



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**  
**Coordenação de Ensino**

**Programa de Residência Médica em Patologia**

**THAÍSA DRUMOND FERREIRA**

**Carcinoma anaplásico da tireoide: uma revisão da literatura**

**Rio de Janeiro**  
**2019**

**THAÍSA DRUMOND FERREIRA**

**Carcinoma anaplásico da tireoide: uma revisão da literatura**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do programa de Residência Médica em Patologia.

Orientador: Dr. Mario Lucio Cordeiro Araújo Junior.

**Rio de Janeiro**

**2019**

**THAÍSA DRUMOND FERREIRA**

**Carcinoma anaplásico da tireoide: uma revisão da literatura**

Avaliado e Aprovado por:

Dr. Mario Lucio Cordeiro Araújo Junior – orientador

Ass. \_\_\_\_\_

Dra. Ana Lucia Amaral Eisenberg – avaliadora

Ass. \_\_\_\_\_

Rio de Janeiro, \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## RESUMO

FERREIRA, Thaísa Drumond. **Carcinoma anaplásico da tireoide**. Monografia. (Residência Médica em Patologia) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2019.

O carcinoma anaplásico de tireoide (CAT) é uma neoplasia maligna da tireoide altamente agressiva composta por células foliculares indiferenciadas. É rara e apresenta alta mortalidade. Apresenta início súbito e de progressão rápida e, por isso, poucos pacientes possuem neoplasia confinada apenas à tireoide, quando diagnosticados. Histologicamente é classificado em três padrões morfológicos: sarcomatoide, epitelial e células gigantes, que podem ocorrer isoladamente ou combinados. A coexistência de componente bem diferenciado dentro do CAT sugere dediferenciação de um câncer de tireoide bem diferenciado pré-existente, por meio de um processo multifásico da carcinogênese. É diagnóstico diferencial de um grande número de neoplasias, sendo considerado um diagnóstico de exclusão. O seu reconhecimento e diagnóstico rápidos são importantes devido à necessidade de um tratamento rápido para a melhora da qualidade de vida do paciente.

Palavras-chave: NEOPLASIAS DA GLÂNDULA TIREOIDE; CARCINOMA ANAPLÁSICO DA TIREOIDE; TIREOIDE; DIAGNÓSTICO, PATOLOGIA.

## ABSTRACT

FERREIRA, Thaísa Drumond. **Anaplastic Thyroid Carcinoma: a review.** Monograph. (Medical Residency in Oncology) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2019.

Anaplastic thyroid carcinoma (ATC) is a highly aggressive thyroid malignancy composed of undifferentiated follicular cells. Although rare, this tumor exhibits high mortality. Anaplastic thyroid carcinoma has a sudden onset and rapid progression and therefore few patients have neoplasia confined to the thyroid only when diagnosed. Histologically, ATC is classified into three morphological patterns: sarcomatoid, epithelial and giant cells, which may occur alone or in combination. The coexistence of a well-differentiated component within ATC suggest dedifferentiation of well-differentiated thyroid cancer through a multiphase process of carcinogenesis. This disease has as differential diagnosis a large number of neoplasm, being considered a diagnosis of exclusion. Rapid recognition and diagnosis is important because it requires rapid treatment to improve the patient's quality of life.

Keywords: THYROID NEOPLASMS; ANAPLASTIC THYROID CARCINOMA; THYROID; DIAGNOSIS; PATHOLOGY.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

<b>Figura 1</b> — Aspecto macroscópico.....	4
<b>Figura 2</b> — Espectro morfológico .....	5
<b>Figura 3</b> — Variantes do carcinoma anaplásico da tireoide .....	7
<b>Figura 4</b> — Perfil imuno-histoquímico .....	8
<b>Figura 5</b> — Marcadores de linhagem epitelial .....	9
<b>Figura 6</b> — Características citológicas.....	10

..

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>EPIDEMIOLOGIA.....</b>	<b>3</b>
<b>2.2</b>	<b>MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.....</b>	<b>3</b>
<b>2.3</b>	<b>TERAPIA .....</b>	<b>3</b>
<b>2.4</b>	<b>PATOLOGIA DO CARCINOMA ANAPLÁSICO DA TIREOIDE .....</b>	<b>4</b>
<b>2.5</b>	<b>ACHADOS CITOPATOLÓGICOS NO CARCINOMA ANAPLÁSICO DA TIREOIDE .....</b>	<b>9</b>
<b>2.6</b>	<b>PERFIL GENÉTICO .....</b>	<b>11</b>
<b>2.6.1</b>	<b><i>Suscetibilidade genética.....</i></b>	<b>11</b>
<b>2.7</b>	<b>DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIREOIDE .....</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>13</b>
	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>14</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O carcinoma anaplásico da tireoide (CAT) é uma neoplasia maligna altamente agressiva composta por células foliculares indiferenciadas. Apesar de rara (compreendendo 1,7 % de todos os tumores da tireoide) apresenta alta mortalidade (US-KRASOVEC *et al.*, 1995; LLOYD *et al.*, 2017).

