Revisão

CÂNCER DE TIREÓIDE: QUADRO CLÍNICO, DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

THYROID CANCER: SYMPTOMS, DIAGNOSIS AND TREATMENT

LUIZ ROBERTO MEDINA DOS SANTOS

DESCRITORES

Câncer da glândula tireóide; carcinoma papilífero da tireóide; carcinoma folicular da tireóide; carcinoma medular da tireóide; carcinoma indiferenciado da tireóide; quadro clínico; diagnóstico; tratamento do câncer da tireóide; fatores prognósticos do câncer da tireóide.

INTRODUÇÃO

Das doenças tratadas pelo cirurgião de cabeça e pescoço nos dias de hoje, o câncer de tireóide ocupa um papel de destaque e importância bem diferente e maior do que ocupou outrora.

O progresso e a evolução da medicina nos últimos 50 anos torna quase obrigatório e imperativo o tratamento das diferentes doenças que acometem o ser humano por especialistas nas diversas áreas do conhecimento médico.
Assim, moléstias da glândula tireóide, tributáveis de tratamento cirúrgico, não devem mais ser operadas por cirurgiões gerais, como há 40 anos atrás.

O conhecimento médico que evolui em ritmo cada vez mais rápido devido ao progresso tecnológico e das ciências de informática, além da maior procura por especialistas por parte dos próprios pacientes, têm sido fatores decisivos na eleição do cirurgião especializado para o tratamento de moléstias da tireóide.

Professor Livre-Docente da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Endereço para correspondência:
Rodovia Dr. Antonio Luiz de Moura Gonzaga, 647 casa A-20
88048-300 Florianópolis, SC
e-mail: lrmsbob@aol.com

Lembramos, ainda, que a proliferação das demandas jurídicas contra os médicos, principalmente cirurgiões, tem contribuído para que médicos não especializados não se proponham a tratar pacientes, mormente os portadores de câncer.

Em virtude do câncer de tireóide ser freqüentemente diagnosticado a partir de um nódulo tireoideano, muito comum em mulheres acima dos 50 anos e facilmente identificado pela ultra-sonografia, tem sido cada vez mais numerosa a procura pelo cirurgião de cabeça e pescoço por pacientes encaminhados por outros médicos ou autodirigidos para a investigação dessas anormalidades. De tal forma que, nos consultórios da especialidade de cirurgia de cabeça e pescoço, pacientes com nódulos tireoideanos, operáveis ou não, têm sido muito freqüentes.

Além disso, o câncer de tireóide é, na maioria das vezes, curável e, portanto, motivo de orgulho e satisfação profissional para o cirurgião especialista. Tal fato se deve às características próprias dessa neoplasia maligna que acomete os indivíduos da espécie humana, dos quais discorremos com detalhes em seguida.

II. EPIDEMIOLOGIA

O câncer de tireóide é responsável por 2% de todos os tumores malignos que se desenvolvem na espécie humana, sendo três vezes mais freqüente nas mulheres do que nos homens, aparecendo predominantemente na faixa etária dos 30 aos 70 anos (4ª à 8ª décadas de vida). Pode se desenvolver em indivíduos mais jovens também, com prognóstico mais sombrio quando em pacientes com menos de 20 anos, conforme dados já apresentados pela Disciplina

de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Segundo o Ministério da Saúde tornou público em São Paulo, no ano de 1993, o câncer de tireóide correspondia a 2,5% das mulheres com tumores malignos e 0,6% dos homens portadores de neoplasias malignas. Portanto apresenta uma incidência considerável na prática oncológica nacional.

III. ETIOPATOGENIA

O câncer de tireóide pode ser induzido por exposição glandular à radiação ionizante.

Assim, há maiores incidências de câncer de tireóide em indivíduos que receberam irradiação cervical, seja como tratamento dermatológico, antigamente indicado para doenças benignas de pele, seja de forma acidental.

São amplamente relatados os encontros mais freqüentes de câncer de tireóide em populações expostas aos grandes eventos nucleares, tais como a bomba atômica lançada sobre Hiroshima e Nagasaki, Japão, em 1945, e os acidentes com usinas nucleares como o de Chernobyl.

