

FATORES PREDITORES DE MALIGNIDADE EM NEOPLASIAS DE CÉLULAS DE HURTHLE

PREDICTOR FACTORS OF MALIGNANCY IN HÜRTHLE CELL NEOPLASMS

Carlos Augusto Fischer¹; Agnaldo José Graciano²; Sérgio José Ferreira TCBC-SC³;
Carlos Antônio Daudt⁴; Cleber Antonio Fiorini⁵; Karina Silvestri⁵

RESUMO: Objetivo: neoplasias de células de Hurthle são tumores da glândula tireóide de baixa incidência que apresentam muitas controvérsias quanto à distinção entre carcinomas e adenomas. O objetivo deste estudo foi identificar fatores preditores de malignidade neste tipo específico de neoplasia. **Métodos:** entre janeiro de 1999 e junho de 2006, 56 casos de neoplasia de células de Hurthle foram diagnosticados em nossa instituição e foram estudados retrospectivamente. **Resultados:** trinta e sete pacientes apresentaram diagnóstico patológico de adenoma de células de Hurthle (ACH), enquanto 19 casos foram diagnosticados como carcinoma de células de Hurthle (CCH). No grupo de pacientes com adenomas a idade média foi de 47,8 anos, sendo que trinta e cinco (94%) eram do sexo feminino e apenas dois (5,5%) casos do sexo masculino. O tamanho médio dos adenomas foi de 2,1 cm variando de 0,3 a 6,0 cm. Entre os 19 casos de carcinomas a média de idade foi de 51,1 anos, sendo quatorze casos em mulheres (73%) e cinco em homens (26,4%). O tamanho médio dos nódulos neste grupo foi de 3,8 cm, variando de 2,0 cm a 7,5 cm. **Conclusão:** Pacientes com neoplasias de células de Hurthle apresentando nódulos maiores que três centímetros, principalmente em homens, apresentam maior risco de malignidade (*Rev. Col. Bras. Cir.* 2008; 35(4): 221-224).

Descritores: Tireoidectomia; Neoplasias das glândulas tireóides; Adenoma oxífilo.

INTRODUÇÃO

Neoplasia de células de Hurthle, ou tumores de células oxifílicas descrito primeiramente por Ewing em 1928, é uma doença pouco comum representando 4,5% a 10% dos tumores diferenciados da tireóide^{1,2}. Histologicamente caracteriza-se pela presença de grandes células foliculares poligonais com citoplasma granular acidófilo repleto de mitocôndrias³.

Assim como as neoplasias foliculares, usualmente são descobertas por exame citológico de material obtido através de punção aspirativa com agulha fina (PAAF) durante investigação de nódulos da tireóide. A distinção entre carcinoma e adenoma é em geral somente obtida no período pós-operatório através de exame histopatológico do espécime cirúrgico. Invasão capsular ou vascular, presença de metástases para linfonodos ou à distância são critérios utilizados para o diagnóstico de carcinoma⁴⁻⁷. A correta diferenciação dos carcinomas de células de Hurthle (CCH) é importante pois este grupo apresenta maior agressividade que os carcinomas foliculares com maior incidência de metástase linfonodal e à distância, principalmente para o pulmão, e além disso, os CCH têm menor capacidade de absorver o Iodo radioativo tornando a terapia adjuvante com Iodo menos eficiente⁸⁻¹¹.

A distinção entre carcinomas e adenomas através do exame de congelação trans-operatório ou através da PAAF é muito difícil, sendo impossível na maioria dos casos. O objetivo deste estudo é identificar fatores preditores de malignidade em uma série de 56 pacientes com neoplasias de células de Hurthle.

MÉTODO

Durante o período de janeiro de 1999 a junho de 2006 foram realizadas 1112 tireoidectomias em pacientes com diferentes doenças da glândula tireóide em nosso serviço. Destes, 56 (5%) foram diagnosticados como neoplasias de células de Hurthle e foram estudados retrospectivamente.