Alguns sinônimos para esta neoplasia são descritos na literatura como carcinoma indiferenciado da tireoide, carcinoma sarcomatoide, carcinoma fusocelular, carcinoma de células gigantes e carcinoma de células pleomórficas. No entanto, a denominação carcinoma anaplásico de tireoide é a mais aceita e referida de acordo com a Classificação de Tumores dos Órgãos Endócrinos da Organização Mundial de Saúde (LLOYD *et al.*, 2017).

O portador de CAT apresenta com início súbito e progressão rápida sendo que apenas 10% dos pacientes possuem neoplasia confinada apenas à tireoide quando diagnosticados. As metástases mais comuns são para pulmão, mediastino, fígado, osso, rim, adrenal e cérebro (MARTINS *et al.*, 2004; RANGANATH *et al.*, 2015).

Em contraste com os outros carcinomas diferenciados de tireoide (como o carcinoma papilífero e carcinoma folicular) as células do CAT não exibem nenhuma das características biológicas ou funcionais das células foliculares normais, como captação de iodo, síntese de tireoglobulina, e *feedback* de TSH (MOLINARO *et al.*, 2017).

Ainda não existe um marcador imuno-histoquímico com sensibilidade e especificidade ideais para esse tipo de carcinoma. A positividade da citoqueratina corrobora para a natureza epitelial do carcinoma anaplásico, porém sua negatividade não exclui o diagnóstico. Os marcadores de linhagem tireoidiana como o TTF-1 e a tireoglobulina, geralmente, negativos. O PAX-8, também marcador de linhagem tireoidiana, é positivo em metade dos casos. A vimentina pode estar presente em 50% dos casos, especialmente no componente de tumor de células fusiformes. Outra função de grande valia do estudo imuno-histoquímico é auxiliar no diagnóstico diferencial com outras neoplasias malignas pouco diferenciadas ou indiferenciadas, como CD45 e outros marcadores linfoides para linfoma e S100, Melan A e HMB45 para afastar melanoma (RIVERO *et al.*, 2009; RANGANATH *et al.*, 2015; LLOYD *et al.*, 2017; ALI & CIBAS, 2018).



Alguns CAT exibem focos de carcinoma de tireoide bem ou pouco diferenciado, principalmente carcinoma papilífero, carcinoma medular ou outros tipos de carcinoma pouco diferenciados. A coexistência de componente bem diferenciado dentro do CAT sugere desdiferenciação de um câncer de tireoide bem diferenciado, pré-existente, por meio de um processo multifásico da carcinogênese (RIVERO *et al.*, 2009; ALI & CIBAS, 2018).

Este trabalho tem como objetivo reunir informações a respeito do carcinoma anaplásico da tireoide, com o intuito de proporcionar uma melhor perspectiva em relação ao diagnóstico.

Para essa finalidade, foi utilizado como método de estudo a revisão da literatura científica, realizada por meio de pesquisa em bases de dados indexadas (PubMed, Portal de Periódicos CAPES e Scielo), com seleção de artigos científicos que exibiram concordância com o objetivo do presente trabalho e que também acrescentaram informações de relevância para a produção do mesmo.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA

O CAT é a forma mais agressiva de neoplasia maligna da tireoide. Cerca de 10-20% dos pacientes apresentam sobrevida média de um ano. Devido à raridade da doença a verdadeira incidência não é bem conhecida. A estimativa é de 1-2 casos de doença por ano nos Estados Unidos. O pico de incidência é na sexta e sétima décadas de vida e a maioria já é diagnosticada em estágios avançados de tumor. A prevalência de mulher para homem é de 2:1 (KITAHARA & SOSA, 2016; LLOYD *et al.*, 2017; MOLINARO *et al.*, 2017).

Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontam para uma estimativa em 2018 de 2,47 casos de carcinoma de tireoide para cada 100 mil homens e 9,48 casos para cada 100 mil mulheres, apenas no Estado de São Paulo. No entanto, não há uma estimativa apenas para os carcinomas anaplásicos de tireoide (DEPARTAMENTO DE TIREOIDE DA SBEM, 2018; INCA, 2018).

### 2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Os sintomas mais frequentes são locais, devido à compressão local, como rouquidão, cervicalgia e dispneia. Quase todos os pacientes exibem massa tireoidiana de aumento rápido. O envolvimento do linfonodo cervical e do nervo laríngeo também é comumente observado, assim como estruturas adjacentes (MOLINARO *et al.*, 2017).

Outros sintomas estão relacionados a sintomas sistêmicos como anorexia e emagrecimento. Metástases a distância são encontrados em metade dos pacientes diagnosticados (MOLINARO *et al.*, 2017).

### 2.3 TERAPIA

O início rápido e a agressividade do CAT necessitam envolvimento imediato de uma equipe multidisciplinar composta por cirurgiões, radioterapeutas, oncologistas e

endocrinologistas, que devem chegar a um acordo sobre as opções de tratamento. Baseado nas diretrizes da Associação Americana de Tireoide, publicado em 2012, as opções incluem cirurgia, radioterapia isolada ou combinada à quimioterapia (MOLINARO *et al.*, 2017).

