

## Câncer Diferenciado da Tireóide: Fatores de Risco e Diagnóstico

*Autoria: Sociedade Brasileira de  
Endocrinologia e Metabologia  
Colégio Brasileiro de Radiologia*

---

**Elaboração Final:** 30 de junho de 2006

**Participantes:** Ward LS, Maciel RMB

---

---

*O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## **DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:**

Revisão bibliográfica de artigos científicos do PubMed inseridos na base de dados até novembro de 2004 e recomendações das sociedades abaixo por meio de consulta ao site, realizada em novembro de 2004:

- *National Comprehensive Cancer Network*  
[http://www.nccn.org/physician\\_gls/PDF/thyroid.pdf](http://www.nccn.org/physician_gls/PDF/thyroid.pdf)
- *British Thyroid Association & Royal College of Physicians*  
<http://www.british-thyroid-association.org/guidelines.hm>
- *American Association of Clinical Endocrinologists & American Association of Endocrine Surgeons*  
[http://www.aace.com/clin/guidelines/thyroid\\_carcinoma.pdf](http://www.aace.com/clin/guidelines/thyroid_carcinoma.pdf)
- *American Thyroid Association*  
<http://www.thyroid.org/professionals/publications/guidelines.html>
- *American Joint Committee on Cancer*  
<http://www.cancerstaging.org/>
- *International Union Against Cancer*  
<http://www.uicc.org>

## **GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:**

**A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

**B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

**C:** Relatos de casos (estudos não controlados).

**D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## **OBJETIVOS:**

1. Melhorar o diagnóstico, identificando fatores de risco para câncer diferenciado da tireóide entre os portadores de nódulos;
2. Oferecer diretrizes de conduta para o diagnóstico apropriado do câncer diferenciado da tireóide.

## **CONFLITO DE INTERESSE:**

Nenhum conflito de interesse declarado.

## EPIDEMIOLOGIA DO CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREÓIDE

O câncer diferenciado da tireóide (CDT) é a forma mais comum de neoplasia endócrina e, geralmente, é curável. Sua frequência tem aumentado progressivamente cerca de 3% ao ano por fatores etiopatogênicos desconhecidos e devido à melhora nos métodos de diagnóstico<sup>1-3</sup>(D). À medida que o ultra-som e outros métodos de imagem vêm se popularizando, cresce o número de diagnósticos de nódulos não palpáveis e, mais freqüentemente, se identificam microcarcinomas (tumores menores do que 1 cm)<sup>4</sup>(B). Estima-se a ocorrência de 292.555 casos nos Estados Unidos da América, 23.600 casos novos sendo diagnosticados em 2004, com 1460 mortes relacionadas ao câncer da tireóide (*American Cancer Society and the Surveillance, Epidemiology, and End Results - SEER Program of the National Cancer Institute database*)<sup>1-3</sup>(D). No entanto, a neoplasia da tireóide não responde por mais do que 1% de todas as neoplasias malignas, cerca de 0,5% em homens e 1,5% em mulheres<sup>1-3</sup>(D). Pelo menos 94% destes tumores provêm de células do epitélio folicular e são diferenciados em tipos papilífero ou folicular<sup>1-3, 5,6</sup>(D)<sup>4</sup>(B).

O diagnóstico de CDT necessita de confirmação citológica ou histológica. A aspiração por agulha fina é a forma mais interessante, do ponto de vista custo-efetividade, para distinguir lesões benignas de malignas. Na maior parte dos casos, a citologia obtida na punção aspirativa por agulha fina possibilita adequado planejamento cirúrgico. Entretanto, principalmente nas lesões foliculares denominadas “suspeitas” para carcinoma folicular ou neoplasia de Hürthle, o diagnóstico definitivo do CDT depende de cuidadoso exame anatomopatológico. A invasão da cápsula do nódulo ou de vasos é essencial para o diagnóstico de carcinoma folicular (incluindo a variante de Hürthle)<sup>6,7</sup>(D). Biópsias de congelamento intra-operatórias são, freqüentemente, inadequadas para tal comprovação diagnóstica<sup>6,7</sup>(D).

