

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA
DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Há inovações no tratamento do carcinoma anaplásico da tiróide?

Rita Meinedo Marão

M

2023



Há inovações no tratamento do carcinoma anaplásico da tiróide?

Dissertação de candidatura ao grau de Mestre em Medicina, submetida ao Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Rita Meinedo Marão

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Endereço: Rua de Jorge Viterbo Ferreira, no 228, 4050-313 Porto

Endereço Eletrónico: up201707017@up.pt

Orientador: Dr. Vitor Manuel Correia Valente

Professor Associado Convidado de Cirurgia II do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Graduado Sênior Hospitalar de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar Universitário de Santo António, EPE – Hospital de Santo António

Serviço de Cirurgia do Centro Hospitalar Universitário do Porto

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Coorientador: Professor Doutor António Manuel Ferreira Araújo

Professor Catedrático Convidado do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Assistente Graduado Sênior e Diretor do Serviço de Oncologia Médica do Centro Hospitalar Universitário de Santo António

Endereço: Largo Prof. Abel Salazar, 4099-001 Porto

Porto, Junho de 2023

Declaração de integridade

Rita Meinedo Marão

(Rita Meinedo Marão)

V. M. C. V.

(Dr. Vítor Manuel Correia Valente)

A. M. F. A.

(Professor Doutor António Manuel Ferreira Araújo)

Agradecimentos

Ao Dr. Vitor Valente e ao Professor Doutor António Araújo pela orientação e pela disponibilidade contínuas.

À minha família que sempre me apoiou neste percurso

Aos meus amigos que tornaram esta jornada memorável.

Resumo

Introdução

O carcinoma da tiróide é o tumor mais comum do sistema endócrino e o quinto mais comum no sexo feminino. Nos últimos anos, a sua incidência tem vindo a aumentar, essencialmente, porque se diagnostica mais esta patologia devido ao uso crescente de meios complementares de diagnóstico, em particular, a ecografia. Há vários subtipos de carcinoma da tiróide: papilar, folicular, medular e anaplásico, sendo o papilar o subtipo histológico mais comum.

O carcinoma anaplásico da tiróide, ou carcinoma indiferenciado da tiróide, é o subtipo mais raro. Nestes casos, as células foliculares perdem todas as características biológicas e funcionais que as caracterizam. Clinicamente manifestam-se como um tumor agressivo com crescimento rápido, que invade as estruturas cervicais e também metastiza extensamente para órgãos distantes.

Apesar da abordagem multidisciplinar e terapêutica agressiva preconizadas é usual a sua resistência aos tratamentos, sendo a sobrevivência média de 5 a 12 meses.

Nos últimos anos, com recurso às áreas de imunologia e genética, tem-se verificado um crescimento na investigação de novos alvos terapêuticos e tratamentos farmacológicos mais eficazes para esta patologia.

Objetivo

O presente artigo de revisão bibliográfica visa a pesquisa, leitura e seleção de literatura disponível sobre os avanços científicos e médicos no tratamento do carcinoma anaplásico da tiróide, um dos cancros mais mortais na espécie humana.

Serão explorados os novos alvos terapêuticos em estudo, para o CAT, bem como a sua função e efeito a nível molecular do tumor.

Metodologia

Realizada no formato de artigo de revisão bibliográfica, a maioria dos artigos foram selecionados a partir do PubMed. Os artigos usados que não foram encontrados na pesquisa inicial foram obtidos através de back-search de referências dos artigos selecionados. Apenas foram escolhidos artigos escritos em

inglês, publicados entre 2012 e 2022. Foram excluídos casos de estudo, artigos de revistas científicas e meta-análises. Os artigos foram selecionados de acordo com o título e resumo. Seguiu-se uma leitura completa do texto. Foi utilizado como auxiliar de pesquisa o software EndNote®.

Conclusão

O aumento dos conhecimentos sobre a biologia molecular, microambiente tumoral e vias de sinalização tumoral desta neoplasia, permitiram o desenvolvimento de novas possibilidades terapêuticas. A aplicação destes conhecimentos permitiu de momento e, segundo vários autores, duplicar o tempo de sobrevida.

Todavia, apesar do investimento na investigação de tratamentos mais eficazes para este carcinoma, o caminho a percorrer com vista a diminuir a morbimortalidade do carcinoma anaplásico da tiróide ainda é longo e carece de mais investigação e estudos.

Palavras chave:

Carcinoma anaplásico da tiróide, tratamento, imunoterapia, cirurgia, radioterapia

Abstract

Introduction

Thyroid carcinoma is the most common tumor of the endocrine system and the fifth most common amongst the female gender. Because ultrasound and other complementary exams have been widely used as diagnostic means, an increase in the incidence of this tumor was observed last year.

There are 4 subtypes of thyroid carcinoma: papillary, follicular, medullary and anaplastic, the papillary being the most common subtype.

Anaplastic thyroid carcinoma, or undifferentiated thyroid cancer, is the rarest subtype. In this case, the follicular cells lose all their biological and functional characteristics. Clinically, it manifests itself as an aggressive, fast-growing tumor, which is able to invade the cervical structures and also metastasize extensively.

Regardless of the multidisciplinary approach and aggressive treatment advocated by the guidelines, resistance to treatment is common, which explains the median survival of 5 to 12 months.

In recent years, resources of fields such as immunology or genetics have allowed for an increase in the number of investigations focused on new therapeutic targets and more effective pharmacotherapies for this pathology.

Purpose of Review

This review aims to search, read and select the available literature on the scientific and medical evolution of the treatment for anaplastic thyroid carcinoma, one of the most lethal cancers to humankind.

New therapeutic targets under study for CAT, as well as its function and effect on a molecular level, will be explored in this work.

Methods

This review contains information based on articles indexed in the electronic platform Pubmed. Featured articles that did not originate from the initial search were obtained through a back-search of selected articles' references. Articles from January 2012 to December 2022 were included. Case reports, editorial publications and meta-

analysis were excluded. Articles were selected according to title and abstract. This was followed by a full-text read. The bibliography was structured using version X9 of EndNote®.

Conclusion

Studying the characteristics of this cancer, such as its molecular biology, tumoral microenvironment, and signaling pathways has allowed for the development of new therapeutic possibilities, which, according to various authors, might duplicate the survival time.

However, despite the investment in research for more effective treatments, there is still a long way ahead to reduce the morbimortality of anaplastic thyroid cancer.

Keywords:

Anaplastic thyroid carcinoma, treatment, immunotherapy, surgery, radiotherapy

LISTA DE ABREVIATURAS

CT - Carcinoma da Tiróide
CAP - Capsaicina
CAT - Carcinoma Anaplásico da Tiróide
CSC - Célula Estaminal Tumoral
CuS⁶⁴ - Sulfeto de Cobre
EA - Efeito adverso
EGF - Fator de crescimento epidérmico
EMT - Transição epitélio-mesenquimatosa
ESMO - European Society for Medical Oncology
ERK - Cinase regulada por sinal extracelular
HIF-1 α - Fator α 1 induzido por hipóxia
iBRAF - Inibidores BRAF
IGF - Fator de crescimento insulina-like
iMEK - Inibidores MEK
Len - Lenvantinib
MAPK - Proteína Cinase Ativada por Mitogénio
MEK - Cinase serina/tirosina/treonina
NIR - Radiação Próxima de Infravermelho
NIS - Simporter Sódio-Iodo
NP - Nanopartícula
NRF2 - Fator nuclear eritróide 2
PD-L - Ligando do recetor de programador de morte celular
PEG-[64Cu]CuS NPs - Nanopartícula de sulfeto de cobre revestidas por polietilnoglicol
PET - Tomografia por Emissão de Positrões
PIK3 - Cinase Fosfatodilinositol 3
PTT - Terapêutica Fototérmica
RMN - Ressonância Magnética
RAI - Tratamento com iodo radiativo
RT - Radioterapia Externa
RT HF - Radioterapia Hipofracionada
RTPO - Radioterapia Pós-Operatória
SNE - Sinais nucleares de exportação
TAM - Macrófagos associados ao tumor
TC - Tomografia Computorizada
TM - Tucamicina
TPO - Tireoperoxidase
TRPV1 - Recetor de potencial transitório vanilóide subtipo 1
TSHR - Recetor de TSH
VA - Via Aérea
QT - Quimioterapia

ÍNDICE	
INTRODUÇÃO.....	1
OBJETIVOS	3
METODOLOGIA	3
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS e DIAGNÓSTICO DO CAT	3
Características clínicas do CAT	3
Diagnóstico do CAT.....	4
TRATAMENTO DO CAT	6
1- A Cirurgia	6
2- Radioterapia externa (RT).....	7
3 - Tratamento com iodo radioativo	9
4 - Quimioterapia	10
TRATAMENTO POR ESTÁDIOS	11
1 - TRATAMENTO DOS DOENTES COM MUTAÇÃO DO GENE BRAF	11
a. Estadio IVa	11
b. Estadio IVb	11
c. Estadio IVc.....	12
1.1 Inibidores do BRAF (iBRAF) - Dabrafenib.....	12
1.2. Inibidor MEK (iMEK) - Trametinib.....	13
2 - TRATAMENTO DOS DOENTES SEM MUTAÇÃO DO GENE BRAF	14
a. Estadio IVa	14
b. Estadio IVb	14
c. Estadio IVc.....	15
2.1 Capsaicina (CAP)	15
2.2 Inibidores de Tirosina Cinase	16
2.2.1. - Lenvatinib	16
2.2.2 - Pazopanib	19
2.2.3 - Sorafenib.....	19
2.3 Inibidores de imuno-checkpoint.....	20
CONCLUSÃO.....	21
Bibliografia	22