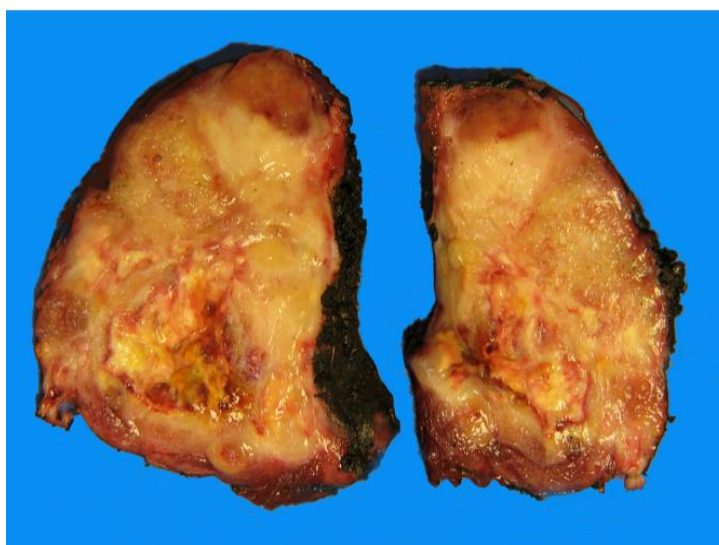
Os indicadores de melhor prognóstico são idade jovem, ressecção completa e alta dose de radioterapia. No entanto, o principal manejo clínico dos pacientes com CAT se faz nos cuidados paliativos, para aliviar a dor e melhorar a qualidade de vida (RANGANATH *et al.*, 2015; MOLINARO *et al.*, 2017).

Novas terapias direcionadas foram testadas nos últimos dez anos, no entanto, nenhuma terapia ainda foi oficialmente aprovada para o tratamento do CAT. Ainda são necessários estudos clínicos adicionais para o desenvolvimento de terapias mais efetivas para esta doença (MOLINARO *et al.*, 2017).

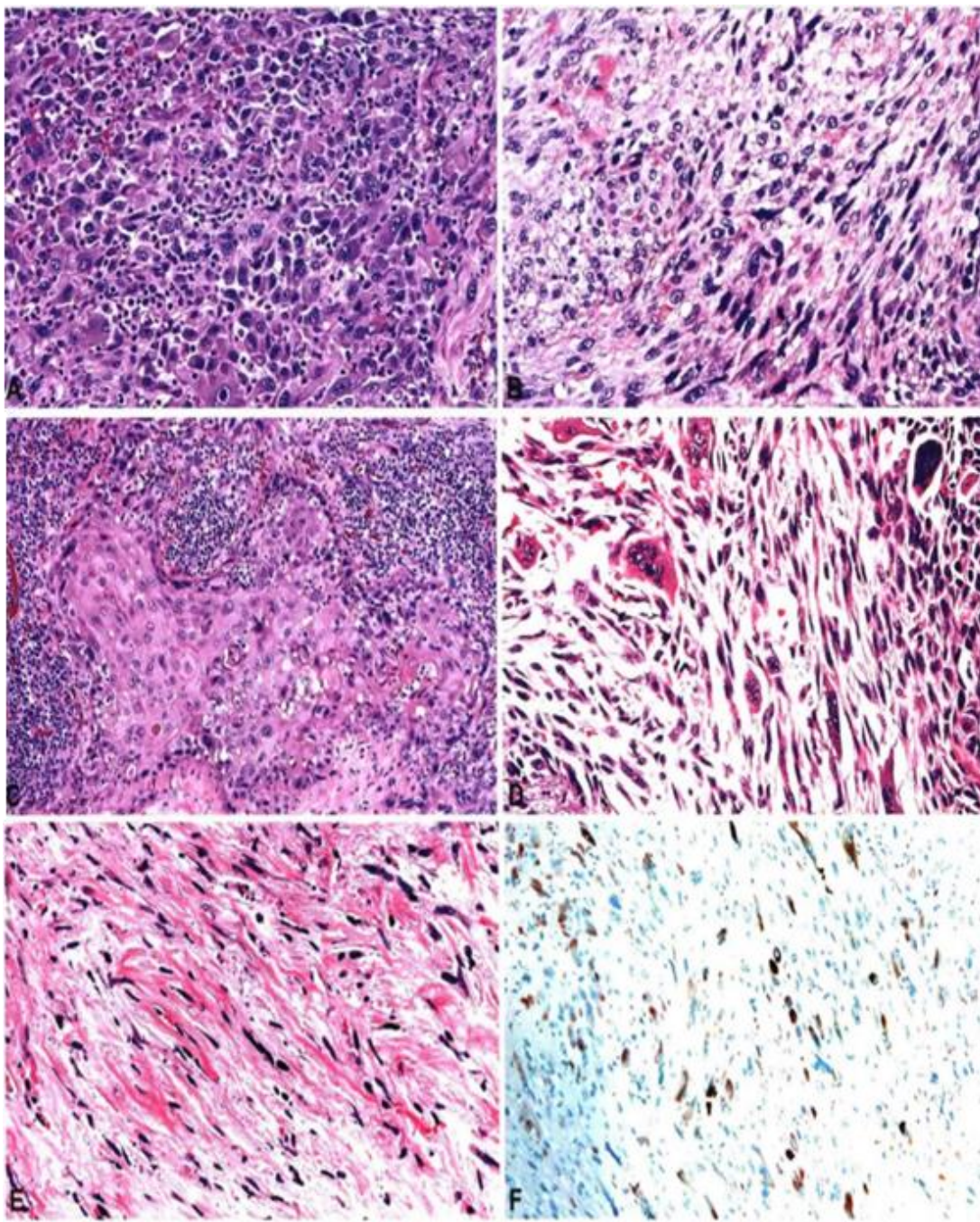
#### 2.4 PATOLOGIA DO CARCINOMA ANAPLÁSICO DA TIREOIDE