Os carcinomas papilíferos constituem 75% a 80% dos casos diagnosticados de CDT e seu diagnóstico citológico por meio de material aspirado por agulha fina, geralmente, estabelece o diagnóstico com precisão<sup>6-8</sup>(D). Alguns citologistas acreditam que as anormalidades nucleares características do carcinoma papilífero são mais bem vistas em citologia do que na congelção ou mesmo

no material embebido em parafina<sup>6-8</sup>(D). Infezivelmente, o diagnóstico citológico das lesões de padrão folicular não é tão simples. É difícil distinguir adenomas de carcinomas foliculares, além de vários casos de carcinomas papilíferos de variante folicular e mesmo casos de hiperplasias poderem se assemelhar<sup>6-8</sup>(D). Marcadores moleculares de malignidade como a galectina-3, as citoqueratinas e o HBME-1, entre outros, podem ajudar no diagnóstico, embora nenhum marcador tenha se mostrado particularmente útil até o presente momento<sup>6-8</sup>(D).

Embora o câncer seja relativamente raro, nódulos da tireóide são um problema de saúde pública. Estima-se que 10% da população venham a desenvolver um nódulo palpável durante a vida<sup>5,6</sup>(D)<sup>9,10</sup>(B). O encontro incidental de nódulos ao exame ultrassonográfico, à cirurgia de doenças benignas da tireóide e em necropsias de indivíduos que nunca tiveram diagnóstico de doença tireoidiana em vida sugere que sua prevalência possa atingir níveis ainda mais elevados, especialmente entre indivíduos do sexo feminino e de maior idade<sup>4,9-11</sup>(B)<sup>5,6,8,12</sup>(D)<sup>13</sup>(C). No entanto, a maior parte destes nódulos será benigna. Também é provável que grande parte dos nódulos pequenos, eventualmente demonstrados por ultrassonografia ou exames de imagem mais sofisticados, nunca evoluam clinicamente, pois microcarcinomas podem ser encontrados em até 36% das autópsias realizadas em adultos mortos por outras causas que não câncer de tireóide<sup>4,11</sup>(B)<sup>13</sup>(C)<sup>12</sup>(D). A correta identificação dos casos que merecem investigação laboratorial mais completa, punção do nódulo para estudo citológico e encaminhamento para cirurgia são fundamentais para o estabelecimento de estratégias que representem a melhor relação custo-benefício, não apenas para

o paciente, mas também para o Sistema de Saúde do país, onde a alocação de recursos deve ser muito criteriosa.

## FATORES DE PREDISPOSIÇÃO AO CDT

### FATORES CLÍNICOS

Uma série de fatores clínicos e epidemiológicos vem sendo utilizada na seleção dos pacientes de risco para câncer da tireóide entre os portadores de nódulos tireoidianos<sup>5,7,14</sup>(D)<sup>4,15</sup>(B). O CDT é diagnosticado de 2 a 3 vezes mais frequentemente em mulheres do que em homens; a idade média ao diagnóstico é de cerca de 45 anos<sup>5,6,8,14,16</sup>(D)<sup>4,15,17</sup>(B). Em regiões com aporte insuficiente em iodo, o carcinoma folicular é mais comum, enquanto que áreas suficientes em iodo apresentam incidência muito maior de carcinomas papilíferos<sup>5,6,8,14,16</sup>(D)<sup>4,15,17</sup>(B).