Neoplasia de células de Hurthle foi definida como uma lesão da tireóide encapsulada composta de pelo menos 75% de células oxifílicas. Os critérios de Livolsis de invasão vascular e ou capsular foram utilizados para o diagnóstico de carcinoma de células de Hurthle⁷.

Todos os pacientes foram avaliados no ambulatório de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e submetidos à ultra-sonografia (US) da tireóide, e PAAF guiada ou não por ultra-sonografia foi realizada em todos os pacientes com nódulo identificados

1. Preceptor do Serviço de Cirurgia Geral Hospital Municipal São José, Joinville – SC; Cirurgião de Cabeça e Pescoço.
2. Mestre em Otorrinolaringologia - Cirurgia de Cabeça e Pescoço pela Unifesp; Preceptor do Serviço Cirurgia Geral - Hospital Municipal São José, Joinville – SC.
3. Coordenador do Departamento de Cirurgia Geral do Hospital Municipal São José, Joinville – SC.
4. Doutor em Pneumologia pela UFRGS; Coordenador da Residência Médica do Hospital Municipal São José, Joinville – SC; Professor Univille Cadeira Cirurgia Torácica.
5. Residente de Cirurgia Geral do Hospital Municipal São José, Joinville- SC.

Recebido em 17/12/2007

Aceito para publicação em 20/03/2008

Conflito de interesses: nenhum

Fonte de financiamento: nenhuma

Trabalho realizado no Departamento de Cirurgia Hospital Municipal São José, Joinville -SC.

por US ou palpáveis. O envolvimento de linfonodos foi avaliado através de ultra-sonografia e exame físico. Espécimes de tecido foram rotineiramente submetidos à análise patológica após exérese cirúrgica de parte ou de toda a glândula tireóide.

Os prontuários médicos foram revisados e a comparação dos dois grupos envolveu a avaliação dos dados demográficos de sexo e idade, história médica, tamanho do tumor (exame histopatológico), associação com outras doenças benignas da tireóide, presença concomitante de outros tipos de câncer de tireóide, e avaliação dos dados referentes à PAAF.

Para a análise estatística, o teste t de Student e o teste exato de Fischer foram empregados para avaliar possível significância entre os dados obtidos e a ocorrência de adenoma ou carcinoma de células de Hurthle. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0.05$.

RESULTADOS

Foram estudados retrospectivamente 56 casos de neoplasia de células de Hurthle. Trinta e sete pacientes apresentaram adenoma de células de Hurthle (66%) enquanto 19 casos foram diagnosticados como CCH (34%). Entre os adenomas, a maioria dos casos ocorreu em mulheres ($n = 35 / 94,5\%$), e apenas dois pacientes (5,5%) eram do sexo masculino. A média de idade foi de 47,8 anos variando de 13 a 74 anos. Neste grupo pudemos aferir o tamanho dos nódulos em 30 casos (81%), sendo que a média foi de 2,1 cm variando de 0,3 a 6,0 cm. A doença mais frequentemente associada à ocorrência de adenoma de células de Hurthle foi a presença de bócio adenomatoso ($n = 6 / 16,2\%$), seguida por tireoidite de Hashimoto ($n = 4 / 10,8\%$) e carcinoma papilífero em outros dois casos (5,4%).

No grupo de pacientes com carcinoma, 14 (73,6%) pacientes eram mulheres e cinco (26,4%) homens. A média de idade foi de 51,1 anos, variando de 25 a 79 anos. O tamanho médio dos nódulos dos pacientes com carcinoma de células de Hurthle foi de 3,8 cm, variando de 2,0 cm a 7,5 cm. Diagnósticos associados à CCH foram tireoidite de Hashimoto em dois pacientes (10,5%), adenoma folicular em um caso (5,2%) e carcinoma papilífero em um paciente (5,2%).

Os dados da punção aspirativa dos pacientes com neoplasias de células de Hurthle são demonstrados na tabela 1.

Ressalta-se que nesta série foram avaliados sete pacientes do sexo masculino e destes, cinco (71,4%) eram portadores

de carcinoma e apenas dois (28,6%) eram portadores de adenomas.