Têm aparecido mais freqüentemente na literatura, descrições histológicas de câncer de tireóide sobre nódulos de bócios antigos, de longa evolução, aumentando a possibilidade de transformações ou mutações cromossômicas, bem como, maior ênfase à presença de câncer de forma hereditária ou familiar.

IV. HISTOLOGIA

Em razão de a glândula tireóide ser uma glândula de secreção endócrina, composta basicamente por folículos, que são as unidades funcionais produtoras e armazenadoras de hormônio tireoideano, e células que permeiam tais folículos, chamadas células parafoliculares ou células "C", podemos ver a origem do câncer em ambos os componentes celulares glandulares.

Assim, temos os cânceres originados das células foliculares, conhecidos como carcinomas papilíferos e carcinomas foliculares, também chamados de tumores bem diferenciados da tireóide. Tal denominação demonstra que o componente de células foliculares ativas é o predominante nesses tumores, podendo haver inclusive produção hormonal, comprovada nos casos de tireotoxicose por metástases ósseas volumosas, além de produção da tireoglobulina, proteína carregadora dos hormônios tireoideanos (T4 ou tiroxina e T3 ou tri-iodotironina) e exclusivamente produzidas pelas células foliculares, inclusive as células neoplásicas.

Tal fato é de suma importância pois constitui uma base sólida no acompanhamento pós-tratamento do câncer diferenciado de tireóide: a dosagem da tireoglobulina sérica como marcador tumoral bastante específico.

Os cânceres originados nas células parafoliculares, ou células "C", recebem o nome de carcinoma medular da tireóide. São considerados como de diferenciação intermediária e produtores de calcitonina, como as células originárias. A calcitonina é um hormônio responsável pela corregulação dos níveis circulatórios de cálcio, juntamente com o paratormônio, produzido nas glândulas paratireóides.
Analogamente, a calcitonina também se constitui num marcador sérico para o carcinoma medular de tireóide, podendo ser útil para o diagnóstico e acompanhamento pós-operatório dos pacientes.

Dentre os tumores bem diferenciados, o carcinoma papilífero é a forma mais freqüente de manifestação do câncer da tireóide, correspondendo a cerca de 70% dos casos. Histologicamente, apresenta a formação de papilas, compostas pelas células foliculares, com alterações celulares características, como corpos psamomatosos (granulações ou calcificações microscópicas), núcleos vazados, conhecidos como em vidro fosco ou "orphan Annie's eye", além da inexistência de cápsula. Tais alterações, eminentemente celulares, mais que a formação papilar, são patognomônicas do carcinoma papilífero.

Suas variantes ou subtipos são:
Clássico: aspecto histológico papilar, sem variações.
Microcarcinoma: quando o tumor tem menos que 1 cm de diâmetro, conhecido outrora como tumor de Hazard-Crile.
Folicular: padrão folicular com células de marcantes características papilíferas.
Sólida ou trabecular: tumores mais comuns em crianças.
Esclerosante Difuso: intensa fibrose e invasões linfáticas, com muitos corpos psamomatosos e envolvimento de todo o lobo ou de toda a glândula.
Variante de células altas ou colunares: células colunares, com mitoses abundantes em tumores maiores que 5 cm.

O segundo tumor tireoideano bem diferenciado mas freqüente é o carcinoma folicular, correspondendo a cerca de 15% deles. Caracteriza-se pelo arranjo multifolicular de tamanhos regulares e presença de invasão tumoral em cápsula ou vasos que permeiam o tumor. Por vezes, as células quase não apresentam alterações, salvo cromatina mais densa e eventuais mitoses.

Quando a invasão capsular se dá de forma discreta ou puntiforme, a neoplasia pode ser classificada como carcinoma folicular microinvasivo.

