

ATUALIZAÇÃO EM CARCINOMA FOLICULAR DE TIREOIDE

Rafaela Enely Coelho Moraes¹; Júnio César Lemos Silva¹; Dâmaris Araújo Peixoto²; Isabel Araújo Peixoto¹; Vagner Camargo Pires³; Virgílio Ribeiro Guedes⁴

RESUMO

O carcinoma de glândula tireoide é uma doença relativamente rara e corresponde a aproximadamente 1% de todos os carcinomas. Os carcinomas diferenciados correspondem a 80% dos tumores de tireoide e incluem dois subtipos histopatológicos diferentes: o carcinoma papilar (CP) e o folicular (CF). Embora similares, possuem prognósticos diferentes, sendo o subtipo folicular responsável por 15 a 25% dos tumores malignos desta glândula, variando muito com a população estudada. Devido a sua baixa incidência e evolução relativamente benigna e arrastada, além da baixa especificidade que apresenta o estudo anatomopatológico, a variante folicular é alvo de controvérsias e, ao contrário do carcinoma papilífero, existem poucos estudos na literatura abordando diagnóstico, tratamento e evolução do CF. Este trabalho consiste na análise de 20 artigos publicados no período de 2006 a 2016, tendo por objetivo uma revisão atualizada sobre o diagnóstico e conduta do carcinoma folicular de tireoide, ressaltando as principais mudanças na abordagem desse carcinoma nos últimos dez anos.

Palavras-chave: Carcinoma folicular; Carcinoma folicular de tireoide; Anatomopatológico. PAAF; Tireoidectomia.

¹Acadêmica(o) do curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins, Campus Palmas, TO, Brasil. E-mails: rafaelaenely@hotmail.com; isabel.ap.med@gmail.com; juniocesar0805@hotmail.com

²Médica graduada pela Universidade Federal do Tocantins, médica da Estratégia de Saúde da Família do município de Silvânia-GO. E-mail: damaris.lp@gmail.com

³Médico da Estratégia de Saúde da Família do município de Ribeirão Preto-SP. E-mail: vagnercamargopires@hotmail.com

⁴Professor e Chefe da disciplina de Patologia do curso de Medicina da Universidade Federal do Tocantins, Campus Palmas, TO, Brasil. E-mail: vrguedes@ig.com.br

Autor para correspondência: Rafaela Enely Coelho Moraes, Quadra 308 Sul Alameda 10 N° 09 Residencial Porto Seguro Bloco 06 Apt 403 Plano Diretor Sul, Palmas-TO, CEP: 77021068; Tel.: (63) 99986-0686; e-mail: rafaelaenely@hotmail.com.

REVIEW ARTICLE: UPDATE ON FOLLICULAR THYROID CARCINOMA

ABSTRACT

The thyroid gland cancer is a relatively rare disease, and accounts for approximately 1% of all cancers. The differentiated carcinomas account for 80% of thyroid tumors and include two different histological subtypes: papillary carcinoma (PTC) and follicular (CF). Although similar, they have different prognoses, and follicular subtype responsible for 10-25% of malignant tumors of this gland, varying widely with the population studied. Because of its low incidence and relatively benign and dragged evolution, also it's low specificity in the present pathological study, the follicular variant is the subject of controversy and, unlike the papillary carcinoma, there are few studies addressing diagnosis, treatment and evolution of the CF . This work consists of the analysis of 20 articles published in the period 2006-2016, with the objective of an updated review on the diagnosis and management of follicular thyroid carcinoma, highlighting the major changes in approach that carcinoma in the last ten years.

Keywords: Follicular Carcinoma. Follicular Thyroid Carcinoma. Anatomic pathology. PAAF. Thyroidectomy.

INTRODUÇÃO

O carcinoma da glândula tireoide (CT) é relativamente raro, correspondendo a aproximadamente 1% de todos os carcinomas. No entanto, a incidência do câncer diferenciado de tireoide (CDT) está aumentando de forma significativa nos últimos anos, tanto a nível mundial quanto local^{3,14,36}. Em contrapartida, a mortalidade vem diminuindo consideravelmente.

