

CARCINOMA TIREOIDIANO PAPILÍFERO DE ALTO RISCO COM METÁSTASE LINFONODAL - RESPOSTA INADEQUADA AO TRATAMENTO INICIAL

High risk papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis - inadequate response to initial treatment

Ana Raquel Souza de Azevedo¹, Daniela Gomes Gebrim², Vitorino Modesto dos Santos³

Resumo

Relata-se o caso de homem com 68 anos e diagnóstico de carcinoma de tireoide do tipo papilífero com metástases para linfonodos cervicais e paratraqueais. A resposta ao tratamento inicialmente utilizado foi inadequada. O paciente persistiu com lesões metastáticas no mediastino e níveis elevados dos marcadores tumorais em controles do tratamento. Enfatiza-se a importância do seguimento clínico, mesmo após a utilização correta de protocolos bem estabelecidos na literatura, para propiciar aumento de sobrevida e redução de recorrências da malignidade.

Palavras-chaves: carcinoma papilífero; metástases; nódulos tireoidianos

Abstract

This is a case of a 68 year old man diagnosed with papillary thyroid carcinoma with lymph node metastasis to the cervical and paratracheal chains. The patient had persistent metastatic lesions in the mediastinal chains, maintaining high levels of treatment response markers. The importance of clinical follow-up is emphasized, even after the correct use of well-established protocols in the literature, to provide increased survival and reduced recurrence of malignancy.

Key-words: papillary carcinoma; metastases; thyroid nodules

¹ Residente de Clínica Médica do Hospital das Forças Armadas, Brasília-DF.

² Médica Endocrinologista e Preceptora do Programa de Residência em Clínica Médica do Hospital das Forças Armadas e da Universidade Católica de Brasília, Brasília-DF.

³ Professor Adjunto I da Universidade Católica de Brasília e Preceptor do Departamento de Medicina Interna do Hospital das Forças Armadas, Brasília-DF.

Introdução

O câncer de tireoide tem apresentado incidência cada vez maior na população geral ao longo dos anos. Segundo dados do INCA², estimam-se 1570 casos novos no sexo masculino e 8040 nas mulheres, sendo que no caso destas, esta é quinta neoplasia mais frequente, sem considerar tumores de pele não melanoma^{1,2}. Apesar de aproximadamente 95% dos nódulos tireoidianos serem benignos, é de grande importância excluir as malignidades. Entre as neoplasias, os tumores bem diferenciados são os mais comuns, tendo como subtipos principais o papilífero e o folicular. Ambos têm bom prognóstico e alta taxa de sobrevida; entretanto, mesmo após tratamento adequado, deve-se manter acompanhamento prolongado devido às recidivas que podem alcançar 35% em 40 anos, ocorrendo com maior frequência nos primeiros 10 anos³⁻⁵. Vale ressaltar que, com acometimento linfonodal, a taxa de sobrevida em 10 anos é de 40%¹.

Relato de caso

Homem de 68 anos, pardo, arquivista, informou que em janeiro de 2017 teve amigdalite associada com linfonodomegalia cervical anterior bilateral. Após a resolução do quadro infeccioso, persistiu linfonodo cervical endurecido e indolor à esquerda. No mês

seguinte, notou linfonodo cervical anterior à direita, com características semelhantes, porém doloroso. Não teve perda de peso, febre ou sudorese. Portador de diabetes mellitus tipo 2, hiperplasia prostática benigna, hipertensão arterial sistêmica e dislipidemia; há 10 anos teve diagnóstico de “bócio mergulhante atóxico”. Negou alergias, ex-tabagista de 60 maços/ano (cessou há 20 anos). Tia materna falecida por neoplasia de mama e tio materno por neoplasia do sistema nervoso central que não soube especificar. Ao exame físico apresentava linfonodo cervical esquerdo endurecido e aderido aos planos profundos; e linfonodo cervical direito de consistência elástica e móvel.

