

Fernanda Vaisman, Terence Farias, Fernando Dias, Rossmery Barbery

Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Instituto Nacional do Câncer (INCA), Rio de Janeiro (RJ), Brasil

INTRODUÇÃO

A incidência de câncer de tireoide está aumentando em todo o mundo, principalmente devido a um aumento na detecção de pequenos tumores não detectados anteriormente. Uma pequena porcentagem desses tumores perde a capacidade de capturar e / ou responder à terapia com iodo radioativo (RAI), especialmente em pacientes metastáticos. Existem várias novas opções terapêuticas que surgiram nos últimos 5 anos para o tratamento de pacientes com câncer de tireoide refratário ao IAD, no entanto, é muito importante identificar adequadamente pacientes refratários ao IRA e esclarecer aqueles que são apropriados para esses tratamentos.

Mecanismos moleculares da refratividade do iodo

No caso da Câncer diferenciado de Tireoide (CDT), a detecção de recaída de câncer por exame de todo o corpo e tratamento de remissão cervical, locorregional e metástase à distância com radioiodo é possível devido à capacidade residual das células tumorais em acumular iodo. A eficácia da terapia com radioiodo depende tanto da dose de radiação administrada ao tecido tumoral quanto da capacidade de concentração de iodo das células (Carvalho & Ferreira 2007). A importância do simulador de iodo de sódio (NIS) para o diagnóstico e tratamento de doenças da tireoide levantou uma série de questões sobre os mecanismos subjacentes não apenas no controle da expressão do NIS, mas também na regulação de sua função na membrana plasmática nas células da tireoide, o transporte de iodo é estimulado por NIS pela tirotrófina (TSH) e inibido pelo tiocianato de inibidores clássicos de competição (SCNK) e pelo perclorato (ClO4K).

Embora o DTC retenha a maior parte da bioquímica das propriedades típicas das células normais da tireoide folicular, uma variedade de anormalidades foi demonstrada. Os tumores malignos são mostrados como áreas hipofuncionantes na cintilografia da tireoide, indicando que a perda de iodo na capacidade de captura é a marca da carcinogênese da tireoide. O papel crucial da terapia com radioiodo para carcinomas de tireoide estimulou a busca de drogas que também pudessem melhorar a expressão funcional do NIS em tumores e, por sua vez, o acúmulo de iodo como o ácido retinóico (Coelho et al. 2005) e mais recentemente inibidores de mTOR, BRAF e MEK (Ho et al. 2013, Plantinga et al. 2014, Rothenberg et al. 2015). Essas drogas, que inibem quinases intracelulares, são responsáveis tanto pela progressão do tumor como pelo desaparecimento do NIS, beneficiando o paciente tanto da estabilização do tumor como do tratamento com RAI, com morte por radiação interna das células tumorais resistentes aos inibidores da quinase. Essa estratégia poderia ser mais eficaz no controle do câncer de tireoide avançado, diminuindo a ocorrência de lesões tumorais resistentes aos medicamentos.

Critérios clínicos de refratariedade RAI

As diretrizes mais recentes (Tuttle et al. 2014) e estudos (Xing et al. 2013, Brose et al. 2014, Schlumberger et al. 2015) para o manejo do câncer de tireoide definidos como tumores refratários a iodo que não se manifestam em exploração pós-terapia após terapia com radioiodo; pacientes com mais de uma lesão metastática com pelo menos uma lesão que não apresenta captação de radioiodo após o exame pós-terapia; pacientes cujos tumores progrediram estruturalmente logo após a terapia com radioiodo apesar de ter captação no exame pós-terapia (12 a 16 meses após o tratamento); e pacientes submetidos a um acúmulo de 600 mCi ou mais. (ou 22,3 GBq) de RAI sem sinais de remissão. No entanto, é importante explorar os dados clínicos que suportam esta definição e a razão para não fornecer RAI adicional para este subconjunto de pacientes.

Tumores sem captação de radioiodo em todas as lesões ou pelo menos uma lesão objetiva na exploração pós-terapia

Cerca de dois terços das lesões metastáticas conhecidas observadas em estudos transversais de imagem perderão a capacidade de captação de RAI; portanto, parece razoável assumir que a RAI não é uma opção para lidar com esses casos. Alguns estudos recentes também descobriram que as taxas de sobrevida livre de progressão em pacientes com diagnóstico negativo e conhecido com doenças metastáticas (observadas em outras modalidades de imagem) não se beneficiam das doses empíricas de radioiodo (Sabra et al. 2012).

