

CARCINOMA PAPILÍFERO DE TIREÓIDE EM DOENÇA DE GRAVES

PAPILLARY CARCINOMA IN GRAVES' DISEASE

Vergílius José Furtado Araújo Filho, TCBC-SP¹
Adriana Sondermann²
Hyun Seung Yoon²
Patrícia C. M. Gomes³
Alberto Rosseti Ferraz, TCBC-SP⁴

RESUMO: **Objetivo:** Verificar a incidência de carcinoma papilífero associado à doença de Graves e sua evolução. **Método:** Estudamos retrospectivamente os prontuários de 90 pacientes com doença de Graves submetidos a tratamento cirúrgico nos últimos 13 anos. **Resultados:** Encontramos carcinoma papilífero de tireóide em sete pacientes (7,8%), sendo cinco mulheres e dois homens, com idade média de 43 anos. Em apenas dois casos havia diagnóstico prévio. O tratamento foi tireoidectomia total em cinco casos. Na evolução, apenas um paciente apresentou metástase mediastinal detectada à pesquisa de corpo inteiro. O tempo de seguimento médio foi de 39 meses, estando todos os pacientes vivos e sem sinais de doença. **Conclusão:** Nossos dados confirmam a baixa incidência de carcinoma papilífero em doença de Graves, e sugerimos o tratamento cirúrgico precoce em pacientes com nódulos no bócio difuso tóxico.

Descritores: Doença de Graves; Carcinoma papilífero de tireóide; Carcinoma de tireóide.

INTRODUÇÃO

No passado, acreditava-se que hipertireoidismo excluía neoplasia da glândula tireóide, com raras exceções^{1,2}. A partir da década de 60, estudos realizados mudaram este ponto de vista, relatando incidência de carcinoma em pacientes operados por hipertireoidismo entre 2 e 7,7%³⁻¹⁰ (Tabela 1). A relação entre carcinoma de tireóide e doença de Graves ainda não está bem estabelecida.

Realizamos este estudo com a intenção de verificar a incidência de carcinoma papilífero de tireóide em bócio difuso tóxico.

MÉTODO

Estudamos retrospectivamente 90 prontuários, passíveis de levantamento, de pacientes com doença de Graves, operados no período entre 1986 e 1999 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todos foram submetidos a preparo pré-operatório com drogas antitireoidianas e solução de lugol, de modo a encontrar-se eutireóideos clínica e laboratorialmente no momento do procedimento. Nenhum dos pacientes recebeu radioiodoterapia prévia à operação, assim como nenhum deles referia irradiação externa na região da cabeça ou pescoço.

-
1. Médico Assistente da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da FMUSP.
 2. Ex-residente da Disciplina de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da FMUSP.
 3. Residente de Cirurgia do Hospital das Clínicas da FMUSP.
 4. Professor Titular da Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Recebido em 24/4/2000

Aceito para publicação em 6/3/2001

Trabalho realizado pela Disciplina de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

Tabela 1
Incidência de carcinoma papilífero da tireóide em doença de Graves

<i>Autor</i>	<i>Ano</i>	<i>Incidência</i>
Shapiro et al. (3)	1970	4,1%
Farbota et al. (4)	1985	3,4%
Behar et al. (5)	1986	7,7%
Ozaki et al. (6)	1990	2,0%
Razack et al. (7)	1997	5,0%
Zanella et al. (8)	1998	2,6%
Daou (9)	1998	4,4%
Kraimps et al. (10)	2000	3,8%
FMUSP	2000	7,8%

A avaliação pré-operatória incluiu dosagem de hormônios tireoidianos e hormônio estimulante da tireóide (TSH), pesquisa de anticorpos antitireoidianos, cintilografia, ultra-sonografia e punção aspirativa por agulha fina (PAAF), quando da presença de nódulo.

Encontramos carcinoma papilífero de tireóide em sete pacientes (7,8%), sendo cinco mulheres e dois homens, com idades variando entre 30 e 58 anos (média de 43 anos). Dois pacientes, apenas, possuíam diagnóstico anterior à cirurgia.

Tireoidectomia total foi o tratamento realizado em cinco casos, um paciente aguarda totalização da tireoidectomia e outro recusou a complementação cirúrgica (caso 4).

O seguimento destes pacientes é realizado com dosagens de tireoglobulina sérica e mapeamento de corpo inteiro.

