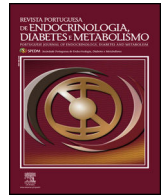




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.elsevier.pt/rpedm



Artigo original

Carcinoma da tiroide: incidental e não incidental



Rute Ferreira^{a,*}, Filipa Serra^a, Catarina Moniz^a, Ricardo Fonseca^a, Clotilde Limbert^a,
Catarina Saraiva^a, Manuela Oliveira^a, José Durães^b, Sância Ramos^c e Carlos Vasconcelos^a

^a Serviço de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^b Serviço de Imagiologia, Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

^c Serviço de Anatomia Patológica, Hospital Egas Moniz – Centro Hospitalar Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Recebido a 12 de fevereiro de 2015

Aceite a 1 de setembro de 2015

On-line a 4 de novembro de 2015

Palavras-chave:

Tiroide
Carcinoma
Diagnóstico
Incidental
Estádio
Tiroidite

R E S U M O

Introdução: O aumento da incidência do carcinoma da tiroide pode ser consequência de um aumento da deteção de doença subclínica. O objetivo deste estudo foi comparar as características clínico-patológicas do carcinoma da tiroide diagnosticado incidentalmente, na análise histológica, com o carcinoma com citologia prévia sugestiva.

Métodos: Análise retrospectiva dos processos clínicos de 102 doentes com carcinoma da tiroide. O grupo I, constituído por 69 doentes diagnosticados de forma não incidental, foi comparado com o grupo II, constituído por 33 doentes diagnosticados de forma incidental.

Resultados: A idade média foi 51,5 e 56,6 anos nos grupos I e II, respetivamente ($p=0,10$). Houve maior prevalência do sexo feminino, sendo do sexo masculino 18,8% doentes do grupo I e 12,1% do grupo II ($p=0,39$). A tiroidite de Hashimoto foi diagnosticada em 21,7 e 15,2% de doentes nos grupos I e II, respetivamente ($p=0,53$). O carcinoma papilar foi o mais frequente (87,0% no grupo I e 97,0% no grupo II). Na classificação TNM, ambos os grupos apresentaram percentagens semelhantes no estágio III (I 21,7% e II 21,2%). Não existiu diferença estatisticamente significativa na dimensão média do tumor ($p=0,05$), focalidade ($p=0,72$), invasão capsular ($p=0,07$) ou linfovascular ($p=0,33$). O grupo II não apresentou envolvimento ganglionar em comparação ao grupo I em que ocorreu em 11,6% ($p=0,05$). O tratamento com iodo radioativo foi mais frequente no grupo I (68,1 vs. 45,5%) $p=0,03$.

Conclusões: Não se verificou diferença estatisticamente significativa, entre os grupos, relativamente à idade, sexo, presença de tiroidite, dimensão do tumor, focalidade, invasão capsular ou linfovascular. Em ambos os grupos registou-se uma percentagem semelhante de doentes no estágio III. Contudo, os carcinomas incidentais parecem ser biologicamente menos agressivos que os não incidentais.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nonincidentally and incidentally discovered thyroid cancer

A B S T R A C T

Introduction: Increasing incidence of thyroid cancer might be a consequence of an increase detection of subclinical disease. The aim of this study was to compare the clinical and pathologic characteristics of nonincidentally discovered (NID) thyroid cancer with incidentally discovered (ID) on postoperative pathology.

Methods: A retrospective medical record review of 102 patients with thyroid cancer was performed. A group I of 69 patients with NID thyroid cancer was compared with a group II of 33 patients with ID thyroid cancer.

Results: At diagnosis the mean age was 51.5 years for the group I and 56.6 years for the group II ($p=0.10$). The rate of male was 18.8% in the group I and 12.1% in the group II ($p=0.39$). Hashimoto's thyroiditis was present in 21.7% and 15.2% of patients in groups I and II, respectively ($p=0.53$). Papillary tumor was the most frequent in both groups (87.0% in group I and 97.0% in group II). At TNM, stage III was present at a similar rate in both groups (I 21.7% and II 21.2%). There was no statistical difference in the mean

Keywords:

Thyroid
Cancer
Discovered
Incidentally
Stage
Thyroiditis

* Autor para correspondência.