Macroscopicamente, os tumores são geralmente volumosos e infiltrativos, de aspecto homogêneo ou variegado. Aos cortes, são pardos e de aparência “carnosa”, com áreas de necrose e hemorragia (LLOYD *et al.*, 2017; DEEKEN-DRAISEY *et al.*, 2018) (FIG. 1).

**Figura 1** — Aspecto macroscópico



Massa invasiva com áreas amareladas de necrose.  
Fonte: Deeken-Draisey *et al.*, 2018.

**Figura 2 — Espectro morfológico**

A: Células tumorais pleomórficas, mitoticamente ativas com infiltrado inflamatório agudo e crônico peri e intratumoral; B: Células fusiformes do tipo “sarcomatoide”; C: Morfologia escamosa e infiltrado inflamatório denso circundante; D: Células fusiformes e epitelioides com células gigantes multinucleadas; E: Variante paucicelular; F: Citoqueratina com marcação em células fusiformes dispersas, o que reforçam a linhagem epitelial.

Fonte: OMS, 2017.

Histologicamente é classificado em três padrões morfológicos: sarcomatoide, epitelial e células gigantes, que podem ocorrer isoladamente ou combinados. A forma

sarcomatoide é representada por células fusiformes malignas parecendo com os sarcomas de alto grau. A forma epitelial é composta por ninhos de células com aspecto escamoso com abundante citoplasma eosinofílico e pode exibir queratinização ocasional. A forma de células gigantes é a que exibe maior pleomorfismo, podendo apresentar células multinucleadas. As três formas exibem elevado índice mitótico, necrose, padrão de crescimento infiltrativo e frequente invasão vascular. Pode apresentar ainda diferenciação heteróloga e infiltrado inflamatório neutrofílico peritumoral (US-KRASOVEC *et al.*, 1995; LLOYD *et al.*, 2017).

Todos os carcinomas anaplásicos da tireoide são hiperclulares e invasivos, independentemente das três formas de apresentação (epitelioide, fusiformes e células gigantes), que podem se apresentar de forma isolada ou em conjunto. As células tumorais podem estar arranjadas em lençóis, fascículos ou em padrão estoriforme. As células podem conter único ou múltiplos núcleos, nucléolos proeminentes ou inconspícuos e citoplasma eosinofílico (DEEKEN-DRAISEY *et al.*, 2018) (FIG. 2).

O tumor comumente invade músculo esquelético, tecido adiposo adjacente, além de estruturas extratireoidianas. Invasão vascular e infiltrado inflamatório com necrose são geralmente vistos (BOERNER, & ASA, 2010; DEEKEN-DRAISEY *et al.*, 2018).

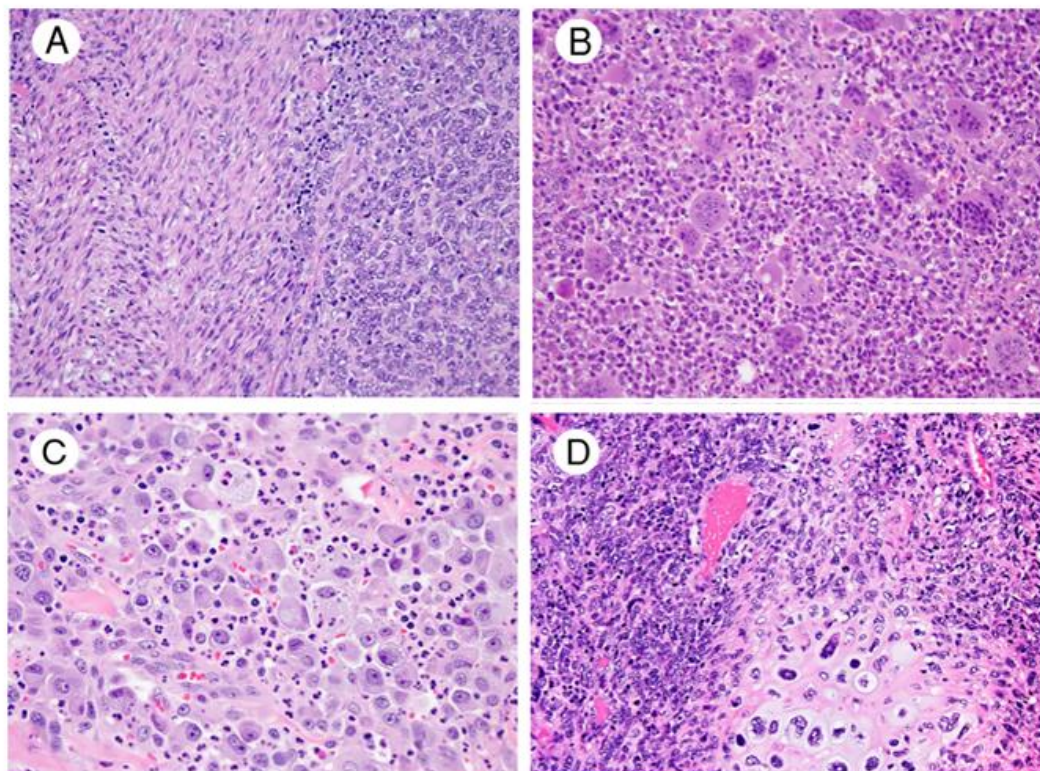
O tipo mais comum é a forma de células gigantes. Como o nome sugere, é composto por células grandes com citoplasma abundante, anfófilico ou eosinofílico, tipicamente granular, com núcleos múltiplos e hipercromáticos (BOERNER & ASA, 2010; LLOYD *et al.*, 2017) (FIG. 3).