O teste t de Student e o teste exato de Fischer avaliaram a correlação estatística entre o tamanho do nódulo na macroscopia e a presença de carcinoma ou adenoma. Também foi utilizado o mesmo teste para avaliar a correlação estatística entre idade e presença de carcinoma e adenoma. O teste demonstrou que há significância estatística direta entre tamanho do tumor e presença de carcinoma de células de Hurthle (Tabela 2). A idade não demonstrou ser estatisticamente relevante para presença de carcinoma ou adenoma.

DISCUSSÃO

Neoplasia de células de Hurthle frequentemente é considerada uma variante da neoplasia de células foliculares e muitas controvérsias existem em relação à diagnóstico, comportamento biológico, e tratamento¹². A distinção entre carcinoma e adenoma somente é obtida no pós-operatório através da análise patológica do espécime cirúrgico, gerando dúvidas se o tratamento cirúrgico realizado foi completo. A identificação de fatores preditores de malignidade no pré-operatório pode auxiliar na decisão cirúrgica.

Tumores de células de Hurthle podem ser diagnosticados por PAAF, entretanto, distinção entre carcinoma e adenoma não é possível. Sugino *et al* consideraram este um método insatisfatório para o diagnóstico de neoplasia de Hurthle, pois observaram que apenas 38% dos seus casos, foram diagnosticados como lesão de células de Hurthle pela PAAF. Em nossa série, 39 casos foram submetidos à PAAF e o diagnóstico de lesão de células de Hurthle foi obtido em 20 casos (51%)¹³. Entretanto, Hawasli *et al* consideraram que a

Tabela 1 - Resultado punção aspirativa com agulha fina quanto à diferenciação em carcinoma x adenoma, em porcentagem.

| | Carcinoma (%) | Adenoma (%) |
|-----------------------|---------------|-------------|
| Com PAAF | 73,6 | 67,5 |
| Sem PAAF | 26,4 | 32,5 |
| Diagnóstico | | |
| Lesão células Hurthle | 42,0 | 56,0 |
| Lesão folicular | 42,0 | 28,0 |
| Bócio | 7,0 | 8,0 |
| Acelular | 7,0 | 8,0 |

Tabela 2 - Características do tumor.

| | Carcinomas | Adenomas | Sensibilidade | Especificidade | P |
|---------------------|------------|----------|---------------|----------------|-----------|
| Tumores mensuráveis | N=16 | N=30 | | | |
| Tamanho médio (cm) | 3,8 | 2,1 | | | |
| Tumor = 1 cm | 16 (100%) | 27 (90%) | 100% | 30% | 0,54 (ns) |
| Tumor = 2 cm | 16 (100%) | 13 (43%) | 100% | 54% | 0,001 (S) |
| Tumor = 3cm | 11 (68%) | 7 (23%) | 73% | 70% | 0,004 (S) |

NS – não significativo; S- significativo.

PAAF poderia ser usada como fator preditor de malignidade quando o achado fosse de neoplasia folicular ou Hurthle, uma vez que 85% dos seus casos com esse achado na citologia eram malignos⁶. Porém, em nosso estudo, encontramos uma incidência de 30% de carcinomas em 56 casos estudados.

Vários autores têm relatado diferentes características clínicas dos carcinomas e adenomas^{5,12,13}. Carcangiu *et al*³ relataram que pacientes com câncer têm um tumor primário maior e Chen *et al*¹⁴ descreveram que o tamanho do tumor primário tem valor preditivo como critério para malignidade, embora alguns autores não confirmem isso. No presente estudo, 68% e 100% dos carcinomas tinham mais que 3 e 2 cm respectivamente, enquanto a maioria dos adenomas (57%) eram menores que 2 cm. A sensibilidade e a especificidade para o diagnóstico de CCH em tumores maiores ou igual a 2 cm foi de 100% e 54% respectivamente. Quando os tumores eram maiores ou igual a 3 cm a sensibilidade diminuiu para 73%, entretanto, a especificidade aumentou para 70%. O risco de carcinoma aumentou claramente com o tamanho do tumor, sugerindo que este seja um critério para determinar a extensão da tireoidectomia.