Dentre os tumores tireoidianos, o diferenciado já é considerado o subtipo maligno mais comum. A maioria dos estudos analisa em conjunto os diferentes subtipos, no entanto, o prognóstico do carcinoma papilar (CP) é diferente do carcinoma folicular (CF). A variante folicular é menos frequente (10-25% dos carcinomas diferenciados) e mais agressiva, sendo sua incidência muito relacionada com o déficit de iodo populacional^{27,28,29}.

Essa análise conjunta, por razões de frequência, heterogeneidade e prognóstico, dificulta o conhecimento do real comportamento deste tumor. Além disso, os fatores prognósticos identificados na maioria dos estudos são mais preditivos para o CP do que para o CF, o que dificulta a abordagem dessa última variante^{27,28,29}.

METODOLOGIA

O presente estudo consiste em uma revisão da literatura publicada no período de 2006 a 2016, com base na importância e diversidade do tema. Foram definidos os descritores por meio de pesquisa na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), tendo por base os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os critérios de inclusão foram artigos em inglês, português e espanhol que discutem sobre epidemiologia, fatores de risco, tipos histológicos, aspectos clínicos, tratamento e prognóstico. As palavras-chaves utilizadas para pesquisa bibliográfica foram: “Follicular thyroid carcinoma”, “Follicular carcinoma”, “El carcinoma folicular de tireoides”, “Carcinoma folicular” e “Carcinoma folicular de tireoide”. Os artigos foram selecionados nas bases de dados SciELO, LILACS, PubMed e Bireme. Este trabalho visa interpretar e sintetizar as informações destacando as principais mudanças no que se refere ao carcinoma folicular de tireoide nos últimos dez anos.

EPIDEMIOLOGIA E FATORES DE RISCO

Os CT representam 1 a 1,5% de todos os tumores nos EUA, país onde surgem dezessete mil novos casos, com

mil e duzentas mortes por ano devido a estes tumores (o que perfaz cerca de 60% do número total de mortes provocadas por tumores endócrinos malignos). No Brasil, estes números são proporcionais, ocorrendo 66 novos casos em cada 100.000 habitantes por ano³.

Correspondem às neoplasias malignas endócrinas mais frequentes (cerca de 90% do total) e têm uma incidência anual de 0,5 a 10 casos por cem mil habitantes no mundo. Tal como as patologias da tireoide em geral, os carcinomas dessa glândula são, também, mais frequentes em mulheres. Os CP chegam a ser 3 a 4 vezes mais frequentes em mulheres do que em homens e, apesar de poderem surgir em qualquer idade, geralmente aparecem antes dos 40 anos. Há, também, casos raros de CP congênito.

A incidência do CF está muito relacionada com o déficit de iodo, porém essa relação tem diminuído muito com a suplementação alimentar de iodo. Existem variações importantes na população, estima-se que sua incidência seja de 1-2 casos para cada 100.000 mulheres/ano e 0,4-0,5 casos para cada 100.000 homens/ano. O aumento da incidência deve-se, em

parte, ao aperfeiçoamento do diagnóstico e a redução da mortalidade ao diagnóstico precoce, ao tratamento efetivo e à diminuição da incidência do carcinoma anaplásico³.

Fatores ambientais, em especial a deficiência de iodo, têm papel importante na patogênese desses tumores. Outros fatores de risco são a radioterapia externa na infância e adolescência, exposição à radiação ionizante e doença preexistente. A existência de duas síndromes familiares incomuns, Síndrome de Gardner e Doença de Cowden, que incluem o carcinoma de tireoide entre suas manifestações, e os carcinomas de tireoide familiares não medulares, demonstra a importância de fatores genéticos na patogênese do CT.

Desta forma, evidencia-se que a carcinogênese é um processo complexo, constituído por uma série de eventos induzidos por fatores genéticos e ambientais que alteram o controle do crescimento celular, provavelmente devido a mutações sucessiva de genes cujos produtos conferem vantagem no crescimento de células afetadas.

TIPOS HISTOPATOLÓGICOS DO CARCINOMA DE TIREOIDE

As neoplasias da tireoide são classificadas de acordo com o tipo histológico em adenoma folicular, carcinoma papilar, carcinoma folicular, carcinoma anaplásico ou indiferenciado e carcinoma medular. A maioria dos tumores tireoidianos, com exceção do medular, deriva-se da célula folicular, que origina neoplasias benignas e malignas com diferentes características biológicas, fenotípicas e clínicas. Os carcinomas papilífero e folicular são considerados carcinomas diferenciados, uma vez que mantêm semelhança estrutural e funcional com o tecido tireoidiano normal^{3,24,28}.