Em 01/07/2017, realizou ecografia cervical que evidenciou linfonodo bem delimitado à direita (14,7 mm x 14,7 mm) sem fluxo anormal ao Doppler; e outro à esquerda (33,9 mm x 33,6 mm x 14,3 mm), lobulado, heterogêneo, sem o hilo central com fluxo periférico ao Doppler. Em 19/09/2017 a videolaringoscopia não detectou alterações. Em 16/10/2017 a tomografia computadorizada (TC) cervical mostrou linfonodo aumentado (35 mm x 20 mm) na cadeia jugular interna esquerda (nível II) com perda de hilo gorduroso e acentuado realce heterogêneo pós-contraste; além de dois linfonodos ovalados na cadeia jugular interna direita (17 mm x 14 mm e 15 mm x 12 mm,

respectivamente) sem definição do hilo gorduroso e discreto realce pelo contraste. O parênquima da tireoide apresentava discreta heterogenicidade e um nódulo (com aproximadamente 12 mm) ovalado, hipodenso e hipocontrastante no lobo esquerdo.

O paciente só retornou para reavaliação em maio de 2018, e realizou exames de controle. A ecografia de região cervical evidenciou três nódulos de aspecto anormal dois na cadeia cervical posterior direita (II) (2,5 mm x 2,4 mm x 1,4 cm e 1,2 mm x 1,1 mm x 0,6 cm, respectivamente) de aspecto heterogêneo e com vascularização periférica ao Doppler, e um deles com vascularização central; o terceiro na cadeia cervical posterior esquerda (IV) (3,7 mm x 3,0 mm x 2,0 cm), também com aspecto heterogêneo e vascularização predominantemente periférica ao Doppler. A tireoide apresentava-se aumentada, difusamente heterogênea, com áreas hipoecóicas e pseudonodulares de perimeio, além de nódulos bilaterais com características sugestivas de tireoidopatia crônica. O exame com emissão de pósitrons e fusão com TC (PET/CT) revelou linfonodopatia hipermetabólica cervical nos níveis IIb e III bilateralmente e IV e V à direita, a maior no nível IIb à esquerda media 32,0 mm x 20,0 mm (SUV 23.2); havia nódulos tireoidianos hipoatenuantes, medindo até 18,0 mm, sem hipermetabolismo. As imagens do

tórax mostraram numerosos nódulos pulmonares sólidos não calcificados medindo até 9,0 mm, distribuídos em ambos os pulmões e predominando nas bases; os maiores exibiam aumento de metabolismo (SUV 4.4). Apresentava também linfonodopatias pré-vasculares hipermetabólicas medindo até 34,0 mm x 32,0 mm (SUV 18.0), algumas delas confluentes (Figura 1).

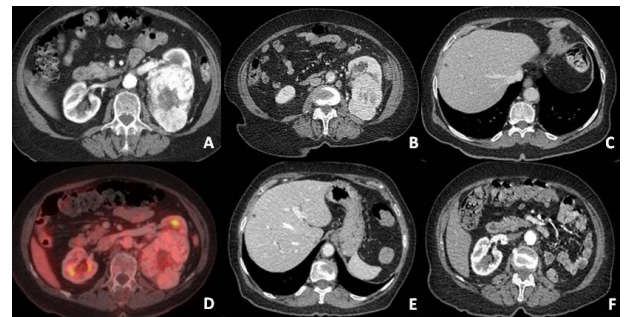


Figura 1. Imagens de PET-TC evidenciando linfonodopatia hipermetabólica em cadeias cervicais nos níveis IIb e III bilateralmente (a maior no nível IIb à esquerda), IV e V à direita; e em localização pré-vascular.

Em acompanhamento pelas equipes de Endocrinologia, Cirurgia torácica e Oncologia, foi submetido em 29/05/2018 à biopsia excisional de linfonodo cervical à direita, além de aspiração de “material liquefeito escuro e de odor ofensivo” cujas culturas foram negativas para fungos, bactérias e micobactérias. Os exames de esfregaços pelo Gram e Ziehl-Neelsen foram negativos. A biopsia excisional forneceu fragmento acastanhado e elástico medindo 1,5 cm x 1,0 cm x 0,5 cm. Ao exame microscópico (Figura 2), foi observada

proliferação epitelial de aspecto papilífero contendo estruturas glandulares com eixo fibrovascular algumas vezes preenchido por macrófagos espumosos; os núcleos celulares eram heterogêneos - alguns maiores, de contornos irregulares e com nucléolos evidentes; outros menores, contendo inclusões intranucleares e fendas; de permeio havia sinais de hemorragia antiga e recente além de agregados linfocitários.