Ao contrário de grande parte dos tumores no ser humano, o cigarro não é fator de risco para o câncer da tireóide<sup>15</sup>(B). A única causa de câncer de tireóide bem demonstrada clínica, epidemiológica e experimentalmente, é a exposição à radiação ionizante, particularmente na infância<sup>5,6,8,14,16</sup>(D)<sup>4,15,17</sup>(B). História de bócio ou de nódulos benignos (em particular, o diagnóstico de adenoma prévio), principalmente em mulheres, é fator de risco importante<sup>14,16</sup>(D)<sup>4,15,17</sup>(B). No entanto, história de hipertireoidismo prévio não eleva significativamente o risco para CDT e tampouco existem evidências de aumento de risco em indivíduos com elevada ingestão de iodo ou em uso de terapia de reposição hormonal para menopausa<sup>14,16</sup>(D)<sup>4,15,17</sup>(B). São suspeitos todos os nódulos que crescem rapidamente, ou que continuam crescendo mesmo sob terapia supressiva com levotiroxina, os nódulos muito duros e aderidos, os que são acompanhados de

gânglios cervicais ou de sintomas de compressão (como dispnéia) ou infiltração de outros órgãos (como rouquidão ou tosse)<sup>5,6,8,14,16</sup>(D)<sup>4,15,17</sup>(B).

## FATORES MOLECULARES

Nos últimos anos, a biologia molecular vem proporcionando maior compreensão da etiopatogenia e dos fatores envolvidos no risco ao câncer, trazendo assim novos métodos de rastreamento. Indivíduos portadores de alelos nulos ou de funcionamento deficitário em genes responsáveis pela codificação de enzimas importantes na metabolização de agentes agressores, como os genes *GSTM1*, *GSTT1*, *GSTP1*, ou de fatores importantes no reparo ou indução de apoptose de células defeituosas, como o gene *p53*, apresentam maior risco de desenvolverem câncer<sup>18-20</sup>(B). No entanto, ainda não existem estudos que mostrem o custo-efetividade do rastreamento de malignidade entre portadores de nódulos tireoidianos com o auxílio destes marcadores moleculares.

## DIAGNÓSTICO DO CDT

### AValiação Citológica do Nódulo

Não há dúvida de que a melhor estratégia diagnóstica de malignidade tireoidiana, em termos de custo-benefício, é a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) para exame citológico do material coletado<sup>21,22</sup>(D)<sup>23</sup>(B). A técnica de punção é tão simples e rápida que pode ser realizada por qualquer clínico com um pouco de prática. O material necessário à realização da PAAF limita-se a agulha, seringa, lâminas e um frasco com álcool diluído, material relativamente barato e de fácil obtenção em qualquer localidade do Brasil. A PAAF é capaz de estabelecer o diagnóstico de câncer de tireóide com 95% de acurácia na maior

parte dos serviços<sup>21,22</sup>(D)<sup>23</sup>(B). A punção pode ainda ser guiada por ultra-sonografia, nos nódulos pequenos e não palpáveis, fato que diminui sensivelmente o número de amostras coletadas insatisfatórias ou insuficientes para adequado diagnóstico citológico e estabelecimento de conduta<sup>21,22</sup>(D)<sup>23</sup>(B)<sup>24,25</sup>(A). Na prática, cerca de 70% das biópsias realizadas com agulha fina têm resultado de citologia benigna, 10% são suspeitas, 5% malignas e 15% não permitem diagnóstico com o material obtido<sup>21,22</sup>(D)<sup>23</sup>(B)<sup>24,25</sup>(A). Estas últimas devem ser repetidas. A ocorrência de câncer em tais lesões (nas quais a punção aspirativa não obteve material adequado ou suficiente para diagnóstico) é maior do que os casos de falso negativo, isto é, de lesões neoplásicas entre as consideradas benignas à citologia<sup>26</sup>(B). Assim, lesões puncionadas em que o diagnóstico não foi possível numa primeira punção, e, mais ainda, numa segunda punção, devem ser cuidadosamente monitoradas<sup>26</sup>(B). Entre as suspeitas, cerca de 20% serão malignas e, nestes casos, voltamos a considerar o risco clínico e epidemiológico para cada indivíduo antes de propor nova punção, seguimento clínico, terapia cirúrgica ou supressão com levotiroxina<sup>19,20,23,26,27</sup>(B)<sup>21,22</sup>(D)<sup>24,25</sup>(A). Por outro lado, a citologia benigna, embora tranquilizadora em relação à possibilidade do paciente ser portador de um câncer, não nos exime de indicar uma conduta adequada. Para tanto, a avaliação funcional do nódulo é fundamental. A repetição de uma punção benigna não é necessária<sup>19,20,23,26,27</sup>(B)<sup>21,22</sup>(D)<sup>24,25</sup>(A).