O carcinoma medular da tireóide, tumor neuroendócrino originário das células parafoliculares, corresponde a 5% dos casos, e o carcinoma anaplásico que deriva da re-diferenciação dos CDT é responsável por aproximadamente 1% dos carcinomas de tireóide. O comportamento biológico destes tumores é muito variado, compreendendo formas de baixo potencial letal até formas extremamente agressivas e de alta mortalidade^{28,29}.

Os CP são os mais frequentes da tireoide. Segundo a literatura, representam valores entre 60% a 80%

do número total de carcinomas desta glândula e possuem o melhor prognóstico, com curvas de sobrevivência que se superpõem às da população em geral nos tumores restritos à glândula tireóide. O CP apresenta as seguintes variantes histológicas: encapsulado, folicular, células altas, células colunares, células claras e carcinoma esclerosante difuso. O tumor é multicêntrico em 20 a 80% dos casos e bilateral em cerca de 30%. Recentemente, Shattuck e cols. avaliaram se focos não contíguos do tumor sugerem metástases de um tumor primário único ou se originam de novos clones com precursores independentes. Os autores concluem que em pacientes com carcinoma papilar multifocal os tumores focais surgem como tumores independentes^{3,24,27,28,29}.

O CF corresponde a 15 a 25% de todas as neoplasias da tireóide, tendo a incidência aumentada nas áreas de deficiência de iodo e bócio endêmico. Geralmente possui um comportamento mais agressivo do que o carcinoma papilar, com tendência à disseminação hematogênica para ossos, pulmões, fígado e cérebro. Comparando a paciente com CP, os pacientes com CF apresentam, ao diagnóstico, idade e estágio clínico mais avançado.

O CF é encapsulado e a invasão da cápsula e vasos é o que distingue do adenoma folicular. Duas formas são reconhecidas de acordo com o padrão de invasão: minimamente invasivo e vastamente ou amplamente invasivo. O padrão de crescimento também pode variar de uma forma bem diferenciada a uma forma pobremente diferenciada. O carcinoma de células de Hurtle é uma variante mais agressiva do carcinoma folicular. A disseminação faz-se por via hematogênica, com metástases para pulmão e ossos mais frequentemente^{28,29}

| Variantes | Incidencia % |
|---|--------------|
| Carcinoma folicular clássico | 83-90 |
| Minimamente invasivo no angioinvasivo | |
| Minimamente invasivo angioinvasivo | |
| Amplamente invasivo | |
| Carcinoma de células de Hürthle | 2-6 |
| Carcinoma insular o pobremente diferenciado | 10 |
| Carcinoma variante de células claras | <1 |

Tabela 1. Tipos histológicos do CF de tireoide.

DIAGNÓSTICO

Até o momento não existe uma técnica diagnóstica confiável, incluindo a PAAF, para distinguir e diagnosticar o carcinoma folicular de tireoide no pré-operatório. Aproximadamente 20% dos nódulos de tireoide são lesões foliculares, e, destes, somente 20% são carcinomas. A PAAF tornou-se o melhor método em termos de custo e acurácia para diagnóstico pré-operatório de neoplasia papilífera, medular e

anaplásico de tireoide, porém ainda é de pouca ajuda quando se trata de diferenciar lesões foliculares. Isso se deve à baixa sensibilidade do método para distinguir lesões benignas (adenoma folicular) e malignas (CF e a variante folicular do CP). Além disso, não permite diagnosticar invasão vascular nem capsular^{5,28}.

Para melhorar a sensibilidade diagnóstica da PAAF no CF, novas técnicas têm sido utilizadas, como imunohistoquímica e diagnóstico molecular. Várias moléculas têm sido relacionadas ao processo cancerígeno e propostas como marcadores de malignidade tireoidiana, como: a telomerase, a tireoperoxidase, o sulfato de queratan, o grupo de proteínas de alta mobilidade I (Y) (HMGI [Y]), o antígeno mesotelial de superfície HBME-1, as tiroperóxidas, a citoqueratina 19 e a galectina-3 (GAL3). Também se tem atualizado sobre a expressão de vários genes, já tendo detectado a expressão de mais de 100 genes. A fusão do oncogene PAX8/proliferador de peroxidase-receptor gama (PPAR γ) tem sido identificada em aproximadamente 25-50% dos casos de CF, produzindo uma translocação entre as regiões 3p25 e 2q13^{6,10,17,27,28,29,33}.