Correio eletrónico: rutecferreira@sapo.pt (R. Ferreira).

size of tumor ($p=0.05$), focality ($p=0.72$), capsular involvement ($p=.07$) and lymphovascular invasion ($p=0.33$). There weren't lymph nodes metastasis in group II compared with a rate of 11.6% in group I ($p=0.05$). Radioactive iodine treatment was most frequent in group I (68.1% vs 45.5%) $p=0.03$.

Conclusions: There weren't significant differences in the age, sex, presence of thyroiditis, size of tumor, focality, capsular or lymphovascular invasion between the groups. There was a similar rate of stage III in both groups, nevertheless the ID thyroid cancer seems to be biologically less aggressive than NID.

© 2015 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

As neoplasias malignas da tiroide podem ter origem nas células foliculares, células C parafoliculares ou em ambas (tabela 1)¹. A incidência do carcinoma diferenciado da tiroide tem aumentado nos últimos anos². Histologicamente, o carcinoma papilar é o que tem maior incidência e prevalência (cerca de 85% dos casos)^{3,4}. Segue-se o carcinoma folicular (10% dos casos) e os tumores de células de Hurthle ou tumores oxifílicos (3%)⁴. O prognóstico dos carcinomas papilares ou foliculares é semelhante⁴. As razões que justificam o aumento do número de casos de carcinoma diferenciado da tiroide não estão bem esclarecidas². Poderá dever-se a um verdadeiro aumento da incidência ou à melhoria da sensibilidade das técnicas de diagnóstico². Atualmente, a realização da ecografia da tiroide em indivíduos assintomáticos, como exame de rotina, tem tornado mais comum o diagnóstico de patologia nodular da tiroideia⁵. A citologia aspirativa por agulha fina (CAAF) guiada por ecografia é utilizada em nódulos com dimensão superior ou igual a 1 cm, ou nódulos com dimensão inferior a 1 cm, quando apresentam características ecográficas suspeitas, ou existe história de exposição a radiação e/ou história familiar de carcinoma da tiroide³. A utilização frequente desta técnica de diagnóstico contribui para o aumento do número de carcinomas detetados precocemente⁵. Muitos dos carcinomas da tiroide são diagnosticados de forma incidental, através de exames complementares de diagnóstico de imagem da região cervical, realizados por outras razões ou na histologia pós-operatória de cirurgias da tiroide por patologia benigna⁶. Apesar do aumento da incidência, a mortalidade causada pelo carcinoma da tiroide tem-se mantido relativamente estável⁷. O diagnóstico e tratamento precoces, bem como o *follow-up* mantido ao longo dos anos, poderão ser responsáveis por essa estabilidade³. Assim, a maioria dos carcinomas diagnosticados, atualmente, são de pequena dimensão, localizados e assintomáticos⁶. Apesar disso, num estudo publicado em 2010 (Morris et al.) verificou-se também um aumento da incidência no diagnóstico de tumores com dimensão superior a 4 cm ou com invasão extratiroideia⁸. Têm sido descritas séries de autópsias em que a presença de microcarcinomas papilares da tiroide (tumores com tamanho inferior a 1 cm) é frequente⁵. Alguns autores têm questionado o custo-benefício do tratamento destes pequenos carcinomas papilares em alguns grupos de doentes, cuja mortalidade será devida a outras causas⁷. Existem, no entanto, microcarcinomas

papilares com um comportamento bastante agressivo, nomeadamente extenso envolvimento ganglionar⁹.