### AValiação Funcional do Nódulo

Todo portador de nódulo deve ser cuidadosamente examinado para a determinação de sintomas e sinais de hiper ou hipotireoidismo e sinais oculares (que podem estar associados à doença tireoidiana auto-imune). A presença

de nódulo tireoidiano sempre indica investigação de função tireoidiana, que deve ser realizada com determinação de tirotrófina (TSH). Dosagem de anticorpos anti-tiroglobulina (Tg) e anti-tiroperoxidase (TPO) pode ser útil, pois títulos elevados sugerem doença auto-imune que, não raramente, se apresenta com poucas manifestações clínicas e, eventualmente, com nódulos palpáveis na glândula tireóide. Por outro lado, a tireoidite pode coexistir com neoplasias, não descartando, portanto, a punção aspirativa. Já a evidência clínica e/ou confirmação laboratorial de nódulo autônomo diminui bastante a possibilidade de malignidade concomitante<sup>19,20,23,26</sup>(B)<sup>21,22</sup>(D)<sup>24,25</sup>(A).

## OUTROS EXAMES

Desde o advento da citologia obtida por meio da punção aspirativa realizada com agulha fina, a cintilografia com iodo radioativo se tornou pouco usada, porque tanto nódulos hipofuncionantes (frios), hiperfuncionantes (quentes), como nódulos de captação similar ao restante do parênquima (mornos) podem ser malignos. Sua utilidade se limita à investigação de pacientes com suspeita de nódulos autônomos<sup>19,20,23</sup>(B)<sup>21,22</sup>(D)<sup>24,25</sup>(A). O ultra-som é muito útil para guiar a punção

aspirativa e pode ajudar na avaliação de risco para malignidade. Também indica a presença de nódulos não perceptíveis à palpação e supera outros métodos de imagem como a tomografia computadorizada, o doppler e a ressonância magnética pela facilidade de realização e custo inferior ao de tais procedimentos<sup>19,20,23,26,27</sup>(B)<sup>21,22,28</sup>(D)<sup>24,25</sup>(A).

A análise do nódulo da tireóide pela ultrasonografia tem como objetivo principal estabelecer: a) a natureza da lesão (sólida, cística ou mista); b) as suas dimensões e, em particular, o volume do nódulo - pela fórmula  $(a \times b \times c \times 0,52)$  - informação considerada de grande importância, especialmente quando se tratar de acompanhamento ultra-sonográfico de paciente em terapia supressiva com levotiroxina; c) grau de ecogenicidade da lesão; d) presença de microcalcificações no interior do nódulo e do padrão psamomatoso; e) número e localização das lesões - se o nódulo é solitário ou múltiplo, uni ou bilateral; f) presença de linfadenomegalia - dimensões e aspecto dos linfonodos. A utilização do Doppler em cores na análise do nódulo da tireóide é assunto ainda controverso na literatura, uma vez que alguns nódulos benignos podem exibir padrão dopplerfluxométrico semelhante ao observado nos nódulos malignos<sup>19,20,23,26,27</sup>(B)<sup>21,22,28</sup>(D)<sup>24,25</sup>(A).