Embora os avanços estejam acontecendo de maneira vertiginosa, os resultados são, frequentemente, discrepantes no que se refere a utilidade de vários marcadores propostos como indicativos de malignidade. Alguns estudos mostram que em comparação com a utilização isolada dos marcadores, a combinação sequencial deles é mais útil. Nesse sentido, muitos estudos defendem que a combinação do GAL3 e HBME-1, e a do GAL3 e da citoqueratina 19 melhoram a sensibilidade da PAAF^{6,10,17,27,28,29,33}.

Por último, vale ressaltar a análise da mutação BRAF (V600E), embora sua utilidade maior seja para seleção de nódulos com citologia indeterminada (AUS/FLUS), e possui maior especificidade para o CP do que para o CF, não sendo muito útil para o diagnóstico do CF. A mutação RAS pode ser importante na identificação da variante folicular do CF e, inclusive, do próprio CF, no entanto, são necessários mais estudos para ratificar esses resultados^{3,6,10,17,28,33}.

O diagnóstico definitivo de CF só pode ser dado com a análise histológica após a tireoidectomia, a qual está sempre indicada. A sensibilidade e especificidade do exame de congelação

intra-operatório depende de uma série de fatores, incluindo a experiência do patologista, o número de cortes examinados e o tempo disponível para o patologista analisar adequadamente as amostras, lembrando que quanto mais material for utilizado neste exame, menos restará para fixação e inclusão na parafina¹⁴.

Quando realizada de maneira correta, a biópsia intra-operatória permite que o procedimento definitivo seja realizado logo na primeira intervenção, evitando uma segunda cirurgia ou uma cirurgia agressiva desnecessária. No entanto, é considerada uma técnica dispendiosa com uma relação custo-benefício ineficiente para o diagnóstico de CF.

ESTADIAMENTO DO CDT

O estadiamento clínico permite determinar uma estratégia de tratamento, bem como avaliar os resultados obtidos no seguimento dos pacientes. Várias classificações de estágio já foram propostas e grandes séries de casos avaliadas de modo retrospectivo, dentre elas: UICC/AJCC, EORTC, AGES, AMES, MACIS, Classificação clínica e de Ohio¹³.

| Classificação | EORTC | UICC/AJCC | AGES | AMES | MACIS | CLINICAL CLASS | OHIO |
|-----------------------------|----------------|---------------|----------|------------------------------|----------|----------------|-------------------------|
| Histologia | Todos | Todos | Papilar | Diferenciado | Papilar | Diferenciado | Diferenciado |
| Grau | Não | Não | | Não | Não | Não | Não |
| Idade (anos) | Continua | < 45 | Continua | < 41 homens < 51 mulheres | Continua | < 45 | Não |
| Gênero (melhor prognóstico) | Sim (mulheres) | Não | Não | Sim (mulheres) | Não | Não | Não |
| Tamanho (cm) | Não | 1 1-4 4 | Continua | < 5 5 | Continua | 1 1-4 4 | < 1,5 1,5-4,4 4,5 |
| Invasão local | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Linfonodos | Não | Sim | Não | Não | Não | Sim | Sim |
| Metástases | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim | Sim |
| Multifocalidade | Não | Não | Não | Não | Não | Não | Sim |
| Doença residual | Não | Não | Não | Não | Sim | Não | Não |

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; UICC: International Union Against Cancer; AJCC: American Joint Committee on Cancer; AGES: Age, Grade, Extrathyroid Extension and Size; AMES: Age, Metastases, Extrathyroid Extension and Size; MACIS: Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size.
Tabela adaptada de Brietley J. e cols. *Cancer* 1997;79:2418.

Tabela 2. Comparação dos diferentes fatores usados em sete diferentes classificações de estadiamento.

