and anorexia and elevation of blood pressure led to dose reduction and, subsequently, the

patient was diagnosed with pneumonia and liver toxicity, which led to Lenvatinib suspension. The imaging study revealed dimensional stability of the lesions.

**Conclusion:** This case illustrates the problem of the sequential use of TKIs. Despite the potential therapeutic efficacy, serious side effects should always be considered in patients who, despite progressive disease, may remain virtually asymptomatic.

### **KEYWORDS**

Differentiated Thyroid Cancer; Tyrosine Kinase Inhibitors; Multikinase Inhibitors; Sorafenib; Lenvatinib.

## **GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS**

AKT	Proteína cinase B
ATA	American Thyroid Association
ATC	Carcinoma anaplásico da tiroide
DTC	Carcinoma diferenciado da tiroide
EGFR	Recetor do fator de crescimento epidérmico
FA	Fosfatase alcalina
FGFR	Recetor do fator de crescimento dos fibroblastos
<sup>131</sup> I	Iodo 131
GGT	Gama-GT
mTOR	Proteína alvo da rapamicina em mamíferos
PTC	Carcinoma papilar da tiroide
PFS	Sobrevida livre de progressão
PI3K	Fosfatidilinositol 3-cinase
RAI	Iodo radioativo
RET	“rearranged during transfection”
RR-DTC	Cancro diferenciado da tiroide refratário ao iodo radioativo
TC	Tomografia computadorizada
Tg	Tireoglobulina
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética ou aspartato aminotransferase
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica ou alanina aminotransferase
TKI	Inibidores de tirosina cinase
TSH	Hormona tireoestimulante
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular
VEGFR	Recetor do fator de crescimento do endotélio vascular

## INTRODUÇÃO

O cancro da tiroide é a neoplasia maligna endócrina mais frequente[1] e, nas últimas décadas, tem aumentado de incidência.[2] Apesar desta incidência crescente, apresenta uma das melhores taxas globais de sobrevivência entre todas as neoplasias malignas[3] e a sua mortalidade tem vindo a diminuir.[2]

Histopatologicamente, o cancro da tiroide divide-se em três tipos principais: o carcinoma diferenciado da tiroide (DTC; 94%), carcinoma medular da tiroide (4%) e carcinoma anaplásico da tiroide (ATC; 2%). O DTC inclui o carcinoma papilar da tiroide (80%), o carcinoma folicular da tiroide (11%) e o carcinoma de células Hurthle (3%).[1][4][5][6] Estes tipos têm diferentes características e prognósticos.[4] Os carcinomas pouco diferenciados da tiroide são um subconjunto intermédio entre DTC e ATC, considerados mais agressivos do que DTC e menos que ATC.[5]

O DTC geralmente responde bem ao tratamento inicial. A abordagem inicial do DTC é a cirurgia, seguida de supressão da hormona tireoestimulante (TSH) e, consoante o risco de recorrência, terapia com iodo radioativo (RAI).[6][5] No entanto, 7-23% dos doentes desenvolvem metástases à distância e dois terços destas tornam-se refratárias ao RAI, o que está associado a mau prognóstico.[7] A partir da deteção de metástases refratárias ao  $^{131}\text{I}$ , a taxa de sobrevivência a 10 anos é de 10%.[8]

As metástases ocorrem mais frequentemente nos gânglios linfáticos cervicais e hilares (73%), seguindo-se o parênquima pulmonar (66%), osso (27%) e sistema nervoso central.[9]

A maioria dos doentes com DTC avançado apresenta alterações significativas na sinalização celular ao nível do tumor.[3] Várias alterações moleculares estão implicadas no cancro da tiroide, incluindo: rearranjos RET/PTC, mutações BRAF, mutações RAS, mutações no promotor do TERT e expressão aumentada de VEGFR-2.[5] O VEGF é o

principal fator promotor da vascularização tumoral e os seus valores séricos elevados têm sido associados a maior tamanho do tumor e pior prognóstico.[6] De um modo geral, a proporção de mutações nos tumores aumenta à medida que os tumores se tornam mais avançados e indiferenciados.[3]

As opções de tratamento para carcinoma diferenciado da tiroide refratário ao iodo radioativo (RR-DTC) eram limitadas até à aprovação dos inibidores de tirosina cinase (TKIs).[3], [6]

Existem dois TKIs aprovados pelo Infarmed para doentes com DTC progressivo, o Sorafenib e o Lenvatinib (Tabela 1), que estão indicados para o tratamento de doentes com DTC localmente recorrente ou metastático, progressivo e refratário ao RAI.[10][11]

Estes compostos têm potencial para inibição de múltiplas cinases, bloqueando vias envolvidas na proliferação, invasão e neoangiogénese do cancro da tiroide (Fig.1).[1] Estes compostos, ao inibirem o VEGFR e interromperem a neoangiogénese, limitam o crescimento do tumor ao diminuírem o seu suprimento sanguíneo.[3] Além disso, apresentam atividade anticancerígena direta nas células tumorais ao inibirem vias de sinalização celular que estão constitucionalmente ativadas.[3]

Apesar do conhecimento da eficácia e segurança do Sorafenib e Lenvatinib, existem poucos dados sobre a utilidade de trocar um fármaco por outro quando ocorre progressão da doença sob terapêutica com um deles. Não está claro se as semelhanças dos alvos moleculares destes fármacos levam a uma resistência cruzada completa, ou se a aplicação sequencial é eficaz.

A apresentação deste caso visa exemplificar e discutir a utilidade da utilização sequencial de fármacos desta classe em doentes com RR-DTC.