INTRODUÇÃO

O carcinoma da tiróide (CT) é uma patologia com grande relevância clínica, uma vez que representa o cancro mais comum do sistema endócrino e o quinto mais comum no sexo feminino.^{(1) (2)} Nas últimas décadas, a incidência do CT tem vindo a aumentar a nível global.^(3, 4) Tal deve-se ao uso crescente de meios complementares de diagnóstico, em particular, da ecografia e da citologia, e ao fácil acesso aos cuidados de saúde. Tem então permitido a deteção desta patologia em estádios precoces e, conseqüentemente, a instituição de um tratamento mais eficaz.⁽³⁾ Há 4 subtipos de CT: papilar, folicular, medular e anaplásico.^(5, 6) Destes, o subtipo histológico mais comum é o papilar, que apesar de ter uma incidência crescente, a sua taxa de mortalidade mantém-se muito baixa.⁽³⁾ Ao contrário dos restantes subtipos que têm mantido as suas incidências estáveis.⁽³⁾

O carcinoma anaplásico da tiróide (CAT) é o subtipo mais raro e indiferenciado, representando cerca de 1 a 2% de todos os cancros da tiróide.^(3, 7) O seu carácter agressivo advém do processo de desdiferenciação, com a perda das características biológicas e funcionais das células foliculares, nomeadamente alterações de genes que regulam a captação e metabolização do iodo e a síntese de hormonas tiroideias.⁽⁸⁾ À semelhança de outras neoplasias, o CAT apresenta células estaminais tumorais (CSC), uma população de células pluripotentes que contribuem para a desdiferenciação tumoral conferindo não só uma maior agressividade ao tumor, como também uma maior resistência à quimioterapia (QT).^(9, 10) Associados a estas características, o seu rápido crescimento e invasão local e à distância torna este tumor um dos mais letais na espécie humana.^(5, 11) Clinicamente estes cancros têm uma evolução rapidamente progressiva e muito agressiva, sendo detetados em estádios avançados da doença. Estima-se que cerca de 50% dos doentes no momento de diagnóstico já apresentem metástases à distância.^(12, 13) Quando diagnosticados, são sempre classificados como estádios IV, podendo ser divididos em IVa - se confinado à tiróide; IVb - quando há atingimento do tecido extra-tiroideu e IVc - se apresenta metástases à distância.^(3, 13)

A European Society for Medical Oncology (ESMO) propõe uma abordagem multidisciplinar desta patologia, que é muito rara. Os tratamentos incluem a tireoidectomia total com linfadenectomia seletiva dos gânglios cervicais, associada a radioterapia pós-operatória (RTPO) e/ou quimioterapia adjuvante.⁽³⁾

Apesar de todo o empenho e de uma postura terapêutica bastante agressiva, os doentes apresentam uma sobrevida média de 5 a 12 meses, com uma taxa de sobrevivência a 6 meses de 36% e a 1 ano de 18%.^(11, 13)

Por todos os pontos supracitados, e considerando o atual papel de destaque de áreas científicas como a imunologia e a genética, tem-se verificado um crescimento na investigação de novos alvos terapêuticos e tratamentos farmacológicos mais eficazes para o CAT. Além disso, a recente hipótese colocada de que o CAT poderá advir de uma evolução de carcinomas diferenciados da tireóide que sofrem processos genéticos que culminam numa transformação anaplásica, reforça o valor dos estudos genéticos. Estes são também úteis para busca de novos alvos terapêuticos.^(4, 14)

Uma das mutações em grande destaque nos últimos anos tem sido a do gene BRAF, que codifica a proteína com o mesmo nome e que participa em vias de sinalização intracelulares reguladoras de funções como o crescimento, diferenciação, proliferação e morte celular.^(15, 16) A mutação deste gene ocorre frequentemente no CT e provoca uma desregulação no ciclo celular, resultando em proliferação e crescimento desordenado do tecido.^(17, 18) Em 2018, a Food and Drug Administration aprovou a combinação do inibidor do BRAF, dabrafenib com o inibidor de MEK, trametinib, como tratamento de primeira linha nos carcinomas anaplásicos avançados com mutação BRAF V600E.^(3, 13, 19)

À semelhança da mutação BRAF, outras mutações ou alterações genéticas poderão vir a ser alvos terapêuticos promissores, em paralelo com o microambiente tumoral e as vias de sinalização tumoral.⁽³⁾

OBJETIVOS

O presente artigo de revisão bibliográfica visa a pesquisa, leitura e seleção de literatura disponível sobre os avanços científicos e médicos no tratamento do carcinoma anaplásico da tireóide, um dos cânceros mais mortais na espécie humana.

Após breve revisão dos aspetos clínicos e da biologia molecular do CAT, são expostas as terapêuticas existentes e os novos alvos terapêuticos. Sobre estas terapêuticas alvo, a maioria ainda em estudo, são explicados os seus mecanismos de ação, efeitos a nível molecular e repercussões no tumor.

METODOLOGIA

Os artigos relevantes para o tema foram pesquisados na base de dados do PubMed a partir do Mesh Term ‘Anaplastic Thyroid Carcinoma’ em conjunto com os subheadings Diet Therapy, Drug Therapy, Genetics, Immunology, Surgery, Radiotherapy and Therapy. Em adição a este Mesh Term, foram pesquisadas palavras-chaves referentes a grupos específicos de fármacos como ‘Capsaicin’, ‘Lenvatinib’, ‘Immune Checkpoint Inhibitors’, ‘BRAF inhibitors’, ‘Sorafenib’, ‘Pazopanib’, ‘Trametinib’ e ‘Dabrafenib’, de forma a incluir todos os artigos com informação relevante para esta revisão. Apenas foram escolhidos artigos escritos em inglês, publicados entre 2012 e 2022. Numa fase inicial, os artigos foram escolhidos mediante o seu título, ao que se seguiu a leitura do abstract e, por fim, a leitura integral do artigo. Não foram incluídos casos de estudo, artigos de revistas científicas nem meta-análises. Com vista a incluir publicações de interesse que possam ter sido excluídas na primeira pesquisa, será feita back search das referências dos artigos selecionados. Como auxiliar nesta pesquisa foi usado o software EndNote®.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS e DIAGNÓSTICO DO CAT

Características clínicas do CAT

O carcinoma anaplástico da tireóide é uma neoplasia que se manifesta geralmente como uma massa tiroideia, firme e de rápido crescimento, que desde início denota um comportamento agressivo e altamente maligno, comprometendo as estruturas vizinhas num curto espaço de tempo.⁽²⁰⁾ Alguns doentes queixam-se

da evolução rápida do bócio pré-existente com instalação de sintomas compressivos, não sendo raro o envolvimento da pele.^(21, 22)

Os músculos pré-tiroideus, os nervos laríngeos, a traqueia e o esófago são precocemente invadidos, levando frequentemente à apresentação de sinais e sintomas como rouquidão, dispneia e disfagia.^(1, 21, 23)

Estes sintomas acarretam um elevado risco de morbimortalidade, mais especificamente, a compressão da via aérea (VA), que é uma das principais complicações e causa de morte por CAT.^(24, 25)

Além destes sintomas, o doente pode apresentar-se com sintomas constitucionais, como anorexia, perda de peso, fadiga e febre, que são transversais à maioria das patologias oncológicas.⁽²⁶⁾

A invasão linfática é comum, sendo frequente a existência de múltiplas adenopatias palpáveis.^(27, 28)

Na altura do diagnóstico da doença, mais de 50% dos doentes já apresentam metástases à distância.⁽²¹⁾ O local de metastização mais frequente é no pulmão, com lesões no parênquima, que se podem manifestar com tosse, hemoptises e dispneia. Seguido dos ossos, com dores ósseas e fraturas patológicas como sintomas mais relevantes. O cérebro é também local de metastização do CAT causando défices neurológicos focais e convulsões.⁽²⁹⁾

Diagnóstico do CAT

Pode dizer-se que o diagnóstico do carcinoma anaplástico da tiróide é clínico, dada a agressividade da doença, que não se compara às outras patologias da tiróide.