A neoplasia de célula de Hurthle é infreqüente em crianças e adolescentes, ocorrendo geralmente entre a 5ª e 6ª décadas de vida¹⁵. Lopez-Penabad *et al* também observaram uma clara diferença de idade em sua série, entre os adenomas e carcinomas, sendo os últimos nove anos mais velhos⁴. Esses achados não são consistentes com nosso estudo com média de idade de 51,1 anos para os adenomas e 47,7 anos para os casos de carcinoma, não havendo diferença estatisticamente significativa.

Em pacientes submetidos à operação para ressecção de nódulos tireoidianos com achados citológicos indeterminados. O sexo, geralmente, não é considerado um fator para diferenciar tumores benignos de malignos. Em nos-

sa casuística, a neoplasia de células de Hurthle ocorreu mais frequentemente em mulheres. Entretanto, a proporção de câncer foi mais elevada em homens. Dos 56 casos, 49 eram do sexo feminino e apenas sete masculinos. Entre estes, cinco (71,5%) eram carcinomas. Dahl *et al* relataram em sua série dados semelhantes evidenciando forte associação entre carcinoma e sexo masculino em tumores de células de Hurthle. Na sua série sessenta e sete por cento dos pacientes masculinos apresentavam carcinoma, enquanto apenas 36% das mulheres tinham o mesmo diagnóstico¹².

A prevalência de malignidade entre as neoplasias de células de Hurthle na literatura pode chegar a 56%. Alguns autores recomendam a tireoidectomia total para todos os casos devido ao possível comportamento mais agressivo da neoplasia de células de Hurthle e a freqüência mais elevada de carcinoma em algumas séries, aumentando a morbidade nesses pacientes^{16,17,18}. Neste estudo, o adenoma foi mais prevalente, representando 70% dos casos enquanto carcinoma representou 30% da amostra, prevalência semelhante à maioria das séries. Assim, a extensão da tireoidectomia deve ser orientada utilizando-se fatores preditores de malignidade, com o intuito de diminuir a morbidade nesses pacientes.

A neoplasia de células de Hurthle é uma doença pouco comum e a distinção entre carcinoma e adenoma apresenta muitas dificuldades no pré-operatório e trans-operatório, complicando a escolha do melhor tratamento cirúrgico. Nódulos tireoidianos com PAAF pré-operatória diagnosticada como neoplasia de células de Hurthle e apresentando tamanho maior que 3 cm, principalmente em homens, apresentam maior risco de malignidade. Os dados não nos permitem considerar a possibilidade de tireoidectomia total a partir destes achados, mas sugerem que estes pacientes necessitam de diagnóstico histológico precoce para decisão terapêutica definitiva.

ABSTRACT

Background: Hürthle cell neoplasms are uncommon thyroid gland tumors that present a diagnostic challenge due to difficulties to differentiate between adenomas and carcinomas. The purpose of this study is to identify preoperative predictor factors of malignancy. **Methods:** A retrospective study of patients and tumor characteristics of 56 Hürthle cell tumors cases diagnosed in our institution between January 1999 and June 2006 was done. **Results:** Thirty-seven patients presented with adenoma, 35 women (94.5%) and 2 men (4.5%) with average age of 47.8 years. Medium tumor size in this group was 2.1 cm (ranging from 0.3 to 6.0 cm). Nineteen patients with Hürthle cell carcinoma were found in this series with 14 (73%) female and 5 male patients with average age of 51.1 years. Tumor size in this group ranged between 2.0 and 7.5 cm (medium of 3.8 cm). **Conclusion:** Patients with Hürthle cell neoplasm nodules larger than 3.0 cm, in the greatest diameter, especially in male patients, are predictor factors of having malignancy.

Key words: Thyroidectomy; Thyroid neoplasms; Adenoma, oxyphilic.