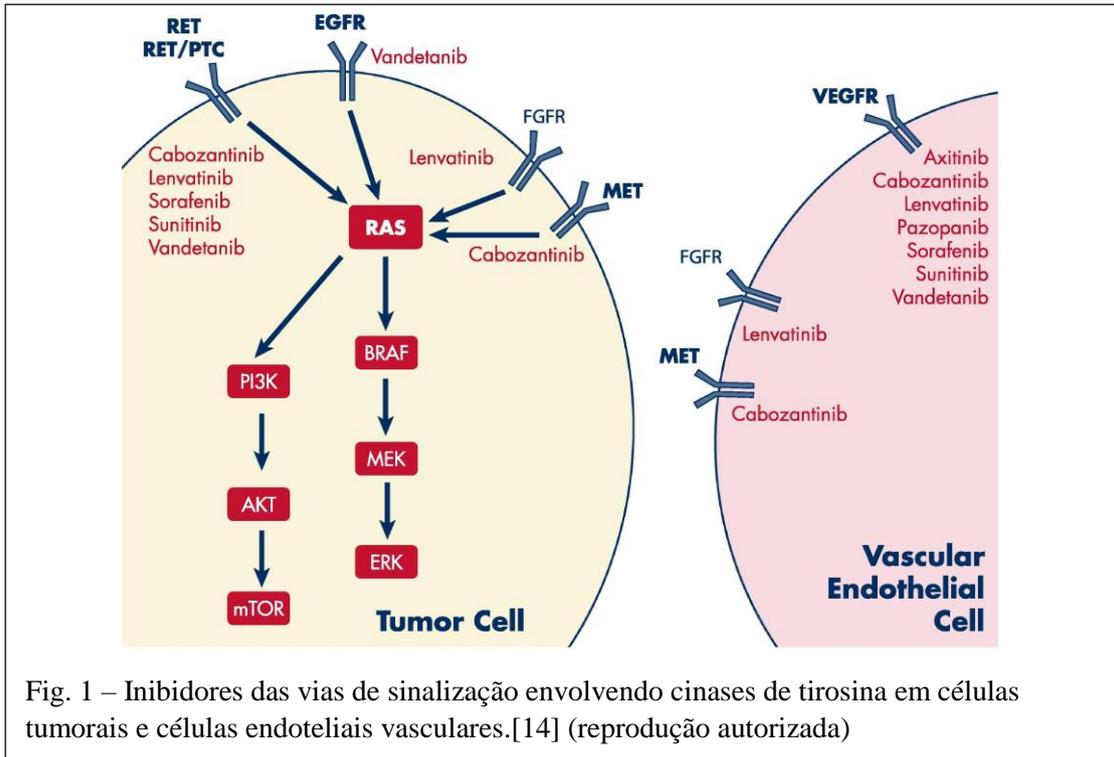


Fig. 1 – Inibidores das vias de sinalização envolvendo cinases de tirosina em células tumorais e células endoteliais vasculares.[14] (reprodução autorizada)

	Sorafenib		Lenvatinib	
Estudo de fase III	DECISION		SELECT	
Posologia inicial	800mg/id		24mg/id	
Cinases alvo	VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR-β, CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, FLT-3.		VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFRα, KIT e RET	
PFS*	10,8 vs 5,8 meses; HR, 0,59; IC 95%, 0,45-0,76; P <.0001		18,3 vs 3,6 meses; HR 0,21; IC 99%, 0,14-0,31; P <0,001	
PFS em doentes tratados previamente com VEGF*	/		15,1 vs 3,6 meses	
Sobrevivência global	Não alcançada		Não alcançada	
Taxa de resposta objetiva*	12,2% (todas respostas parciais) vs 0,5%; P <0.0001		64,8%(63,2% resposta parcial, 1,5% resposta completa) vs 1,5%; P<0,001	
Duração média de Resposta	10,2 meses			
A duração média do tratamento	10,6 meses		13,8 meses	
Efeitos adversos mais frequentes verificados em mais de 40% dos doentes	Reação cutânea mão-pé	76,3%	Hipertensão	67,8%
	Diarreia	68,6%	Diarreia	59,4%
	Alopecia	67,1%	Fadiga ou astenia	59,0%
	Erupção cutânea ou descamação	50,2%	Anorexia	50,2%
	Fadiga	49,8%	Perda ponderal	46,4%
	Perda de peso	46,9%	Náuseas	41,0%
	Hipertensão	40,6%		
Redução de dose por ef. adversos	64,3%		67,8%	
Descontinuação por ef. adversos	18,8%		14,2%	

**Tabela 1** – Síntese dos resultados do Sorafenib e Lenvatinib em estudo de fase III. Nota: Existiram diferenças significativas entre os estudos DECISION e SELECT que devem ser consideradas na interpretação dos resultados entre os dois fármacos, nomeadamente a exclusão de doentes que receberam terapia dirigida, talidomida ou quimioterapia, no estudo DECISION.

\*comparação com placebo.

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo feminino, nascida a 17 de Dezembro de 1942, seguida desde fevereiro de 2011 por bócio multinodular, sem sintomatologia local significativa e clinicamente eutiroidia. No que diz respeito a outras patologias, apresentava: diabetes mellitus, hipertensão arterial, obesidade, dislipidémia, hiperuricemia, esteatose hepática, nódulos pulmonares (o maior no lobo superior direito; 6mm; em vigilância desde 2007), quisto cortical renal esquerdo (15mm), varizes dos membros inferiores, miomatose uterina, espondilartrose e gonartrose. Antecedentes cirúrgicos mais relevantes: exérese lipoma coxa esquerda (17/09/1991); prótese total no joelho esquerdo (31/02/2000); hernioplastia umbilical com prótese (10/07/2002); exérese de nevus da face (30/08/2003); artrodese do joelho direito (27/03/2008). Antecedentes familiares sem interesse oncológico.

Em setembro de 2011, ocorreu um aumento rápido e significativo das dimensões do bócio. À inspeção era visível um bócio volumoso bilateral, mas mais acentuado à direita. À palpação salientava-se um nódulo ocupando o lobo direito da tiroide com aproximadamente 9cm de maior diâmetro, duro-elástico, móvel sob os planos superficiais, indolor e de limites mal definidos; ausência de adenopatias cervicais palpáveis. Auscultação cardiopulmonar sem alterações significativas. Apresentava marcha com canadianas com carga parcial e calçado de compensação.

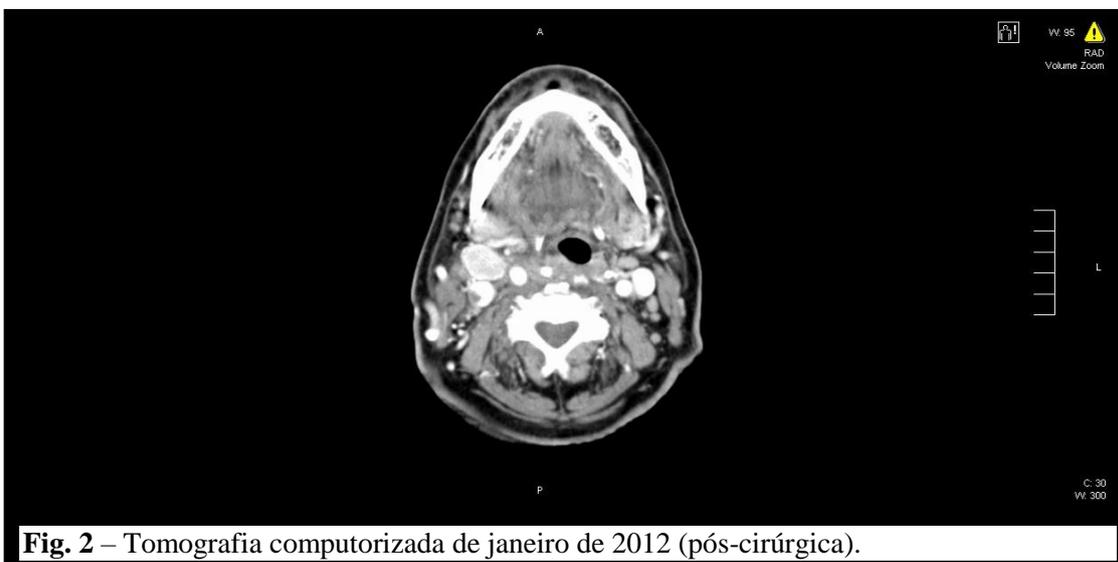
Em dezembro, a doente mantinha-se em eutiroidismo (TSH, T3I e T4I normais). A ecografia cervical revelou um nódulo que ocupava todo o lobo direito da tiroide, muito heterogéneo, com 7cm de maior eixo, áreas quísticas e calcificação, refletindo um marcado aumento relativamente a exame prévio (de cerca de 1,9cm para 7cm em 5 meses). A cintigrafia com tecnécio evidenciou o lobo direito da tiroide quase totalmente ocupado por área hipoativa de limites imprecisos (volumoso nódulo frio) e,