RESULTADOS

Nos sete pacientes submetidos à tireoidectomia por doença de Graves com diagnóstico de carcinoma papilífero, o tempo de história variou de seis meses a cinco anos, com queixas de compressão em dois casos. Nenhum apresentava disфонia. Ao exame físico, quatro apresentavam aumento difuso da glândula, dois tinham múltiplos nódulos e um paciente possuía um único nódulo ao exame. Em apenas um doente foi encontrada linfonodomegalia, que mostrou-se reacional à congelação intra-operatória. Exoftalmia estava presente em cinco casos. À ultra-sonografia, três casos em seis apresentavam-se com nódulos tireoidianos. Dos seis pacientes que realizaram mapeamento, apenas um apresentava nódulo frio, sendo os outros compatíveis com bócio difuso tóxico. A PAAF foi realizada em quatro pacientes com diagnóstico positivo ou suspeito de carcinoma. Estes casos tiveram o diagnóstico confirmado pelo exame de congelação intra-operatório, com exceção de um, cuja congelação foi inconclusiva, sendo realizada, então, apenas tireoidectomia parcial e complementação em um segundo tempo. Ao exame anatomopatológico, três dos sete casos eram microcarcinomas papilíferos (Tabela 2).

Durante o seguimento, pesquisa de corpo inteiro (PCI) foi realizada em seis pacientes evidenciando em um deles indícios de metástase a distância, em mediastino, sendo este tratado com radioiodoterapia. O seguimento pós-operatório médio foi de 39 meses e todos os pacientes estão vivos e sem sinais de doença.

DISCUSSÃO

Pemberton e Black¹¹, em 1948, estudaram a ocorrência de câncer de tireóide em doença de Graves. Desde então esta associação vem sendo relatada na literatura entre 2% e 7,7%³⁻¹⁰ (Tabela 1). Este risco é semelhante ao da

Tabela 2
Características dos pacientes portadores de carcinoma papilífero e doença de Graves

<i>Paciente</i>	<i>Sexo</i>	<i>Idade</i>	<i>Nódulos</i>	<i>Gânglios</i>	<i>PAAF</i>	<i>Congelação</i>	<i>Cirurgia</i>	<i>AP</i>	<i>RDIT</i>
1-MCJ	F	53	Múlt.	N	Ca pap	Ca pap	TT	Ca pap	NR
2-MJS	F	31	N	S	NR	NR	TT	Ca pap	NR
3-MCC	F	58	Múlt.	N	Susp ca pap	Inconclusiva	TS + T	Microca pap	S
4-CFR	M	30	N	N	NR	NR	TS	Microca pap	NR
5-LEL	F	32	N	N	NR	NR	TS	Microca pap	NR
6-MFC	F	50	Único	N	Ca pap	Ca pap	TT	Ca pap	NR
7-APA	M	48	N	N	Susp ca pap	Ca pap	TT	Ca pap	NR

AP: exame anatomopatológico; RDIT: radioiodoterapia; F: feminino; M: masculino; Múlt.: múltiplos; N: não presentes; S: sim; Ca pap: carcinoma papilífero; NR: não realizado; Susp ca pap: suspeito para carcinoma papilífero; TT: tireoidectomia total; TS + T: tireoidectomia subtotal seguida de totalização; Microca pap: microcarcinoma papilífero.

população geral e leva a controvérsias quanto ao papel desta doença na patogênese do câncer de tireóide e qual deve ser o tratamento indicado.

Belfiore, estudando 132 pacientes com bócio difuso tóxico, encontrou 7,5% de carcinoma papilífero. Este autor refere maior agressividade deste tipo de câncer na doença de Graves, sendo o tumor maior, multifocal, mais invasivo e metastático, com maior risco de recorrência¹². Nossos pacientes tiveram evolução favorável, encontrando-se todos vivos e livres de doença até o presente momento.

A relação entre carcinoma de tireóide e doença de Graves ainda não está bem estabelecida. Acredita-se que o TSH exerça um papel fundamental como promotor do crescimento e possivelmente da gênese desta neoplasia. No hipertireoidismo, porém, os níveis de TSH são quase indetectáveis, o que indica que outros fatores estariam envolvidos neste processo. Farbota et al. e Filetti et al. acreditam que imunoglobulinas do tipo IgG estimuladoras da tireóide seriam as responsáveis pelo aparecimento e crescimento do câncer na doença de Graves^{4,13}, embora outros não tenham encontrado estas evidências¹⁴.

Embora a agressividade deste tipo de câncer possa ser questionada, a presença de nódulo em qualquer pacien-

te com doença de Graves deve ser motivo de preocupação, estando indicada a PAAF do mesmo e possível indicação cirúrgica, já que a incidência de câncer de tireóide nestes casos é próxima de 25%^{15,16}.