É importante ter em mente que a terapia e / ou a exploração serão realizadas nas condições certas, sem o uso de iodo. Poluição e / ou elevação inadequada do TSH. Uma combinação de uma dieta baixa em iodo (<50 mg de iodo / dia) e um programa diurético modificado aumenta a captação e a retenção de RAI no tecido tumoral (Ma et al., 2005). Os níveis urinários de iodo podem levar até 2 meses para se normalizar, dependendo da sobrecarga de iodo (Nimmons et al., 2013). Mesmo quando adequadamente preparada, a captação de RAI pode ser heterogênea em diferentes lesões e dentro da mesma lesão metastática.

Nos casos em que há suspeita de contaminação por iodo, o iodo sérico e urinário deve ser medido e uma varredura de corpo inteiro (WBS) deve ser repetida 4-6 Semanas depois de considerar um regime de depleção de iodo.

Tumores que progrediram estruturalmente logo após o rai terapêutica apesar de ter captação no exame pós-terapia (12-16 meses após o tratamento)

É amplamente aceito que o pico da terapia é entre 6 e 12 meses, com pacientes mais ablados sem evidência de doença ou demonstrando qualquer resposta a essa terapia neste período de tempo (Comtois et al., 1993). Portanto, está bem dentro do motivo que os pacientes que apresentaram doença metastática estruturalmente progressiva nos primeiros 16 meses após o tratamento com radioiodo devem ser considerados como não respondedores e classificados como refratários de IRA, descartando o IRA como uma opção terapêutica (Tuttle et al. al. 2014).

600 mci (ou 22,3 GBq) ou mas de rai como atividade não respondida cumulativa

A terapia com RAI foi considerada segura por muitos anos no passado. Durante et al. (2006) demonstraram que os pacientes que alcançariam uma resposta completa não precisavam de mais de 600 mCi de atividade cumulativa e a administração de mais disto deveria ser considerada numa base individual. Atualmente, a maioria das diretrizes reflete esses achados e recomendamos que atividades de mais de 600 mCi sejam evitadas, e quando não houver resposta ou progressão para esta atividade, uma terapia alternativa para RAI deve ser considerada (Tuttle et al. 2014)

Teste útil e marcadores para prever o iodo refratário na prática clínica

Existem vários sistemas de estadiamento projetados para prever a mortalidade específica por câncer e alguns para prever recorrência. (Quadro 1).

O papel do 18F-FDG - PET / CT

A FDG - PET / CT é uma importante modalidade diagnóstica e prognóstica para muitas neoplasias malignas, sendo seu uso amplamente estudado em neoplasias malignas da tireoide na última década. As diretrizes sugerem que o FDG-PET / CT pode ser útil em pacientes que, após a terapia inicial, continuam com níveis elevados de tireoglobulina sérica (Tg) ou mostram um aumento na tendência de Tg com todos os resultados de imagens transversais. negativo (Cooper et al. 2009, Rosario et al. 2013, Tuttle et al. 2014). Embora tenha uma alta sensibilidade (entre 85 e 100%), sua especificidade é baixa (em torno de 75%) e depende da carga tumoral (Kuba et al. 2007, Leboulloux et al. 2007).

Mais recentemente, o FDG-PET / CT tem sido utilizado para fins prognósticos.

Abordagem terapêutica

Sabe-se que as taxas de sobrevida global são menores em pacientes com doença refratária ao radiomarcado. Com RAI não existe mais uma modalidade terapêutica para este grupo, o acompanhamento não deve apenas abordar o momento apropriado para iniciar outras terapias, mas também que terapia oferecer em cada caso. Uma remissão completa é muitas vezes extremamente improvável de ocorrer nestes casos, portanto, deve ser cuidadosamente considerada para benefícios reais versus efeitos colaterais, pois muitas terapias terão um objetivo paliativo básico.

Terapia localizada e sistêmica

A terapia localizada deve ser considerada quando houver apenas um sítio metastático e / ou houver apenas algumas lesões progressivas. A cirurgia continua a ser a melhor opção terapêutica quando há possíveis lesões metastáticas.

O desafio mais difícil hoje é selecionar adequadamente os pacientes para terapia sistêmica. Um grande número de moléculas está sendo testado, a maioria dos quais são inibidores da tirosina quinase (TKIs). A maioria dos autores concorda que os candidatos para essas terapias são pacientes sintomáticos com um tumor grande, uma doença rapidamente progressiva (dentro de 12 a 16 meses) e / ou um alto risco de complicações locais (Schlumberger et al. 2014). (Quadro 2).