## REFERÊNCIAS

1. National Cancer Data, CDC- Centers for Disease Control and Prevention: Disponível em URL: <http://www.cdc.gov/cancer/natlancerdata.htm>
2. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2003. Disponível em URL: <http://www.cancer.org/docroot/>
3. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:8-29.
4. Chow SM, Law SC, Au SK, Mang O, Yau S, Yuen KT, et al. Changes in clinical presentation, management and outcome in 1348 patients with differentiated thyroid carcinoma: experience in a single institute in Hong Kong, 1960-2000. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003;15:329-36.
5. Welker MJ, Orlov D. Thyroid nodules. *Am Fam Physician* 2003;67:559-66.
6. Schlumberger MJ, Torlantino M. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000;14:601-13.
7. LiVolsi VA. Surgical pathology of the thyroid. Vol 5. Philadelphia: WB Saunders Company; 1990.
8. Boone RT, Fan CY, Hanna EY. Well-differentiated carcinoma of the thyroid. *Otolaryngol Clin North Am* 2003; 36:73-90.
9. Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid* 1995; 5:273-6.
10. Furlanetto TW, Peccin S, Schneider MAO, Zimmer AS, Reis PS, Genro SK, et al. Prevalence of thyroid nodules in 40 years-old or old women. *Rev Assoc Med Bras* 2000;46:331-4.
11. Lang W, Borrusch H, Bauer L. Occult carcinomas of the thyroid. Evaluation of 1,020 sequential autopsies. *Am J Clin Pathol* 1988;90:72-6.
12. Bisi H, Fernandes VS, Camargo RY, Koch L, Abdo AH, Brito T. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. *Cancer* 1989;64:1888-93.
13. Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer* 1990;65:1173-9.
14. Figge J. Epidemiology of thyroid cancer. In:

- Wartofsky L, ed. *Thyroid cancer: a comprehensive guide to clinical management*. Towota: Humana Press; 1999. p.77-83.
15. Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, Franceschi S, et al. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control* 2003;14:773-85.
  16. Ron E. Epidemiology of thyroid cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JR, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. Oxford: Oxford University Press; 1996. p.1000-21.
  17. Preston-Martin S, Franceschi S, Ron E, Negri E. Thyroid cancer pooled analysis from 14 case-control studies: what have we learned? *Cancer Causes Control* 2003; 14:787-9.
  18. Morari EC, Leite JL, Granja F, Assumpção LV, Ward LS. The null genotype of glutathione s-transferase M1 and T1 locus increases the risk for thyroid cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1485-8.
  19. Granja F, Morari J, Morari EC, Correa LA, Assumpção LV, Ward LS. GST profiling may be useful in the screening for thyroid nodule malignancy. *Cancer Lett* 2004; 209:129-37.
  20. Granja F, Morari J, Morari EC, Correa LA, Assumpção LV, Ward LS. Proline homozygosity in codon 72 of p53 is a factor of susceptibility for thyroid cancer. *Cancer Lett* 2004;210:151-7.
  21. Castro MR, Gharib H. Thyroid fine-needle aspiration biopsy: progress, practice, and pitfalls. *Endocr Pract* 2003;9:128-36.
  22. Gharib H. Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: advantages, limitations, and effect. *Mayo Clin Proc* 1994;69:44-9.
  23. Ward LS, Carneiro MCO, Toledo AJO, Furlanetto RP, Maciel RMB. A citologia do material obtido por punção aspirativa da tireóide como método único indicativo de cirurgia: análise de custo-benefício. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1993; 37:18-22.
  24. Danese D, Sciacchitano S, Farsetti A, Andreoli M, Pontecorvi A. Diagnostic accuracy of conventional versus sonography-guided fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules. *Thyroid* 1998; 8:15-21.



25. Kim SJ, Kim EK, Park CS, Chung WY, Oh KK, Yoo HS. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy in nonpalpable thyroid nodules: is it useful in infracentimetric nodules? *Yonsei Med J* 2003;44:635-40.
26. Slowinska-Klencka D, Sporny S, Klencki M, Lewinnski A. Non-diagnostic cytological outcome of thyroid biopsy and the risk of thyroid malignancy. *Endocr Pathol* 2004;15:65-75.
27. Ravetto C, Colombo L, Dottorini ME. Usefulness of fine-needle aspiration in the diagnosis of thyroid carcinoma: a retrospective study in 37,895 patients. *Cancer* 2000;90:357-63.
28. Vitti P, Rago T. Thyroid ultrasound as a predictor of thyroid disease. *J Endocrinol Invest* 2003;26:686-9.