A ecografia pode complementar a clínica e evidenciar características sugestivas de malignidade, avaliar o envolvimento ganglionar e a extensão extra-tiroideia.^(3, 29, 30)

Todavia, o diagnóstico definitivo de CAT é obtido pela citologia aspirativa do tumor por agulha fina ou, de preferência, com biópsia de agulha grossa.^(29, 31, 32) Este segundo método tem adquirido uma maior importância nos últimos anos, visto que permite não só obter tecido para microscopia ótica e imunohistoquímica mas também para análises moleculares e testes com marcadores imunológicos.⁽²⁹⁾ Os padrões celulares mais frequentes são spindle cells, células pleomórficas e/ou células escamosas.⁽²⁹⁾ Em associação a estes padrões, existem múltiplas figuras mitóticas, com mitoses atípicas e áreas de necrose.⁽²⁹⁾

A avaliação do doente deve incluir também hemograma, ionograma, função tiroideia, hepática e renal, cálcio, paratormona e a tiroglobulina, esta última no sentido de excluir eventual CT mal diferenciado.⁽²⁹⁾

A tomografia computadorizada (TC) e/ou a ressonância magnética (RMN) são úteis para delinear a extensão tumoral a nível cervical e à distância.^(3, 29)

A tomografia por emissão de positrões (PET) ao avaliar a atividade metabólica das lesões tem aplicabilidade prática no estudo dos doentes com CAT, dado estarmos perante uma neoplasia com alta atividade metabólica. Demonstrou-se que os dados da PET têm relevância no diagnóstico e na avaliação da eficácia de algumas terapêuticas.^(3, 29)

Dos testes moleculares a realizar no diagnóstico, assume grande importância, à luz dos conhecimentos atuais, a deteção da mutação do gene BRAF V600E e, se disponível, o estudo de outras mutações que possam ser utilizadas como alvos terapêuticos.^(3, 33)

B - BIOLOGIA MOLECULAR DO CAT

O antecedente de patologia tiroideia é um fator de extrema relevância nos doentes com CAT, uma vez que aproximadamente 20% destes apresentam história prévia de um CT diferenciado e 20-30% apresentam um CT diferenciado co-existente com o CAT, sendo o tumor síncrono mais frequente o carcinoma papilar.^(14, 34) Isto é relevante, na medida em que existem mutações comuns aos subtipos diferenciados e indiferenciados, levantando a hipótese de que o CAT possa advir de CT diferenciados, que foram sofrendo sucessivas mutações que levaram à sua indiferenciação.^(14, 35)

Como exemplo desta situação, temos as mutações dos genes BRAF e RAS, que se encontram presentes comumente nos CT diferenciados e que devido a mutações sucessivas, podem evoluir para o CAT.^(14, 34)

A mutação do TP53 também se encontra comumente presente no CAT. Esta mutação permite a perda das funções de supressão tumoral da proteína p53, com a consequente desregulação do ciclo celular e do mecanismo de apoptose.^(29, 36, 37) Na análise imunohistoquímica, esta proteína tanto pode estar marcadamente aumentada como completamente ausente, ambos os casos traduzindo uma mutação do TP53.⁽²⁹⁾

Existem outras mutações que se encontram mais associadas a cancros volumosos (com uma maior carga tumoral) e a um comportamento biológico agressivo, como é o caso do promotor da TERT, a via de sinalização

PI3K/AKT/MTOR, a histona metiltransferase, o exão 3 do gene da beta Caterina e o gene ALK.^(20, 25)

Encontramos no CAT um extenso infiltrado imune, que representa 40 a 70% da massa tumoral total. Este infiltrado é composto por macrófagos associados ao tumor (TAMs). Pensa-se que fazem parte de um enorme estroma que tem uma intensa atividade imunossupressora.⁽³⁸⁾ Estes macrófagos comunicam diretamente com as células tumorais estaminais (CSC), uma pequena população de células pluripotentes e com capacidade ilimitada de renovação e proliferação. Este sinergismo leva a que a neoplasia seja mais agressiva com maior invasão local, capacidade de metastização e maior resistência aos tratamentos instituídos.^(10, 39)

Os TAM's vão facilitar a desdiferenciação, proliferação, migração e invasão celular através da ativação da via Wnt/beta caterina e a secreção do fator de crescimento insulina-like (IGF).^(38, 39)

Os IGF podem ligar-se a dois recetores, o recetor IGF1 e o recetor de insulina, ambos com expressão aumentada nas células tumorais.⁽³⁹⁾ A ligação assim formada tem a capacidade de ativar várias vias relevantes na tumorigénese do CAT, incluindo a PIK3/AKT/mTOR e a ERK. Para além disso, os IGF's participam na regulação das propriedades das células tumorais estaminais, importantes no processo de transição epitélio-mesenquimatosa, na proliferação e na metastização tumoral.⁽³⁹⁾

No CAT, este infiltrado de macrófagos pode resultar tanto num microambiente imunossupressor como num ambiente com elevada expressão de inibidores de imun checkpoints, como o CTLA-4 e os PD-L1/PD-L2, (ligandos do recetor de programador de morte celular), que vão inibir a atividades das células T citotóxicas, podendo estes serem alvos a atingir com a imunoterapia.⁽⁴⁰⁻⁴²⁾

Apesar da expressão de PD-L1 representar um bom preditor da resposta à imunoterapia no CAT, a sua ativação através de diferentes vias de sinalização pode resultar em respostas díspares, sendo, por isso, necessária uma maior investigação em relação a este tópico.

TRATAMENTO DO CAT

1- A Cirurgia

Atingir o controlo local da doença é um ponto bastante importante para o tratamento desta patologia, na medida em que muitas complicações advêm da invasão rapidamente progressiva de órgãos vitais, como a traqueia e o esófago.⁽⁴³⁾

Assim, a intervenção cirúrgica adquire um papel de elevada relevância na abordagem terapêutica do CAT. ⁽⁴³⁾

A American Thyroid Association preconiza a cirurgia como tratamento primário no estadios IVa e IVb, desde que o tumor seja ressecável. Nos casos de irresecabilidade, podem ser implementados tratamentos neoadjuvantes para permitir que alguns doentes se tornem candidatos cirúrgicos.⁽²⁹⁾ Ou a cirurgia pode ser considerada com intenção paliativa de controlo regional da doença e prevenção de complicações futuras.⁽²⁹⁾ Na seleção do tratamento a propor devem ser tidas em consideração além da extensão tumoral, a idade, o estado geral do doente e as comorbilidades, elementos que são fundamentais para definir o risco cirúrgico.^(14, 22, 44, 45)

Uma resseção completa R0/R1, que consiste na tiroidectomia total em bloco com os tecidos vizinhos invadidos e disseção ganglionar do compartimento central e lateral, associa-se a um melhor prognóstico. A cirurgia deve ser feita com a maior brevidade possível, visto que estes tumores crescem com muita rapidez. A celeridade destina-se a evitar a progressão para estádios mais avançados, que inviabilizem a realização do procedimento.^{(14, 44) (45)}

Nas situações de compromisso iminente da VA, a confecção de uma traqueostomia ou a colocação de uma prótese endotraqueal, são possibilidades para aliviar a dispneia e a insuficiência respiratória. A obstrução da VA é uma complicação frequente da evolução do CAT sendo muitas vezes a causa de morte, provocando não só um elevado grau de stress aos doentes, como aos seus familiares. A colocação de uma prótese traqueal é uma boa alternativa à traqueostomia, na medida em que é uma abordagem menos invasiva, com alívio eficaz dos sintomas e melhoria da qualidade de vida. Há benefício claro na introdução profilática de uma prótese antes que se instalem claros sintomas de compromisso da via aérea, sendo que esta atitude reduz o stress e o sofrimento do doente, admitindo alguns que facilita a cirurgia, pois em fases mais avançadas vai existir distorção traqueal. Contudo, mantém-se a necessidade de mais avaliações da segurança e eficácia deste procedimento.⁽²⁴⁾

2- Radioterapia externa (RT)

O tratamento multimodal, com RT, QT e cirurgia, é importante no controlo loco-regional da doença, podendo prevenir a progressão e compromisso da VA.^{(46,}

A RT pode ser usada como tratamento primário ou adjuvante. Verificou-se que, de forma a atingir o melhor efeito antineoplásico possível, é importante definir as doses, frações e modalidades de tratamento com radioterapia. Em relação à dose, atualmente, considera-se que o uso de doses mais elevadas é recomendado tanto em tratamento adjuvante como em tratamento paliativo. Com altas doses de RT, consegue-se um melhor controlo loco-regional, independentemente de estarem ou não associadas outras modalidades terapêuticas.^(46, 48, 49) Apesar do valor exato continuar a ser discutido, os estudos mais recentes apontam para uma maior eficácia em doentes tratados com valores superiores a 60Gy.⁽⁴⁹⁾

Em comparação com a RT convencional, em que é administrada uma dose diária com menor quantidade de radiação, a RT hipofracionada (RT HF) mostrou uma eficácia mais elevada. Na RT HF, os doentes recebem um tratamento com uma maior dose de radiação num menor número de sessões. Este regime reduziu significativamente o crescimento tumoral e o desenvolvimento de metástases, aumentando a sobrevida média dos doentes.^(48, 49)

Aliada à RT, a terapêutica fototérmica (PTT), uma modalidade minimamente invasiva com laser de radiação próxima de infravermelho (NIR), demonstrou um bom efeito sinérgico com a RT. Neste tipo de terapêutica, as nanopartículas (NP) absorvem a energia ótica e convertem-na em energia térmica, provocando aquecimento das células tumorais, com consequente ablação térmica das mesmas. Adicionalmente constatou-se que a hipertermia pode potenciar os efeitos da RT através da reoxigenação dos tecidos.^(47, 50)

Outra possibilidade de terapêutica fototérmica é com a utilização de NP de sulfeto de cobre (CuS^{64}) radioativo, um composto de fácil preparação e com bom efeito de conversão térmica e fotoestabilidade a que se junta o efeito da radiação β . A radiação β causa dano nas células tumorais, não lesando as células normais adjacentes.