Tabela 1. Fatores clínicos para prever RAI refratário na avaliação inicial

Características do paciente	Idade (>40 anos)
Características do tumor e apresentação clínica	Histologia agressiva, invasão local e presença de metástase
Imagens	FDG- PET/TC positivo, na absorção de iodo
Marcadores	Tg tempo de duplicação < 1 ano

FDG-PET/TC F-fluorodeoxiglicose – tomografia por emissão de pósitrons – tomografia computadorizada.

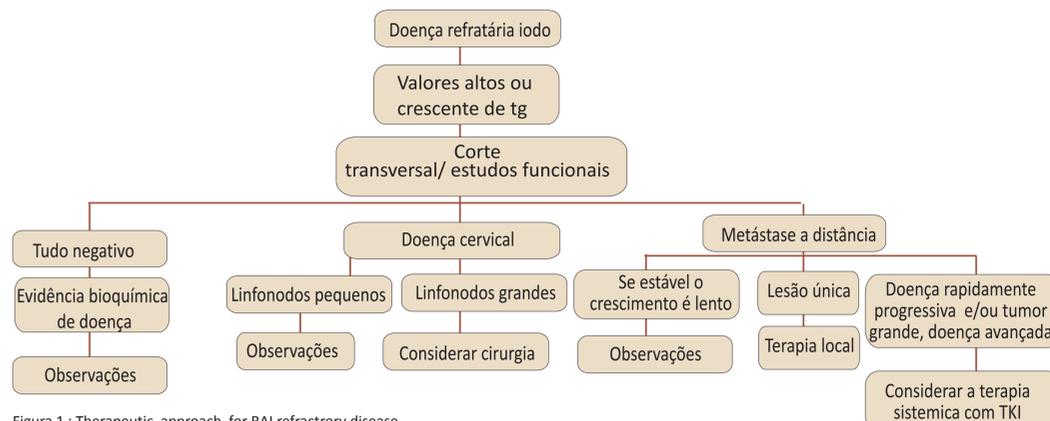


Figura 1 : Therapeutic approach for RAI refractory disease

Tabela 2. Resumo dos principais resultados dos ensaios de fase III de medicamentos aprovados pela FDA e pela EMA para o tratamento de RAI refratários de câncer de tireoide progressivo

Parâmetro	Julgamento de decisão	Selecionar julgamento
PFS (droga vs placebo)	10.8 vs 5.81*	18.3 vs 3.6*
ORR (droga vs placebo)	54.1% vs 33.8%*	80% vs 41.2%*
CR (droga vs placebo)	0 vs 0	1.5% vs 0*
PR (droga vs placebo)	12.2% vs 0.5%*	63.2% vs 1.5%*
SD (droga vs placebo)	41.8% vs 33.2 %*	15.3% vs 39.7%*
Serious AE (droga vs placebo)	37.2% vs 26.3%*	51% vs 24%*

* P < 0,001; SLP, sobrevida livre de progressão; ORR, taxa de resposta objetiva; EA, eventos adversos; CR, resposta completa (desaparecimento de todas as lesões alvo. Qualquer linfonodo patológico (seja objetivo ou não objetivo) deve ter uma redução no eixo curto < 10 mm); RP, resposta parcial (decréscimo de pelo menos 30% na soma dos diâmetros das lesões-alvo, tomando como referência os diâmetros da soma basal); SD, doença estável (lesões alvo permanecem do mesmo tamanho ou encolhidas < 30% ou cresceu < 20% do diâmetro maior inicial)

CONCLUSÃO

Tem havido um interesse crescente no câncer de tireoide, demonstrado pelo grande número de artigos publicados recentemente sobre pacientes com câncer de tireoide refratário à radioterapia. É importante ter em mente que, enquanto os pacientes são classificados como RAI refratários, o que significa que o IRA não é outra opção terapêutica, um grande número permanecerá estável sem a necessidade de terapia adicional, usando a chamada abordagem de vigilância ativa.

O maior desafio que permanece é equilibrar a decisão de iniciar a terapia com uma avaliação apropriada do benefício clínico que ela oferecerá. Os dois principais fatores: tamanho inicial e localização da lesão-alvo, levando em conta a taxa de crescimento ao considerar se ela é melhor tratada com tratamentos locais, como cirurgia ou radiação de feixe externo, ou terapia sistêmica com agentes orais ou se é melhor continuar observando (fig. 1).