As demais variantes descritas para o carcinoma folicular são:
Variante papilífera: com presença das alterações celulares características do carcinoma papilífero, em até 30% do volume tumoral.
Variante oncocítica: após Hürthle descrever na tireóide de cães, as células oxifílicas que receberam seu nome, Askenazy, em 1898, encontrou o mesmo tipo de células em tireóides humanas e portanto tais células, presentes em inúmeros órgãos do corpo humano, recebem o nome, na tireóide, de células de Hürthle, ou células de Askenazy, ou, mais apropriado hoje, células oncocíticas. Portanto, a variante oncocítica é a que apresenta número expressivo dessas células oncocíticas ou de Hürthle.
Variante insular ou pouco diferenciada: caracteristicamente, são ninhos de células redondas e pequenas, com intensa necrose, mitoses abundantes e infiltração capsular em lesões maiores que 5 cm, normalmente em pacientes com mais de 55 anos. A mortalidade é intermediária, maior que nos tumores ditos bem diferenciados e o diagnóstico diferencial deve ser feito com carcinoma medular e carcinoma indiferenciado.

O carcinoma medular de tireóide corresponde à cerca de 10% dos cânceres da glândula e pode se manifestar de forma ocasional ou esporádica (70% dos casos) ou familiar (30%), associado a neoplasias endócrinas múltiplas - NEM (tipo IIa e IIb), que serão descritas com mais detalhes adiante, no tópico de quadro clínico.

As variantes histológicas do carcinoma medular são:
Variante papilífera: com células apresentando as alterações já descritas e presença de pseudopapilas.

Variante folicular ou tubular, variante de pequenas células, variante de células gigantes, variante oncocítica, todas com o predomínio celular referido no próprio nome.

O carcinoma indiferenciado da tireóide, também chamado anaplásico, corresponde a cerda de 3% dos tumores glandulares e é o tumor mais agressivo que acomete a espécie humana. Histologicamente, apresenta uma desorganização tecidual intensa com variantes escamóide, alterações celulares que lembram carcinomas epidermóides, sarcoma-like e de células gigantes (com núcleos bizarros e múltiplos) que substituem o tecido glandular normal.

Outros tumores, como linfomas primários de glândula tireóide, sarcomas e carcinomas epidermóides primários da glândula, são descritos, mas de forma muito rara (cerca de 2% dos tumores).

Caracteristicamente, a disseminação tumoral é bem diferente nos diversos tipos de carcinomas de tireóide. Assim, o carcinoma papilífero apresenta disseminação predominantemente linfática locorregional e à distância para pulmões e pele. O carcinoma folicular dissemina-se principalmente por via hematogênica, para ossos longos e calota craniana. O carcinoma medular dissemina-se linfaticamente para cadeias locorregionais e mediastino e hematogenicamente para pulmões.

V. QUADRO CLÍNICO

De forma peculiar, a manifestação clínica do câncer de tireóide varia muito, na dependência do tipo histológico da neoplasia.

Vale dizer que o câncer da tireóide pode se apresentar desde assintomático, como nódulo tireoideano pequeno e discreto (carcinoma papilífero), até com insuficiência respiratória rapidamente progressiva, por compressão e invasão de vias aéreas (carcinoma indiferenciado). Felizmente, a primeira forma de apresentação é a mais observada.

Assim, em todas as faixas etárias, mais em mulheres do que em homens, deve-se identificar a presença de nódulo tireoideano, oligo ou assintomático, de evolução insidiosa ou indolente, até os nódulos cervicais inferiores ou laterais de evolução mais rápida e agressiva, que podem corresponder ao câncer de tireóide.

Devemos lembrar que a primeira manifestação do câncer de tireóide pode ser a presença de linfonodo metastático cervical, mormente para o carcinoma papilífero.
Sintomas de compressão de estruturas cervicais (laringe, traquéia, faringe, esôfago, veias) são raros, mas podem ser descritos por pacientes com tumores de maior volume.

Da mesma forma, dor e disfonia podem sugerir neoplasias extravasadas da cápsula glandular e infiltração de estruturas vizinhas, como o nervo laríngeo inferior.