O carcinoma indiferenciado ou anaplásico constitui cerca de 1-2% de todos os carcinomas da tiroide. Geralmente, surge após os 60 anos e tem um prognóstico bastante reservado¹. O carcinoma medular constitui cerca de 5% de todos os carcinomas da tiroide, tem origem nas células C parafoliculares e pode ser esporádico ou familiar (em 25% dos casos)^{10,11}.

O objetivo deste estudo foi comparar as características clínicas e patológicas dos carcinomas da tiroide diagnosticados de forma não incidental e incidental, no sentido de esclarecer se existem diferenças significativas no seu comportamento biológico. Se o aumento da incidência de carcinoma da tiroide for devido ao aumento da deteção de doença subclínica, os tumores diagnosticados de forma incidental terão características menos agressivas e serão classificados num estágio menor.

Métodos

Procedeu-se a uma análise retrospectiva dos processos clínicos de 102 doentes com o diagnóstico de carcinoma da tiroide, submetidos a cirurgia e seguidos na consulta de endocrinologia do Hospital Egas Moniz (Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental), no período compreendido entre 1999–2013. Os processos analisados foram selecionados aleatoriamente. Recolheu-se informação relativamente à idade do diagnóstico, sexo, presença de tireoidite de Hashimoto (TD), histologia do tumor, Classificação TNM (T tumor primitivo; N adenopatias regionais; M metástases à distância [International Union for Cancer control - UICC, 7ª edição]), tamanho, focalidade, invasão da cápsula do órgão, invasão linfovascular, envolvimento ganglionar e metástases.

A análise estatística foi efetuada através do programa IBM SPSS 21. Foram aplicados os testes estatísticos *T-student*, qui-quadrado e teste *Fisher*. O valor de *p* considerado estatisticamente significativo foi $<0,05$.

Resultados

Os 102 doentes foram divididos em dois grupos, tendo em conta o diagnóstico incidental ou não do carcinoma da tiroide. O grupo I é constituído por 69 doentes (67,6%) e o grupo II por 33 doentes (32,4%). No grupo I (diagnosticado de forma não incidental), os doentes foram submetidos a cirurgia por suspeita de malignidade no resultado da CAAF guiada por ecografia. No grupo II (diagnosticado de forma incidental), os doentes foram submetidos a cirurgia por doença benigna da tiroide com indicação cirúrgica, nomeadamente bócio multinodular volumoso (45,5%); nódulo volumoso (36,4%) e bócio mergulhante (18,2%), sendo efetuado o diagnóstico de carcinoma na avaliação histológica da peça operatória. A idade média dos doentes aquando do diagnóstico foi de 51,5 anos (desvio padrão [DP]: 15,2) no grupo I e 56,6 anos (DP: 15,2) no grupo II ($p=0,10$). A percentagem de doentes com idade igual ou superior a 45 anos foi de 65,2% no grupo I e 81,8% no grupo II ($p=0,09$). Verificou-se um predomínio do sexo feminino em ambos os grupos, 81,2% no grupo I e 87,9% no grupo II ($p=0,39$). Apresentaram

Tabela 1
Classificação das neoplasias malignas da glândula tiroideia¹

Origem	Classificação
Células foliculares	Diferenciado Carcinoma papilar Carcinoma folicular Pouco diferenciado Indiferenciado ou anaplásico
Células C parafoliculares	Carcinoma medular
Células foliculares + células C parafoliculares	Carcinoma misto folicular-medular

Tabela 2

Tipo histológico

Tipo Histológico	Número de doentes (percentagem)	
	Grupo I (n = 69)	Grupo II (n = 33)
Carcinoma papilar	60 (87,0%)	32 (97,0%)
Carcinoma folicular	6 (8,7%)	1 (3,0%)
Carcinoma medular	3 (4,3%)	0 (0%)

Tabela 3

Classificação TNM, parâmetro T

	Número de doentes (percentagem)	
	Grupo I (n = 69)	Grupo II (n = 33)
T1	34 (49,3%)	25 (75,8%)
T2	10 (14,5%)	1 (3,0%)
T3	25 (36,2%)	7 (21,2%)