adicionalmente, uma área hipoativa mal definida no pólo inferior do lobo esquerdo da tireoide (nódulo frio). Por fim, as citologias permitiram concluir: lobo direito e istmo com lesão tumoral maligna (papilar/folicular).

A doente foi submetida a tireoidectomia total a 4/01/2012. Durante a cirurgia verificou-se extensão extratiroideia da neoplasia, com invasão dos músculos pré-tiroideus (nomeadamente: esternotiroideo, esternohioideo e omohioideo) e fáschia cervical profunda (folhetos visceral e médio). Também, identificaram-se múltiplas adenopatias cervicais nos compartimentos laterais e invasão da veia jugular interna direita, o que levou à realização de esvaziamento ganglionar e exérese segmentar da veia jugular interna direita. A nível de intercorrências per-operatórias, salienta-se a dificuldade na identificação do nervo laríngeo recorrente direito.

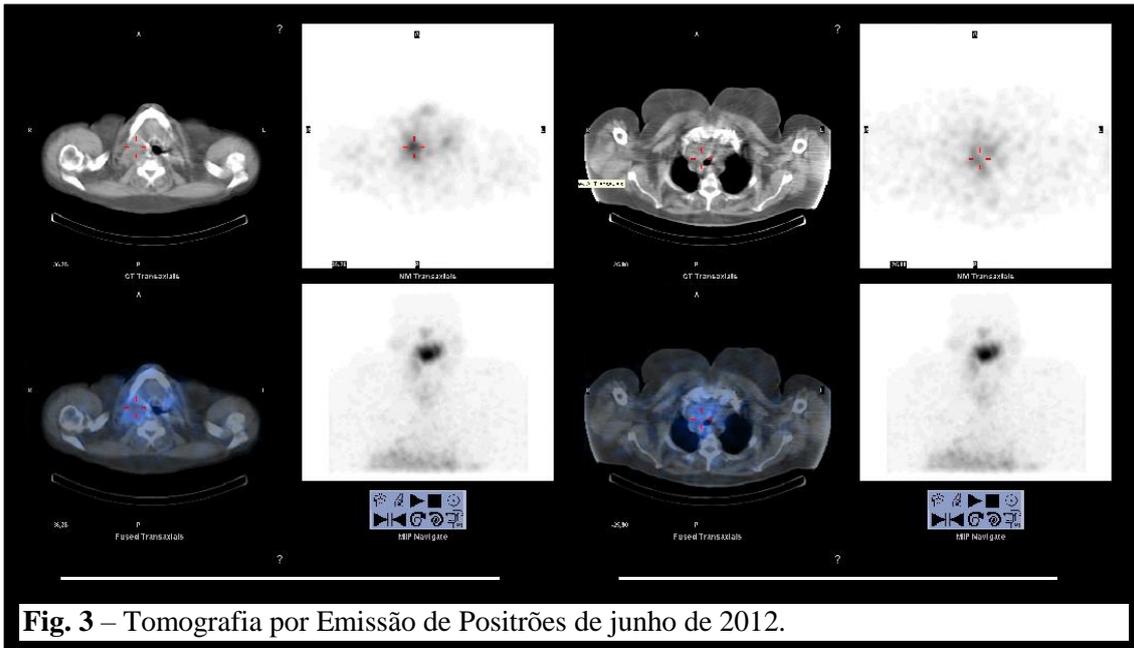
No pós-operatório, revelou disфонia e estridor secundários à cirurgia, no entanto o exame otorrinolaringológico não evidenciou alterações da mobilidade das cordas vocais. O estudo histológico revelou um carcinoma pouco diferenciado da tireoide com áreas de tipo papilar (desdiferenciado de um PTC bem diferenciado), localizado no lobo direito e istmo e estendendo-se ao lobo esquerdo, com tamanho estimado em 9cm, que infiltrava o tecido peritiroideu, com maciça embolização venolinfática e que era tangencial com a margem cirúrgica. Associadamente encontrou-se metastização maciça de sete gânglios linfáticos cervicais dos compartimentos VI (pericentrimétricas bilaterais), IV (2x1,5cm à direita), III (milimétrica à direita) e IIA (3x1,5cm à direita) e êmbolo neoplásico (com 4x1,2cm) no interior da veia jugular interna direita. Estadiamento pTMN: T3N1Mx;LVI. A tomografia computadorizada (TC) pós-cirúrgica revelou sinais de tireoidectomia total e extensa área de densificação na sua loca e na região cervical anterior e lateral; massa heterogénea, latero-cervical direita, de aspecto infiltrativo, com várias áreas de realce (4,8x2,8cm; lesão tumoral); desvio da laringe para a esquerda e assimetria da coluna aérea

na região glótica e supraglótica, com espessamento da vertente posterior direita (de provável natureza tumoral); oclusão do seio piriforme direito; invasão tumoral e oclusão da veia jugular direita (2,3x1,6cm), com acentuado realce após contraste; adenopatia perihilar direita com 2,4cm, com realce após contraste; adenopatias paratraqueais direitas; outras estruturas ganglionares mediastínicas, sem critérios morfológicos ou dimensionais de adenopatias; ausência de derrame pleural (Fig. 2). Analiticamente, a doente apresentava um valor de tireoglobulina (Tg) de 4969ng/ml (Gráfico 1).



**Fig. 2** – Tomografia computadorizada de janeiro de 2012 (pós-cirúrgica).

Neste contexto, a doente foi submetida a duas terapêuticas com  $^{131}\text{I}$ , sob estimulação exógena da TSH (fevereiro e junho 2012), num total de 233mCi. Na última cintigrafia pós-terapêutica não mostrava captação significativa do radiofármaco, o que traduzia má resposta a esta terapêutica (Fig. 3). Na TC, relativamente à anterior, destacava-se o aumento de dimensões da adenopatia jugulocarotídea direita (3,4x2,8cm de diâmetro), mas já não era perceptível uma zona de infiltração difusa da região cervical inferior direita. Observavam-se também múltiplas adenopatias na região supraclavicular direita e no mediastino, pelo menos em localização pré-vascular e paratraqueal.



