

Câncer Diferenciado da Tireoide: Diagnóstico

*Autoria: Sociedade Brasileira de Endocrinologia e
Metabolismo
Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e
Pescoço
Sociedade Brasileira de Patologia
Sociedade Brasileira de Cancerologia
Colégio Brasileiro de Radiologia*

Elaboração Final: 31 de janeiro de 2011

Participantes: Ward LS, Maciel RMB, Camargo RY, Teixeira GV,
Tincani AJ, Kulcsar MAV, Carvalho GA, Graf H,
Tomimori E, Maia AL, Kimura ET, Vaisman M,
Hojaij FC, Araújo PPC, Miyahara L, Pereira SAM,
Pereira EM, Marone M, Brandão RC, Soares Jr J,
Andrada NC

As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, 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 DE MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

A base consultada foi o MEDLINE/Pubmed, através dos descritores: *thyroid nodules; thyroid neoplasm; carcinoma, papillary; adenocarcinoma follicular; biopsy, needle; fine needle aspiration ultrasonography; tomography, X-Ray computed; magnetic resonance imaging, positron-emission tomography; diagnostic; diagnosis, differential; risk factors, thyroglobulin; thyroglobulin/analysis; antithyroglobulin antibody; radioimmunoassay; tumor markers, biological; prognostic factors, metastasis; lymph nodes.*

GRAU DE RECOMENDAÇÕES 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.

OBJETIVO:

Oferecer aos profissionais de saúde e estudantes de Medicina, orientações sobre como diagnosticar, tratar e seguir o paciente com câncer diferenciado da tireoide, baseadas na melhor evidência disponível na literatura sobre o assunto.

CONFLITO DE INTERESSE:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na página 12.

INTRODUÇÃO

O uso cada vez mais frequente de exames de imagem, particularmente a ultrassonografia, muito sensível na detecção de nódulos da tireoide e muito útil por guiar a punção aspirativa por agulha fina, que visa obter citologia para avaliação de malignidade, tem modificado o tipo de paciente que tem diagnóstico de câncer diferenciado da tireoide (CDT) nos dias atuais.

Observamos um importante aumento de casos de tumores pequenos, de significância clínica questionável¹(A). Estes novos métodos também vêm contribuindo para o aumento significativo na incidência de CDT que temos observado no Brasil à semelhança de quase todo o mundo, embora a mortalidade por CDT venha diminuindo²⁻⁴(B). Assim, o perfil do paciente com CDT e os novos conhecimentos em sua fisiopatologia molecular, vêm obrigando a mudanças na forma como conduzimos tais casos, com menor agressividade na maior parte dos nossos pacientes.

Por outro lado, novos métodos diagnósticos e de seguimento, incluindo o TSH recombinante humano (rhTSH) e os novos ensaios sensíveis de Tireoglobulina (Tg), têm ajudado a evidenciar pacientes com doença mínima que poderiam ser, antes de tais métodos, considerados livres de doença. O bom senso obriga o médico a considerar cuidadosamente cada caso, avaliando o risco-benefício das condutas a tomar de acordo, não apenas com as características do tumor, mas também com os recursos disponíveis no sistema de saúde e as características socioculturais do paciente.

Mais ainda, embora a grande maioria dos casos de CDT tenha um prognóstico muito favorável, um número não desprezível se mostra bastante agressivo e, eventualmente, não responde à terapia convencional. O planejamento terapêutico destes casos exige especial atenção e novas opções terapêuticas, incluindo as drogas alvo-dirigidas que vêm propiciando novas esperanças à condução de tais pacientes.

As diretrizes que apresentamos, elaboradas em conjunto pelas Sociedades de Endocrinologia, Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Cancerologia, Patologia e Radiologia, visam situar o médico,

identificando as possibilidades diagnósticas e terapêuticas atuais e sugerindo a melhor conduta possível para o paciente com CDT em nosso meio.

1. QUAIS SÃO OS FATORES DE RISCO A SEREM CONSIDERADOS NO DIAGNÓSTICO DE MALIGNIDADE EM NÓDULOS DE TIREOIDE?

A relação entre radiação e carcinoma de tireoide foi descrita em 1950, quando o câncer de tireoide foi o primeiro tumor sólido com prevalência aumentada entre os japoneses sobreviventes da bomba atômica⁵(D). Esta relação foi confirmada posteriormente por vários estudos, principalmente após o acidente nuclear de Chernobyl, quando as crianças começaram a desenvolver câncer de tireoide⁶(B).

Um nódulo tem probabilidade maior de ser carcinoma se o paciente for do sexo masculino, particularmente em indivíduos com idade < 25 anos ou > 60 anos⁷(A).

Indivíduos que possuem história familiar de carcinoma medular de tireoide (CMT) e/ou feocromocitoma podem apresentar CMT hereditário, necessitando que o diagnóstico seja confirmado com biopsia com agulha fina e dosagem de calcitonina⁷(A)⁸(B). História familiar de carcinoma papilífero também aumenta a suspeita de câncer, embora o carcinoma papilífero familiar seja raro⁹(B).

O fato de um nódulo ser único ou predominante no bócio multinodular não tem impacto sobre risco de malignidade. Ao contrário, a suspeita de câncer aumenta quando tem história de crescimento rápido, dispneia, disfagia, tosse ou mudança na

característica da voz, particularmente quando se observa paralisia ipsilateral da corda vocal e é altamente sugestivo de malignidade¹⁰(B).