REFERÊNCIAS

1. Maxwell EI, Palme CE, Freeman J. Hürthle cell tumors: applying molecular markers to define a new management algorithm. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;132(1):54-8.
2. Chao TC, Lin JD, Chen MF. Surgical treatment of Hürthle cell tumors of the thyroid. *World J Surg.* 2005;29(2):164-8.
3. Carcangiu ML. Hürthle cell carcinoma: clinic-pathological and biological aspects. *Tumori.* 2003; 89(5):529-32.
4. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordoñez NG, Sherman SI. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer.* 2003;19(10):1186-94.
5. Pisanu A, Sias L, Uccheddu A. Factors predicting malignancy of Hürthle cell tumors of the thyroid: influence on surgical treatment. *World J Surg.* 2004;28(8):761-5. Epub 2004 Aug 3.
6. Hawasli A, Rizzo P, Khoury H, McCaffrey JL. Can fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodule help in determining the extent

- of surgery in follicular and Hürthle cell neoplasm at a community teaching institution? *Am Surg.* 2002;68(10):907-10.
7. Livolsi VA. *Surgical pathology of the thyroid.* Philadelphia: WB Saunders; 1990.
 8. Masood S, Auguste L, Westerband A, Belluco C, Valderama E, Attie J. Differential oncogenic expression in thyroid follicular and Hürthle cell carcinomas. *Am J Surg.* 1993;166(4):366-8.
 9. Hay I, Grant CS, van Heerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 535 cases observed in 50-year period. *Surgery.* 1992;112(6):1139-46; discussion 1146-7.
 10. McIvor NP, Freeman JL, Rosen I, Bedard YC. Value of fine-needle aspiration in the diagnosis of Hürthle cell neoplasms. *Head Neck.* 1993;15(4):335-41.
 11. Yen TC, Line HD, Lee CH, Change SL, Yeh SH. The role of technetium-99m sestamibi whole-body scans in diagnosing metastatic Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland after total thyroidectomy: a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole body scans. *Eur J Nucl Med.* 1994;21(9):980-3.
 12. Dahl LD, Myssiorek D, Heller KS. Hurthle cell neoplasms of the thyroid. *Laryngoscope.* 2002;112(12):2178-80.
 13. Sugino K, Ito K, Mimura T, Kameyama K, I Hiroyuki, I Kunihiro. Hürthle cell tumor of the thyroid: analysis of 188 cases. *World J Surg.* 2001;25(9):1160-3.
 14. Chen H, Nicol TL, Zeiger MA, Dooley WC, Ladenson PW, Cooper DS, et al. Hürthle cell neoplasms of the thyroid: are there factors predictive of malignancy? *Ann Surg.* 1998;227(4):542-6.
 15. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, Clark OH. Prognostic indications for Hürthle cell cancer. *World J Surg.* 2004;28(12):1266-70. Epub 2004 Nov 11.
 16. Haigh PI, Urbach DR. The treatment and prognosis of Hürthle cell follicular thyroid carcinoma compared with its non-Hürthle cell counterpart. *Surgery.* 2005;138(6):1152-7; discussion 1157-8.
 17. Paunovic I, Krgovic K, Tatic S, Diklic A, Zivaljevic V, Kalezic N, Halvelka M. Surgery for thyroid Hürthle cell tumors—a single institution experience. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(4):458-61.
 18. Bhattacharyya N. Survival and prognosis in Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(2):207-10.
- Como citar este artigo:
Fischer CA, Graciano AJ, Ferreira SJ, Daudt CA, Fiorini CA, Silvestri K. Fatores preditores de malignidade em neoplasias de células de Hürthle. *Rev Col Bras Cir.* [periódico na Internet] 2008; 35(4). Disponível em URL: <http://www.scielo.br/rcbc>
- Endereço para correspondência:
Carlos Augusto Fischer
Rua Campos Salles, 92 - Fundos
Bairro Glória
89217-100 - Joinville SC
E-mail: Carfis@terra.com.br