Tabela 4

Classificação TNM, estágio

	Número de doentes (percentagem)	
	Grupo I (n = 69)	Grupo II (n = 33)
I	50 (72,5%)	26 (78,8%)
II	4 (5,8%)	0 (0%)
III	15 (21,7%)	7 (21,2%)

diagnóstico bioquímico (positividade dos anticorpos antimicrosossomais e/ou antitiroglobulina) de TD, 21,7% dos doentes do grupo I e 15,2% dos doentes do grupo II, não existindo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p=0,53$). O tipo histológico mais frequente em ambos os grupos foi o carcinoma papilar: 87,0% no grupo I e 97,0% no grupo II (tabela 2). De acordo com a classificação TNM, a maioria dos doentes, de ambos os grupos, encontravam-se no estágio I (tabelas 3 e 4. No grupo I, a dimensão média do nódulo dominante foi de 18,4 mm (min. 1 mm e max. 50 mm) e no grupo II foi de 12,6 mm (min. 1 mm e max. 60 mm), $p=0,05$. A tabela 5 representa as características e comportamento tumoral, em ambos os grupos, relativamente à focalidade, invasão da cápsula do órgão, invasão linfovascular e envolvimento ganglionar. Em nenhum dos casos houve registo de metástases à distância. No grupo I, 69,6% dos doentes foram submetidos a tireoidectomia total, 27,5% a lobectomia e posterior totalização, e 2,9% a lobectomia. No grupo II, 72,7% foram submetidos a tireoidectomia total, 18,2% a lobectomia e posterior totalização, e 9,1% a lobectomia. Fizeram tratamento com iodo radioativo (I^{131}), 47 doentes (68,1%) do grupo I e 15 doentes (45,5%) do grupo II ($p=0,03$).

Tabela 5

Características e comportamento tumoral

	Número de doentes (percentagem)		Valor p
	Grupo I (n = 69)	Grupo II (n = 33)	
Focalidade			
Unifocal	50 (72,5%)	25 (75,8%)	0,72
Multifocal	19 (27,5%)	8 (24,2%)	
Invasão capsular tiroide			
Presente	22 (31,9%)	5 (15,2%)	0,07
Ausente	47 (68,1%)	28 (84,8%)	
Invasão linfovascular			
Presente	10 (14,5%)	2 (6,1%)	0,33
Ausente	59 (85,5%)	31 (93,9%)	
Envolvimento ganglionar			
Presente	8 (11,6%)	0 (0%)	0,05
Ausente	61 (88,4%)	33 (100%)	

Discussão

Geralmente, o carcinoma diferenciado da tiroide, nomeadamente o carcinoma papilar, apresenta um bom prognóstico e uma elevada taxa de sobrevivência a longo prazo⁹. Contudo, em alguns casos, o comportamento destes tumores poderá ser mais agressivo⁹. Os fatores que se relacionam com pior prognóstico são: idade avançada, sexo masculino, tamanho do tumor, subtipos histológicos (células altas, células colunares ou esclerosante difuso), invasão extratiroideia, metástases ganglionares ou à distância^{4,9}. A dimensão do tumor é um fator de prognóstico particularmente importante, parecendo existir um aumento do risco de mortalidade, relacionado com a neoplasia, de 1,4 vezes por cada aumento de 1 cm da dimensão tumoral⁵.

As principais causas que motivaram a tireoidectomia total, no grupo de doentes diagnosticados de forma incidental, foram a presença de bócio ou nódulo volumosos (81,9%). Descreve-se na literatura uma percentagem de cerca de 6,3% de carcinomas incidentais diagnosticados após tireoidectomia total por patologia benigna da tiroide¹². Outros fatores de risco, para além da história familiar ou radiação cervical, para a presença de carcinoma em doentes com bócio multinodular ou adenoma tiroideu não se encontram bem esclarecidos¹².