A classificação UICC/AJCC é determinada pelo sistema TNM (tumor, lymph nodes, metástases) incorporando idade ao diagnóstico e tipo histológico^{2,23,25}.

| ESTÁGIO | IDADE < 45 ANOS | IDADE > 45 ANOS |
|---------|--------------------|--------------------|
| 1 | Qualquer T e N, M0 | T1, N0 e M0 |
| 2 | Qualquer T e N, M1 | T2 ou T3, N0, M0 |
| 3 | | T4 ou N1, M0 |
| 4 | | Qualquer T e N, M1 |

T = tamanho do tumor primário: T1: 1cm; T2: > 1cm e < 4 cm; T3: > 4cm; T4: extensão além da cápsula da tireóide.
N = linfonodos: N0: sem metástases para linfonodos; N1: metástases para linfonodos
M = metástases a distância: M0: sem metástases a distância; M1: metástases a distância

Tabela 4. Classificação TNM de extensão tumoral e classificação UICC/AJCC de estadiamento tumoral.

| T (TUMOR) | N (METÁSTASES LINFONODAIS) | M (METÁSTASES DISTANTES) |
|---|---|--------------------------|
| T1 ≤ 2 cm (T1a ≤ 1 cm T1b 1-2 cm) | N0 ausentes | M0 ausentes |
| T2 2-4 cm | N1a metástases no nível VI | M1 metástases distantes |
| T3 > 4 cm limitado à tireóide ou com invasão extra-tireoidiana mínima | N1b metástases cervicais (laterais) ou em mediastino superior | |
| T4a invasão de subcutâneo, laringe, traquéia, esôfago ou recorrente laríngeo | | |
| T4b invasão de fáscia pré-vertebral ou envolvimento de carótida ou vasos mediastinais | | |
| Tx tamanho desconhecido sem invasão extra-tireoidiana | Nx linfonodos não avaliados | Mx não avaliado |

Tabela 5. Parâmetros utilizados para a classificação TNM

TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

A excisão cirúrgica do tumor é o tratamento primário para CDT, e, em se tratando do CF, se estabelece com base na extensão tumoral. A tireoidectomia

total ou subtotal é o procedimento de escolha. O principal problema é que o diagnóstico definitivo do CF geralmente só é estabelecido com o paciente já operado, o que dificulta uma abordagem mais conservadora. Atualmente existe um consenso que defende que a lobectomia é adequada somente em dois casos: tumores menores que 01 cm, unifocal, sem invasão vascular nem exposição prévia a radiação ou CF minimamente invasivo inferior a 3-4 cm sem invasão vascular^{8,27,28,29}.

Em todos os outros casos a maioria dos estudos indica que a lobectomia é fator de risco independente para recorrência tumoral e, por isso, aconselham a realização de tireoidectomia total. Outra alternativa, em casos de tireoidectomia subtotal, com diagnóstico pós-operatório de CF, é associar a ablação com radioiodo (I^{131}) para ablação de remanescentes tireoidianos pós-cirúrgicos, destruição de focos microscópicos de câncer e tratamento de metástases^{1,27,28,29}. No entanto, sua efetividade é reduzida nos casos em que se deixa um lobo inteiro da tireoide, sendo recomendada, nesses casos, um segundo tempo cirúrgico para realização da tireoidectomia total.

O CF possui menor tendência de disseminação linfática do que o CP, logo o esvaziamento linfonodal só é indicado mediante forte suspeita de comprometimento linfonodal no pré ou intra-operatório. Os benefícios do esvaziamento central profilático são discutidos, e não há evidências de que reduzam os índices de recorrência ou mortalidade e ainda pode aumentar a morbidade pós-operatória. Alguns autores defendem o fato de permitir uma maior segurança no estadiamento do CF^{8,37}.

Quanto às metástases à distância do CF, a melhor opção terapêutica é a ressecção sempre que acessível. Deve-se associar o I¹³¹ nesses casos, ou utiliza-lo como monoterapia, sempre que as lesões sejam captantes de iodo^{27,28,29}. Em casos refratários ao tratamento com I¹³¹ a melhor opção é a radioterapia local^{1,8,37}.