Contudo, estas NP CuS^{64} demonstraram uma biotoxicidade apreciável, tendo sido, por isso, testado a adição de polietilenoglicol, com vista a um aumento da biossegurança e estabilidade deste composto.^(47, 50)

As nanopartículas, de sulfeto de cobre revestidas por polietilenoglicol, PEG- $[\text{Cu}^{64}]\text{CuS}$, demonstraram uma elevada eficácia na conversão de radiação em energia térmica, mantendo todas as propriedades supracitadas do CuS^{64} mas com diminuição da toxicidade.⁽⁴⁷⁾

A combinação de RT com terapêutica fototérmica mediada por nanopartículas de PEG- $[\text{Cu}^{64}]\text{CuS}$, é atualmente um foco de investigação no sentido de potenciar os

efeitos da radioterapia com eventual aplicabilidade no carcinoma anaplástico da tireoide.^(47, 50)

Outra opção em estudo é a BSA@CuS NP, nanopartícula de sulfeto de cobre ligada a albumina sérica de bovino, com iodo 131, que demonstrou ficar acumulada durante mais tempo nos locais neoplásticos, sem provocar efeitos de toxicidade sistêmicos.⁽⁵⁰⁾

3 - Tratamento com iodo radioativo

No CAT devido às mutações nos genes BRAF, RET e RAS, entre outras, existe uma ativação constitutiva da via de sinalização da proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK) e da cinase fosfatodilinositol 3 (PIK3), que vão provocar uma desregulação no metabolismo do iodo com a consequente perda de absorção de iodo pelas células tumorais.^(51, 52) Com estas alterações, perde-se uma importante arma terapêutica muito usada no tratamento do carcinoma diferenciado da tireoide, a terapêutica com iodo radioativo (RAI).

A desregulação atinge também a síntese de hormonas tiroideias, começando pelo simporter sódio-iodo (NIS) e envolvendo, posteriormente, o recetor de TSH (TSHR), a tireoglobulina e a tireoperoxidase (TPO).^(51, 52)

A proteína NIS é uma glicoproteína transmembranar das células foliculares da tireoide que cataliza a acumulação de iodo na tireoide, tornando o seu bom funcionamento essencial para a terapêutica com iodo radioativo. A diminuição da expressão de NIS e dos restantes fatores intervenientes na regulação de iodo estão relacionados com a ausência de captação de iodo pelas células anaplásicas excluindo a possibilidade de uso de iodo radioativo no tratamento do CAT. Várias combinações foram estudadas com vista a reverter esta perda de função das células tumorais do CAT, de forma a torná-las de novo captantes de iodo e, assim, alvos para o iodo radioativo.^(36, 51-53)

A via RAS-MEK-ERK tem um papel fundamental na expressão do NIS, razão pela qual os diferentes inibidores desta via foram estudados, de forma a averiguar se a sua ação restauraria a expressão desta proteína.⁽⁵²⁾ A classe farmacológica com que se conseguiu maior eficácia foram os inibidores da MEK, em monoterapia. Foi possível induzir a transcrição in vivo de mRNA de NIS nas células tumorais de CAT, com a mutação BRAF V600E, permitindo não só a captação de iodo como a possibilidade de usar a terapêutica com iodo radioativo. Os inibidores da PEK3 e do BRAF demonstraram efeitos mais modestos na expressão da proteína NIS.⁽⁵²⁾

A Tucamicina (TM) é um antibiótico que inibe a glicosilação. Este é um processo relevante na estabilização, localização e função das proteínas, em vários tipos de cânceres. A sua inibição vai potenciar o efeito citotóxico de agentes como a cisplatina e o trastuzumab. No CAT, a TM induz um efeito anti-tumoral, restaurando os níveis de mRNA e de proteínas relacionadas com a metabolização do iodo, permitindo o aumento da absorção celular de iodo e a eficácia da RAI. Além disso, provoca a diminuição do metabolismo de glicose, um dos processos que se encontra aumentado no CAT e que é um sinal de maior agressividade tumoral. Portanto, a rediferenciação induzida pela TM associada à possibilidade terapêutica com Iodo¹³¹ atrasou o crescimento tumoral in vivo, demonstrando ser uma linha de tratamento a explorar, mantendo-se, contudo, a necessidade de mais estudos para a validar.⁽⁵¹⁾

O REGγ, um proteossoma que promove a degradação da proteína ubiquitina de forma independente do ATP, é um importante modulador de genes específicos da tireóide, como o Pax8 e o NIS. Ao antagonizar a ação do REGγ foi possível restaurar os níveis destes genes, através da via de sinalização de TGFβ, aumentando a absorção de iodo e a sensibilidade celular para o iodo radioativo.⁽⁵³⁾

Com a associação de iodo radioativo, inibidores de histona deacetilase e o sorafenib foi possível obter um potente efeito anti-tumoral, com bloqueio do ciclo celular e apoptose. Esta combinação permitiu a redução da concentração inibitória média de cada um dos fármacos, quando comparado com o seu uso em monoterapia. Este esquema demonstrou eficácia terapêutica em carcinomas refratários, devendo ser melhor estudado para entendimento do seu potencial clínico.⁽¹⁰⁾

Todas as estratégias supramencionadas e mais algumas relatadas adiante neste manuscrito, revelaram que pode ser viável incluir o iodo radioativo no tratamento do carcinoma anaplástico da tireóide. Nesse sentido prosseguem as investigações, aguardando-se, em específico, por resultados em ensaios clínicos.

4 – Quimioterapia

Na maioria das vezes, em associação à RT, é feita QT, sendo os agentes mais utilizados aqueles cujos mecanismos de ação interferem, na divisão celular, como os taxanos, nas vias de reparação celular, como a antraciclina, ou na estrutura do DNA, como os agentes de platina.^(29, 54) As recomendações atuais da American Thyroid Association sugerem como esquema principal a utilização de taxano em

monoterapia ou em associação com uma antraciclina ou platina.⁽²⁹⁾ Mediante o objetivo do tratamento e a metastização à distância são discutidos quais as dosagens e combinação de fármacos mais indicada. Em relação à frequência do tratamento, no CAT, o mais comum é uma administração semanal.⁽²⁹⁾

Em comparação com a RT isolada, a junção da QT ao tratamento demonstrou um aumento da sobrevida dos doentes com CAT, independentemente do grau de metastização e da ressecção tumoral prévia. No entanto, devido aos EA's deste tratamento, o seu uso neoadjuvante e adjuvante deve ser pensado tendo em conta as comorbilidades e prognóstico do doente.^(43, 54)

Tendo em conta a agressividade do tumor, a QT também pode ser utilizada como uma terapia de 'ponte' enquanto se aguarda o estudo do genoma do doente e se averigua a possibilidade do uso de terapias moleculares ou imunoterapia. Mediante estes resultados, poderá fazer-se apenas essas terapêuticas, associá-las à QT, com vista a obter um melhor alívio e controlo da sintomatologia relacionada tanto com compromisso da VA como com a metastização local e a distância, ou, em caso de não existir nenhuma terapia alvo indicada, manter-se apenas a QT.^(20, 29)

TRATAMENTO POR ESTADIOS

1 – TRATAMENTO DOS DOENTES COM MUTAÇÃO DO GENE BRAF

a. Estadio IVa

Em doentes com CAT no estadio IVa, tumor confinado à tiróide, e ressecável, o tratamento recomendado passa por cirurgia seguida de QT e/ou RT dependendo dos protocolos institucionais.⁽²⁹⁾

b. Estadio IVb

Neste estadio, muitas vezes o tumor não é ressecável. A abordagem terapêutica atual deve começar por tratamento neoadjuvante com um inibidor BRAF (iBRAF) em conjunto com um inibidor MEK (iMEK). O objetivo é tornar o tumor ressecável. Se este objetivo for atingido, à semelhança do estadio IVa, deve seguir-se cirurgia acompanhada de RT/QT pós-operatória. Nos casos em que não é possível cirurgia pode mantêm-se o tratamento inicial ou, se a resposta for manifestamente insuficiente, considerar a mudança para RT/QT ou, em última linha, uma terapêutica de suporte, com intuito de alívio sintomático.⁽²⁹⁾

c. Estadio IVc

Neste estadio, a doença já se encontra com metástases à distância, não havendo a possibilidade de tratamento com intenções curativas. Nestes casos, pode optar-se por inserir os doentes em novos ensaios clínicos, tratamento neoadjuvante de iBRAF com iMEK associado a cirurgia com ressecção residual do tumor. Caso esta ressecção não seja possível devido a uma elevada morbimortalidade para o doente, apenas continuar a terapia com os 2 fármacos supramencionados à semelhança da abordagem feita no estadio IVb não ressecável. Na ausência de resposta terapêutica ou recusa por parte do doente devem ser instituídos cuidados paliativos e medidas de conforto.⁽²⁹⁾

1.1 Inibidores do BRAF (iBRAF) - Dabrafenib

A proteína BRAF é uma proteína cinase com um papel na regulação, proliferação e diferenciação celular, que atua através da via de sinalização da MAPK. ^(17, 18, 55)

Esta via de sinalização, MAPK/ERK, é formada por uma cadeia de proteínas celulares que estabelecem a comunicação entre um recetor na superfície celular e o DNA do núcleo.⁽⁵⁵⁾

Uma mutação no gene que codifica esta proteína vai provocar uma ativação excessiva da via de sinalização MAPK, através da fosforilação MEK e ERK.⁽⁵⁵⁾

Esta alteração encontra-se comumente presente em estadios iniciais de CT diferenciados. Mutações sucessivas podem promover a desdiferenciação com progressão para carcinoma anaplástico, sequencia que está documentada em cerca de 25% dos doentes com CAT.⁽¹⁶⁻¹⁸⁾

O iBRAF liga-se aos monómeros BRAF e inibe a via de sinalização MAPK, através da desregulação da fosforilação MEK/ERK, provocando o aprisionamento celular em fases G0/G1. Em monoterapia, estes feitos apresentam uma curta duração, pois em poucos meses as células adquirem mecanismos de resistência e reativação desta via por caminhos alternativos.^(15, 55)

A terapêutica combinada com iMEK, trametinib, que será abordada posteriormente, pode ter efeito sinérgico, aumentando a eficácia do tratamento.