Apesar da ausência de diferença estatisticamente significativa, verificou-se uma média de idades superior no grupo cujo diagnóstico foi incidental, assim como uma maior percentagem de doentes com idade superior ou igual a 45 anos (65,2% grupo I versus 81,8% grupo II). A idade mais avançada no grupo de doentes com diagnóstico incidental poderá ser explicada pela realização mais frequente de exames complementares de diagnóstico neste grupo etário (pela maior utilização dos serviços de saúde e pelo maior risco de patologia maligna da tiroide) e, consequentemente, maior frequência no diagnóstico de bócio ou nódulo volumosos².

Em ambos os grupos existiu predomínio do sexo feminino, o que está de acordo com o descrito na literatura (o carcinoma da tiroide é cerca de 3 vezes mais frequente no sexo feminino que no masculino)².

Registou-se uma prevalência de TD superior no grupo I, apesar de não estatisticamente significativa. Descreve-se, habitualmente, uma incidência de 12 a 44% de TD associada ao carcinoma papilar¹³. A relação entre estas duas entidades é controversa. Em alguns estudos parece existir uma relação positiva e em outros não¹⁴. A tiroidite poderá: predispor ao desenvolvimento do carcinoma papilar (mutações genéticas causadas pela resposta inflamatória); ser um achado incidental concomitante ao carcinoma, ou ser uma resposta inflamatória do organismo à presença do tumor¹⁴. A tiroidite parece ser um fator protetor nos doentes com carcinoma papilar^{13,15}. Está associada a melhor prognóstico, nomeadamente menores dimensões do tumor, menor incidência de metástases ganglionares, menor recorrência e menor mortalidade¹³. Os autoanticorpos presentes nos doentes com TD podem contribuir para a destruição das células tumorais e inibir o seu crescimento¹³.

O tipo histológico mais prevalente foi o carcinoma papilar em ambos os grupos, tal como descrito em outras séries². Seguiu-se o carcinoma folicular. O carcinoma medular foi diagnosticado em 3 doentes do grupo I.

De acordo com a classificação TNM, a maioria dos doentes apresentava-se no estágio I (grupo I 72,5% e grupo II 78,8%). Verificou-se uma percentagem semelhante de doentes no estágio III em ambos os grupos (grupo I 21,7% e grupo II 21,2%). Um estudo recentemente publicado demonstrou que uma percentagem elevada de carcinomas da tiroide no estágio III e IV foram inicialmente diagnosticados de forma incidental por técnicas de imagem¹⁶.

A dimensão média do nódulo dominante foi superior no grupo I (18,4 mm) em comparação com o grupo II (12,6 mm); $p=0,05$. No grupo I verificou-se maior percentagem de multifocalidade,

invasão capsular, invasão linfovascular e envolvimento ganglionar. Apesar disso, nenhuma dessas características apresentou diferença estatisticamente significativa na comparação entre os dois grupos. O tratamento com I^{131} foi realizado numa maior percentagem de doentes do grupo I, com diferença estatisticamente significativa. Perante o exposto, poder-se-á dizer que o carcinoma da tiroide diagnosticado de forma incidental na peça operatória parece apresentar um comportamento biológico menos agressivo que o diagnosticado de forma não incidental, tal como descrito noutros estudos².

O aumento da incidência do carcinoma da tiroide poderá ser explicado por uma maior sensibilidade no diagnóstico, aquando da análise da peça operatória^{2,8}. Existem, no entanto, outros estudos que mostraram um aumento da incidência de tumores de maior dimensão ou com invasão extratiroideia⁸.

Podem-se enumerar algumas limitações neste estudo. Primeiro, trata-se de um estudo retrospectivo e, consequentemente, alguns dados não foram recolhidos por ausência de registos. Segundo, não foram tidos em consideração alguns fatores como a história familiar de patologia maligna da tiroideia ou as comorbilidades de cada doente. Terceiro, existe diferença no tamanho da amostra dos grupos que foram comparados (69 doentes versus 33 doentes), ainda que se tenha tido em conta na interpretação dos resultados a significância estatística. Quarto, praticamente todos os doentes foram submetidos a cirurgia na mesma instituição, havendo necessidade de considerar um viés de seleção.