Aproximadamente 80% dos pacientes são curados com o tratamento inicial, 20% apresentarão recorrência local e 5 a 10% desenvolverão metástases à distância. A chance de recorrência é maior nos primeiros 5 a 8 anos após o diagnóstico, sendo de 50% nos primeiros 5 anos, mas podem ocorrer várias décadas após o

tratamento inicial^{26,27,28}. Alguns pacientes apresentam uma doença agressiva, com diagnóstico tardio, quando já apresentam metástases, tumores grandes e invasivos. Para esses as chances de recorrência e morte aumentam drasticamente^{8,37}.

Os indicadores de prognóstico mais comumente associados com a recorrência da doença, metástase e morte incluem a idade do paciente, o subtipo histológico e a extensão do tumor no diagnóstico. Outros fatores como a graduação histopatológica e ploidia do DNA também foram propostos em algumas classificações. Recentemente, a extensão do tratamento cirúrgico e o uso da terapia adjuvante têm sido descritos como fatores importantes na evolução dos pacientes com CDT. O gênero também é apontado por alguns autores, sendo o sexo masculino considerado fator prognóstico negativo independente^{8,36,37}.

O tamanho do tumor e extensão da doença como fatores preditivos de uma evolução positiva ou negativa são unanimidades entre os autores, principalmente no que se refere à invasão local e às metástases à distância. Há controvérsias quanto à

inclusão de linfonodos cervicais ipsilaterais na classificação de risco. Quanto ao tipo histológico, o prognóstico dos carcinomas bem diferenciados do epitélio folicular da tireoide - papilares e foliculares - é excelente: a sobrevida aos 5 anos é de 94% em mulheres e 90% em homens ; aos 10 anos a sobrevida mantém-se em cerca de 90%. Pelo contrário, o prognóstico dos carcinomas indiferenciados (anaplásicos) é muito ruim: geralmente os doentes têm uma sobrevida inferior a um ano. O prognóstico dos carcinomas pouco diferenciados está entre o dos carcinomas bem diferenciados e o dos carcinomas anaplásicos²⁹.

O prognóstico dos CDT é favorável na maior parte das vezes, no entanto a doença pode ter um curso agressivo e 20% dos casos desenvolvem recorrência loco-regional ou metástases à distância. Pacientes com CF minimamente invasivo apresentam ótimo prognóstico. No entanto, pacientes com menos de 16 anos ou mais de 45 anos, tumor grande (> 1,5 cm), extensão tumoral além da cápsula tireoidiana ou comprometimento de linfonodos e determinados subtipos histológicos (células altas, células colunares e variante esclerosante difusa

no CP e amplamente invasivo ou pouco diferenciado no CF) são considerados de risco elevado²⁹.

A extensão da terapia inicial também pode determinar uma melhor ou pior evolução do CDT. Cirurgias menos conservadoras, para retirada da doença residual, a exploração de linfonodos cervicais, bem como o uso de radioiodo adjuvante e terapia supressiva de TSH, parecem determinar um prognóstico mais favorável.

| Risco / Fator Prognóstico | T | N | M | Ressecção tumoral |
|---------------------------|---------------------|----|----|-------------------|
| Muito baixo risco | T1a ou T1b, único | N0 | M0 | completa |
| Baixo risco | T1 multifocal ou T2 | N0 | M0 | completa |
| Alto risco | T3 ou T4 | N1 | M1 | incompleta |

Tabela 6. Estratificação de risco pós-operatório dos pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide baseada na ressecção tumoral e nas características do tumor definidas pela classificação do TNM.

SEGUIMENTO

O principal objetivo do seguimento pós-cirúrgico é a detecção precoce de doença recidivante ou persistente. A definição de um esquema mais efetivo é alvo de grandes debates na literatura. De forma geral, o monitoramento deve ser realizado através de exame clínico, exames de imagem (rastreamento corporal total com radioiodo e ultrassonografia

cervical) e da dosagem sérica de tireoglobulina (TG). Outros métodos podem ser adicionados conforme necessário, por exemplo, RX de tórax, tomografia computadorizada e o PET scan^{4,27,28,29}.

Na ausência de tecido tireoidiano normal, a TG é um marcador sensível e específico da presença de câncer, já que seus níveis devem ser virtualmente indetectáveis em pacientes com ablação total da tireoide. Sua detecção nesses pacientes indica doença residual ou recorrente³².