A forma esporádica do carcinoma medular de tireóide também se manifesta como nódulo cervical, porém de crescimento mais rápido.

A forma familiar pode estar associada às neoplasias endócrinas múltiplas do tipo IIa (descrita por Sipple, em 1961) onde a alteração do cromossomo 10 ocasiona, além do câncer medular, feocromocitoma e hiperparatireoidismo.

Na NEM IIb (descrita por Williams e Pollock, em 1966) o carcinoma medular, mais agressivo, está associado ao feocromocitoma e neuromas de mucosa, além do aspecto marfanóide do paciente.

A ausência na literatura de casos de desenvolvimento tumoral (câncer medular) antes de 5 anos de idade é importante fator para determinação de conduta.

VI. DIAGNÓSTICO

O avanço da propedêutica armada tem contribuído significativamente para a confirmação diagnóstica do câncer da tireóide.

Cada vez mais temos condição de fazer tal diagnóstico em nódulos pequenos, não palpáveis, descobertos através da realização de ultra-sonografia cervical de alta resolução.

O diagnóstico clínico é suspeitado pela presença de nódulo na glândula tireóide, observado pelo próprio paciente, ou por outras pessoas ou médicos de outras especialidades. Nódulos em geral móveis, pouco aderidos e indolores, móveis à deglutição, mas que também podem estar fixados e dolorosos, compõem as formas de apresentação clínica mais encontradas. Pode também haver a palpação de linfonodo cervical suspeito que demande investigação mais completa.
Como exames subsidiários para a confirmação diagnóstica do câncer de tireóide, dois são fundamentais: ultra-sonografia e punção aspirativa com agulha fina (PAAF).

O ultra-som é o recurso de imagem mais utilizado, em função de sua inocuidade e disponibilidade, com baixo custo. Presença de nódulo na tireóide, hiperecogênico, com característica sólida, halo periférico pouco nítido, presença de microcalcificações e circulação predominantemente central, ao estudo com Doppler, são características de maior suspeição.

Outros sinais ultra-sonográficos suspeitos são os nódulos císticos com cápsula espessa e formação de pólipos intracapsulares, além dos linfonodos cervicais aumentados com conteúdo cístico.

A PAAF mudou o cenário da investigação dos nódulos tireoideanos, nos últimos 25 anos, em nosso país. Assim, a capacidade de colocar precisamente uma agulha fina, guiada por ultra-som, no âmago do nódulo sólido tireoideano, ou naquela área polipóide da cápsula de nódulo cístico, permite a confirmação diagnóstica citológica em número considerável de pacientes.

Como a maioria dos tumores tireoideanos é do tipo carcinoma papilífero, onde alterações celulares ou nucleares confirmam o diagnóstico, temos um recurso na PAAF de alta acurácia.

Porém, quando o diagnóstico da PAAF é de tumor folicular, não havendo possibilidade de descartar uma das três hipóteses mais prováveis (bócio com hiperplasia, adenoma ou carcinoma), aí sim, devemos lançar mão de outros dados para conseguir evidenciar uma maior tendência entre as três opções.

Assim, fatores prognósticos, que serão discutidos no final, tais como: gênero do paciente, idade, tamanho e número do(s) nódulo(s), deverão ser avaliados em conjunto com ultra-som e punção, para a tentativa da confirmação diagnóstica.

O ultra-som pode mostrar um nódulo com aspecto sólido mais homogêneo e a punção aspirativa pode confirmar o diagnóstico de tumor de células parafoliculares. A dosagem de calcitonina tem um papel importante na confirmação da suspeita quando seus valores são aumentados, seja na dosagem simples ou nas dosagens através do estímulo com pentagastrina. A identificação do proto-oncogene RET, que determina o aparecimento do carcinoma medular em 100% dos pacientes onde é encontrado, é importante para confirmação diagnóstica.