Conclusões

Não se verificou diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, relativamente à idade, sexo, presença de tiroidite, focalidade, invasão capsular, linfovascular ou ganglionar. A dimensão média do nódulo dominante foi superior no grupo I, com $p=0,05$. De acordo com a classificação TNM, registou-se uma percentagem semelhante de doentes no estágio III em ambos os grupos. Apesar disso, os tumores diagnosticados de forma incidental parecem apresentar características menos agressivas que os diagnosticados de forma não incidental.

Responsabilidades Éticas

Proteção de pessoas e animais. Os autores declaram que para esta investigação não se realizaram experiências em seres humanos e/ou animais

Confidencialidade dos dados. Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de pacientes

Direito à privacidade e consentimento escrito. Os autores declaram ter recebido consentimento escrito dos pacientes e/ou sujeitos mencionados no artigo. O autor para correspondência deve estar na posse deste documento.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Bibliografia

- Melmed S, Polonsky K, Larsen P, Reed KH. Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Philadelphia: Saunders E; 2011.
- Yoo F, Chaikhouidinov I, Mitzner R, Liao J, Goldenberg D. Characteristics of incidentally discovered thyroid cancer. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;139(11):1181–6.
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006;154(6):787–803.
- Cooper D, Doherty G, Haugen BR, Kloos R, Lee S, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167–214.
- Ciampolillo A, Bellacicco M, Natalicchio A, Pezzolla A, Trerotoli P, Grammatica L, et al. Clinical aggressiveness of incidental and non-incidental thyroid cancer. *J Endocrinol Invest.* 2011;34(8):599–603.
- Durante C, Costante G, Filetti S. Differentiated thyroid carcinoma: Defining new paradigms for postoperative management. *Endocr Relat Cancer.* 2013;20(4):141–54.
- Bahl M, Sosa JA, Nelson RC, Esclamado RM, Choudhury KR, Hoang JK. Trends in incidentally identified thyroid cancers over a decade: A retrospective analysis of 2,090 surgical patients. *World J Surg.* 2014;38(6):1312–7.
- Morris L, Myssiorek D. Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: A population-based analysis. *Am J Surg.* 2010;200(4):454–61.
- Barbaro D, Simi U, Meucci G, Lapi P, Orsini P, Pasquini C. Thyroid papillary cancers: Microcarcinoma and carcinoma, incidental cancers and non-incidental cancers - are they different diseases? *Clin Endocrinol.* 2005;63(5):577–81.
- Griebeler ML, Gharib H, Thompson GB. Medullary thyroid carcinoma. *Endocr Pract.* 2013;19(4):703–11.
- Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, et al. Medullary thyroid cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid.* 2009;19(6):565–612.
- Wang SF, Zhao WH, Wang WB, Teng XD, Teng LS, Ma ZM. Clinical features and prognosis of patients with benign thyroid disease accompanied by an incidental papillary carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(2):707–11.
- Ahn D, Heo SJ, Park JH, Kim JH, Sohn JH, Park JY, et al. Clinical relationship between Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid cancer. *Acta Oncol.* 2011;50(8):1228–34.
- Jankovic B, Le KT, Hershman JM. Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: Is there a correlation? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):474–82.
- Kim YS, Choi H-J, Kim ES. Papillary thyroid carcinoma with thyroiditis: Lymph node metastasis, complications. *J Korean Surg Soc.* 2013;85(1):20–4.
- Malone MK, Zagzag J, Ogilvie JB, Patel KN, Heller KS. Thyroid cancers detected by imaging are not necessarily small or early stage. *Thyroid.* 2014;24(2):314–8.