A variante escamosa é composta por células epiteliais grandes, com moderado pleomorfismo, dispostas em ninhos, podendo exibir pérolas córneas. Áreas escamosas podem exibir positividade para queratina de alto peso molecular e/ou antígeno de membrana epitelial (EMA). São frequentemente CK7, CK8 e CK18 positivos (BOERNER & ASA, 2010).

A variante de células fusiformes exibe arquitetura fasciculada e é composta por células fusiformes com grau variável de colágeno no estroma. Pode simular o fibrossarcoma e o dermatofibroma. Nos casos que são muito vascularizados, podem parecer hemangioendotelioma (BOERNER & ASA, 2010; LLOYD *et al.*, 2017) (FIG. 3).



**Figura 3** — Variantes do carcinoma anaplásico da tireoide



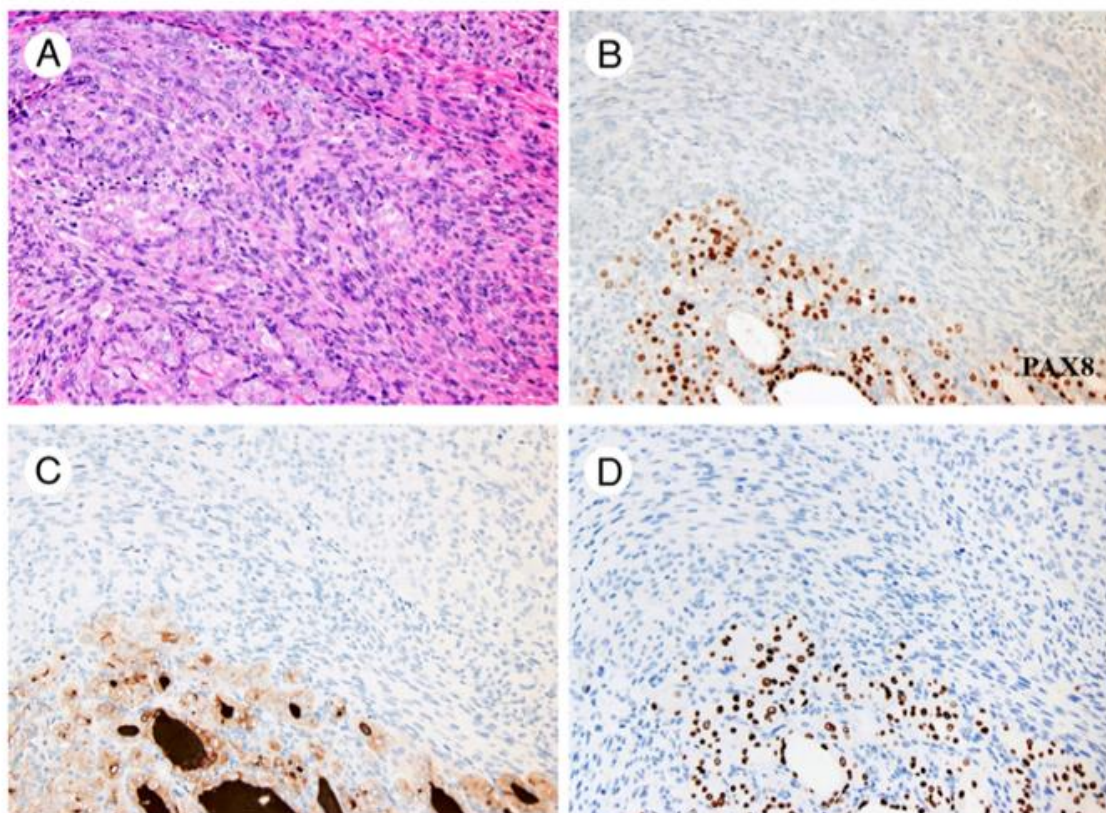
A: Carcinoma anaplásico da tireoide. Células fusiformes com aspecto sarcomatoide. B: Células gigantes do tipo osteoclasto símile. C: Proeminentes células monomórficas em fundo. D: Componente cartilaginoso composto por células neoplásicas.