Pode residir no recetor do fator de crescimento epidérmico (EGF) um dos mecanismos de resistência ao iBRAF. Este recetor transmembranar ativa a proteína tirosina cinase e ativa uma cascata de sinalização responsável pela regulação da proliferação, migração, angiogénese, metastização e sobrevivência celular. A inibição desta via poderá ser um alvo a considerar, para melhorar a eficácia do

iBRAF. A combinação de um inibidor do EGF com o Dabrafenib demonstrou resultados terapêuticos comparáveis à combinação do iBRAF com iMEK, com inibição do crescimento e da proliferação celular aliado à indução de apoptose através do bloqueio da reativação dos recetores EGF. Além disso, o inibidor do EGF tem um menor custo que o iMEK, apresentando-se assim como uma combinação alternativa no tratamento de CAT com os iBRAF. ⁽¹⁵⁾

A melatonina é uma hormona sintetizada e secretada na glândula pineal, que regula o ciclo circadiano e diversas funções endócrinas. Surgiu como via de investigação dadas as suas várias propriedades, nomeadamente anti-oxidantes, anti-angiogénicas, anti-inflamatórias e ativação do sistema imune. Tem também efeito anti-tumoral que foi demonstrado em vários tipos de carcinomas, como o CT, cancro da mama e cancro do pulmão. A melatonina permite maximizar o efeito curativo de fármacos mais convencionais, reduzindo os efeitos laterais causados pelos mesmos e ultrapassando possíveis resistências à QT. O seu mecanismo de atuação relaciona-se com o promotor da TERT, um componente da telomerase que prolonga os cromossomas e mantém a sua estabilidade. A mutação do promotor da TERT está presente em percentagem significativa em vários cancros e também no CAT, sendo considerado um indicador de agressividade. Ao inibir este alvo e, consequentemente, a atividade da telomerase, a melatonina pode potenciar a inibição do crescimento tumoral. ⁽¹⁶⁾

Uma outra via de atuação é a associação de melatonina com Dabrafenib através do aumento da expressão da E-caderina e diminuição dos marcadores mesenquimatosos, inibindo o processo de transição epitélio-mesenquimatosa, pelo qual se faz a transformação fenotípica das células epiteliais para mesenquimatosas, com aumento da mobilidade membranar, progressão da migração e invasão tumoral. Este processo faz parte das características invasivas e metastáticas do CAT, que ao ser inibido por esta terapêutica combinada, leva à diminuição da capacidade de metastização e de invasão tumoral. ⁽¹⁶⁾

1.2. Inibidor MEK (iMEK) - Trametinib

O trametinib em conjunto com o dabrafenib são atualmente os únicos fármacos aprovados como terapêuticas alvo para o CAT com mutações BRAF V600E, representando uma evolução clínica bastante relevante no tratamento desta patologia. ⁽¹⁷⁾

O iMEK permitiu um aumento da resposta terapêutica e melhoria dos resultados quando comparado com a monoterapia com iBRAF. A combinação destes dois

fármacos permite atingir um bloqueio mais completo da via de sinalização MAPK em dois pontos distintos (BRAF e MEK).⁽¹⁸⁾

Esta associação demonstrou atividade clinicamente relevante em doentes com CAT que apresentem esta mutação, tanto em estádios localmente avançados como na doença metastática. Além disso, a associação apresenta uma toxicidade aceitável com uma resposta duradoura.^(17, 18) É assim aconselhável que todos os doentes com esta neoplasia sejam testados para a mutação BRAF e assim verificar se são candidatos para este tratamento.

Recentemente verificou-se que o Resveratrol, um polifenol presente em plantas naturais, tem efeito anticancerígeno e pouca toxicidade em células in vivo. Este composto inativa uma das vias envolvidas na regulação das propriedades estaminais das células do CAT, provoca dano celular e stress oxidativo, com indução da apoptose celular. À semelhança do iBRAF, o Resveratrol também atua na inibição da via de sinalização MAPK. Assim, a adição do Resveratrol à terapêutica combinada de iBRAF e iMEK pode melhorar a eficácia do tratamento.⁽⁵⁵⁾

Apesar destes avanços de grande relevância clínica, estes fármacos têm atividade limitada em doentes com CAT sem mutação no gene BRAF, nestes doentes o CAT continua a ser considerado uma patologia de alta agressividade e de mau prognóstico clínico, pelo que a investigação de mais alvos terapêuticos continuam a ter uma elevada relevância científica.^(17, 18, 20)

2 – TRATAMENTO DOS DOENTES SEM MUTAÇÃO DO GENE BRAF

a. Estadio IVa

À semelhança da abordagem feita nos tumores com a mutação BRAF, a primeira linha de tratamento nestes casos é a abordagem cirúrgica com ressecção completa do tumor, seguido de RT/QT.⁽²⁹⁾

b. Estadio IVb

Nestes casos, podemos dividir a abordagem em dois grupos: ressecável e não ressecável. No primeiro caso, a abordagem será semelhante ao estadio IVa, considerando que com a cirurgia de ressecção se consegue um melhor controle local da doença.⁽²⁹⁾

Nos casos não ressecáveis, as opções incluem QT/RT, terapêutica sistémica conta alvos tumorais relevantes ou cuidados paliativos de conforto, de acordo com decisão multidisciplinar.⁽²⁹⁾

c. Estadio IVc

Tendo em conta a existência de metástases à distância, o tratamento mais indicado será semelhante aos estadios IVb, não ressecável.

2.1 Capsaicina (CAP)

A capsaicina, um agonista do recetor de potencial transitório vanilóide subtipo 1 (TRPV1), tem sido considerada como um forte agente anti-tumoral, com propriedades anti-proliferativas em diversos tumores.⁽⁶⁾

A CAP, através de vários mecanismos, vai induzir a apoptose celular e aumentar a expressão de fatores de transcrição da tiróide.

Um dos mecanismos de ação é pela ativação do recetor TRPV1, induzindo um aumento do influxo de cálcio para a célula, o que provoca alteração na homeostase celular. O cálcio citosólico irá entrar na membrana mitocondrial, levando a disfunção neste organelo, com abertura persistente do poro de permeabilidade transitória. Consequentemente, existe uma perda de potencial de membrana, com redução da produção de ATP, aumento das espécies reativas de oxigénio e libertação de citocromo C, criando condições pró-apóptóticas e apoptose precoce.⁽⁶⁾ Além disso, a CAP atua em outros mecanismos que provocam a diminuição de fatores anti-apóptóticos.

As células do CAT têm os genes relacionados com a metabolização de iodo silenciados (NIS, TSHR e TPO), bem como uma expressão diminuída de fatores de transcrição da tiróide e de genes relacionados com funções tiroideias, o que não permite o uptake de Iodo¹³¹, traduzindo-se na ineficácia dos tratamentos com radioiodo.⁽⁸⁾

A CAP vai promover a glicosilação do NIS e aumentar os níveis de TSHR e TPO, permitindo um aumento da expressão destes genes, com consequente aumento da avidéz das células ao iodo¹³¹. Além disso, a CAP também vai estimular o SLC5A5, um promotor do NIS, aumentando, por outra via, a síntese desta proteína.⁽⁸⁾

O OCT4A, um outro fator de transcrição que permite a manutenção da pluripotência das células estaminais tumorais, vai ser inibido pelo CAP, levando à desinibição da expressão de NIS e uma rediferenciação das células.⁽⁹⁾

Por outro lado, este composto também vai aumentar os níveis dos marcadores de autofagia, como o LC3-II, e de fatores importantes nos complexos iniciais da autofagia.⁽⁹⁾

Resumindo, este antagonista TRPV1 aparece com um potencial agente terapêutico do CAT, que, tendo em conta as suas propriedades, não só induz a apoptose celular como aumenta o uptake de iodo¹³¹ e a radiosensibilidade das células neoplásicas.^(6, 8, 9)

2.2 Inibidores de Tirosina Cinase

2.2.1. - Lenvatinib

O lenvatinib (Len) é um inibidor da tirosina cinase (ITC) com múltiplos alvos implicados na angiogénese tumoral, mais especificamente, nos recetores do fator de crescimento celular endotelial vascular 1 a 3, recetores do fator de crescimento fibroblástico 1 a 4 e recetores do fator de crescimento derivado de plaquetas.^(14,15) Apresenta atividade anti-angiogénica e efeito anti-tumoral direto.⁽⁵⁶⁾