O exame do pescoço pode indicar a presença de linfonodos aumentados, de nódulo tireoidiano endurecido, irregular ou aderido às estruturas adjacentes, que são características sugestivas de malignidade¹¹(B).

A frequência de carcinoma de tireoide não é maior em pacientes com tireoidite de Hashimoto, mas esta condição está frequentemente presente em pacientes que desenvolvem linfoma de tireoide¹²(B). O risco de malignidade é maior em indivíduos com níveis mais elevados de TSH^{13,14}(B).

Recomendação

Deve-se suspeitar de malignidade em casos de pacientes portadores de nódulos que¹¹(B):

- Apresentam história de exposição à radiação ionizante;
- Do sexo masculino;
- Com idade < 25 anos ou > 60 anos;
- Com história de câncer da tireoide na família;
- Com história de nódulo de crescimento rápido, dispneia, disfagia, tosse ou mudança na característica da voz, particularmente quando há constatação de paralisia ipsilateral da corda vocal;
- Com níveis mais elevados de TSH¹⁴(B).

2. QUAL É O PAPEL DA ULTRASSONOGRAFIA NO ESTADIAMENTO PRÉ-OPERATÓRIO DO CÂNCER DA TIREOIDE?

O exame ultrassonográfico (US) é muito útil na avaliação do tumor primário. Ele permite estimar o diâmetro do tumor, assim como identificar 75% dos pacientes com tumores multifocais e 83% dos pacientes com tumores bilaterais. A acurácia da ultrassonografia para avaliação de tumor primário no estadiamento T pelo sistema TNM é de 67%. A invasão extratireoidiana também é identificada, com sensibilidade de 85,3%, especificidade de 70% e acurácia de 74%¹⁵(A).

O US também é útil na pesquisa de linfonodos suspeitos, onde as características ultrassonográficas sugestivas de malignidade são a perda do hilo ecogênico, aspecto hiperecoico do linfonodo, formato arredondado, calcificações, presença de conteúdo líquido e padrão anormal ao Doppler colorido. A acurácia da ultrassonografia para avaliação de linfonodos suspeitos no estadiamento N do sistema TNM é de 71,3%¹⁴(B).

Embora a ultrassonografia seja usada rotineiramente para a avaliação pré-operatória de linfonodos cervicais em pacientes com carcinoma papilífero da tireoide, a combinação da tomografia computadorizada com a ultrassonografia (CT/US) pode ser superior à ultrassonografia isolada. A combinação CT/US na cadeia cervical lateral aumenta a sensibilidade e mantém a mesma especificidade comparada à US isolada¹⁶(A). No compartimento central, a combinação da CT/US também aumenta a sensibilidade de

38% dos US para 54% do US/CT, porém diminui a especificidade para 84%, quando comparada à USG isolada (93%)¹⁶(A). O seu uso também pode ser útil na avaliação das cadeias cervicais laterais, onde a CT/US (77%) aumenta a sensibilidade em relação ao USG isolado (64%), sem grande impacto na especificidade (91 versus 92%)¹⁶(A).

As metástases microscópicas não são identificadas ao US. Entretanto, as metástases macroscópicas não palpáveis podem ser identificadas com sensibilidade de 92% e especificidade de 98%. Portanto, a ultrassonografia deve ser utilizada rotineiramente para o planejamento cirúrgico do paciente portador de carcinoma papilífero da tireoide¹⁷(A). A realização da ultrassonografia cervical detalhada das cadeias cervicais, imediatamente antes da cirurgia, com a descrição pormenorizada das dimensões e da localização precisa de todos os linfonodos metastáticos, identificados em um mapa da região cervical, pode ajudar a sua localização durante a cirurgia¹⁸(A).

Recomendação

A ultrassonografia cervical deve ser realizada sempre para a avaliação do tumor primário e das cadeias ganglionares cervicais¹⁷(A). O relatório ultrassonográfico deve conter todos os dados ultrassonográficos relativos ao tumor primário, assim como as dimensões e a localização precisa dos linfonodos metastáticos já diagnosticados¹⁸(A), tem acurácia para avaliação de tumor primário de 67%¹⁵(A) e para avaliação de linfonodos suspeitos de 71,3%¹⁴(B). A ultrassonografia facilita o planejamento cirúrgico¹⁷(A).

A tomografia computadorizada (CT) pode ser seletivamente utilizada em pacientes com suspeita ou com alto risco de linfonodos metastáticos no espaço retrofaríngeo ou no mediastino¹⁶(A).

3. QUAL É O VALOR DA PUNÇÃO ASPIRATIVA POR AGULHA FINA NO DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DO CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREOIDE?

O diagnóstico citológico do carcinoma papilífero da tireoide (CP) por punção aspirativa por agulha fina (PAAF) apresenta taxas de acurácia que variam entre 90% a 100% e, na maioria das vezes, é feito com base nas características morfológicas nucleares^{19,20}(B).

Existem várias características citológicas baseadas na morfologia nuclear que levam à suspeita de carcinoma papilífero da tireoide:

- Núcleos ovóides, claros ou em vidro fosco, encontrados quando a cromatina distribui-se predominantemente na periferia do núcleo ou quando a cromatina distribui-se de maneira finamente homogênea, respectivamente;
- Pseudoinclusões intranucleares, que correspondem às invaginações da membrana nuclear, contendo elementos citoplasmáticos em seu interior;
- Dobras da membrana nuclear, que conferem a aparência de uma fenda na superfície nuclear, semelhantes a um grão de café;
- Presença de micronúcleolos.

Além das características nucleares, a presença de corpos psamomatosos, que são pequenas calcificações de estrutura lamelar concêntricas, e a presença de células gigantes multinucleadas também podem ser encontradas no carcinoma papilífero. A arquitetura papilífera, caracterizada pela disposição das células ao longo de um eixo conjuntivo/vascular, também torna a citologia suspeita para o carcinoma papilífero clássico. Entretanto, o arranjo papilífero pode ser encontrado também na hiperplasia papilífera do bócio adenomatoso. Os casos com somente algumas características sugestivas de malignidade podem ser classificados como indeterminados ou suspeitos para carcinoma papilífero e, muitos desses casos podem corresponder a variantes foliculares do carcinoma papilífero²¹(B). Já a combinação de todas essas características confere uma especificidade de 100% no diagnóstico do carcinoma papilífero da tireoide²¹(B).

A sensibilidade para o diagnóstico de malignidade pela PAAF varia de 92,6% a 94% e a especificidade, de 91,6% a 98,5%^{22,23}(B). Com estas variações teremos razão de verossimilhança positiva variando de 11,02 a 62,67 e razão de verossimilhança negativa, 0,08 a 0,06.

Recomendação

Recomenda-se a PAAF de todos os nódulos da tireoide com suspeita clínica de carcinoma, pois ela apresenta sensibilidade de até 94% e especificidade de até 98,5% para malignidade²³(B), com acurácia variando de 90% a 100% para diagnóstico de carcinoma papilífero da tireoide, podendo chegar a ter razão de verossimilhança positiva de 62,67 e razão de verossimilhança negativa de 0,06²³(B).

4. QUANDO DEVE SER INDICADA A PAAF NA PRESENÇA DE LINFADENOMEGALIA CERVICAL?

A linfadenomegalia cervical deve ser investigada por meio de PAAF guiada pela ultrassonografia se o linfonodo apresentar características ultrassonográficas suspeitas, tais como formato arredondado, o menor diâmetro > 5 mm, presença de microcalcificações e ou área cística^{24(A)}^{25(B)}. Entretanto, é necessário atenção ao exame ultrassonográfico cervical, para não considerar um tecido tireoidiano residual normal como recorrência tumoral^{26(B)}.

Alguns linfonodos metastáticos, principalmente aqueles com componente líquido em seu interior, podem apresentar apenas debris celulares com pouca ou nenhuma célula epitelial no esfregaço da biopsia. Em tais ocasiões pode-se, com o material obtido com a PAAF, enviar parte do material para dosagem de tireoglobulina, que é um recurso de grande utilidade no diagnóstico de metástases ganglionares^{27,28(B)}. Para isso, basta lavar a agulha com 1 mL de soro fisiológico e enviar o material para dosagem de tireoglobulina, sabendo-se que a estabilidade da amostra é de até três dias, quando mantida refrigerada de 2 a 8°C. A sensibilidade e especificidade da dosagem de Tg em lavado de PAAF para diagnóstico de metástase ganglionar atingem sensibilidade de 95%, especificidade de 90%, aumentando a acurácia da citologia^{29(B)}. Apresenta razão de verossimilhança positiva de 9,5 e razão de verossimilhança negativa de 0,05.

Recomendação

Recomenda-se a PAAF sempre guiada pela ultrassonografia de gânglios cervicais quando

estes tiverem características ultrassonográficas suspeitas de malignidade^{25(B)}. A dosagem de tireoglobulina no lavado da agulha é um recurso de grande utilidade para o diagnóstico de metástases ganglionares^{28(B)}, tem sensibilidade de 95%, especificidade de 90%, razão de verossimilhança positiva de 9,5 e a negativa de 0,05^{29(B)}.

5. QUAIS SÃO AS INDICAÇÕES DE EXAMES DE IMAGEM NA AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE?

A CT pode identificar linfonodos metastáticos cervicais com uma sensibilidade de aproximadamente 60% e um valor preditivo negativo de aproximadamente 50%. Essa baixa sensibilidade pode ser decorrente da capacidade limitada do método para identificar pequenos linfonodos^{30(B)}.

Já a ressonância magnética (RM) pode identificar linfonodos cervicais metastáticos do carcinoma bem diferenciado da tireoide com uma sensibilidade de 95%, porém com uma especificidade de somente 51%, não se justificando o seu uso rotineiro na avaliação da doença metastática na região cervical^{31(B)}. Entretanto, a RM pode ser utilizada para pesquisa de linfonodos metastáticos no espaço retrofaríngeo e parafaríngeo, em pacientes tireoidectomizados, submetidos à radioiodoterapia, que apresentam elevação dos níveis de tireoglobulina e com sinais ultrassonográficos inconclusivos ou negativos para linfonodos metastáticos^{32(B)}.

A RM também permite identificar a invasão do nervo laríngeo recorrente^{33(B)} ou do esôfago pelo carcinoma da tireoide^{34(B)}.

A tireoglobulina é um marcador específico de persistência ou recorrência do CDT. Pacientes com tireoglobulina elevada e pesquisa de corpo inteiro (PCI) negativo devem ser encaminhados para uma avaliação com PET-FDG e, em aproximadamente 50% dos casos, ela pode evitar um tratamento desnecessário com radioiodo, indicando uma abordagem cirúrgica ou conservadora mais adequada³⁵(B).

O PET-FDG possui sensibilidade de 92%, especificidade de 88%, valor preditivo positivo de 94% e valor preditivo negativo de 83% no diagnóstico de persistência ou recorrência de tumores, em pacientes com tireoglobulina (TG) elevada e a PCI negativa. Apresenta razão de verossimilhança positiva de 7,6 e razão de verossimilhança negativa de 0,09³⁶(B). Se o paciente apresenta TG não detectável, temos queda do valor preditivo positivo para 60%, tendo sensibilidade de 100%, especificidade de 75% e valor preditivo negativo de 100%. Assim terá razão de verossimilhança positiva de 4 e a negativa de zero³⁵(B). O seu uso também está indicado em pacientes com tumores volumosos ($p < 0,05$), ou com invasão da cápsula da tireoide ou nas variantes mais agressivas ($p < 0,05$)³⁶(B).

A combinação do PET-FDG com a tomografia computadorizada (FDG-PET/CT) permite uma avaliação e um estadiamento mais preciso dos pacientes com suspeita de recorrência de tumores que não captam iodo, mostrando sensibilidade de 96% e especificidade de 100%, maior do que a sensibilidade e especificidade da FDG-PET sozinha (82% e 79%), CT sozinho (73% e 71%) e da CT + PET (91% e 79%)³⁷(B), com RVP de ZERO e a RVN de 0,04.

O PET-FDG é utilizado para a pesquisa de metástase óssea porque melhora a sensibilidade (84,7%), especificidade (99,6%) e acurácia (97,8%), com RVP de 211,7 e RVP de 0,15 em relação à cintilografia óssea (sensibilidade de 78,0%, especificidade de 91,4% e acurácia de 89,8% com RVP de 8,7 e RVP de 0,24). Isso ocorre devido à baixa incidência de falsos positivos no diagnóstico das metástases ósseas do carcinoma bem diferenciado da tireoide³⁸(B).

O carcinoma de células de Hürthle é um tumor ocasionalmente mais agressivo, que apresenta maior mortalidade que os outros tumores diferenciados da tireoide. Devido a sua baixa avidéz pelo iodo, o PET-FDG possui maior acurácia no diagnóstico de metástases que a PCI, sendo que a intensa captação nas lesões está relacionada com pior prognóstico. Portanto, o PET-FDG pode ser útil nos pacientes portadores de carcinoma de células de Hürthle, tanto na avaliação inicial como no seguimento, principalmente nos pacientes que apresentam a tireoglobulina sérica elevada³⁹(B).

Recomendação

Não há indicação para o uso rotineiro da CT³⁰(B) e RM³¹(B) no estadiamento de pacientes com carcinoma bem diferenciado da tireoide. A RNM pode ser utilizada em situações específicas, principalmente na avaliação de pacientes em fases mais avançadas da doença, com suspeita de invasão do nervo laríngeo recorrente³³(B) ou do esôfago³⁴(B).

Pacientes com tireoglobulina elevada (marcador específico de persistência ou

recorrência de doença) e pesquisa de corpo inteiro (PCI) negativo devem ser encaminhados para uma avaliação com PET-FDG³⁶(B).

O PET-FDG é útil em pacientes portadores de carcinoma de células de Hürthle, principalmente quando estes apresentam tireoglobulina sérica elevada³⁹(B). A combinação do PET-FDG com a tomografia computadorizada (FDG-PET/CT) permite uma avaliação e estadiamento mais preciso dos pacientes com suspeita de recorrência de tumores que não captam iodo³⁷(B).

6. EM PORTADORES DE CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE E TIREOIDITE DE HASHIMOTO, DEVEMOS SOLICITAR ANTICORPO ANTITIREOGLOBULINA E TIREOGLOBULINA ANTES DA CIRURGIA, UMA VEZ QUE SÃO SOLICITADOS DE ROTINA APÓS A CIRURGIA?

A prevalência de anticorpo antitireoglobulina (AATg) em pacientes com CDT é em torno de 10% a 25%, uma prevalência maior do que na população normal⁴⁰(B). Na tireoidite de Hashimoto, a prevalência do AATg é de 70% a 90%⁴⁰(B). O AATg diminui e até desaparece em pacientes com remissão completa da doença. O tempo para o anticorpo ficar negativo após a eliminação do antígeno, ou seja, após a tireoidectomia total e ablação com radioiodo, pode chegar até três anos⁴¹(B) e funciona como um indicador da resposta terapêutica indireta em pacientes submetidos à tireoidectomia total por CDT que apresentam AATg positivo⁴²(B).

Não há necessidade de dosar a tireoglobulina no pré-operatório, visto que ela se correlaciona com a massa de tecido tireoidiano, independente

de ser tecido tireoidiano normal ou tumoral⁴³(B). No entanto, a dosagem tireoglobulina alta no pré-operatório pode predizer uma sensibilidade maior do seguimento com tireoglobulina no período pós-operatório⁴³(B).

Recomendação

Portadores de CDT e tireoidite de Hashimoto não necessitam de dosagem de Tg e de AATg no pré-operatório, pois não servem como critério de malignidade, mas podem auxiliar na avaliação da resposta terapêutica no pós-operatório⁴³(B), lembrando-se que o tempo de negatificação do anticorpo antitireoglobulina (AATg) pode chegar até três anos⁴¹(B).

7. QUAL É A IMPORTÂNCIA DE UTILIZAR OS MARCADORES MOLECULARES NO DIAGNÓSTICO DO PACIENTE COM CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE?

Os dois tipos de CDT, o carcinoma papilífero (CP) e o carcinoma folicular (CF), acumulam anormalidades genéticas distintas durante a progressão tumoral^{44,45}(D).

No CP existem três vias moleculares principais, mutuamente exclusivas, envolvendo:

1. Translocação do gene Ret ou Ret/PTC, observado em 8% a 60% dos casos (aproximadamente 30% a 40% da população adulta);
2. Mutação do BRAF em aproximadamente 40% dos casos;
3. Mutação do gene Ras relatado de forma seletiva na variante folicular do carcinoma papilífero. Está presente em 15% dos

carcinomas papilíferos e em todos os casos da variante folicular.

No CF existem duas vias moleculares mais importantes reconhecidas:

1. Fusão PAX8/PPAR γ - ocorre em aproximadamente metade dos casos do carcinoma folicular e em 10% dos adenomas foliculares. Esta fusão gênica não é observada na neoplasia de células de Hürthle e não é encontrada em outras neoplasias da tireoide, exceto em alguns casos da variante folicular do CP;
2. Mutação dos pontos de ativação do gene Ras - ocorre frequentemente nos adenomas e carcinomas foliculares, sugerindo que a mutação do Ras represente um evento inicial no desenvolvimento da neoplasia. Tumores com mutação do Ras tendem a ser aneuploides e apresentam ganhos cromossômicos.

Marcadores moleculares podem ser úteis, em particular, no caso das lesões de padrão folicular que incluem doenças benignas que precisariam ser submetidas à cirurgia (como a hiperplasia e o adenoma folicular), mas também lesões malignas, como a variante folicular do carcinoma papilífero (VFCP) e, mais raramente, no CF. Estas lesões podem ser de difícil diagnóstico diferencial para os mais experientes patologistas, de modo que o uso de marcadores moleculares pode ajudar na tomada de decisão^{44,45}(D).

O uso de galectina-3, como marcador isolado, não permite a distinção entre lesões benignas e malignas, embora possa auxiliar

no diagnóstico do padrão folicular quando empregado em conjunto com HBME e CK-19, podendo alcançar então, para algumas lesões, sensibilidade e especificidade de 100% e 82%, respectivamente, valores preditivos positivo e negativo de 78,57% e de 100%, respectivamente^{46,47}(B).

Marcadores moleculares também podem auxiliar no planejamento terapêutico, indicando pacientes de risco potencial para pior evolução. O melhor marcador que vem se delineando é o BRAF, cuja mutação pode ser demonstrada em material de punção aspirativa, ajudando a delinear a melhor estratégia para cada paciente⁴⁸(B). BRAF vem sendo demonstrado como valioso preditor independente de recorrência e mau prognóstico⁴⁸⁻⁵⁰(B).

No entanto, os dados atuais ainda são insuficientes para permitir a recomendação de uso rotineiro de qualquer marcador isolado, nem o conjunto dos mesmos.

Recomendação

O aumento do conhecimento das vias moleculares envolvidas na carcinogênese da tireoide pode fornecer, no futuro, estratégias terapêuticas alternativas aos já utilizados, utilizando alvos terapêuticos moleculares. O uso de marcadores imunocitoquímicos ainda não possui evidência suficiente para uma recomendação de uso rotineiro.

8. QUAIS EXAMES DEVEM SER SOLICITADOS ANTES DA CIRURGIA NOS PACIENTES COM CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE?

O CDT, em especial o carcinoma papilífero, apresenta linfadenopatia cervical em 20% a

50% dos casos no momento do diagnóstico, mesmo quando o tumor é pequeno e intratireoidiano⁵¹(B).

US cervical deve ser solicitado na avaliação pré-operatória, para identificar multicentricidade do tumor e presença de linfadenopatia cervical não palpável, que pode ocorrer em 20% a 30% dos casos⁵²(B). Quando possível, estas lesões suspeitas devem ser submetidas à PAAF e dosagem de tireoglobulina no aspirado⁵³(B). O US também é útil para identificar invasão extratireoidiana e a extensão desta invasão, como invasão para traqueia, esôfago e outras estruturas adjacentes⁵⁴(B). Desta forma, o US pré-operatório da tireoide e dos linfonodos cervicais é extremamente útil para definir extensão da cirurgia, particularmente em tumores pequenos⁵⁵(B).

A TC, RM e tomografia com emissão de pósitron (PET scan) são exames que não devem ser solicitados de rotina⁵⁶(B). Estes exames devem ser solicitados quando existe suspeita clínica ou ultrassonográfica de extensão extratireoidiana do tumor. O uso de contraste iodado deve ser evitado para não interferir com o tratamento com radioiodo após a cirurgia⁵⁷(D).

A laringoscopia pode ser realizada no pré-operatório, com a finalidade de avaliar a mobilidade da prega vocal e a broncoscopia e endoscopia digestiva alta podem ser solicitadas em caso de suspeita de invasão tumoral da traqueia e do esôfago^{58,59}(B). A dosagem de cálcio pode ser pedida para avaliar os níveis basais individuais, mas não é um exame de rotina na avaliação pré-operatória.

Embora a dosagem sérica de tireoglobulina no pré-operatório possa ser útil para o acompanhamento no pós-operatório, o seu impacto no manejo e na sobrevida do paciente ainda não foi avaliado e, portanto, a tireoglobulina não é dosada de rotina no pré-operatório⁴³(B). A dosagem de calcitonina de forma rotineira, usando os ensaios atuais para calcitonina, não apresenta custo-benefício na avaliação pré-operatória do CDT, embora pudesse diagnosticar casos de carcinoma medular da tireoide em que a citologia não foi diagnóstica^{8,10}(B).

Recomendação

A avaliação pré-operatória de pacientes com CDT deve incluir a ultrassonografia cervical (tireoide e pescoço)⁵⁵(B) e a PAAF para diagnóstico do nódulo suspeito. Pode incluir a punção de linfonodos suspeitos para citologia com dosagem de Tg no aspirado⁵³(B). Laringoscopia, endoscopia digestiva alta⁵⁸(B) e broncoscopia⁵⁹(B), além de outros procedimentos específicos, devem ser feitos de acordo com a necessidade de cada caso.

9. COMO SE FAZ A AVALIAÇÃO DE RISCO PRÉ-CIRÚRGICA DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO CITOLÓGICO DE CDT?

Vários estudos com grande número de pacientes mostram que a idade e o sexo são fatores prognósticos importantes⁶⁰(A) ^{61,62}(B) ⁶³(D). Outros fatores importantes em todas as classificações prognósticas são o tamanho do tumor inicial, o tipo histológico, e o acometimento extratireoidiano⁶⁰(A) ^{61,62}(B) ⁶³(D). Todos estes fatores podem ser avaliados ao exame pré-operatório, utilizando os dados de anamnese, a citologia e a ultrassonografia, e são importantes

para ajudar no planejamento da melhor estratégia cirúrgica.

São considerados de⁶⁰(A)⁶¹(B):

- Muito baixo risco - os indivíduos com menos de 45 anos de idade, do sexo feminino, sem história familiar de câncer da tireoide ou irradiação cervical, com tumores papilíferos que à ultrassonografia são menores de 1 cm de diâmetro, unifocais, longe da cápsula da glândula e sem infiltração linfonodal, cuja citologia mostrou um padrão característico de carcinoma papilífero clássico, sem suspeita de metástases à distância. Também são considerados de muito baixo risco os tumores papilíferos até 1 cm achados durante exame anatomopatológico de cirurgias em tireoide, nos indivíduos operados devido a doenças benignas.
- Baixo risco - os indivíduos com menos de 45 anos de idade, sem história familiar de câncer da tireoide ou irradiação cervical, com tumores papilíferos que à ultrassonografia medem entre 1 e 4 cm de diâmetro, unifocais, longe da cápsula da glândula, sem infiltração linfonodal e sem suspeita de metástases à distância, cuja citologia mostrou um padrão característico de carcinoma papilífero clássico.

- Alto risco - os indivíduos com mais de 45 anos de idade, de sexo masculino, com tumores que à ultrassonografia são maiores do que 4 cm de diâmetro, polifocais, próximos da cápsula da glândula, ou da traqueia ou da superfície dorsal da glândula, podendo invadir nervos laríngeo recorrente, com suspeita de infiltração linfonodal, cuja citologia mostrou um padrão não característico de carcinoma papilífero clássico (variantes de células altas, folicular, etc) ou com suspeita de metástases à distância. A presença de linfonodos laterais vistos à ultrassonografia pode ainda demonstrar maior agressividade do tumor, assim como bordas irregulares e não ecogenicidade dos mesmos em neoplasias tireoidianas, independente do tamanho do tumor⁸(B).

Recomendação

É importante a definição pré-operatória, considerando-se paciente de muito baixo risco, baixo risco e alto risco, pois isto interfere na decisão cirúrgica e dá informações prognósticas para cada paciente⁶⁰(A).

CONFLITO DE INTERESSE

Teixeira GV: Recebeu reembolso por comparecimento a simpósios patrocinados pela empresa Johmélica.

REFERÊNCIAS

1. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 1985;56:531-8.
2. Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006;295:2164-7.
3. Coeli CM, Brito AS, Barbosa FS, Ribeiro MG, Sieiro AP, Vaisman M. Incidence and mortality from thyroid cancer in Brazil. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005;49:503-9.
4. Cordioli MI, Canalli MH, Coral MH. Increase incidence of thyroid cancer in Florianópolis, Brazil: comparative study of diagnosed cases in 2000 and 2005. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:453-60.
5. Socolow EL, Hashizume A, Neriishi S, Niitani R. Thyroid carcinoma in man after exposure to ionizing radiation. A summary of the findings in Hiroshima and Nagasaki. *N Engl J Med* 1963;268:406-10.
6. Rubino C, Cailleux AF, Abbas M, Diallo I, Shamsaldin A, Caillou B, et al. Characteristics of follicular cell-derived thyroid carcinomas occurring after external radiation exposure: results of a case control study nested in a cohort. *Thyroid* 2002;12:299-304.
7. Belfiore A, Giuffrida D, La Rosa GL, Ippolito O, Russo G, Fiumara A, et al. High frequency of cancer in cold thyroid nodules occurring at young age. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121:197-202.
8. Niccoli P, Wion-Barbot N, Caron P, Henry JF, de Micco C, Saint Andre JP, et al. Interest of routine measurement of serum calcitonin: study in a large series of thyroidectomized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:338-41.
9. Capezzone M, Marchisotta S, Cantara S, Busonero G, Brilli L, Pazaitou-Panayiotou K, et al. Familial non-medullary thyroid carcinoma displays the features of clinical anticipation suggestive of a distinct biological entity. *Endocr Relat Cancer* 2008;15:1075-81.
10. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, Elisei R, Romei C, Di Coscio G, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:826-9.
11. Raza SN, Shah MD, Palme CE, Hall FT, Eski S, Freeman JL. Risk factors for well-differentiated thyroid carcinoma in patients with thyroid nodular disease. *Otol Head Neck Surg* 2008;139:21-6.
12. Holm LE, Blomgren H, Lowhagen T. Cancer risks in patients with chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med* 1985;312:601-4.
13. Fiore E, Rago T, Provenzale A, Scutari M, Ugolini C, Basolo F, et al. Lower levels of TSH are associated to a lower risk of

- papillary thyroid cancer in patients with thyroid nodular disease: thyroid autonomy may play a protective role. *Endocr Relat Cancer* 2009 Jun 15.
14. Haymart MR, Glinberg SL, Liu J, Sippel RS, Jaume JC, Chen H. Higher serum TSH in thyroid cancer patients occurs independent of age and correlates with extrathyroidal extension. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009;71:434-9.
 15. Park JS, Son KR, Na DG, Kim E, Kim S. Performance of preoperative sonographic staging of papillary thyroid carcinoma based on the sixth edition of the AJCC/UICC TNM classification system. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:66-72.
 16. Kim E, Park JS, Son KR, Kim JH, Jeon SJ, Na DG. Preoperative diagnosis of cervical metastatic lymph nodes in papillary thyroid carcinoma: comparison of ultrasound, computed tomography, and combined ultrasound with computed tomography. *Thyroid* 2008;18:411-8.
 17. González HE, Cruz F, O'Brien A, Goñi I, León A, Claure R, et al. Impact of preoperative ultrasonographic staging of the neck in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;133:1258-62.
 18. Alzahrani AS, Alsuhaibani H, Salam SA, Al Sifri SN, Mohamed G, Al Sobhi S, et al. Diagnostic accuracy of high-resolution neck ultrasonography in the follow-up of differentiated thyroid cancer: a prospective study. *Endocr Pract* 2005;11:165-71.
 19. Goldstein RE, Netterville JL, Burkey B, Johnson JE. Implications of follicular neoplasms, atypia, and lesions suspicious for malignancy diagnosed by fine-needle aspiration of thyroid nodules. *Ann Surg* 2002;235:656-62.
 20. Raparia K, Min SK, Mody DR, Anton R, Amrikachi M. Clinical outcomes for "suspicious" category in thyroid fine-needle aspiration biopsy: Patient's sex and nodule size are possible predictors of malignancy. *Arch Pathol Lab Med* 2009;133:787-90.
 21. Punthakee X, Palme CE, Franklin JH, Zhang I, Freeman JL, Bedard YC. Fine-needle aspiration biopsy findings suspicious for papillary thyroid carcinoma: a review of cytopathological criteria. *Laryngoscope* 2005;115:433-6.
 22. Haberal AN, Toru S, Ozen O, Arat Z, Bilezikçi B. Diagnostic pitfalls in the evaluation of fine needle aspiration cytology of the thyroid: correlation with histopathology in 260 cases. *Cytopathology* 2009;20:103-8.
 23. Yang J, Schnadig V, Logrono R, Wasserman PG. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007;111:306-15.
 24. Leboulleux S, Girard E, Rose M, Travagli JP, Sabbah N, Caillou B, et al. Ultrasound criteria of malignancy for cervical lymph nodes in patients followed up for differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3590-4.

25. Rosario PW, Faria S, Vicalho L, Alves MF, Borges MA, Purisch S, et al. Ultrasonographic differentiation between metastatic and benign lymph nodes in patients with papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med* 2005;24:1385-9.
26. Krishnamurthy S, Bedi DG, Caraway NP. Ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy of the thyroid bed. *Cancer* 2001;93:199-205.
27. Bloch ZW, Barroeta JE, Walsh J, Gupta PK, Livolsi VA, Langer JE, et al. Utility of Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens of lymph nodes in the diagnosis of recurrent thyroid carcinoma. *Cytojournal* 2008;5:1.
28. Sigstad E, Heilo A, Paus E, Holgersen K, Groholt KK, Jorgensen LH, et al. The usefulness of detecting thyroglobulin in fine-needle aspirates from patients with neck lesions using a sensitive thyroglobulin assay. *Diagn Cytopathol* 2007;35:761-7.
29. Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S. The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1364-9.
30. Soler ZM, Hamilton BE, Schuff KG, Samuels MH, Cohen JI. Utility of computed tomography in the detection of subclinical nodal disease in papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;134:973-8.
31. Gross ND, Weissman JL, Talbot JM, Andersen PE, Wax MK, Cohen JI. MRI detection of cervical metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2001;111(11 Pt 1):1905-9.
32. Kaplan SL, Mandel SJ, Muller R, Baloch ZW, Thaler ER, Loevner LA. The role of MR imaging in detecting nodal disease in thyroidectomy patients with rising thyroglobulin levels. *AJNR Am J Neuroradiol* 2009;30:608-12.
33. Takashima S, Takayama F, Wang J, Kobayashi S, Kadoya M. Using MR imaging to predict invasion of the recurrent laryngeal nerve by thyroid carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:837-42.
34. Wang J, Takashima S, Matsushita T, Takayama F, Kobayashi T, Kadoya M. Esophageal invasion by thyroid carcinomas: prediction using magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:18-25.
35. Zuidwijk MD, Vogel WV, Corstens FH, Oyen WJ. Utility of fluorodeoxyglucose-PET in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 2008;29:636-41.
36. Esteva D, Muros MA, Llamas-Elvira JM, Jiménez Alonso J, Villar JM, López de la Torre M, et al. Clinical and pathological factors related to 18F-FDG-PET positivity in the diagnosis of recurrence and/or metastasis in patients with differentiated

- thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2006-13.
37. Freudenberg LS, Frilling A, Köhl H, Müller SP, Jentzen W, Bockisch A, et al. Dual-modality FDG-PET/CT in follow-up of patients with recurrent iodine-negative differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol* 2007;17:3139-47.
38. Ito S, Kato K, Ikeda M, Iwano S, Makino N, Tadokoro M, et al. Comparison of 18F-FDG PET and bone scintigraphy in detection of bone metastases of thyroid cancer. *J Nucl Med* 2007;48:889-95.
39. Pryma DA, Schöder H, Gönen M, Robbins RJ, Larson SM, Yeung HW. Diagnostic accuracy and prognostic value of 18F-FDG PET in Hürthle cell thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 2006;47:1260-6.
40. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, et al. Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1121-7.
41. Chiovato L, Latrofa F, Braverman LE, Pacini F, Capezzone M, Masserini L, et al. Disappearance of humoral thyroid autoimmunity after complete removal of thyroid antigens. *Ann Intern Med* 2003;139:346-51.
42. Kim WG, Yoon JH, Kim WB, Kim TY, Kim EY, Kim JM, et al. Change of serum antithyroglobulin antibody levels is useful for prediction of clinical recurrence in thyroglobulin-negative patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4683-9.
43. Spencer CA, Bergoglio LM, Kazarosyan M, Fatemi S, LoPresti JS. Clinical impact of thyroglobulin (Tg) and Tg autoantibody method differences on the management of patients with differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5566-75.
44. Couto JP, Prazeres H, Castro P, Lima J, Máximo V, Soares P, et al. How molecular pathology is changing and will change the therapeutics of patients with follicular cell-derived thyroid cancer. *J Clin Pathol* 2009;62:414-21.
45. Sobrinho-Simões M, Preto A, Rocha AS, Castro P, Máximo V, Fonseca E, et al. Molecular pathology of well-differentiated thyroid carcinomas. *Virchows Arch* 2005;447:787-93.
46. Matos PS, Ferreira AP, Facuri FO, Assumpção LV, Metze K, Ward LS. Usefulness of HBME-1, cytokeratin 19 and galectin-3 immunostaining in the diagnosis of thyroid malignancy. *Histopathology* 2005;47:391-401.
47. Saggiorato E, De Pompa R, Volante M, Cappia S, Arecco F, Dei Tos AP, et al. Characterization of thyroid 'follicular neoplasms' in fine-needle aspiration cytological specimens using a panel of immunohistochemical markers: a proposal

- for clinical application. *Endocr Relat Cancer* 2005;12:305-17.
48. Xing M, Clark D, Guan H, Ji M, Dackiw A, Carson KA, et al. BRAF mutation testing of thyroid fine-needle aspiration biopsy specimens for preoperative risk stratification in papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:2977-82.
49. Lupi C, Giannini R, Ugolini C, Proietti A, Berti P, Minuto M, et al. Association of BRAF V600E mutation with poor clinicopathological outcomes in 500 consecutive cases of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4085-90.
50. Elisei R, Ugolini C, Viola D, Lupi C, Biagini A, Giannini R, et al. BRAF(V600E) mutation and outcome of patients with papillary thyroid carcinoma: a 15-year median follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3943-9.
51. Scheumann GF, Gimm O, Wegener G, Hundeshagen H, Dralle H. Prognostic significance and surgical management of locoregional lymph node metastases in papillary thyroid cancer. *World J Surg* 1994;18:559-68.
52. Shimamoto K, Satake H, Sawaki A, Ishigaki T, Funahashi H, Imai T. Preoperative staging of thyroid papillary carcinoma with ultrasonography. *Eur J Radiol* 1998;29:4-10.
53. Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, et al. Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses: a clue to the diagnosis of metastatic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1401-4.
54. Solorzano CC, Carneiro DM, Ramirez M, Lee TM, Irvin GL 3rd. Surgeon-performed ultrasound in the management of thyroid malignancy. *Am Surg* 2004;70:576-80.
55. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, et al. Preoperative ultrasonographic examination for lymph node metastasis: usefulness when designing lymph node dissection for papillary microcarcinoma of the thyroid. *World J Surg* 2004;28:498-501.
56. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Stettner H, Igerc I, Gomez I, et al. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the pre-operative assessment of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Surgery* 2003;133:294-9.
57. Maxon HR, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:685-718.
58. Randolph GW, Kamani D. The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery* 2006;139:357-62.
59. Koike E, Yamashita H, Noguchi S, Yamashita H, Ohshima A, Watanabe S, et

- al. Bronchoscopic diagnosis of thyroid cancer with laryngotracheal invasion. *Arch Surg* 2001;136:1185-9.
60. Hundahl SA, Cady B, Cunningham MP, Mazzaferri E, McKee RF, Rosai J, et al. Initial results from a prospective cohort study of 5583 cases of thyroid carcinoma treated in the united states during 1996. U.S. and German 1996. U.S. and German Thyroid Cancer Study Group. An American College of Surgeons Commission on Cancer Patient Care Evaluation study. *Cancer* 2000;89:202-17.
61. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995 [see comments]. *Cancer* 1998;83:2638-48.
62. Ito Y. Ill-defined edge on ultrasonographic examination can be a marker of aggressive characteristic of papillary thyroid microcarcinoma. *World J Surg* 2005;29:1007-12.
63. Ward LS, Assumpcao LV. Thyroid cancer: prognostic factors and treatment. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004;48:126-36.