Fonte: Deeken-Draisey *et al.*, 2018.

O perfil imuno-histoquímico pode auxiliar o diagnóstico. Os marcadores de linhagem epitelial podem ser positivos, dentre eles CAM 5.2 e AE1/AE3. O CAT perde a marcação para a linhagem tireoidiana, como o TTF-1 e a tireoglobulina, e pode marcar ou não PAX-8 (DEEKEN-DRAISEY *et al.*, 2018) (FIG. 4, 5 e 6).

De acordo com o “The American Joint Committee on Cancer” (AJCC), todos os casos são definidos como estágio T4. O estágio IVA é intratireoidiano, sem comprometimento de linfonodo ou metástase a distância. No estágio IVB, o tumor exhibe extensão extratireoidiana, e no estágio IVC, o paciente exhibe metástase à distância (MOLINARO *et al.*, 2017; AJCC, 2018).

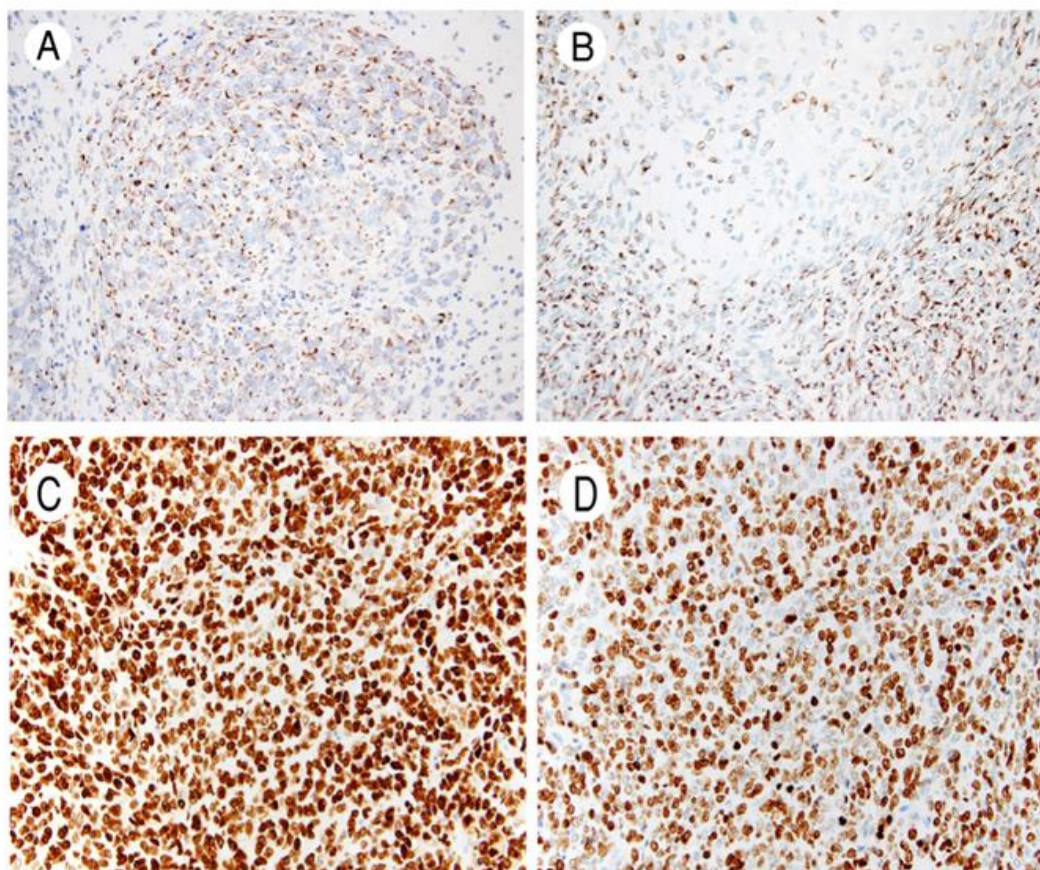
**Figura 4 — Perfil imuno-histoquímico**



A: Carcinoma anaplásico de tireoide com foco de carcinoma folicular de tireoide; B: Imunonegatividade para PAX 8 no componente anaplásico e positividade no componente folicular; C: Imunonegatividade para tireoglobulina no carcinoma anaplásico de tireoide e imunopositividade no componente folicular; D: Imunonegatividade para TTF-1 do carcinoma anaplásico para o carcinoma de tireoide e positividade para o carcinoma folicular de tireoide.  
Fonte: Deeken-Draisey *et al.*, 2018.



**Figura 5 — Marcadores de linhagem epitelial**



A: Expressão do AE1/AE3 em células tumorais; B: Expressão do CAM5.2 em células tumorais; C: Expressão do p53 em células tumorais; D: Positividade do Ki67 nas células tumorais

Fonte: Deeken-Draisey *et al.*, 2018.