Este fármaco já provou prolongar a sobrevivência em CT diferenciados resistentes a RT, estando, atualmente, aprovado para o uso terapêutico nestes tumores nos Estados Unidos da América e na União Europeia. O Japão foi mais além permitindo o seu uso em todos os CT irresssecáveis, independentemente do seu subtipo histológico.⁽⁵⁷⁾

No CAT, em ensaios pré-clínicos, o lenvatinib demonstrou inibir a proliferação, invasão e migração das células tumorais em associação com um aumento da apoptose das mesmas.⁽⁵⁶⁾

Os EA mais comuns do Len são hipertensão arterial, proteinúria, eritrodístesia palmo-plantar e fadiga.^(12, 57) No entanto, estes conseguem ser geridos na maioria dos casos com um ajuste de dose ou, em casos mais extremos, com a suspensão do fármaco, sendo, por isso, possível classificar o Len como tendo um perfil de segurança controlável.^(12, 57) Em alguns casos, os tumores sofrem redução acentuada do tamanho ou necrose, podendo ocorrer, embora raramente, EA mais graves como hemorragias, razão pela qual o controlo e vigilância médica em doentes que se encontram sob tratamento com Len está recomendado.⁽⁵⁷⁾ Quando adicionado à terapia multimodal atualmente preconizada no CAT, o Len demonstrou contribuir para uma melhoria da sobrevivência mediana, bem como para uma redução do tamanho da massa tumoral.⁽²⁷⁾ Estas provas levantam a possibilidade deste fármaco começar a ser introduzido de forma standarizada em estádios iniciais, visto que parece aumentar a sensibilidade dos doentes aos restantes tratamentos.⁽²⁷⁾

Apesar de existirem resultados promissores, a resposta ainda é considerada limitada pelo que continua a ser relevante investigar os mecanismos de resistências do Len no CAT, diferentes possibilidades de aumento do sinergismo farmacológico e combinações que diminuam a toxicidade nos doentes.⁽⁵⁸⁾

Atualmente, estão a ser estudados inibidores do fator nuclear eritróide 2 (NRF2) e a proteína cinase 4 associada a inter-leucina 1 (IRAK 1/4), para servirem de agentes sinérgicos com o Len.^{(59) (60)}

O NRF2 encontra-se em níveis elevados no CAT, tendo um papel relevante no crescimento, metastização e resistência à terapêutica. Nesta medida, a inibição deste fator levou à diminuição da migração e invasão tumoral e ao aumento de sensibilidade celular ao Len, salientado a possibilidade de um efeito sinérgico através do silenciar do NRF2. Por outro lado, a via Notch 1, envolvida na patogénese do CAT e com uma relação positiva com NRF2, também apresenta uma diminuição devido ao silenciamento do NRF2.⁽⁵⁹⁾

A IRAK 1/4 atua nos processos de imunidade inata e inflamação. A desregulação desta via encontra-se envolvida em várias doenças, nomeadamente nas doenças malignas, podendo, por isso, ser considerada como um possível alvo terapêutico. Em combinação com o Len, a inibição da IRAK 1/4 provocou uma inibição sinérgica da proliferação celular, com um aumento de células bloqueadas na fase G2/M do ciclo celular, contribuindo para o aumento do efeito anti-tumoral do Len.⁽⁶⁰⁾

A fosforilação da ERK, uma molécula pertencente à família do MAPK, tem papel fulcral tanto nos estádios iniciais como na progressão do CAT. Verificou-se que os inibidores IRAK1/4 ao inibirem a fosforilação ERK vão contribuir para a intensificação da atividade anti-angiogénica do Len.⁽⁶⁰⁾ Este assunto já fora antes demonstrado também em CT diferenciados, onde o Len tinha evidenciado capacidade inibitória sobre a fosforilação da ERK e p38, efeito que também contribui para a intensificação da atividade anti-angiogénica do inibidor da tirosina cinase.⁽⁶⁰⁾

Outro grupo molecular que foi investigado, foi o das proteínas inibidoras de apoptose, que inibem as caspases presentes nas células tumorais e, consequentemente, impedem a apoptose das mesmas. A Livin é um dos membros desta família de proteínas com uma elevada expressão em células neoplásicas, em contraste com a sua ausência em células saudáveis. Quando presentes estão associadas a progressão tumoral mais agressiva, quimioresistência e pior prognóstico. O silenciar desta proteína permitiu diminuir a capacidade de invasão

das células cancerígenas. Assim, aumenta a apoptose tanto por ação direta como através do aumento da sensibilidade à QT e RT.⁽⁶¹⁾

O Vinorelbine é um agente cujo alvo são os microtúbulos que auxiliam o ciclo celular. Nesta medida, este fármaco provoca a acumulação de células na fase G2/M do ciclo celular, com diminuição do potencial da membrana mitocondrial e ativação de caspases, o que irá provocar a apoptose celular e o bloqueio da angiogénese. Além disso, existe uma diminuição do transportador ABCB1, o segundo transportador mais presente nas células do CAT. Este transportador tem como função o efluxo de múltiplas moléculas, nomeadamente os inibidores da tirosina cinase, induzindo um dos mecanismos de resistência a este tratamento farmacológico.⁽⁵⁶⁾ Assim, a diminuição deste transportador, vai provocar o aumento das concentrações farmacológicas do Len ao nível celular. O CSF1, envolvido na diferenciação e sobrevivência dos macrófagos e na produção de VEGF, também vai ser inibido pela terapêutica combinada do Vinorelbine com o Len, levando a inibição da angiogénese.⁽⁵⁶⁾

A PKA4 é uma proteína cinase ativada pelo p21, que promove a proliferação celular, propriedades de adesão, motilidade e plasticidade tumoral, a capacidade de induzir propriedades estaminais e de resistência a fármacos. Esta proteína tem uma expressão aumentada no CAT, a sua inibição, em combinação com tratamento com Len, permitiu um efeito sinérgico, com aumento da atividade anti-tumoral. Esta combinação não demonstrou sinais de toxicidade, sendo considerada bem tolerada.⁽⁵⁸⁾

Por fim, o XPO1 é um recetor que reconhece os sinais nucleares de exportação (SNE) de cada proteína, ajudando no processo de movimentação de proteínas do núcleo para o citoplasma. Nas células neoplásicas há disrupção do SNE e supressão dos genes codificadores de proteínas de supressão tumoral. Ao inibir seletivamente os componentes de exportação celular, com consequente inibição do XPO1, os níveis de proteínas com funções de supressão tumoral vão ser restaurados, potenciando uma inibição do crescimento tumoral. Na combinação com o Len, os inibidores SNE demonstraram um aumento da atividade anti-tumoral.⁽⁵⁸⁾

Concluindo, existem vários novos alvos terapêuticos que já demonstraram uma ação sinérgica com o Len, apresentando um bom perfil de segurança. No entanto, são necessários mais estudos, nomeadamente, ensaios clínicos, para se estudar o efeito das diversas combinações no ‘mundo real’ e com vista a se identificar a combinação mais eficaz com a dose otimizada.

2.2.2 - Pazopanib

À semelhança do Len, este ITC demonstrou uma reduzida eficácia clínica em monoterapia. No entanto, em terapias combinadas os resultados já foram mais promissores.⁽⁶²⁾

O Topotecano é um inibidor da DNA topoisomerase I, que se liga ao complexo de DNA impedindo a replicação de DNA e a síntese de RNA, consequentemente, bloqueando a proliferação celular. Este fármaco em combinação com o ITC demonstrou eficácia em vários modelos pré-clínicos. No caso do CAT, esta combinação apresenta um efeito sinérgico, visto que o Pazopanib vai atuar na desregulação do transportador ABCG2, permitindo que haja um aumento das concentrações intracelulares do Topotecano. Além disso, existe uma diminuição dos níveis de HIF-1 α , (fator α 1 induzido por hipoxia) envolvido na regulação do transportador ABCG2 e que confere características de maior agressividade tumoral, de VEGF e de CSF-1, o que leva à diminuição da estimulação de macrófagos, que dependem deste fator para a sua diferenciação e sobrevivência.⁽⁶²⁾

O Pazopanib também demonstrou um aumento do efeito antineoplásico em conjunto com inibidores de microtúbulos, de que é exemplo o Paclitaxel, um dos fármacos usados nos esquemas terapêuticos da quimioterapia do CAT. A inibição da Aurora A, provocada pelo ITC, tinha sido inicialmente considerada como um efeito 'off target', no entanto, num estudo, apresentou-se com relevância clínica, visto que a inibição desta proteína cinase, em conjunto com a inibição dos microtúbulos, provoca uma catástrofe mitótica nas células, tornando esta combinação farmacológica vantajosa.⁽⁶³⁾

2.2.3 - Sorafenib

Este ITC apresenta como alvos os genes RAF, VEGF e PDGFR, estando já aprovado para o tratamento do carcinoma de células renais e do carcinoma hepatocelular.^(10, 64)