**Fig. 3** – Tomografia por Emissão de Positrões de junho de 2012.

Neste contexto, a doente realizou radioterapia cervical externa (10 sessões – duas semanas em outubro de 2012), num total de 30GY, abrangendo as formações nodulares supraclaviculares direitas.

Em dezembro de 2013, associadamente a níveis de tireoglobulina muito elevados (Tg 70.141ng/ml, Gráfico 1), a doente apresentava várias adenopatias cervicais, mais numerosas e volumosas à direita, localizadas nas cadeias jugulo-carotídeas (a maior à direita com 3,1x2,0cm) e em sede supra-clavicular (a maior com 3,1x2,1cm); múltiplas adenopatias na metade superior do tórax, formando conglomerados que envolviam a traqueia e as estruturas vasculares, medindo em conjunto (ao nível dos troncos supraaórticos) cerca de 10,3x9,1cm de maiores eixos no plano axial; massa peri-hilar inferior direita com 3,6x3,5cm de maiores eixos; três novos nódulos pulmão direito que, apesar de serem incharacterizáveis pelas reduzidas dimensões, eram suspeitos de traduzirem localizações secundárias (Fig. 4). Face à progressão da doença, em fevereiro de 2014 a doente iniciou terapêutica sistémica com Sorafenib.

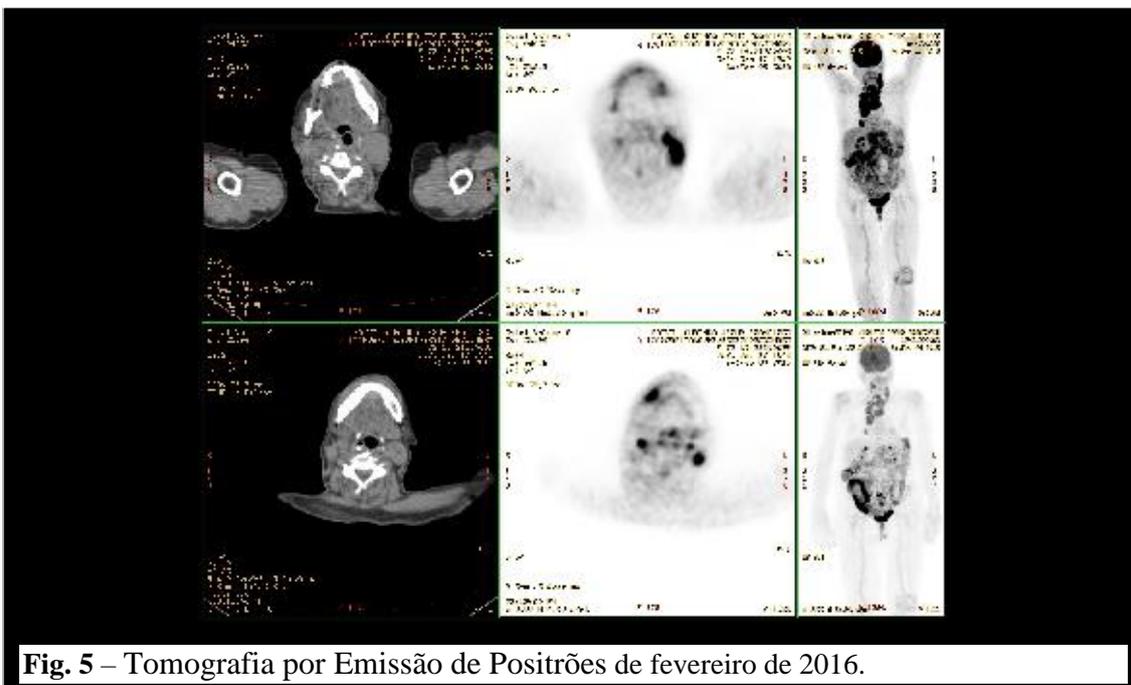


Um mês após início do Sorafenib, registou-se uma colossal diminuição dos níveis de Tg, de 70.141 para 24.772ng/ml (Gráfico 1).

Após quatro meses de terapêutica, em comparação com o exame de dezembro de 2013, registava-se uma redução das dimensões das adenopatias do mediastino superior (pré-vascular e laterotraqueal), assim como da adenopatia hilar direita (2,0x2,6cm), não se registrando aparecimento de novas lesões tumorais.

Na TC de outubro de 2014, oito meses após início de terapêutica, evidenciou um ligeiro aumento das dimensões do conglomerado adenopático do mediastino, apesar da redução na região laterotraqueal direita. A massa peri-hilar inferior direita manteve dimensões (2,6x2,0cm), assim como os micronódulos pulmonares. A doente também realizou uma cintigrafia do esqueleto que não revelou alterações cintigráficas traduzidas por aumento de atividade osteoblástica sugestivas de metastização óssea (metástases osteoblásticas).

A doente realizou duas Tomografias por Emissão de Positrões com  $^{18}\text{F}$ -desoxiglicose, em fevereiro de 2015 e fevereiro de 2016, que revelaram doença desdiferenciada de alto grau metabólico em atividade, com recidiva na loca tiroideia, extensa metastização ganglionar cervical e mediastino-hilar, em progressão (Fig. 5).



A TC de dezembro de 2016 revelou conglomerados adenopáticos em praticamente todos os compartimentos cervicais, relacionadas com metastização ganglionar, estendendo-se ao mediastino anterior e médio e ao hilo pulmonar direito, uma adenopatia submentoniana e micronódulos pulmonares refletindo uma grande progressão em relação à TC anterior.

Suspendeu Sorafenib a 25/01/2017. A TC realizada a 20/02/2017 demonstrou uma progressão contínua da doença.