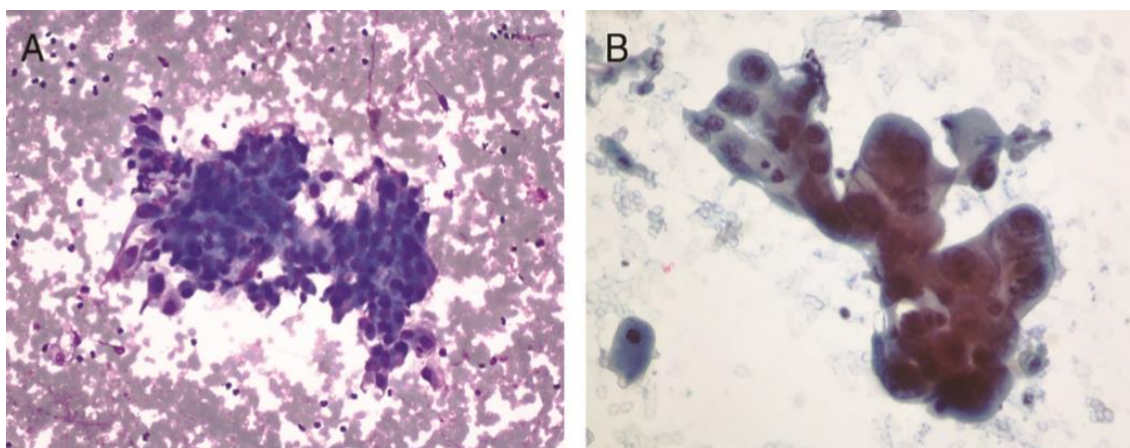
## 2.5 ACHADOS CITOPATOLÓGICOS NO CARCINOMA ANAPLÁSICO DA TIREOIDE

A celularidade é variável na citologia, geralmente moderado a marcadamente celular. Entretanto, alguns casos podem ser esparsamente celulares devido à fibrose e hialinização ou devido necrose tumoral, com poucas células viáveis (ALI & CIBAS, 2018).

Células isoladas e agrupamentos celulares de pequeno a médio tamanho podem ser encontrados. Formação de papilas, folículos e grupos celulares trabeculares ou em ninhos não são comumente vistos (GOICOCHEA & STAATS, 2015) (Figura 6).



**Figura 6** — Características citológicas do padrão pleomórfico do CAT.



A: As células estão presentes em ninhos, a maioria com forma arredondada ou poligonal, embora algumas tenham aspecto fusiforme; B: grupo de células coesas, com intenso pleomorfismo nuclear e hipercromasia.

Fonte: Goicochea & Staats, 2015.

O Sistema Bethesda para Relatos de Citopatologia da Tireoide (2018) define os critérios para o diagnóstico, sendo eles:

- Aspirados mostram celularidade variando de moderado a marcadamente celulares.
- As células neoplásicas são organizadas como células isoladas e/ou em grupos de tamanhos variáveis.
- As células são epitelioides, fusiformes e podem variar de tamanho. Aspectos “plasmacitoide” e “rabdoide” são visualizados.
- Núcleos mostram irregularidade, pleomorfismo, alargamento, nucléolos irregulares, pseudoinclusões intranucleares, multinucleação, localização nuclear excêntrica e aglutinação de cromatina.
- Necrose, extensa inflamação e/ou tecido conjuntivo fibroso podem ser visualizados.
- Inflamação neutrofílica do citoplasma pode estar presente.
- Figuras mitóticas são frequentes e podem ser atípicas.
- Células gigantes morfológicamente parecidas com osteoclastos (não neoplásicas) estão presentes em alguns casos (ALI & CIBAS, 2018).

## 2.6 PERFIL GENÉTICO

É grande a variedade de alterações genéticas encontradas no CAT. O gene que geralmente está mutado é o TP53 (mutado em 30-70% dos casos). Outras alterações foram descritas no BRAFV00E e nos genes RAS (NRAS, KRAS ou HRAS), PTEN, PIK3CA e ALK, porém são menos frequentes (LLOYD *et al.*, 2017).

Os genes p73, beta catenina, RAF e o gene chamado de “superexpresso em carcinoma anaplásico de tireoide-1” (OEATC1) também se mostraram envolvidos na carcinogênese do CAT e ainda nos casos que surgem de desdiferenciação de carcinomas bem diferenciados da tireoide (LLOYD *et al.*, 2017).

### 2.6.1 Suscetibilidade genética

Não há referências associando a suscetibilidade genética ao desenvolvimento do CAT não síndrômico. Porém, esse tumor pode ocorrer em pacientes com algumas síndromes hereditárias, como polipose adenomatosa familiar, síndrome de Werner e Síndrome de Cowden (LLOYD *et al.*, 2017).

## 2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DO CARCINOMA ANAPLÁSICO DE TIREOIDE

O CAT pode simular uma grande variedade de neoplasias, de acordo com as suas características morfológicas, e o diagnóstico pode ser muito difícil, devido à perda de marcadores de diferenciação pelo estudo imuno-histoquímico. O carcinoma pouco diferenciado é o principal diagnóstico diferencial e é fundamental distingui-los, devido à melhor resposta ao tratamento e à melhor sobrevida do carcinoma pouco diferenciado (COELI, 2005; XU & GHOSSEIN, 2016; MOLINARO, 2017).

A variante epitelial é diagnóstico diferencial de carcinoma epidermoide, tanto primário da tireoide quanto metastático. A variante sarcomatoide pode, muitas vezes, ser indistinguível morfológicamente dos sarcomas primários, principalmente se não exibir diferenciação epitelial. As células gigantes multinucleadas do tipo osteoclasto símile podem simular outras neoplasias, principalmente ósseas e de partes moles.

Quando exibe morfologia rabdoide os tumores que também apresentam esta característica se tornam diagnósticos diferenciais (KEBEBEW *et al.*, 2004; COELI *et al.*, 2005; DEEKEN-DRAISEY *et al.*, 2018). A forma paucicelular pode simular a Doença de Reidel, devido à pouca quantidade de células e esclerose. Outro diagnóstico diferencial importante é o linfoma, principalmente o linfoma difuso de grandes células B (LANDA *et al.*, 2016; DEEKEN-DRAISEY *et al.*, 2018; SHAH *et al.*, 2018).

Metástases à distância, apesar de raras para tireoide, também devem ser consideradas.

### **3 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

O CAT é uma neoplasia rara e agressiva com diversos aspectos morfológicos incluindo as variantes epitelial, fusocelular e de células gigantes. Frequentemente, mais de um subtipo está presente. Todavia, o diagnóstico de carcinoma anaplásico da tireoide é um diagnóstico de exclusão e deve ser realizado em correlação com os achados clínicos e radiológicos.

É possível que a incidência deste carcinoma seja subestimada. O seu reconhecimento e o diagnóstico rápido são importantes, pois seguem um curso agressivo e é necessário tratamento rápido para melhora da qualidade de vida do paciente. No entanto, não há um tratamento que tenha mostrado resultados impactantes na sobrevida dos pacientes.

## REFERÊNCIAS

ALI, S.Z.; CIBAS E.S. **Sistema Bethesda para Relatos de Citopatologia da Tireoide**. Livromed, 2018.

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER (AJCC). Chicago, 2018. Disponível em: <http://www.cancerstaging.org/cstage/schema/Pages/version0205.aspx>. Acesso em: 10 nov 2018.

BOERNER, S.L.; ASA, S.L. **Biopsy Interpretation of the Thyroid**. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

COELI, C.M. *et al.* Incidência e mortalidade por câncer de tireoide no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, São Paulo, v 49, 2005.

DEEKEN-DRAISEY, A. *et al.* Anaplastic thyroid carcinoma: an epidemiologic, histologic, immunohistochemical and molecular single institution study. **Human Pathology**, 2018.

DEPARTAMENTO DE TIREOIDE DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE ENDOCRINOLOGIA E METABOLOGIA (SBEM). São Paulo, 2018. Disponível em: <http://www.tireoide.org.br/ebt-2018-press-release-incidencia-de-cancer-de-tireoide>. Acesso em: 15 nov. 2018.

GOICOCHEA, L.; STAATS, P.N. Anaplastic Thyroid Carcinoma, a Cytologic Perspective: Case Report and Review of Anaplastic Thyroid Carcinoma. **Pathology Case Reviews**, v.20, n.5, 2015.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. INCA. Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-tireoide>. Acesso em: 15 nov. 2018.

KEBEBEW, E. *et al.* Anaplastic Thyroid Carcinoma Treatment Outcome and Prognostic Factors. **American Cancer Society**, p.1330-1335, 2004.

KITAHARA, C.M.; SOSA, J.A. The changing incidence of thyroid cancer. **Nature Reviews Endocrinology**, 2016.

LANDA, I. *et al.* Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. **The Journal of Clinical Investigation**, v 126, n 3, p.1052-1066, 2016.

LLOYD, R. V. *et al.* Tumours of the thyroid gland. In: EL-NAGGAR, A. K. **WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs**. Lyon: Ed IARC Press 2017 IARC Press Lyon, Cap. 2, p. 65-107.

MARTINS, T.D. *et al.* Carcinoma Anaplásico da Tireoide: análise retrospectiva de 12 casos. **Acta Médica Portuguesa**, v 17, p.349-352, 2004.

MOLINARO, E. *et al.* Anaplastic Thyroid Carcinoma: from clinicopathology to genetics and advanced therapies. **Nature Reviews Endocrinology**. V 13, p 644-660, 2017.

RANGANATH, R.; SHAH, M. A.; SHAH, A. R. Anaplastic Thyroid Cancer. **Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity**. V 22, p. 387-391, 2015.

RIVERO, M. *et al.* Anaplastic Thyroid Carcinoma Morphologic: Findings and PAX-8 Expression in Cytology Specimens. **The International Academy of Cytology Acta Cytologica**, 2009.

SHAH, A. *et al.* A study of clinicopathological characteristics of thyroid carcinoma at a Tertiary Care Center. **Journal of Cancer Research and Therapeutics**, v 14, n 2, p. 357-360, 2018.

US-KRASOVEC, M. *et al.* Anaplastic Thyroid Carcinoma in Fine Needle Aspirates. **The International Academy of Cytology Acta Cytologica**, 1995.

XU, B., GHOSSEIN, R., Genomic Landscape of poorly Differentiated and Anaplastic Thyroid Carcinoma. **Endocr Pathol**, New York, 2016.