Em monoterapia este fármaco demonstrou uma eficácia terapêutica baixa para o CAT, um pouco à semelhança dos exemplos supramencionados. Contudo, foi estudada a sua eficácia em conjunto com o Paclitaxel e RT em células in vitro e in vivo. Foi salientado o efeito sinérgico desta combinação, que provocou, por um lado, um aumento acentuado de proteínas pró-apoptóticas e uma diminuição das anti-apoptóticas, sendo consequentemente mais eficaz na indução do bloqueio do ciclo celular e da apoptose. Verificou-se também que com esta sinergia terapêutica

se conseguiu uma diminuição da dose individual dos fármacos e diminuição dos efeitos laterais.^(10, 64, 65)

O inibidor de histona deacetilase também foi estudado em terapia combinada com o Sorafenib e RT. A inibição de diferentes vias de proliferação tumoral permitiu também uma redução das doses terapêuticas dos fármacos, com redução dos EA. Esta terapia tripla diminuiu de forma significativa o tamanho do tumor sem toxicidade sistêmica considerável. Será pois, mais uma via de investigação mas cujo potencial de aplicação clínica no tratamento do CAT necessita mais estudo.⁽¹⁰⁾

2.3 Inibidores de imuno-checkpoint

A interação entre o recetor de programador de morte 1 (PD1) e os seus ligandos (PD-L1/2) apresentam uma atividade clínica relevante em vários tumores.^(4, 40) No caso do CAT, existe um aumento da expressão de PD-L1 em 22-29% dos casos bem como uma infiltração difusa de linfócitos T.^(4, 23) Este microambiente imunológico levantou a possibilidade da utilização de imunoterapia no CAT, nomeadamente o Pembrolizumab, um anticorpo monoclonal contra os recetores de PD-1 já aprovado no tratamento de alguns tumores, e o Spartalizumab, outro anticorpo monoclonal com imunoglobulina 4 que se liga ao PD1, bloqueando a sua interação com os ligandos.^(23, 40, 66, 67)

O Spartalizumab, foi bem tolerando, surgindo os efeitos laterais esperados para um fármaco da sua classe. Em doentes com um microambiente tumoral de inflamação, nomeadamente com níveis elevados de PD-L1, presença de linfócitos CD8+ e expressão de genes relacionados com o interferon gama, este fármaco provocou respostas terapêuticas consideradas muito positivas.⁽⁴⁰⁾

O Pembrolizumab foi estudado em combinações com o Len, tendo como objetivo colmatar as falhas de cada um destes fármacos. O Len é usado como um tratamento mais rápido e com eficácia demonstrada e o Pembrolizumab como sensibilizador imune, que leva à diminuição das células imunossupressoras.^(66, 67)

Assim, a avaliação dos níveis de PD-L1 nos CAT, especialmente os sem mutação BRAF, deve ser algo a considerar, pois os inibidores de checkpoint imunes podem ser uma opção terapêutica a considerar em doentes que apresentam um microambiente tumoral suscetível à imunoterapia. Todavia, como foi referido no capítulo referente à Biologia Molecular do CAT, o impacto clínico desta proteína ainda se encontra indefinido, carecendo de uma maior investigação.⁽⁶⁷⁾

CONCLUSÃO

O carcinoma anaplásico da tiróide é o subtipo mais indiferenciado dos cânceros da tiróide, e tem um comportamento clínico muito agressivo. Invade precocemente as estruturas cervicais contíguas assim como rapidamente metastiza para gânglios e outros órgãos. A morbidade e mortalidade desta doença é muito elevada.

Apesar da abordagem multimodal proposta pela ESMO, com tireoidectomia total e linfadenectomia seletiva dos gânglios cervicais, associada a radioterapia pós-operatória e/ou quimioterapia adjuvante, a sobrevida média destes doentes não ultrapassa os 12 meses.

O aumento de conhecimento sobre a biologia molecular, microambiente tumoral e vias de sinalização tumoral desta neoplasia permitiram desenvolver novas possibilidades terapêuticas, com recurso à imunoterapia e fármacos com alvos moleculares relevantes.

Contudo, apesar do investimento na investigação de tratamentos mais eficazes para este carcinoma, a maioria destes compostos padece de mais estudos, nomeadamente da realização de ensaios clínicos randomizados, difíceis no contexto de um cancro raro. Embora já tenham sido efetuados avanços, tendo-se duplicado a sobrevida média, o caminho a percorrer com vista a diminuir a morbimortalidade do carcinoma anaplásico da tiróide ainda é longo e carece de mais investigação e estudos.

Bibliografia

1. Chai L, Qiu Z, Zhang X, Li R, Wang K. A novel self-assemble peptide drug design of AKT1 for anaplastic thyroid cancer therapy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2022;611:19-22.
2. Ruan X, Shi X, Dong Q, et al. Antitumor effects of anlotinib in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(1):153-64.
3. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up dagger. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-83.
4. Gray KD, McCloskey JE, Vedvyas Y, et al. PD1 Blockade Enhances ICAM1-Directed CAR T Therapeutic Efficacy in Advanced Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26(22):6003-16.
5. Jung HW, Hwang JH. Anticancer Effects of Ursi Fel Extract and Its Active Compound, Ursodeoxycholic Acid, in FRO Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Molecules*. 2021;26(17).
6. Xu S, Cheng X, Wu L, et al. Capsaicin induces mitochondrial dysfunction and apoptosis in anaplastic thyroid carcinoma cells via TRPV1-mediated mitochondrial calcium overload. *Cell Signal*. 2020;75:109733.
7. Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. *Front Oncol*. 2017;7:25.
8. Xu S, Cheng X, Wu J, et al. Capsaicin restores sodium iodine symporter-mediated radioiodine uptake through bypassing canonical TSH–TSHR pathway in anaplastic thyroid carcinoma cells. *J Mol Cell Biol*. 2022;13(11):791-807.
9. Wu L, Xu S, Cheng X, et al. Capsaicin inhibits the stemness of anaplastic thyroid carcinoma cells by triggering autophagy-lysosome mediated OCT4A degradation. *Phytother Res*. 2022;36(2):938-50.
10. Yun HJ, Kim HJ, Kim J, et al. Synergistic Anticancer Activity of N-Hydroxy-7-(2-Naphthylthio) Heptanamide, Sorafenib, and Radiation Therapy in Patient-Derived Anaplastic Thyroid Cancer Models. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2).
11. Enomoto K, Sato F, Tamagawa S, et al. A novel therapeutic approach for anaplastic thyroid cancer through inhibition of LAT1. *Sci Rep*. 2019;9(1):14616.
12. <Takahashi et al. - 2019 - A Phase II study of the safety and efficacy of len.pdf>.
13. Hescheler DA, Hartmann MJM, Riemann B, et al. Anaplastic thyroid cancer: genome-based search for new targeted therapy options. *Endocr Connect*. 2022;11(4).
14. Rao SN, Zafereo M, Dadu R, et al. Patterns of Treatment Failure in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2017;27(5):672-81.
15. Choi YS, Kwon H, You MH, et al. Effects of dabrafenib and erlotinib combination treatment on anaplastic thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer*. 2022;29(6):307-19.
16. Liao Y, Gao Y, Chang A, et al. Melatonin synergizes BRAF-targeting agent dabrafenib for the treatment of anaplastic thyroid cancer by inhibiting AKT/hTERT signalling. *J Cell Mol Med*. 2020;24(20):12119-30.
17. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol*. 2022;33(4):406-15.
18. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):7-13.
19. Ferrari SM, La Motta C, Elia G, et al. Antineoplastic Effect of Lenvatinib and Vandetanib in Primary Anaplastic Thyroid Cancer Cells Obtained From Biopsy or Fine Needle Aspiration. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:764.
20. Iyer PC, Dadu R, Ferrarotto R, et al. Real-World Experience with Targeted Therapy for the Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2018;28(1):79-87.
21. Brignardello E, Palestini N, Felicetti F, et al. Early surgery and survival of patients with anaplastic thyroid carcinoma: analysis of a case series referred to a single institution between 1999 and 2012. *Thyroid*. 2014;24(11):1600-6.