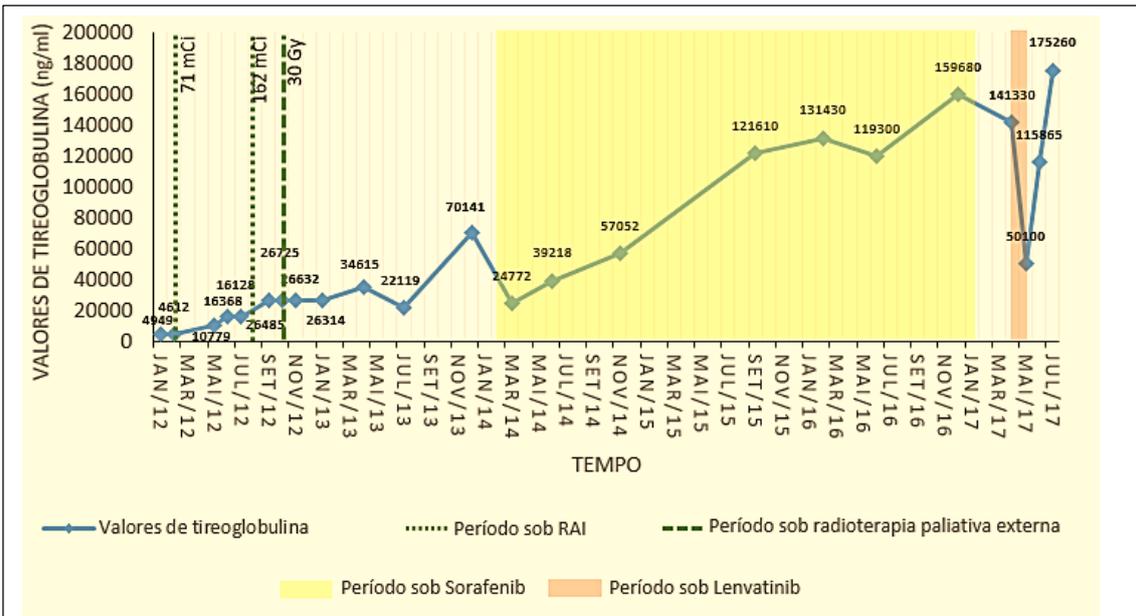
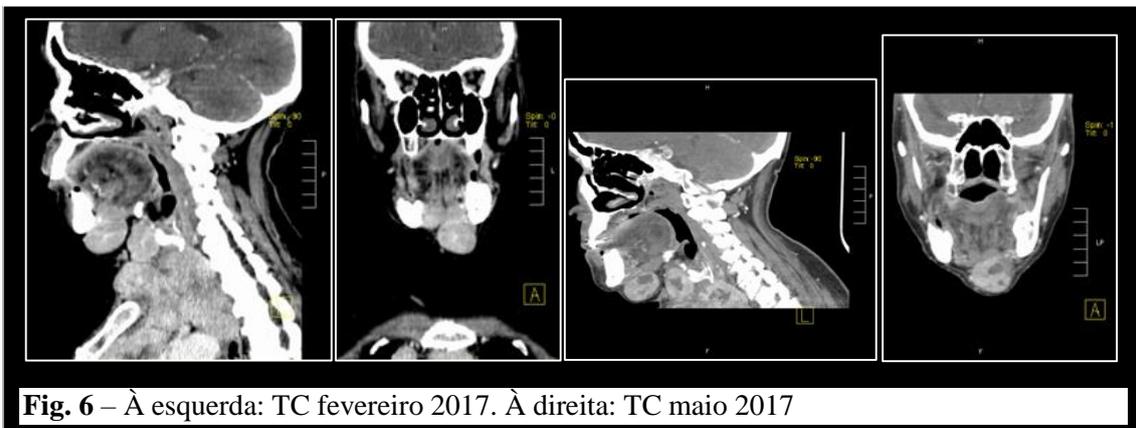
Face à progressão acelerada da doença, à impossibilidade de novas terapêuticas com  $^{131}\text{I}$  e/ou intervenções cirúrgicas dirigidas e, em conformidade com as recomendações da *American Thyroid Association* (ATA de 2015) haveria indicação para terapêutica com um segundo inibidor da tirosina cinase.

Assim, iniciou Lenvatinib a 21/04/2017 (24 mg, via oral, uma vez por dia), estando normotensa (119/59mmHg, sob dois antihipertensores orais). Durante o primeiro mês de terapêutica com Lenvatinib, houve resposta bioquímica relevante (Tg de 141.330ng/ml para 50.100ng/ml; Gráfico1), no entanto ocorreu agravamento da astenia e

anorexia e surgimento de hipertensão arterial grau 2 (161/92mmHg) levando a uma redução da dose para 20 mg.

Em 15/05/2017 suspendeu-se o Lenvatinib por toxicidade hepática (hepatite iatrogênica), a qual ocorreu durante uma intercorrência infecciosa (pneumonia na base direita). Os testes de função hepática mostravam um padrão misto (TGO 338U/L, TGP 126U/L, GGT 872U/L, FA 1626U/L) e a Proteína C-Reativa encontrava-se a 28,2mg/dL.

A TC subsequente revelou uma estabilidade dimensional das adenopatias durante a terapêutica com Lenvatinib, relativamente ao estudo anterior (Fig. 6).



**Gráfico 1** – Evolução dos níveis de tireoglobulina. Nos respetivos doseamentos, os valores séricos de TSH encontram-se abaixo de 4mU/L, exceto: jan12 (5,3mU/L), fev12 (28mU/L), maio12 (8,1mU/L), jun16 (16mU/L), nov12 (4,5mU/L) e dez12 (4,9mU/L).

## DISCUSSÃO

Os doentes com neoplasias da tiroide apresentam alta taxa de sobrevivência, para o que contribui o carácter indolente destas neoplasias, assim como o facto dos tumores serem geralmente diagnosticados em fases iniciais. Aproximadamente 68% dos doentes são diagnosticados com doença localizada (99,9% de sobrevivência relativa aos 5 anos), 26 % são diagnosticados com disseminação regional (97,8% de sobrevivência relativa aos 5 anos) e, apenas 4% dos doentes são diagnosticados na fase avançada da doença (54,1% de sobrevivência relativa aos 5 anos).[3]

Após a cirurgia e terapia de supressão da TSH, o iodo radiativo é frequentemente administrado com objetivo de destruir o tecido tiroideu remanescente, eliminar qualquer micrometástase suspeita ou eliminar a doença recorrente.[12] Embora o tratamento inicial da maioria com DTC apresente alta taxa de sucesso, o prognóstico associado ao DTC refratário ao RAI é consideravelmente pior.[6]

Os TKI alteraram o tratamento do cancro tiroideo avançado, ao melhorarem a sobrevida livre de progressão (PFS).[1] As melhores respostas ocorrem nas metástases pulmonares em contraste com uma resposta menos robusta nas metástases dos gânglios linfáticos e tendência para progressão da doença nas metástases pleurais e ósseas não irradiadas.[9]