Dosagens dos hormônios tireoideanos, dosagem da tireoglobulina sérica e de anticorpos anti-tireoideanos não são aceitos pela literatura como importantes no diagnóstico do câncer da tireóide. Da mesma forma, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética têm pouco a acrescentar ao conseguido com ultra-som e punção, salvo quando se quer estudar e avaliar ou estadiar um tumor já suspeito. Aliás, o uso de contrastes iodados pode retardar em até seis meses a utilização de exames baseados na captação de iodo por células tireoideanas, em análises pós-operatórias.

VII. ESTADIAMENTO

O estadiamento do câncer de tireóide é peculiar e sistematizado pela UICC e AJCCS, em 1997.

Assim, em relação ao tamanho do tumor:
Tx: tumor não acessível
T0: tumor ausente
T1: < 1 cm, limitado à glândula tireóide
T2: > 1 cm e 4 cm, limitado à glândula tireóide
T3: > 4 cm, limitado à glândula tireóide
T4: qualquer tamanho com extravasamento glandular.
Quanto ao estado dos linfonodos cervicais:
Nx: linfonodos não acessíveis
N0: linfonodos ausentes
N1a: linfonodo suspeito ipsilateral
N1b: linfonodo suspeito bilateral, mediano ou mediastinal.
Quanto à presença de metástases distantes:
M0: metástase ausente
M1: metástase à distância presente
Quanto ao estádio clínico final, para os tumores diferenciados a idade do paciente é um marco divisor importante:

Mais que 45 anos:
Estádio I T1 N0 M0
II T2-T3 N0 M0
III Qualquer T N1 M0
IV Qualquer T ou N M1

Menos que 45 anos:
Estádio I Qualquer T ou N M0
II Qualquer T ou N M1

Para o carcinoma medular da tireóide:
Estádio I T1 N0 M0
II T2-T4 N0 M0
III Qualquer T N1 M0
IV Qualquer T ou N M1

Para o carcinoma indiferenciado da tireóide:
Todos são considerados estádio IV, independente do tamanho, presença de linfonodos acometidos ou metástases à distância.

VIII. TRATAMENTO

O tratamento do câncer de tireóide é eminentemente cirúrgico.

A tireoidectomia total está indicada para os tumores bem diferenciados e de diferenciação intermediária (câncer medular). Raras vezes consegue-se realizar tal operação em pacientes portadores de carcinoma indiferenciado, em razão da grande infiltração tumoral para as estruturas vizinhas, presente quase sempre.

Há, ainda hoje, controvérsia quanto à indicação de tireoidectomia total e subtotal para tumores bem diferenciados em algumas situações: Carcinoma papilífero, foco único, menor que 4 cm, sem extravasamento glandular ou metástase linfonodal. Existem serviços consagrados, nacionais e internacionais, que são partidários de tireoidectomia parcial nesses casos.

No nosso entender, as grandes vantagens de tireoidectomia total são: eliminação da possibilidade de recidiva no lobo contralateral remanescente; maior concentração de iodo radioativo em áreas suspeitas, se indicada radioiodoterapia complementar ou mesmo para a prova de captação de corpo inteiro, realizada por volta do 30º dia de pós-operatório; melhor controle pós-operatório de recidivas, através da dosagem de tireoglobulina sérica; menor índice de metástases pulmonares.

O esvaziamento linfonodal cervical deve ser indicado apenas na forma terapêutica para os tumores bem diferenciados, isto é, na presença comprovada de linfonodos metastáticos.

Para os carcinomas medulares, o esvaziamento do compartimento central do pescoço é mandatório junto à tireoidectomia total e o esvaziamento radical, clássico ou modificado, deve ser realizado na confirmação de disseminação tumoral além das cadeias centrais (nível VI).

Para o carcinoma indiferenciado deve-se realizar o tipo possível de tireoidectomia, por vezes apenas para descompressão da via respiratória e traqueostomia.

O tratamento complementar com iodo radioativo não é obrigatório na maioria dos serviços e na literatura internacional, e deve ser indicado sempre que estivermos diante de doença fora da tireóide, suspeita ou diagnosticada pela prova de captação do corpo inteiro com Iodo-131, ou sempre que estivermos diante de paciente de maior risco de morte ou recidiva da doença.

Tal conceito de maior risco teve origem em 1988, com a publicação por Blake Cady, da Lahey Clinic Boston USA, do índice prognóstico denominado AMES (A = age, M = Metastasis, E = extraglandular, S = size > 5 cm) onde tais fatores, quando presentes, relacionavam-se à piora da sobrevida.

Seguiu-se, no mesmo ano, a publicação do índice prognóstico AGES, acrescentando grau histológico (G), por Ian Hay da Mayo Clinic Rochester - USA, após analisar 14.000 pacientes.

O mesmo autor (Hay), em 1993, descreveu o MACIS acrescentando amplitude de ressecção (completa ou incompleta) (C) e invasão local (I). Criou um novo índice de pontos que, quanto maior, tanto maior era a mortalidade: menor que 6 pontos, 1% morte pelo câncer; maior que 8, 76% morte pelo câncer.

Por fim, o clássico trabalho de Ashok Shaha e colaboradores, em 1998, criou os grupos de risco ao analisar 1038 pacientes do Memorial Sloan-Kettering Cancer Center - New York USA. Fatores como idade, metástases à distância, tamanho do tumor, grau de diferenciação tumoral e tipo histológico analisados classificaram os pacientes em baixo, intermediário e alto risco com sobrevidas em 20 anos significativamente diferentes, respectivamente: 99% - baixo risco, 85% - intermediário e 57% - alto risco.

Portanto, nada mais adequado do que pautar nossa conduta terapêutica em todos esses fatores com repercussão prognóstica. Assim, pacientes classificados como de baixo risco, portadores de tumores de baixa agressividade, podem ser tratados de forma mais conservadora.

Por outro lado, pacientes de alto risco, com tumores agressivos, devem receber tratamento mais intensivo (cirurgias abrangentes, amplas e radioiodoterapia complementar).

Para o carcinoma medular de tireóide, os pacientes com tumores maiores que 4 cm, da forma esporádica, apresentam apenas 30% de sobrevida em 10 anos. Devem, portanto, ser tratados mais agressivamente, como já descrito, porém sem espera de grande melhora nessa sobrevida. Nos casos de detecção familiar e presença do proto-oncogene RET deve-se indicar a tireoidectomia total, o mais precocemente possível, por volta dos 5 anos de idade.

Infelizmente para o carcinoma indiferenciado, raro, não há modalidade terapêutica que melhore a sobrevida, nula a 2 anos.

REFERÊNCIAS:

1. Araujo Filho, VJF. Patologia cirúrgica da tireóide. In: Araujo Filho VJF, Brandão LG, Ferraz AR. Manual do Residente de Cirurgia de Cabeça e Pescoço. São Paulo: Keila & Rosenfeld; 1999. p.77-82.
2. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery. 1988;104:947-53.
3.Carvalho MB. Parte 5 Diagnóstico e tratamento das doenças das glândulas tireóide e paratireóides. Tratado de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Otorrinolaringologia. São Paulo: ed. Atheneu; 2001. p.543-730.
4. Ferraz AR, Brandão LG. Câncer da glândula tireóide. In: Brandão LG, Ferraz AR. Cirurgia de Cabeça e Pescoço Princípios Básicos. 1a. ed. São Paulo: Roca; 1989. p.613-22.
5. Gonçalves AJ, Kavabata NK. Carcinoma bem diferenciado da tireóide: fatores prognósticos e tratamento. In: Gonçalves AJ, Alcadipani FAMC. Clínica e Cirurgia de Cabeça e Pescoço. Ribeirão Preto, SP: Tecmedd; 2005. p.113-22.
6. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1,779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery. 1993;114:1050-8.
7. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of failure in differentiated carcinoma of the thyroid based on risk groups. Head Neck. 1998;20:26-30.
8. Toledo AC, Alcadipani FAMC. Câncer da glândula tireóide. In: Raia AA, Zerbini EJ. Clínica Cirúrgica Alípio Corrêa Neto. São Paulo: Sarvier; 1988. p.617-24.