22. Jonker PKC, Turchini J, Kruijff S, et al. Multimodality Treatment Improves Locoregional Control, Progression-Free and Overall Survival in Patients with Anaplastic Thyroid Cancer: A Retrospective Cohort Study Comparing Oncological Outcomes and Morbidity between Multimodality Treatment and Limited Treatment. *Ann Surg Oncol*. 2021;28(12):7520-30.
23. Iyer PC, Dadu R, Gule-Monroe M, et al. Salvage pembrolizumab added to kinase inhibitor therapy for the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. *J Immunother Cancer*. 2018;6(1):68.
24. Varadharajan K, Mathew R, Odutoye B, Williamson P, Madden B. Use of tracheal stenting in the palliation of anaplastic thyroid carcinoma: tertiary centre experience. *J Laryngol Otol*. 2015;129(6):568-71.
25. Park J, Jung HA, Shim JH, et al. Multimodal treatments and outcomes for anaplastic thyroid cancer before and after tyrosine kinase inhibitor therapy: a real-world experience. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(6):837-45.
26. Tavarelli M, Malandrino P, Vigneri P, et al. Anaplastic Thyroid Cancer in Sicily: The Role of Environmental Characteristics. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:277.
27. Kim SY, Kim SM, Kim JW, et al. Survival With Lenvatinib for the Treatment of Progressive Anaplastic Thyroid Cancer: A Single-Center, Retrospective Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:599.
28. Puliafito I, Esposito F, Prestifilippo A, et al. Target Therapy in Thyroid Cancer: Current Challenge in Clinical Use of Tyrosine Kinase Inhibitors and Management of Side Effects. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:860671.
29. Bible KC, Kebebew E, Brierley J, et al. 2021 American Thyroid Association Guidelines for Management of Patients with Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2021;31(3):337-86.
30. Leenhardt L, Erdogan MF, Hegedus L, et al. 2013 European thyroid association guidelines for cervical ultrasound scan and ultrasound-guided techniques in the postoperative management of patients with thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2013;2(3):147-59.
31. Ha EJ, Baek JH, Lee JH, et al. Core needle biopsy could reduce diagnostic surgery in patients with anaplastic thyroid cancer or thyroid lymphoma. *Eur Radiol*. 2016;26(4):1031-6.
32. Eilers SG, LaPolice P, Mukunyadzi P, et al. Thyroid fine-needle aspiration cytology: performance data of neoplastic and malignant cases as identified from 1558 responses in the ASCP Non-GYN Assessment program thyroid fine-needle performance data. *Cancer Cytopathol*. 2014;122(10):745-50.
33. Silver Karcioğlu A, Iwata AJ, Pusztaszeri M, Abdelhamid Ahmed AH, Randolph GW. The American Thyroid Association (ATA) integrates molecular testing into its framework for managing patients with anaplastic thyroid carcinoma (ATC): Update on the 2021 ATA ATC guidelines. *Cancer Cytopathol*. 2022;130(3):174-80.
34. Kunstman JW, Juhlin CC, Goh G, et al. Characterization of the mutational landscape of anaplastic thyroid cancer via whole-exome sequencing. *Hum Mol Genet*. 2015;24(8):2318-29.
35. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L, et al. Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest*. 2016;126(3):1052-66.
36. Liu L, Li D, Chen Z, et al. Wild-Type P53 Induces Sodium/Iodide Symporter Expression Allowing Radioiodide Therapy in Anaplastic Thyroid Cancer. *Cell Physiol Biochem*. 2017;43(3):905-14.
37. Menicali E, Guzzetti M, Morelli S, Moretti S, Puxeddu E. Immune Landscape of Thyroid Cancers: New Insights. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:637826.
38. Lv J, Feng ZP, Chen FK, et al. M2-like tumor-associated macrophages-secreted Wnt1 and Wnt3a promotes dedifferentiation and metastasis via activating β -catenin pathway in thyroid cancer. *Molecular Carcinogenesis*. 2021;60(1):25-37.

39. Lv J, Liu C, Chen FK, et al. M2-like tumour-associated macrophage-secreted IGF promotes thyroid cancer stemness and metastasis by activating the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Mol Med Rep.* 2021;24(2).
40. Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al. PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2020;38(23):2620-7.
41. Bastman JJ, Serracino HS, Zhu Y, et al. Tumor-Infiltrating T Cells and the PD-1 Checkpoint Pathway in Advanced Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(7):2863-73.
42. Chintakuntlawar AV, Rumilla KM, Smith CY, et al. Expression of PD-1 and PD-L1 in Anaplastic Thyroid Cancer Patients Treated With Multimodal Therapy: Results From a Retrospective Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(6):1943-50.
43. Kasemsiri P, Chaisakgreenon P, Vatanasapt P, et al. Survival Benefit of Intervention Treatment in Advanced Anaplastic Thyroid Cancer. *Int J Surg Oncol.* 2021;2021:5545127.
44. Lorntzsen B, Jacobsen AB, Grøholt KK, Sigstad E, Osnes T. Survival and Surgical Complications in Anaplastic Thyroid Cancer Patients After Completed Multimodal Treatment. *Anticancer Res.* 2020;40(12):6979-85.
45. Goffredo P, Thomas SM, Adam MA, Sosa JA, Roman SA. Impact of Timeliness of Resection and Thyroidectomy Margin Status on Survival for Patients with Anaplastic Thyroid Cancer: An Analysis of 335 Cases. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(13):4166-74.
46. So K, Smith RE, Davis SR. Radiotherapy in anaplastic thyroid carcinoma: An Australian experience. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017;61(2):279-87.
47. Zhou M, Chen Y, Adachi M, et al. Single agent nanoparticle for radiotherapy and radio-photothermal therapy in anaplastic thyroid cancer. *Biomaterials.* 2015;57:41-9.
48. Pezzi TA, Mohamed ASR, Sheu T, et al. Radiation therapy dose is associated with improved survival for unresected anaplastic thyroid carcinoma: Outcomes from the National Cancer Data Base. *Cancer.* 2017;123(9):1653-61.
49. Oweida A, Phan A, Vancourt B, et al. Hypofractionated Radiotherapy Is Superior to Conventional Fractionation in an Orthotopic Model of Anaplastic Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2018;28(6):739-47.
50. Zhang C, Chai J, Jia Q, et al. Evaluating the therapeutic efficacy of radiolabeled BSA@CuS nanoparticle-induced radio-photothermal therapy against anaplastic thyroid cancer. *IUBMB Life.* 2022;74(5):433-45.
51. Choi YJ, Lee JE, Ji HD, et al. Tunicamycin as a Novel Redifferentiation Agent in Radioiodine Therapy for Anaplastic Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021;22(3).
52. ElMokh O, Taelman V, Radojewski P, et al. MEK Inhibition Induces Therapeutic Iodine Uptake in a Murine Model of Anaplastic Thyroid Cancer. *J Nucl Med.* 2019;60(7):917-23.
53. Jiao C, Li L, Zhang P, et al. REGgamma ablation impedes dedifferentiation of anaplastic thyroid carcinoma and accentuates radio-therapeutic response by regulating the Smad7-TGF-beta pathway. *Cell Death Differ.* 2020;27(2):497-508.
54. Zhou W, Yue Y, Zhang X. Radiotherapy Plus Chemotherapy Leads to Prolonged Survival in Patients With Anaplastic Thyroid Cancer Compared With Radiotherapy Alone Regardless of Surgical Resection and Distant Metastasis: A Retrospective Population Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:748023.
55. Lu MD, Li H, Nie JH, et al. Dual Inhibition of BRAF-MAPK and STAT3 Signaling Pathways in Resveratrol-Suppressed Anaplastic Thyroid Cancer Cells with BRAF Mutations. *Int J Mol Sci.* 2022;23(22).
56. Di Desidero T, Orlandi P, Gentile D, et al. Pharmacological effects of vinorelbine in combination with lenvatinib in anaplastic thyroid cancer. *Pharmacol Res.* 2020;158:104920.
57. Takahashi S, Tahara M, Ito K, et al. Safety and Effectiveness of Lenvatinib in 594 Patients with Unresectable Thyroid Cancer in an All-Case Post-Marketing Observational Study in Japan. *Adv Ther.* 2020;37(9):3850-62.
58. Khan HY, Ge J, Nagasaka M, et al. Targeting XPO1 and PAK4 in 8505C Anaplastic Thyroid Cancer Cells: Putative Implications for Overcoming Lenvatinib Therapy Resistance. *Int J Mol Sci.* 2019;21(1).

59. Gong Z, Xue L, Wei M, et al. The Knockdown of Nrf2 Suppressed Tumor Growth and Increased the Sensitivity to Lenvatinib in Anaplastic Thyroid Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2021;2021:3900330.
60. Kawamura Y, Saijo K, Imai H, Ishioka C. Inhibition of IRAK1/4 enhances the antitumor effect of lenvatinib in anaplastic thyroid cancer cells. *Cancer Sci*. 2021;112(11):4711-21.
61. Kim HK, Kim SA, Jung EK, et al. Inhibitor of apoptosis protein Livin promotes tumor progression and chemoradioresistance in human anaplastic thyroid cancer. *Oncol Rep*. 2021;45(4).
62. Di Desidero T, Orlandi P, Gentile D, Bocci G. Effects of Pazopanib Monotherapy vs. Pazopanib and Topotecan Combination on Anaplastic Thyroid Cancer Cells. *Front Oncol*. 2019;9:1202.
63. Isham CR, Bossou AR, Negron V, et al. Pazopanib enhances paclitaxel-induced mitotic catastrophe in anaplastic thyroid cancer. *Sci Transl Med*. 2013;5(166):166ra3.
64. Ishihara S, Onoda N, Noda S, et al. Sorafenib inhibits vascular endothelial cell proliferation stimulated by anaplastic thyroid cancer cells regardless of BRAF mutation status. *Int J Oncol*. 2019;55(5):1069-76.
65. Kim SY, Kim SM, Chang H, et al. Synergistic anticancer activity of sorafenib, paclitaxel, and radiation therapy on anaplastic thyroid cancer in vitro and in vivo. *Head Neck*. 2020;42(12):3678-84.
66. Dierks C, Seufert J, Aumann K, et al. Combination of Lenvatinib and Pembrolizumab Is an Effective Treatment Option for Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2021;31(7):1076-85.
67. Adam P, Kircher S, Sbiera I, et al. FGF-Receptors and PD-L1 in Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Cancer: Evaluation of the Preclinical Rationale. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:712107.

INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR