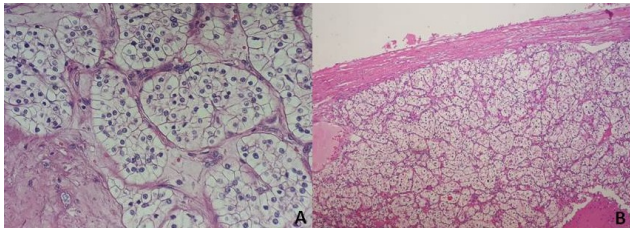


Figura 2. Fotomicrografias de amostra da biópsia excisional de linfonodo cervical direito - papilas regulares com eixo fibrovascular delicado, constituídas por células de nucléolos evidentes, algumas com fenda intranuclear central e outras contendo pseudo-inclusão nuclear (H&E x200 e x400, respectivamente).

A avaliação imunohistoquímica em 07/06/2018 foi consistente com o diagnóstico de carcinoma papilar de tireoide com metástase linfonodal: CK7 (BC1) positivo; CK20 (Ks 20.8) positivo focal; CK low (5D3) positivo; tireoglobulina (1D4) positivo; TTF-1 (8G7G3/1) positivo; PAX-8 (MRQ-50) positivo; AMACR (EPMU1) negativo; e CD10 (56C6) negativo.

Confirmado o diagnóstico, foi realizada pleuroscopia e ressecção do tumor mediastinal à esquerda (tireoidectomia total) com esvaziamento de linfonodos cervicais laterais e

centrais em agosto de 2018. O estudo anatomopatológico da peça cirúrgica evidenciou tireoide pesando 45 g (8,5 cm x 5,5 cm x 4,4 cm); o lobo direito era multinodular, com nódulos encapsulados de aspecto colóide e com áreas fibróticas brancacentas; no lobo esquerdo também havia múltiplos nódulos encapsulados; no linfonodo pré-vascular havia formação nodular. Havia carcinoma papilar no lobo direito da tireoide (3,0 cm x 2,5 cm) e no istmo (1,0 cm x 0,7cm), e metástases em linfonodos cervicais (cadeia lateral direita e esquerda, central (nível VI) e torácica interna). O tumor papilar usual tinha componente de células altas e invasão perineural e angiolinfática, margens cirúrgicas livres, invasão focal de planos musculares, e estadiamento pT3b N1b Mx.

A primeira sessão de iodoterapia com 200 mCi foi administrada em 28/09/2019. Como acompanhamento pós-iodoterapia, foi realizada pesquisa de corpo inteiro em 04/10/2018, sendo visualizados três núcleos iodocaptantes; dois deles localizados na região cervical anterior (alta e baixa) e outro na projeção da cadeia linfonodal pré-vascular, adjacente à face posterior do esterno, demonstrando boa extração do radioiodo terapêutico. Não foram detectados implantes do carcinoma bem diferenciado da tireoide em outros sítios (Figura 3).

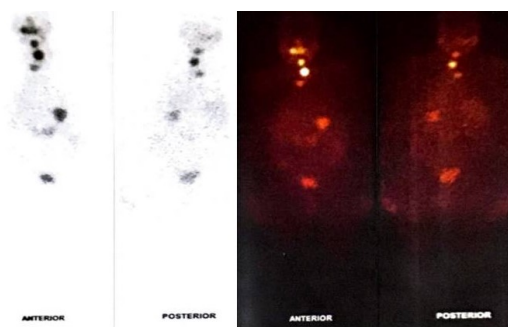


Figura 3. Imagens de corpo inteiro revelando três núcleos captantes de iodo; dois localizados na região cervical anterior alta e baixa e outro na cadeia linfonodal pré-vascular, adjacente à face posterior do esterno. Não foram detectados implantes do carcinoma da tireoide em outros sítios.

O paciente permaneceu acompanhado pela Endocrinologia, em reposição hormonal (levotiroxina 175 mcg 5 vezes por semana e 200 mcg, 2 vezes por semana) e com controle dos níveis de TSH, T4 livre e tireoglobulina.

Em 11/02/2019 a TC de tórax com contraste mostrou nódulos pulmonares sólidos bem delimitados difusos e bilaterais (medindo até 8,0 mm), predominando nos lobos inferiores, sugestivos de metástases; duas linfonodomegalias na região pré-traqueal superior com realce heterogêneo pelo contraste (medindo 24,0 mm x 15,0 mm e 10,0 mm x 7,0 mm). Comparando-se com a TC 16/10/2017 houve estabilidade dos nódulos pulmonares difusos, resolução da maioria das linfonodomegalias mediastinais pré-traqueais e pré-vasculares, e aumento da pré-traqueal. Em virtude da manutenção da lesão paratraqueal direita após a iodoterapia e redução apenas parcial dos níveis de tireoglobulina (Tabela 1),

o paciente foi considerado como não adequadamente tratado. Por essa razão, foi indicada a ressecção cirúrgica de lesões persistentes.

Tabela 1. Controle laboratorial pré- e pós-tireoidectomia em caso de carcinoma papilífero

Parâmetros (valor de referência)	20.6.18*	14.11.18†	05.12.18	01.2.19	12.4.19	21.4.19
TSH (0,3-4,0) mU/L	74,99	0,08	0,02	0,02	0,02	0,02
T4 livre (0,7-1,8) ng/dL	–	2,89	2,03	2,26	2,71	2,71
Tireoglobulina (< 10) ng/mL	911,1	79,2	34,3	33,3	–	34,9
Anti-tireoglobulina (< 15) ng/mL	17,7	11,5	32,0	< 20,0	–	–

* Pré-operatório; † pós-operatório e iodoterapia.

Discussão

Os nódulos tireoidianos são comuns e sua prevalência na população geral é alta, sendo que entre aqueles que residem em países com suficiência em iodo, a prevalência em mulheres é de 5% e de 1% em homens, além de elevada recorrência². Em grande parte a avaliação do nódulo é realizada tanto clinicamente pela palpação, quanto como achado incidental em exames de imagem como a ultrassonografia cervical, que pode detectar nódulos tireoidianos em 19% a 68% dos indivíduos aleatoriamente e, com maior frequência, em mulheres e idosos^{6,7}. A importância dessa detecção está em excluir malignidades, que ocorrem em 7% a 15% dos casos, a depender da idade, sexo, histórico de exposição à radiação, e antecedentes familiares, entre outros^{5,6}. Os nódulos tireoidianos do tipo

benigno podem ser causados por tireoidite de Hashimoto, nódulos coloides, cistos simples ou hemorrágicos, adenoma folicular ou tireoidite subaguda³.

Nos casos de malignidade são incluídos entre os tumores bem diferenciados: o papilífero e o folicular e, entre os pouco diferenciados: os de células de Hurthle, anaplásico, medular, e o linfoma tireoidiano, além de metástases com sítio primário no pulmão, rim ou cabeça e pescoço⁶.

Aproximadamente 93% dos tumores malignos originam-se de células foliculares, são bem diferenciados e, em sua maioria, são categorizados como papilares; menos comumente são do tipo folicular que está associado com pior prognóstico⁸. Ao se identificar um nódulo tireoidiano, além de exclusão da malignidade, deve-se averiguar se há funcionalidade e sinais ou sintomas de compressão⁷. Realiza-se a anamnese completa, identificando potenciais fatores de risco (histórico de exposição à radiação, transplante de medula óssea, antecedentes familiares de câncer tireoidiano ou condições predispondo a neoplasias como síndrome de Cowden, polipose familiar, complexo de Carney, neoplasia endócrina múltipla tipo 2 e síndrome de Werner. O exame físico deve ter foco no volume e consistência da tireoide; além do tamanho, localização e consistência de nódulos

tireoidianos palpáveis, bem como linfonodomegalia cervical associada. A investigação complementar inclui a dosagem de TSH e, tanto os níveis normais e elevados estão associados a um maior risco de malignidade e a estágios mais avançados do tumor¹⁰. Quanto aos níveis reduzidos de TSH, há indicação de cintilografia da tireoide, já que os nódulos com menor captação (ou “frios”) estão relacionados com malignidade em 10% a 20% dos casos⁹. A ultrassonografia de tireoide está indicada para todos os nódulos suspeitos ou identificados em outros métodos de imagem. Os achados que mais contribuem para a suspeita são o tamanho, localização, composição, formato, e vascularização dos nódulos e de linfonodos adjacentes⁶.

A indicação de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) se baseia no tamanho e no aspecto do nódulo verificado em ecografia. Características como formato mais “alto do que largo”, hipoeogenicidade, margens irregulares, microcalcificações, ausência de halo e tamanho >1,0 cm, são mais indicativas de malignidade. Este exame é considerado padrão ouro da avaliação dos nódulos tireoidianos, com a sensibilidade entre 65% e 98% e a especificidade de 72% a 100%⁹.

A maior parte dos pacientes pode ser tratada de forma conservadora, pois entre 90% e 95% dos nódulos são benignos não funcionantes e com

índice de mortalidade inferior a 1 %⁹. O tratamento padrão para os carcinomas bem diferenciados tem como objetivos primordiais o aumento de sobrevida e a redução da persistência e de recorrências; além de estadiamento e estratificação de risco mais acurados². Consiste em cirurgia (tireoidectomia total ou parcial) seguida de ablação do tecido remanescente com iodoterapia, a depender do estadiamento; e terapia substitutiva ininterrupta dos hormônios tireoidianos com levotiroxina, como nesse relato. A ressecção de linfonodos acometidos visa reduzir recorrências e a persistência da neoplasia¹. Seguimento clínico, controle dos níveis de TSH, tireoglobulina e anti-tireoglobulina, e exames de imagem monitoram a resposta ao tratamento. O aumento da tireoglobulina na ausência de doença localizada é considerado como resposta bioquímica incompleta⁷. Resposta excelente ao tratamento inicial ocorre em 86% a 91% dos casos de tumores de baixo risco, de 57% a 63% entre os casos de risco moderado e entre 14% e 16% nos casos de alto risco⁷.

No caso aqui descrito houve evidência de metástases em linfonodos mediastinais nas imagens do último PET-SCAN associadas com manutenção de níveis elevados de tireoglobulina no acompanhamento pós-operatório, o que reforçou a indicação de nova abordagem cirúrgica.

Conclusão

A relevância de se esclarecer a natureza de nódulos tireoidianos reside na necessidade de excluir neoplasias malignas, que ocorrem em 5% a 15% dos casos, variando de acordo com sexo, idade, histórico de exposição à radiação e antecedentes familiares. No caso aqui descrito o câncer foi diagnosticado já com invasão linfonodal importante. Nesse estágio há redução da sobrevida em 10 anos, comparando-se com casos sem esse acometimento (40% e 95%, respectivamente)¹¹.

Embora a maioria dos nódulos tireoidianos apresente bom prognóstico, recomenda-se orientar os pacientes a respeito de riscos envolvidos na progressão dessa alteração, em especial quando não se realiza a conduta proposta na literatura para possíveis malignidades.

Referências Bibliográficas

1. Rosário PW, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RM, Maciel LM, et al. Thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: update on the Brazilian consensus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2013;57(4):240-64.
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro-RJ, INCA, 2018. 128 p.

3. Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, et al. Nódulos de tireóide e câncer diferenciado de tireóide: consenso brasileiro. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51(5):867-93.
4. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351(17):1764-71.
5. Rosário PW, Fagundes TA, Purisch S, Padrão EL, Rezende LL, Barroso AL. [Recombinant TSH in ablative therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2005;49(3):350-8.
6. Tamhane S, Gharib H. Thyroid nodule update on diagnosis and management. *Clin Diabetes Endocrinol.* 2016;2:17.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
8. Naoum GE, Morkos M, Kim B, Arafat W. Novel targeted therapies and immunotherapy for advanced thyroid cancers. *Mol Cancer.* 2018;17(1):51.
9. Maia F, Zantut-Wittmann D. Thyroid nodule management: clinical, ultrasound and cytopathological parameters for predicting malignancy. *Clinics.* 2012;67(8):945-54.
10. Haymart MR, Repplinger DJ, Levenson GE, Elson DF, Sippel RS, Jaume JC, et al. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):809-14.
11. Abreu BAL de, Abreu JB de, Carvalho BM de, Lopes FS. Condutas atuais no manuseio do carcinoma diferenciado da tireoide. *Rev Bras Clin Médica.* 2011;9(5):365-8.