A incidência de carcinoma papilífero de tireóide em nosso estudo foi de 7,8%. Sugere-se que a variação nestas taxas pode ser devida às diferenças na extensão da ressecção bem como no número de cortes histológicos examinados por espécime⁴. História de irradiação cervical prévia é outro fator importante¹⁷. Em nosso estudo, nenhum dos pacientes havia recebido irradiação cervical.

Ozaki et al. relatam 10 casos de carcinoma papilífero de tireóide em pacientes com doença de Graves previamente tratados com radioiodoterapia, sugerindo que estes tumores seriam de um tipo menos agressivo¹⁸. Nenhum de nossos pacientes foi tratado com radioiodoterapia previamente à cirurgia.

A rotina para o diagnóstico pré-operatório destes tumores ainda não está bem estabelecida. A presença de nódulo único em bócios difusos tóxicos pode sugerir câncer de tireóide. A questão, porém, é como descobrir nódulos pequenos em bócios difusos. Acreditamos que o exame físico cuidadoso, a ultra-sonografia, a cintilografia e a PAAF destes nódulos são de grande valia.

ABSTRACT

Background: The aim of the present study is to evaluate the incidence of papillary carcinoma in Graves' disease and its clinical course. **Method:** We retrospectively studied 90 patients with Graves' disease operated on the last 13 years. **Results:** Seven had papillary cancer (7,8%) and five were females. Only two of them had previous diagnosis. Total thyroidectomy was performed in five patients. Only one developed mediastinal metastasis. Average follow-up was 39 months, and all patients are alive and disease-free. **Conclusions:** Our data are in agreement with literature reports and we recommend early surgical treatment for patients with nodular diffuse toxic goiter.

Key Words: Graves' disease; Papillary cancer; Thyroid neoplasms.

REFERÊNCIAS

1. Beahrs OH, Pemberton JD, Black BM. Nodular goiter and malignant lesions of the thyroid gland. *J Clin Endocrin* 1951; 11:1157-65.
2. Sokol JE: Incidence of malignancy in toxic and nontoxic nodular goiter. *JAMA* 1954; 154:1321-5.
3. Shapiro SJ, Friedman NP, Perzik SL et al. Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. *Cancer* 1970; 26:1261.
4. Farbota LM, Calandra DB, Lawrence AM et al.: Thyroid carcinoma in Graves' disease. *Surgery* 1985; 98:1148-52.
5. Behar R, Arganini M, Wu TC et al. Graves' disease and thyroid cancer. *Surgery* 1986; 100:1121.
6. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K et al. Thyroid carcinoma in Graves' disease. *World J Surg* 1990; 14:437.
7. Razack MS, Lore Jr. JM, Lippes HA et al. Total thyroidectomy for Graves' disease. *Head & Neck* 1997; 19:378-83.
8. Zanella E, Rulli F, Muzi M et al. Prevalence of thyroid cancer in hyperthyroid patients treated by surgery. *World J Surg* 1998; 22:473-78.
9. Daou R: Hyperthyroidie et cancer de la thyroïde. *Chirurgie* 1998; 123:604-8.
10. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Mathonnet M et al. Multi-centre study of thyroid nodules in patients with Graves' disease. *Br J Surg* 2000; 87:1111-1113.
11. Pemberton JJ, Black BM. The association of carcinoma of the thyroid gland and exophthalmic goiter. *S Clin North America* 1948; 28:935.

12. Belfiore A, Garofalo MR, Giuffrida D et al. Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 70:830.
13. Filetti S, Belfiore A, Amir SM et al. The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 1988; 318:753.
14. Hancock BW, Bing RF, Dirmikins SM et al. Thyroid carcinoma and concurrent hyperthyroidism. *Cancer* 1977; 39:298.
15. McClellan DR, Francis GL. Thyroid cancer in children, pregnant women, and patients with Graves' disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996; 25:1,27-48.
16. Livadas D, Psarras A, Koutras DA. Malignant cold thyroid nodules in hyperthyroidism. *Br J Surg* 1976; 63:726.
17. Hanson GA, Komorowski RA, Cerletty JM et al. Thyroid gland morphology in young adults: Normal subjects versus those with prior low-dose irradiation in childhood. *Surgery* 1983; 94:984.
18. Osaki O, Ito K, Mimura T et al. Thyroid carcinoma after radioactive iodine therapy for Graves' disease. *World J Surg* 1994; 18:518-521.

Endereço para correspondência:

Dr. Vergílius José Furtado de Araujo Filho
Av. Angélica 1814, CJ 601
01228-200 — São Paulo-SP
Fax: (11) 3661-9307