CONCLUSÃO

O CF além constitui a variante de mais difícil diagnóstico entre os CDT o que o torna de prognóstico ruim, em comparação com o CP. Até o momento não existe uma técnica diagnóstica confiável para diferenciar o adenoma folicular (benigno) do CF (maligno). A PAAF ainda é o método mais utilizado, mas somente a análise histopatológica da peça após tireoidectomia é capaz de definir o diagnóstico. Os vários marcadores citológicos moleculares em estudo não são úteis para aplicação clínica e diagnóstico pré-operatório do CF. A tireoidectomia total continua

sendo a técnica preconizada e mais utilizada na abordagem do CF. O esvaziamento linfonodal do CF só é recomendado mediante suspeita de acometimento linfonodal, não devendo ser realizado de forma profilática. A ablação do tecido tireoidiano no CF diminui a chance de recidivas e facilita o seguimento com tireoglobulina, embora muitos pacientes nem precisem dessa ablação para ter um bom prognóstico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. BARBESINO, G.; GOLDFARB, M.; Et al. *Thyroid lobe ablation with radioactive iodine as an alternative to completion thyroidectomy after hemithyroidectomy in patients with follicular thyroid carcinoma: Long-term follow-up.* *Thyroid.* 2012;22:369–76.
2. BESIC, N.; ZGAJNAR, J.; Et al., *Is patient's age prognostic factor for follicular thyroid carcinoma in the TNM classification system?* *Thyroid.* 2005;15:439---48.
3. BOTAS, J.; VIDAL, C. *Grupos de riesgo en carcinomas diferenciados de tiroides.* *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2011;62(1):14-19.

4. BRASSARD, M.; BORGET, I.; Et al. THYRDIAG Working Group. *Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: A prospective study on 715 patients.* J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:1352–9.
5. CAMARGO, R.; TOMIMORI, E. *Uso da ultrassonografia no diagnóstico e seguimento do carcinoma bem diferenciado de tireoide.* Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/5.
6. CARROLL, NM.; CARTY, SE. *Promising molecular techniques for discriminating among follicular thyroid neoplasms.* Surg Oncol. 2006;15:59–64.
7. CLERICI, T.; KOLB, W.; Et al. German Association of Endocrine Surgeons. *Diagnosis and treatment of small follicular thyroid carcinomas.* Br JSurg. 2010;97:839–44.
8. EMERICK, GT.; DUH, QY.; Et al. *Diagnosis, treatment, and outcome of follicular thyroid carcinoma.* Cancer. 1993;72:3287–95.
9. ESZLINGER, M.; PIANA, S.; MOLL, A.; Et al. *Molecular testing of thyroid fine-needle aspirations improves presurgical diagnosis and supports the histologic identification of minimally invasive follicular thyroid carcinomas.* Thyroid. 2015;25:401–9.
10. FREITAS, BC.; CERUTTI, JM. *Genetic markers differentiating follicular thyroid carcinoma from benign lesions.* Mol Cell Endocrinol. 2010;321:77–85.
11. GARCÍA, N. *El quiste tirogloso intratiroideo en el diagnóstico diferencial del nódulo tiroideo solitario: a propósito de 2 casos.* An Pediatr(Barc).2015;82(5):360-366.
12. GARCÍA, A.; ANDREA, J.; Et al. *Metástasis craneal de carcinoma folicular de tireoides.* Medicina Clinica, 21 October 2014, Vol.143(8), pp.379-379.
13. GLOCKZIN, G.; HORNING, M.; Et al. *Completion Thyroidectomy: Effect of timing on clinical complications and oncologic outcome in patients with differentiated thyroid cancer.* World J Surg. 2012;36:1168–73.
14. GOLBERT, L.; WAJNER, S.; Et al. *Carcinoma diferenciado de tireoide: avaliação inicial e acompanhamento.* Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 n° 4 Agosto 2002.

15. HAUGEN, BR.; KANE, MA. *Approach to the thyroid cancer patient with extracervical metastases.* J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:987–93.
16. HWANG, HS.; ORLOFF, LA. *Efficacy of preoperative neck ultrasound in the detection of cervical lymph node metastasis from thyroid cancer.* Laryngoscope. 2011;121:487–91.
17. HYEON, J.; AHN, S.; SHIN, JH., Oh YL. *The prediction of malignant risk in the category atypia of undetermined significance/ follicular lesion of undetermined significance of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology using subcategorization and BRAF mutation results.* Cancer Cytopathol. 2014;122:368–76.
18. KIRILLOV, V.; YUSCHENKO.; Et al. *Thyroid Carcinoma Diagnosis Based on a Set of Karyometric Parameters of Follicular Cells.*
19. MACIAL, R. *Tumorigênese molecular tiroideana.* Arq Bras Endocrinol Metab vol 46 nº 4 Agosto 2002.
20. MAGALHÃES, J. *Variante folicular do carcinoma papilar de tireoide.* Mestrado em medicina molecular da faculdade de medicina da Universidade do Porto. 2004.
21. MAIA, A.; WARD, L.; Et al. *Nódulos de tireoide e câncer diferenciado de tireoide: consenso brasileiro.* Arq Bras Endocrinol Metab 2007;51/5.
22. MICCOLI, P. *Application of molecular diagnostics to the evaluation of the surgical approach to thyroid cancer.* Curr Genomics. 2014;15:184–9.
23. O'NEILL, CJ.; VAUGHAN, L.; Et al. *Management of follicular thyroid carcinoma should be individualised based on degree of capsular and vascular invasion.* Eur J Surg Oncol. 2011;37:181–5.
24. OZAKI, O.; NOTSU, T.; Et al. *Differentiated Carcinoma of the Thyroid Gland.* World J. Surg. 7, 181-185, 1983.
25. PACINI, F.; SCHLUMBERGER, M.; Et al. *Consenso europeo para el tratamiento de los pacientes con carcinoma tiroideo diferenciado del epitelio folicular.* Eur J Endourinol. 2006;14:787-803.
26. PACINI, F.; CASTAGNA, MG. *Approach to and treatment of differentiated thyroid carcinoma.* Med Clin North Am. 2012;96:369–

83. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W. *European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium.* Eur J Endocrinol. 2006;154:787–803.
27. RÍOS, A.; RODRÍGUEZ, J.; Et al. *Are prognostic scoring systems of value in patients wit follicular thyroid carcinoma?* Eur J Endocrinol. 2013;169:821–7.
28. RÍOS, A.; PARRILA, J. *Treatment of Thyroid Follicular Carcinoma.* Rev. Cir. Esp, 2015; 93 (10): 611-618.
29. RÍOS, A.; RODRIGUÉZ, J. *Prognostic factors of follicular thyroid carcinoma.* Rev. Endocrinología y Nutrición, 2015; 62 (1): 11-18.
30. ROMERO, A.; DÍAZ, J.; Et al. *Carcinoma folicular de tiroides minimamente invasivo em idade pediátrica.* Rev Colomb Cacncerol 2010;14(3):169-174.
31. ROSÁRIO, P.; FAGUNDES, T.; Et al. *TSH Recombinante no Tratamento e Seguimento de Pacientes Com Carcinoma Diferenciado de Tireóide: Uso na Prática Clínica.* Arq Bras Endocrinol Metab vol 49 n° 3 Junho 2005.
32. ROSÁRIO, P.; CARDOSO, L.; Et al. *Revisitando a Tireoglobulina Sérica no Seguimento de Pacientes Com Carcinoma Diferenciado de Tireóide.* Arq Bras Endocrinol Metab vol 48 n° 4 Agosto 2004.
33. SETHI, K.; SARKAR, S.; Et al. *Biomarkers for the diagnosis of thyroid cancer.* J Exp Ther Oncol. 2010;8:341–52.
34. SCHLUMBERGER, M., CATARGI, B.; et al. *Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer.* N Engl J Med. 2012;366:1663–73.
35. SOBRINO, P.; FERNANDÉZ, P. *Radiculopatía como forma de presentación de un carcinoma folicular de tiroides. Evolución a 10 años.* doi:10.1016/j.endonu.2010.10.014.
36. VERGILIUS, JF.; SONDERMANN, A. Et al. *Follicular thyroid carcinoma: retrospective study.* Rev. Col. Bras. Cir.
37. ZHANG, Y.; JÍA, S.; Et al. *A clinical study of all-trans-retinoid induced differentiation therapy of*

*advanced thyroid cancer. Med
Commun.*2007;28:251-5.