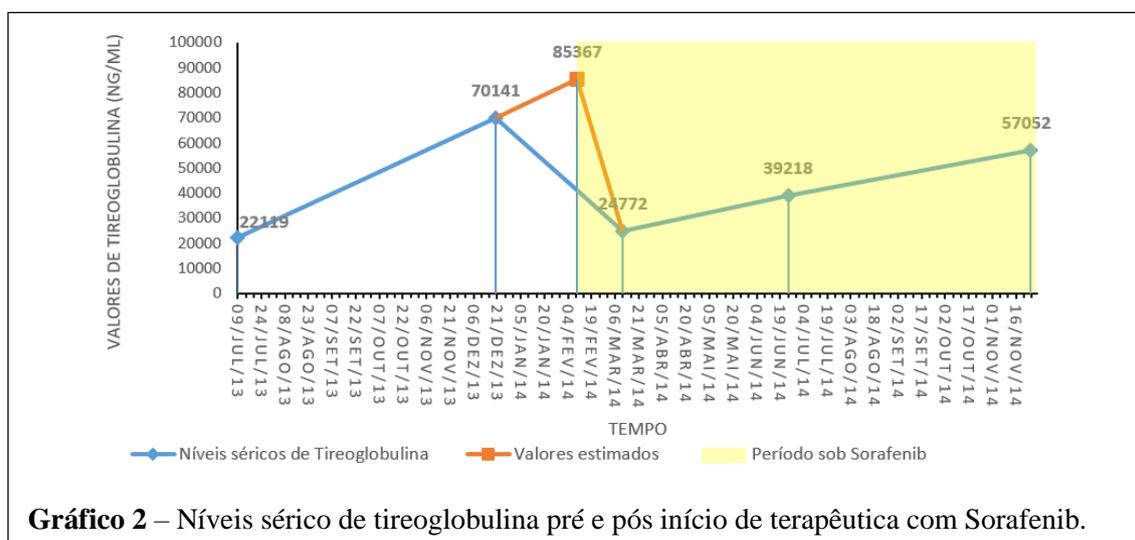
De acordo com as recomendações da ATA de 2015 devemos considerar a terapêutica com TKI em doentes com DTC refratário ao RAI, metastizado, rapidamente progressivo, sintomático, e/ou com risco iminente de doença não suscetível de controlo satisfatório através de outras abordagens.[13]

O Sorafenib demonstrou melhoria significativa da PFS, 10,8 meses em contraste com os 5,8 meses do placebo (Tabela 1), mas não alcançou diferença estatisticamente

significativa na sobrevivência global. Os efeitos adversos foram frequentes e todas as respostas foram parciais (12% dos doentes).[7]

A doente apresentada iniciou Sorafenib em fevereiro de 2014, uma vez que apresentava níveis de tireoglobulina progressivamente mais elevados e aumento do número e tamanho dos gânglios linfáticos metastizados.

O nível sérico de tireoglobulina mais baixo registou-se após um mês de terapêutica com Sorafenib. Trata-se de uma diminuição de 70.141 para 24.772ng/ml, que corresponde a uma redução de cerca de 65%. No entanto, esta primeira medida de referência foi registada 2,5 meses antes do início do Sorafenib, numa altura em que a tireoglobulina se encontrava a aumentar a grande escala. Caso esta elevação se tenha mantido à mesma velocidade até ao início do tratamento, temos uma redução de 71% (de 85.367 para 24.772ng/ml) como esquematizado no gráfico 2.



**Gráfico 2** – Níveis sérico de tireoglobulina pré e pós início de terapêutica com Sorafenib.

Aos quatro meses de terapêutica, registava-se boa resposta ao tratamento com diminuição das dimensões das adenopatias. Tendo como lesão-alvo a adenopatia hilar direita (a mais facilmente individualizável ao longo do estudo), houve uma redução de 35mm para 20mm de eixo axial curto, o que corresponde a um declínio de 42,9% e a uma resposta parcial. Neste período, os níveis séricos de tireoglobulina registaram uma ligeira subida face ao valor obtido previamente.

Oito meses após início do Sorafenib, as dimensões das adenopatias mantiveram-se idênticas às registadas em junho, evidenciando uma ausência de progressão da doença. Com base neste dados, podemos estimar a PFS em, pelo menos, 8 meses, que está em linha com os 10,8 meses do estudo DECISION.

Em dezembro de 2016 foi detetado incremento das dimensões e número de adenopatias e elevação dos níveis de tireoglobulina, refletindo progressão da doença.

De acordo com as recomendações da ATA de 2015, a terapêutica pode ser mantida mesmo em caso de progressão lenta da doença, após resposta inicial significativa do tumor. Mas, caso a progressão global seja rápida, deve ser interrompido e dever-se-á considerar terapêutica com TKI de segunda linha.[13]

No caso apresentado e em consonância com as recomendações anteriormente mencionadas, o tratamento com Sorafenib foi suspenso três anos após ter iniciado.

Após três meses de suspensão do Sorafenib, a doente iniciou terapêutica com outro TKI, o Lenvatinib.

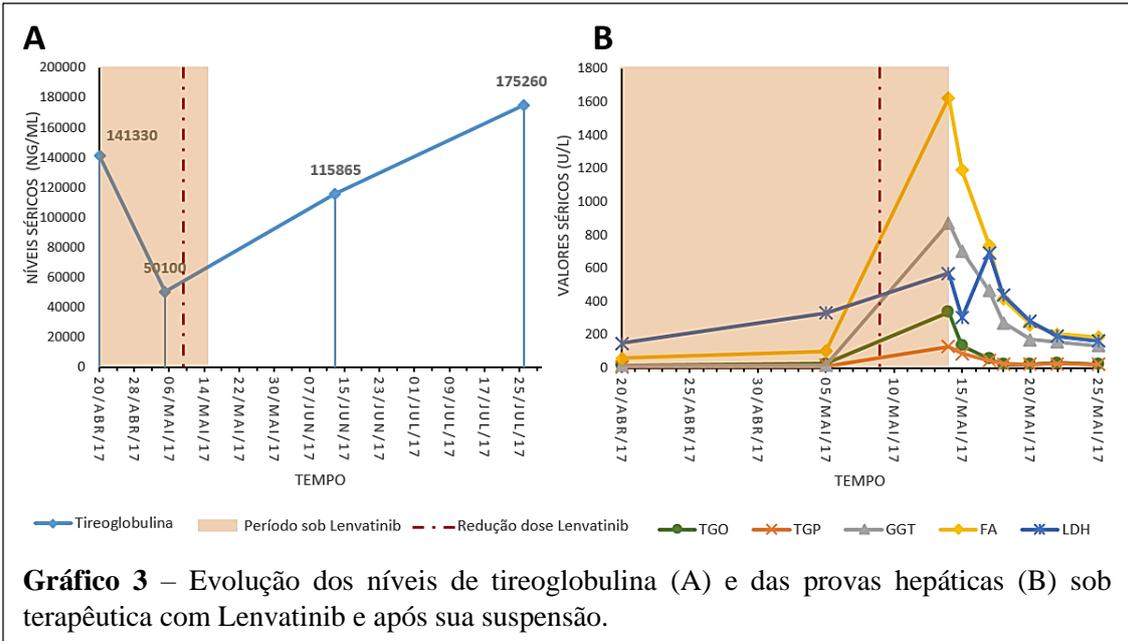
Em doentes com RR-DTC, o Lenvatinib foi associado a melhorias significativas na PFS (18,3 meses em contraste com 3,6 meses do placebo; Tabela 1) e na taxa de resposta (64,8%; uma completa e restante parciais). O benefício na PFS foi constatado, inclusive, em doentes que receberam tratamento prévio com TKI (15,1 meses). Os efeitos tóxicos foram consideráveis; no entanto, a maioria foi gerida com redução de dose e terapia médica dirigida. O prolongamento da sobrevivência global não atingiu a significância estatística.[8]

O Lenvatinib distingue-se de outros TKI com propriedades antiangiogénicas pela sua potência em relação à inibição de FGFR-1, dado especialmente importante por este ser um dos conhecidos mecanismos de resistência a inibidores de VEGF / VEGFR.[1]

Dezoito dias após o início da terapêutica com Lenvatinib, a doente referiu uma diminuição das dores mas agravamento da astenia e surgimento de anorexia. Segundo o Resumo das Características do Medicamento, estes sintomas são reações adversas muito frequentes ( $\geq 1/10$ ) mas não são reações adversas que requerem a modificação da dose de Lenvatinib. No entanto, o surgimento tensão arterial  $\geq 160/100$ mmHg deve levar à suspensão do Lenvatinib, podendo ser retomado com uma dose reduzida quando a tensão arterial for  $\leq 150/95$ mmHg e o doente tiver estado a fazer uma dose estável de terapêutica antihipertensora durante pelo menos 48 horas. Perante hepatotoxicidade grave, está recomendado a interrupção do Lenvatinib com redução de dose e retomo após resolução. Os aumentos das enzimas: TGO, TGP, GGT e FA são frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ).[11]

Durante os 24 dias de tratamento com Lenvatinib ocorreu uma marcada redução dos níveis de tireoglobulina, de 141.330ng/ml para 50.100ng/ml, o que corresponde a uma redução de 64,5%. Os exames imagiológicos demonstraram adenopatias com dimensões estabilizadas face ao estudo prévio, com presença de necrose parcial. A presença de necrose está caracteristicamente associada à eficácia terapêutica com inibidores da angiogénese.

Após a suspensão do Lenvatinib, os valores séricos de tireoglobulina refletiram um marcado aumento em contraste com a diminuição das provas enzimáticas hepáticas (Gráfico 3).



## CONCLUSÃO

Apesar dos TKI darem uma nova esperança para o tratamento do carcinoma da tireoide avançado, o prognóstico continua a ser reservado. Estes fármacos demonstraram benefício clínico, mas não alteraram a sobrevivência global. Os efeitos adversos surgem frequentemente causando impacto na qualidade de vida destes doentes e levando a redução de dose e interrupção do tratamento.

Como as respostas aos TKI não são permanentes e cerca de 20% dos doentes não os toleram, torna-se necessário a terapia sequencial com um segundo TKI.

Este caso reforça a ideia da eficácia e eventual indicação do Lenvatinib após utilização prolongada e progressão da doença com outro TKI. No entanto, nestes doentes devem ser meticolosamente ponderados os riscos e benefícios antes de se iniciar esta terapêutica, devendo ser continuamente monitorizados os possíveis efeitos adversos.

As orientações futuras de tratamento desta doente passam pela reintrodução do Lenvatinib, caso a doente esteja de acordo com esta opção.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] N. Stjepanovic and J. Capdevila, "Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib.," *Biologics*, 2014.
- [2] C. La Vecchia *et al.*, "Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview," *Int. J. Cancer*, vol. 136, no. 9, pp. 2187–2195, 2015.
- [3] R. Tuttle and M. Brose, "Progressive Differentiated Thyroid Cancer: Best Use of the Tyrosine Kinase Inhibitors," *Clin. Adv. Hematol. Oncol.*, vol. 14, no. 5, 2016.
- [4] M. E. Cabanillas and M. A. Habra, "Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors," *Cancer Treat. Rev.*, vol. 42, pp. 47–55, 2016.
- [5] S. M. Ferrari *et al.*, "Molecular targeted therapies of aggressive thyroid cancer," *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 6, no. NOV, pp. 1–10, 2015.
- [6] W. Sacks and G. Braunstein, "Evolving Approaches in Managing Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer," *Endocr. Pract.*, vol. 20, no. 3, pp. 263–275, 2014.
- [7] M. S. Brose *et al.*, "Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial," *Lancet*, vol. 384, no. 9940, pp. 319–328, 2014.
- [8] M. Schlumberger *et al.*, "Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer," *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, no. 7, pp. 621–630, 2015.
- [9] M. E. Cabanillas *et al.*, "Treatment with Tyrosine Kinase Inhibitors for Patients with Differentiated Thyroid Cancer: the M. D. Anderson Experience," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2010.
- [10] EMEA, "Nexavar - Resumo das Características do Medicamento." .
- [11] EMEA, "Lenvima - Resumo das Características do Medicamento." .
- [12] J. E. Frampton, "Lenvatinib: A Review in Refractory Thyroid Cancer," *Target. Oncol.*, vol. 11, no. 1, pp. 115–122, 2016.
- [13] B. R. Haugen *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*, vol. 26, no. 1, pp. 1–133, 2016.
- [14] B. R. Haugen and S. I. Sherman, "Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer," *Endocrine Reviews*. 2013.

## ANEXO 1

### OXFORD UNIVERSITY PRESS LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Mar 19, 2018

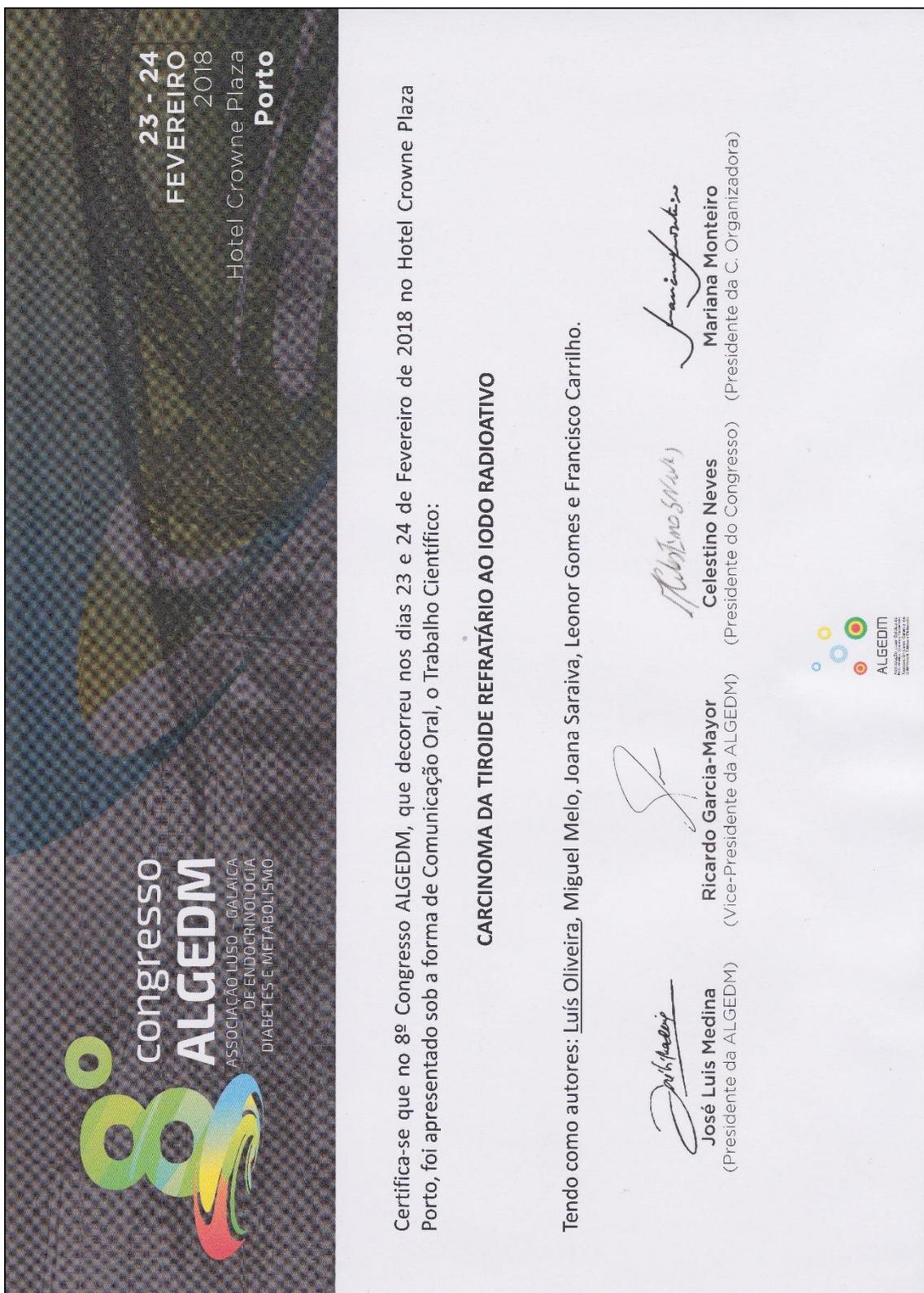
This Agreement between Luís Oliveira ("You") and Oxford University Press ("Oxford University Press") consists of your license details and the terms and conditions provided by Oxford University Press and Copyright Clearance Center.

The publisher has provided special terms related to this request that can be found at the end of the Publisher's Terms and Conditions.

License Number	4266561318041
License date	Jan 12, 2018
Licensed content publisher	Oxford University Press
Licensed content publication	Endocrine Reviews
Licensed content title	Evolving Approaches to Patients with Advanced Differentiated Thyroid Cancer
Licensed content author	Haugen, Bryan R.; Sherman, Steven I.
Licensed content date	Jun 1, 2013
Type of Use	Thesis/Dissertation
Institution name	
Title of your work	CASO CLÍNICO: CARCINOMA DA TIREOIDE REFRATÁRIO AO IODO RADIOATIVO
Publisher of your work	n/a
Expected publication date	Feb 2018
Permissions cost	0.00 EUR
Value added tax	0.00 EUR
Total	0.00 EUR
Requestor Location	Luís Oliveira Chã, S. Miguel do Mato, Arouca  Aveiro, 4540-575 Portugal Attn: Luís Oliveira
Publisher Tax ID	GB125506730
Billing Type	Invoice
Billing Address	Luís Oliveira Chã, S. Miguel do Mato, Arouca  Aveiro, Portugal 4540-575 Attn: Luís Oliveira
Total	0.00 EUR
Terms and Conditions	

**Anexo 1** - Comprovativo de autorização de imagem (Fig. 1).

## ANEXO 2



**Anexo 2** – Certificado da apresentação oral deste trabalho científico no 8º Congresso da Associação Luso-Galaica de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo.

## ANEXO 3

C14

### CASO CLÍNICO: CARCINOMA DA TIROIDE REFRACTÁRIO AO IODO RADIOATIVO

Luís Oliveira\*, Miguel Melo, Joana Saraiva, Leonor Gomes, Francisco Carrilho

*Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra*

**Introdução:** Os inibidores de cinases de tirosina (TKI) constituem a principal alternativa terapêutica para os carcinomas diferenciados da tiroide refratários ao <sup>131</sup>I, progressivos e metastáticos. Existem poucos dados sobre a eficácia e segurança de utilizar sequencialmente um segundo fármaco desta classe.

**Caso clínico:** Apresenta-se o caso de uma doente submetida a tiroidectomia total em 2012 por carcinoma papilar medindo 9 cm, com extensão extratiroideia, invasão venolinfática, metastização ganglionar linfática (pT3N1bMx;R0;LVI) e tromboembolia neoplásica na jugular interna. A avaliação pós-cirúrgica revelou uma massa tumoral laterocervical direita, com 4,8x2,8cm e adenopatia jugulocarotídea com 2,3x1,6cm; o valor de tireoglobulina sérica era de 4969ng/mL.

A doente foi submetida a duas terapêuticas com <sup>131</sup>I (atividade total =233mCi); as cintigrafias mostraram tecido tiroideu residual, sem captação nas lesões tumorais. Neste contexto, a doente foi submetida a radioterapia cervical.

Durante seis meses ocorreu estabilização da doença, mas posteriormente houve progressão, pelo que em 2014 iniciou Sorafenib.

Após quatro meses de terapêutica, registou-se redução das dimensões das adenopatias e dos níveis de tireoglobulina (70141→39218 ng/mL). Posteriormente a doença progrediu e, em 2017, a doente apresentava doença desdiferenciada na loca tiroideia, acompanhada de extensa metastização ganglionar cervical e mediastino-hilar, assim como de múltiplas metástases pulmonares; tireoglobulina =159680ng/mL. Neste cenário o Sorafenib foi suspenso e a doente iniciou Lenvatinib.

Durante o primeiro mês houve resposta bioquímica relevante, com redução da tireoglobulina (141330→50100 ng/mL). No entanto, ocorreu agravamento da astenia e anorexia levando a redução da dose e, posteriormente, pneumonia com suspeita de toxicidade hepática, tendo o Lenvatinib sido suspenso. O estudo imagiológico revelou estabilidade dimensional das lesões.

**Conclusão:** Este caso ilustra a problemática da utilização sequencial de TKIs. Se por um lado poderá haver eficácia terapêutica, terá sempre de ser considerada a possibilidade de efeitos secundários graves em doentes que, apesar da doença progressiva, podem permanecer praticamente assintomáticos.

**Anexo 3** – Resumo publicado no livro do 8º Congresso da Associação Luso-Galaica de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo.