

NÓDULOS TIREOIDIANOS

CAROLINE FERRARI BARBIERI CONTI

Endocrinologista Titulada pela SBEM

Professora do Curso de Medicina da Univali



Não possuo conflito de interesses para esta apresentação.

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

Bryan R. Haugen,^{1,*} Erik K. Alexander,² Keith C. Bible,³ Gerard M. Doherty,⁴ Susan J. Mandel,⁵
Yuri E. Nikiforov,⁶ Furio Pacini,⁷ Gregory W. Randolph,⁸ Anna M. Sawka,⁹ Martin Schlumberger,¹⁰
Kathryn G. Schuff,¹¹ Steven I. Sherman,¹² Julie Ann Sosa,¹³ David L. Steward,¹⁴
R. Michael Tuttle,¹⁵ and Leonard Wartofsky¹⁶

Nódulo tireoidiano e câncer diferenciado de tireoide: atualização do consenso brasileiro

*Thyroid nodule and differentiated thyroid cancer:
update on the Brazilian consensus*

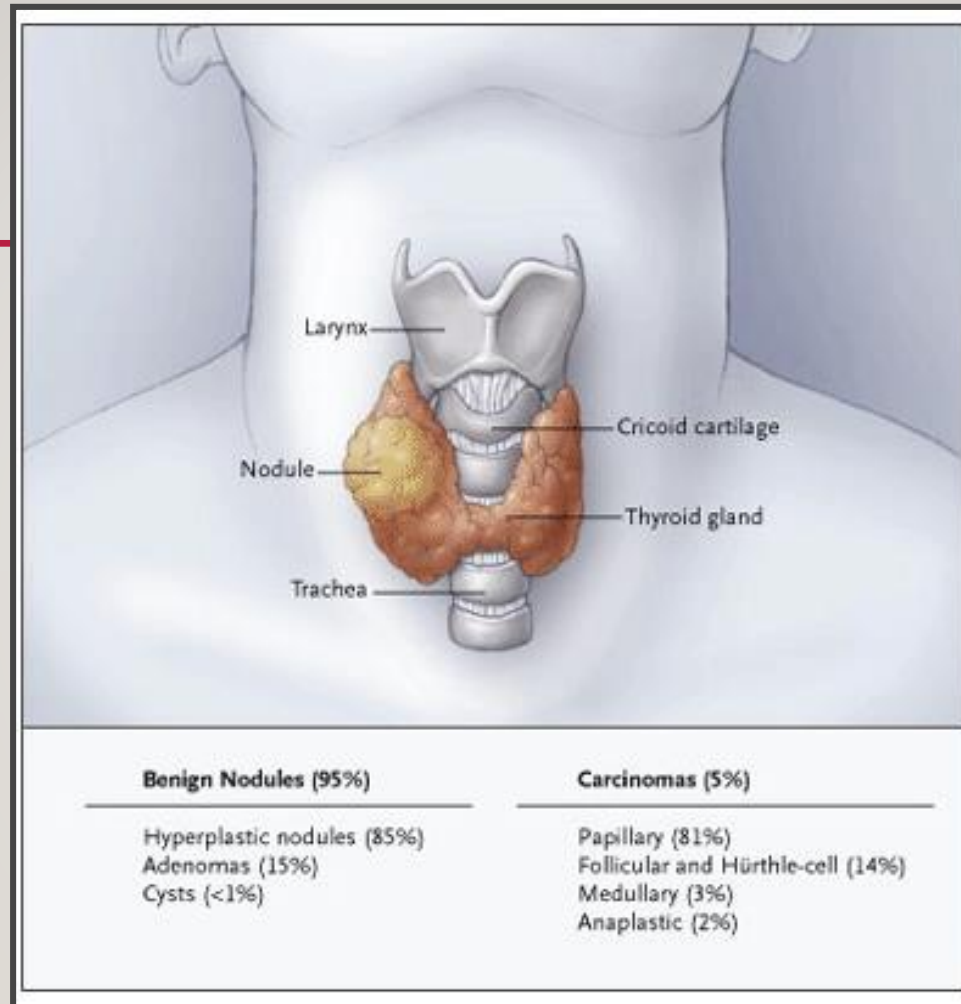
Pedro Wesley Rosário¹, Laura S. Ward², Gisah A. Carvalho³, Hans Graf³,
Rui M. B. Maciel⁴, Léa Maria Z. Maciel⁵, Ana Luiza Maia⁶, Mário Vaisman⁷

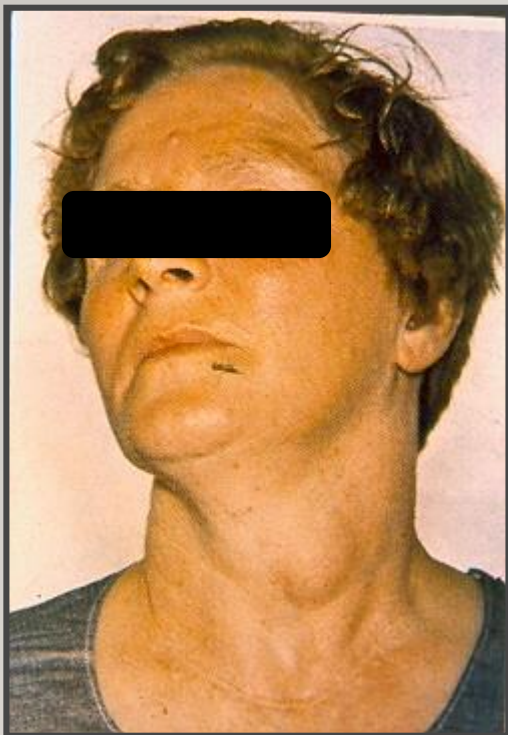
NÓDULOS TIREOIDIANOS

- É a forma de apresentação de várias doenças tireoidianas.
- Lesão tireoidiana radiologicamente distinta do parênquima adjacente.
- Comuns:
 - ✓ À palpação: 4 a 7% das mulheres e 1% dos homens.
 - ✓ Ao US: 19 - 68%.

NÓDULOS TIREOIDIANOS

- A importância do seu diagnóstico é descartar nódulos malignos.
- 5-10% dos nódulos são malignos.
- A incidência do câncer de tireoide vem aumentando nos últimos anos, principalmente devido ao aumento dos diagnósticos de pequenos carcinomas papilíferos.





NÓDULOS TIREOIDEANOS

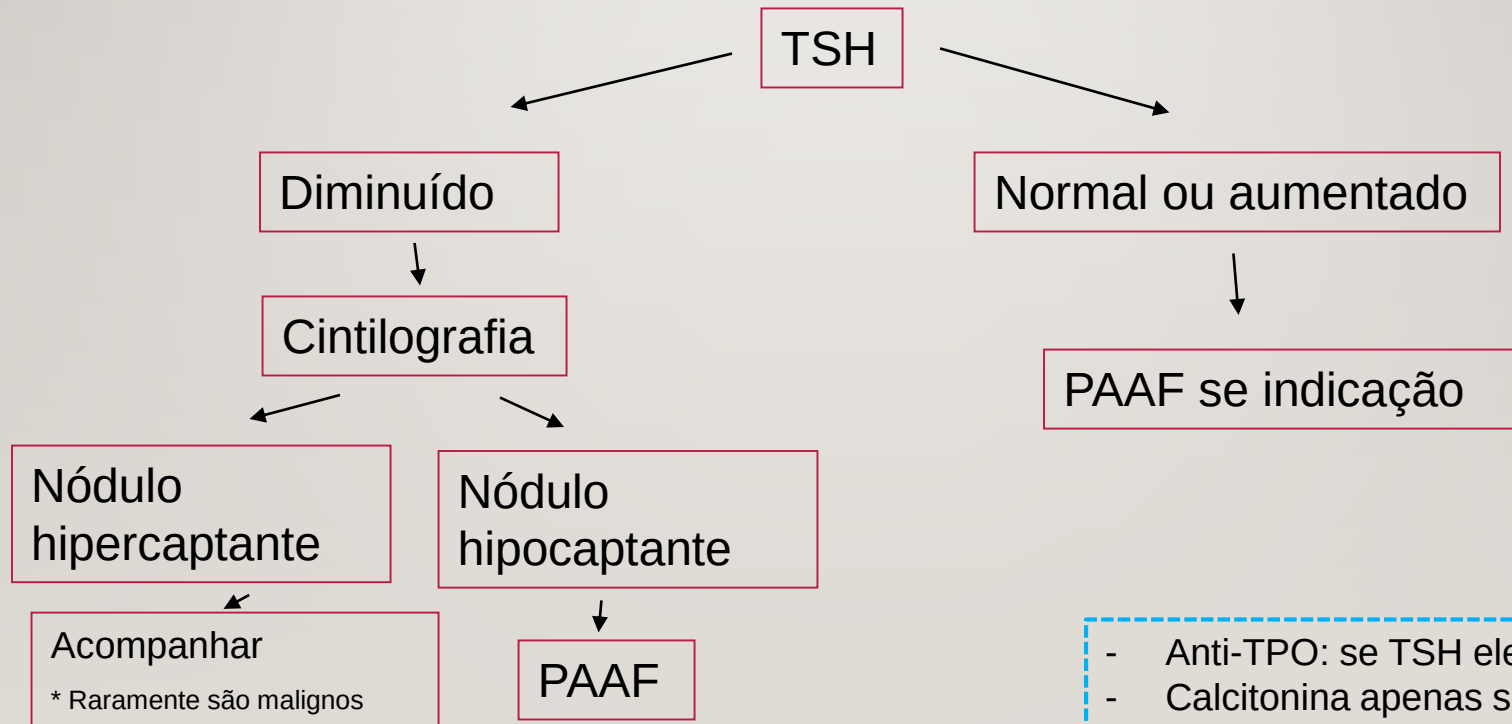
Fatores de risco para malignidade

Sexo masculino
Idade < 20 ou > 70 anos
Hx de exposição à radiação ionizante ou RT cervical na infância ou adolescência
Diagnóstico prévio de câncer de tireoide tratado com tireoidectomia parcial
História familiar (1º grau) de câncer de tireoide, pp se 2 ou + membros afetados, no caso de tumores diferenciados
Síndromes hereditárias como: NEM2, Cowden, Pendren, Werner, Complexo de Carney, polipose adenomatosa familiar
Nódulo com crescimento rápido ou volumoso com sintomas compressivos
Nódulo endurecido, aderido a planos profundos, pouco móveis, associado à paralisia de prega vocal ipsilateral ou linfonodomegalia cervical
Nódulo incidentalmente detectado em PET-scan (com captação focal) em pacientes oncológicos.

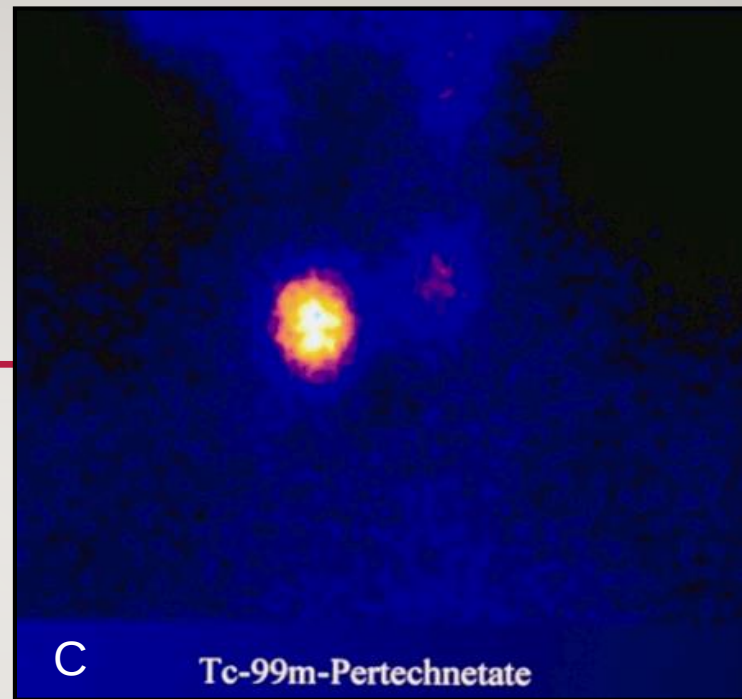
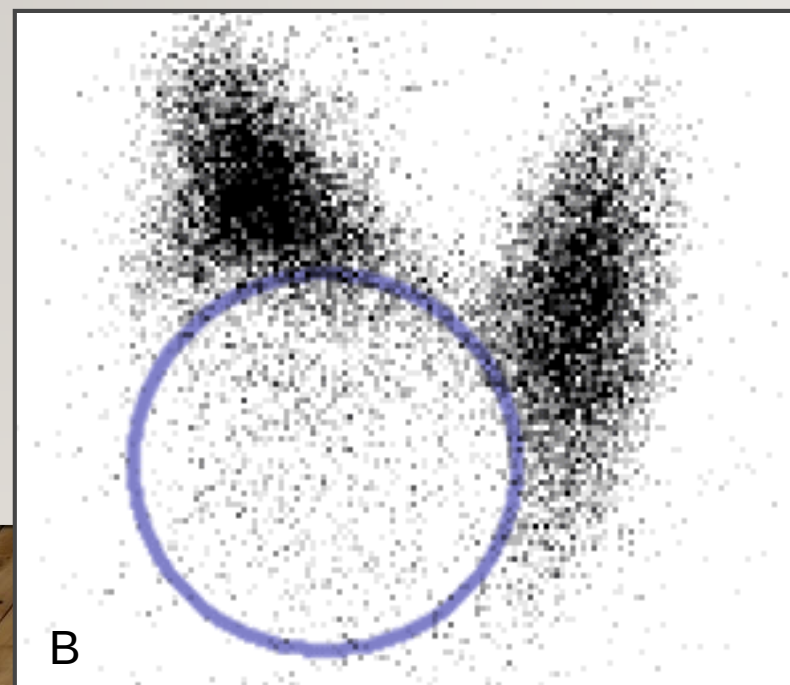
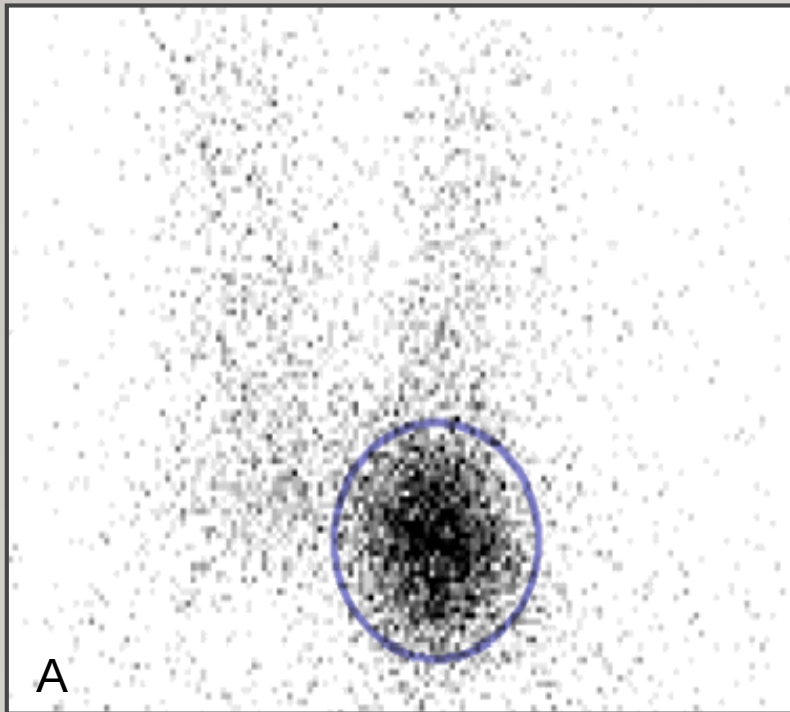
NÓDULOS TIREOIDEANOS

Avaliação laboratorial

- Dosar TSH em todos os pacientes com nódulo.



- Anti-TPO: se TSH elevado
- Calcitonina apenas se suspeita clínica ou HF de CMT ou NEM2
- Tireoglobulina: não recomendada



Cintilografia de tireoide: a) e b) com iodo (131 ou 123); c) tecnécio (99m); d) aparelho de cintilografia

NÓDULOS TIREOIDEANOS

Métodos de imagem

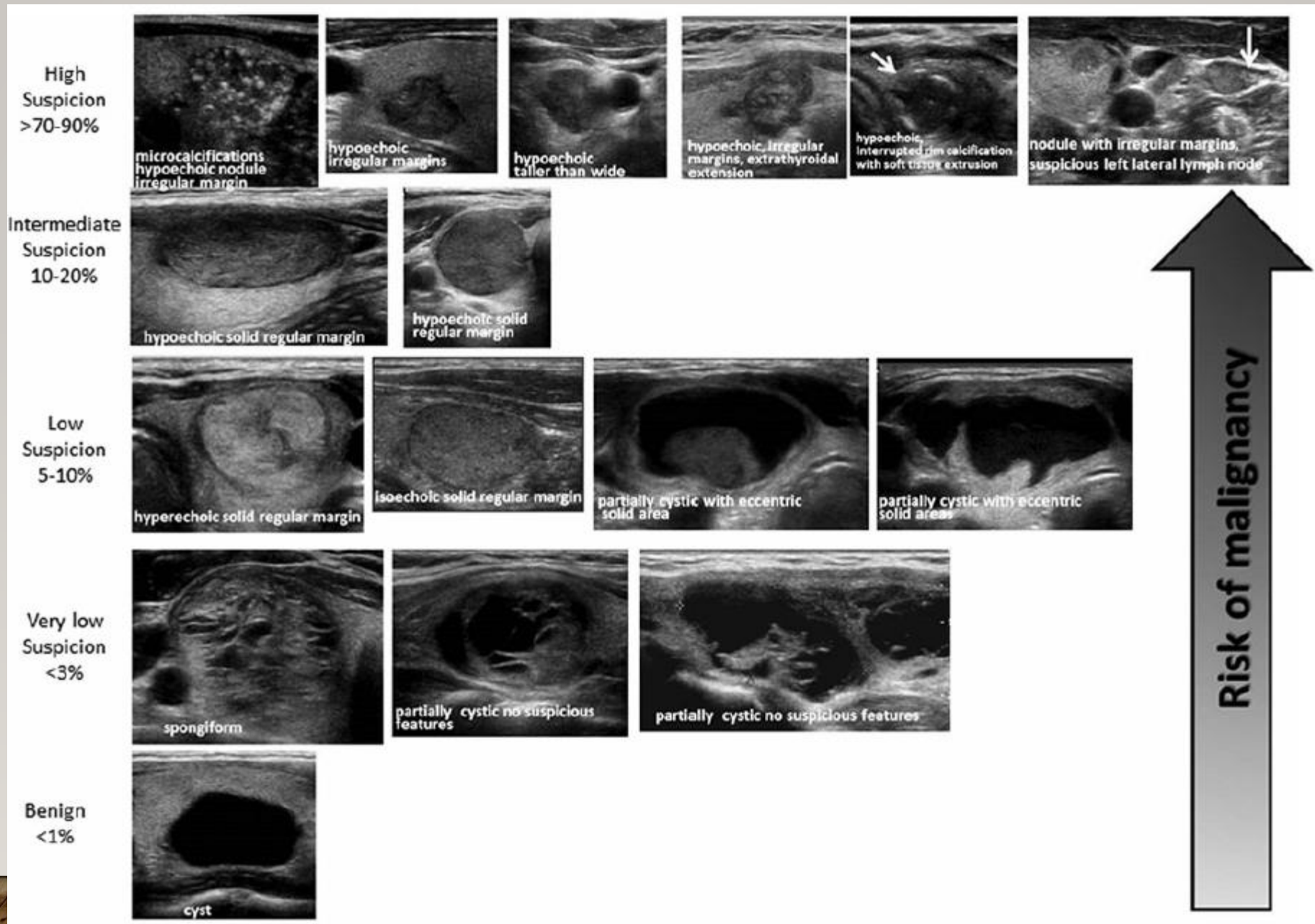
- US cervical deve ser realizado em todo o paciente com nódulo tireoideano! S ~ 95% = superior à TC e RM.
- US avalia o tamanho, composição e características do nódulo, além de poder revelar linfonodos suspeitos.
- Tomografia ou RM são úteis na avaliação de bóciolos mergulhantes e da compressão ou invasão de estruturas adjacentes, como a traqueia.

NÓDULOS TIREOIDEANOS

Alterações US com maior risco de malignidade

Hipoecogenicidade (pp. se acentuada)
Microcalcificações*
Margens irregulares*
Vascularização predominante ou exclusivamente central no Doppler
Nódulos mais alto que largos*
Linfonodos cervicais com características suspeitas

*Características com maior especificidade para câncer (>90%)



Padrão ultrassonográfico, risco de malignidade e orientação para PAAF par nódulos tireoideanos

Padrão ultrassonográfico	Características US	Risco de malignidade (%)	Recomendação de PAAF
Alta suspeição	Nódulo sólido hipoecoico ou sólido hipoecoico com componente parcialmente cístico com uma ou mais das seguintes características: • Margens irregulares (infiltrativa, microlobulada) • Microcalcificações • Forma mais alta que larga • Calcificações em rim com pequeno componente extrusivo de tecido mole • Evidência de extensão extratireoidiana (ETE)	> 70-90	PAAF se $\geq$ 1cm
Suspeição intermediária	Nódulo sólido hipoecoico com margens lisas sem microcalcificações, ETE, ou altura > largura	10-20	PAAF se $\geq$ 1 cm
Baixa suspeição	Nódulo sólido isoecoico ou hiperecoico, ou parcialmente cístico com áreas sólidas excêntricas, sem microcalcificações, margens irregulares, ETE ou forma mais alta que larga	5-10	PAAF se $\geq$ 1,5 cm
Muito baixa suspeição	Nódulos espongiforme ou parcialmente cístico sem qq características US descritas no risco baixo, intermediário ou de alta suspeição.	< 3	Considerar PAAF se $\geq$ 2cm. Observação sem PAAF também é opção razoável
Benigno	Nódulos puramente císticos (s/ componente sólido)	< 1	Não biopsiar*

PAAF é recomendada para LN cervicais ultrassonograficamente suspeitos para câncer de tireoide.

* Aspiração do cisto pode ser considerada para drenagem sintomática ou estética.

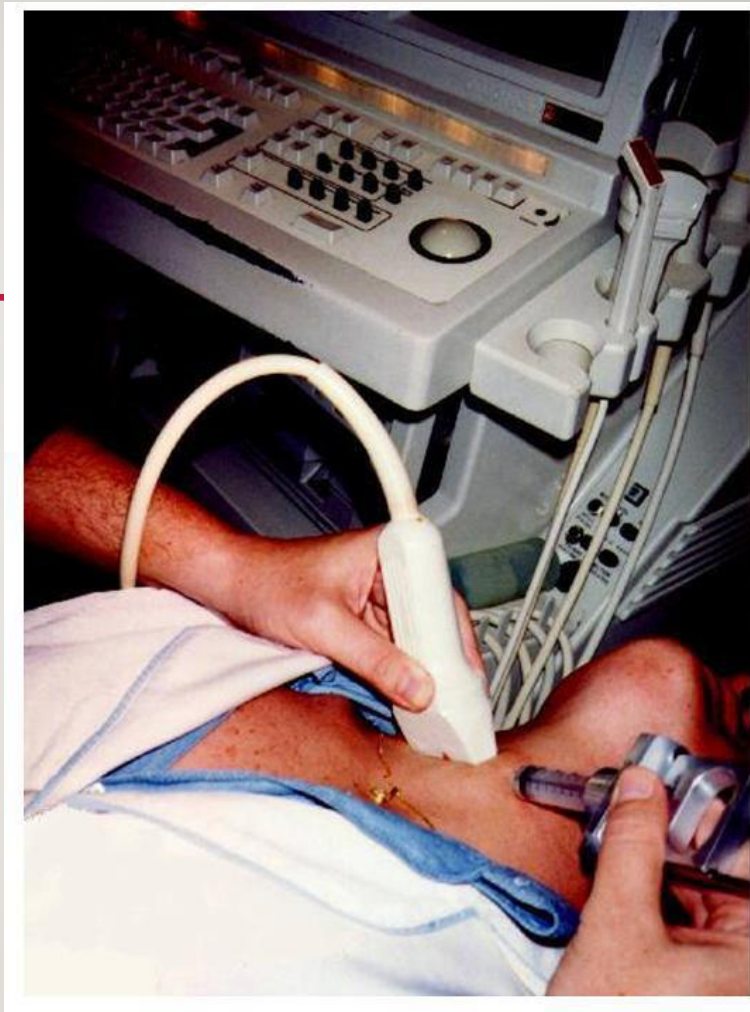
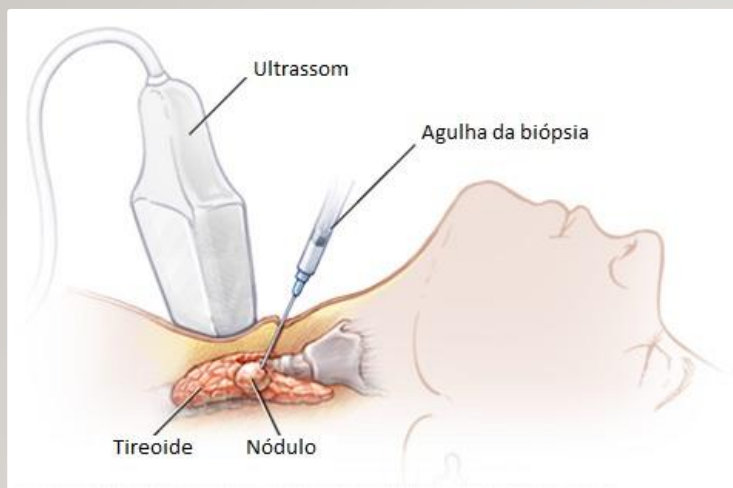
NÓDULOS TIREOIDEANOS

Indicações para PAAF guiada por US:

<u>Tamanho do nódulo</u>	<u>Indicação de PAAF</u>
< 5 mm	Não indicada
≥ 5 mm	Pacientes com alto risco clínico de malignidade ou nódulo suspeito na US*
≥ 10 mm	Nódulo sólido hipoecoico**
≥ 15 mm	Nódulo sólido iso ou hiperecoico
≥ 20 mm	Nódulos complexo ou espongiforme
Nódulo com aparente invasão extratireoideana	Todos
Linfonodo suspeito ao US	PAAF do linfonodo

* Se < 1 cm, sem invasão aparente ou LN suspeitos, o acompanhamento com US, adiando a PAAF para quando ultrapassar 1 cm, é conduta aceitável.

** Mesmo sem achados suspeitos no US.



PAAF de tireoide

RESULTADO DA PAAF

- O *National Cancer Institute* (NCI, EUA) promoveu em 2007, uma conferência multidisciplinar para uniformizar a classificação dos resultados das PAAFs de tireoide, bem como nortear a conduta:

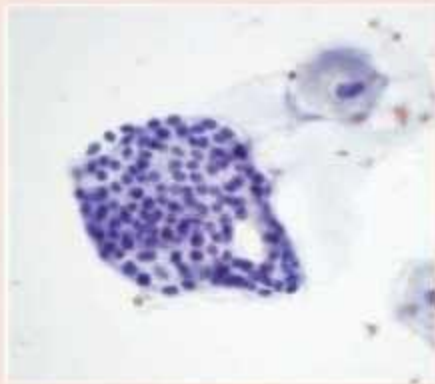


Sistema Bethesda

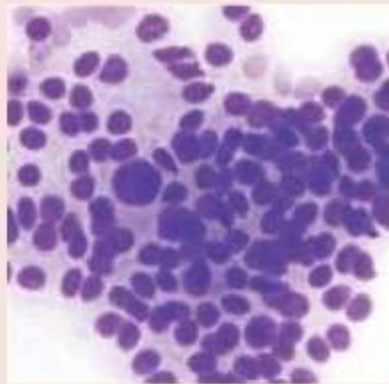
Tabela 4. Sistema Bethesda para laudos citopatológicos de tireoide

Categoria diagnóstica		
I	Amostra não diagnóstica	1-4%*
II	Benigno	0-3%
III	Atipias/Lesão folicular de significado indeterminado	5-15%
IV	Suspeito para neoplasia folicular ou neoplasia folicular	15-30%
V	Suspeito para malignidade	60-75%
VI	Maligno	97-99%

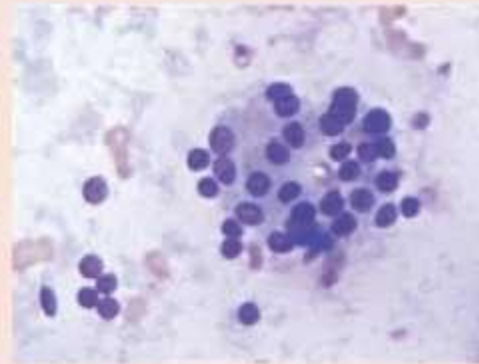
* Risco de malignidade em cada categoria



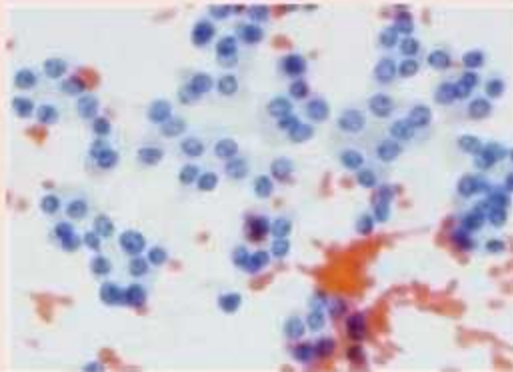
Bethesda II:
benign



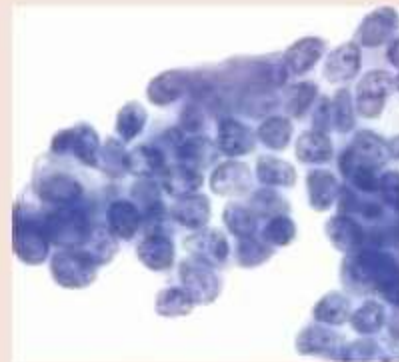
Bethesda III:
follicular lesion of
indeterminate significance



Bethesda IV: suspicious for
Hurthle cell neoplasm



Bethesda IV: suspicious for
papillary thyroid cancer



Bethesda VI: papillary
thyroid cancer

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Recommended Diagnostic Categories*

I. Nondiagnostic or Unsatisfactory

- Cyst fluid only
- Virtually acellular specimen
- Other (obscuring blood, clotting artifact, etc)

II. Benign

- Consistent with a benign follicular nodule (includes adenomatoid nodule, colloid nodule, etc)
- Consistent with lymphocytic (Hashimoto) thyroiditis in the proper clinical context
- Consistent with granulomatous (subacute) thyroiditis
- Other

III. Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance

IV. Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm

- Specify if Hürthle cell (oncocytic) type

V. Suspicious for Malignancy

- Suspicious for papillary carcinoma
- Suspicious for medullary carcinoma
- Suspicious for metastatic carcinoma
- Suspicious for lymphoma
- Other

VI. Malignant

- Papillary thyroid carcinoma
- Poorly differentiated carcinoma
- Medullary thyroid carcinoma
- Undifferentiated (anaplastic) carcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Carcinoma with mixed features (specify)
- Metastatic carcinoma
- Non-Hodgkin lymphoma
- Other

* Adapted with permission from Ali and Cibas.³

Conduta conforme Sistema Bethesda

- I – **Amostra não diagnóstica**: Repetir PAAF após 3-6 m.
 - ✓ Se o resultado persistir e o nódulo tiver alta suspeita clínica ou US de malignidade ou > 2 cm → cirurgia.
 - ✓ Se ≤ 2 cm e baixa suspeita clínica e US: acompanhar.
- II – **Benigno**: US seriado em 6-18m.

Conduta conforme Sistema Bethesda

- III – **Atipias/Lesão folicular de significado indeterminado:**
Repetir PAAF em 3-6 meses. Se o resultado se repetir:
 - ✓ Nódulos ≤ 2 cm com baixa suspeita clínica e US: acompanhar.
 - ✓ Nódulos > 2 cm e/ou com alta suspeita de malignidade: cirurgia
- IV – **Suspeito para neoplasia folicular ou neoplasia folicular:**
Cintilografia é útil. Se nódulo hipocaptante = cirurgia
- V (**Suspeito para malignidade**) e VI (**Maligno**): cirurgia

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Implied Risk of Malignancy and Recommended Clinical Management

Diagnostic Category	Risk of Malignancy (%)	Usual Management [†]
Nondiagnostic or Unsatisfactory	1-4	Repeat FNA with ultrasound guidance
Benign	0-3	Clinical follow-up
Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance	~5-15 [‡]	Repeat FNA
Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm	15-30	Surgical lobectomy
Suspicious for Malignancy	60-75	Near-total thyroidectomy or surgical lobectomy [§]
Malignant	97-99	Near-total thyroidectomy [§]

FNA, fine-needle aspiration.

* Adapted with permission from Ali and Cibas.³

† Actual management may depend on other factors (eg, clinical, sonographic) besides the FNA interpretation.

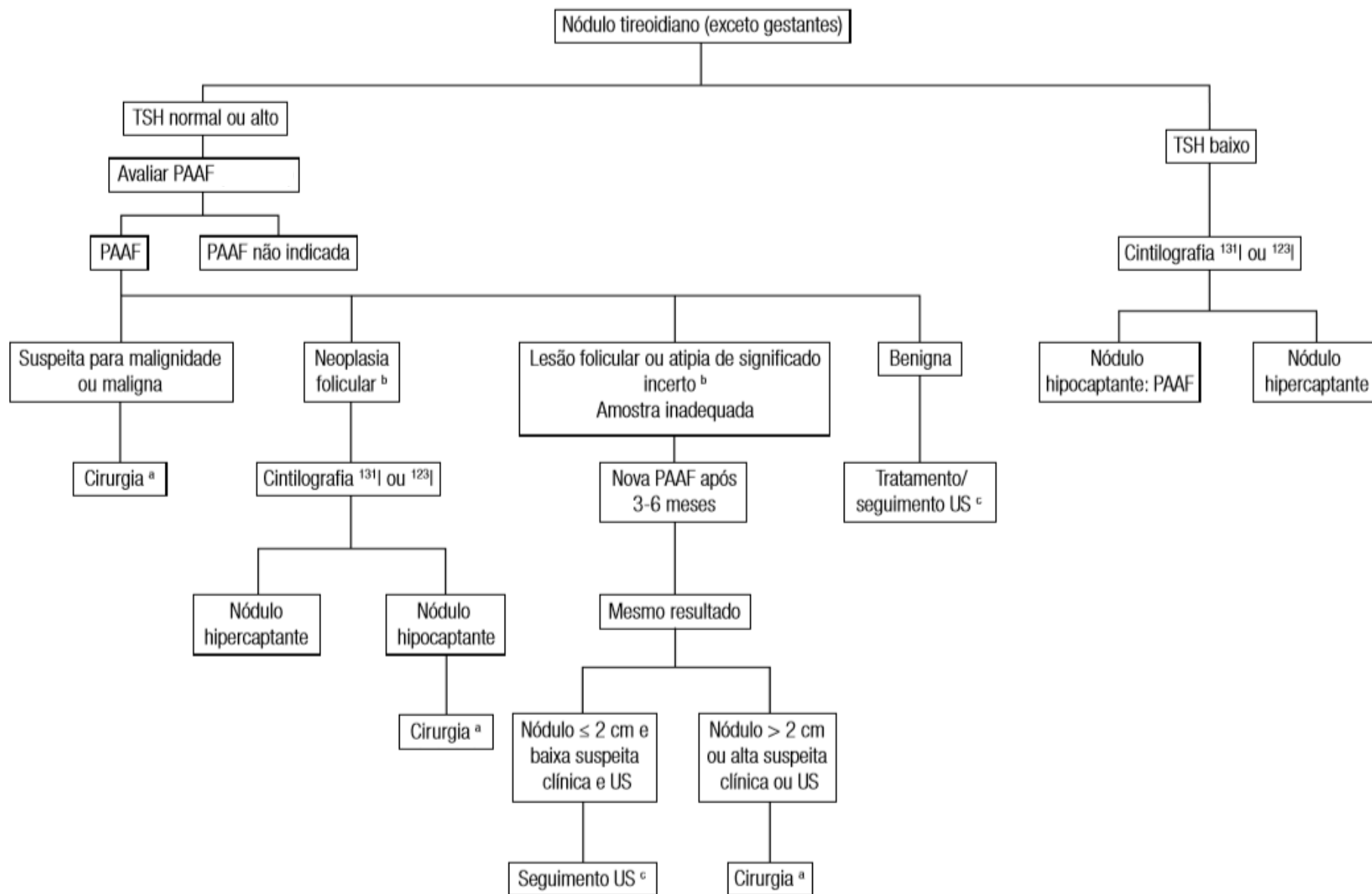
‡ Estimate extrapolated from histopathologic data from patients with "repeated atypicals."

§ In the case of "Suspicious for metastatic tumor" or a "Malignant" interpretation indicating metastatic tumor rather than a primary thyroid malignancy, surgery may not be indicated.

MARCADORES MOLECULARES

- Diversos marcadores moleculares tem sido avaliados, pp em nódulos com citologia indeterminada (categorias III e IV).
- HBME, galectina, CK19 e outros ajudam a identificar lesões malignas, particularmente o carcinoma papilífero, a E varia de 0,43 a 0,71.
- A presença de mutações em genes específicos (como BRAFV600E e RAS) ou rearranjos gênicos (como RET/PTC e PAX8-PPAR δ) também podem ser úteis na definição de malignidade.
- Infelizmente, não são amplamente disponíveis, e nenhum deles tem S e E = 100%.

Teste molecular	Como funciona	Objetivos	Sensibilidade	Especificidade	Vantagens	Desvantagens	Custo (\$)
BRAF	Detecta mutações no protooncogene BRAF (ativadoras da tumorigênese de carcinomas como o Carcinoma Papilífero de Tireóide = PTC)	Avaliação DIAGNÓSTICA Marcador prognóstico	0-83 %	99-100%	Especificidade excelente com baixo custo	Baixa sensibilidade e prevalência muito variável geograficamente	7,50 euros a 123 dólares por teste
RAS	Detecta mutações no gene RAS (ativadoras da tumorigênese de lesões foliculares)	Avaliação DIAGNÓSTICA Marcador prognóstico	0-77 %	75-100%	Mutação muito prevalente, frequentemente detectada	Presente em adenomas foliculares, gerando falsos-positivos	não divulgado
RET/PTC	Detecta o rearranjo do protooncogene RET com genes expressos em células foliculares (ativadores da tumorigênese de CA de tireóide)	Avaliação DIAGNÓSTICA	0-29%	73-100%	Específico para Carcinoma Papilífero de Tireóide	Rearranjo muito raro. Só tem aplicação clínica quando avaliado em combinação (Painel de genes)	não divulgado
PAX8/PPARGama	Detecta o rearranjo genético: fusão dos genes PAX8 + PPARGama (ativador da tumorigênese de CA de tireóide)	Avaliação DIAGNÓSTICA Marcador prognóstico	0-29%	96-100%	Nenhuma	Rearranjo muito raro. Só tem aplicação clínica quando avaliado em combinação (Painel de genes)	não divulgado
Painel de 7 genes	Detecta mutações e rearranjos genéticos em combinação (BRAF, K-, H-, N-RAS, RET/PTC1, RET/PTC3 e PAX8 - PPARGama)	Avaliação DIAGNÓSTICA e PROGNÓSTICA	18-69%	86-99%	Baixo custo para um painel de genes	Especificidade muitas vezes insuficiente para definir a proposta cirúrgica	425 a 1700 dólares por teste
NGS (Next Generation Sequencing) = ThyroSeq v1 2013 -> v3 2018	É um painel de genes muito maior que o de 7 genes. A última versão (v3) analisa 112 genes.	Avaliação DIAGNÓSTICA e PROGNÓSTICA	71 - 91%	89-93%	Alta acurácia (~90%) e com avanços rápidos nos últimos anos	Disponibilidade limitada fora dos EUA. Muito caro.	230 euros a 3200 dólares por teste
Afirma® GEC (Gene Expression Classifier)	Quantifica a expressão de 167 genes e, através de um algoritmo classificador, determina a probabilidade de malignidade	Avaliação DIAGNÓSTICA	83-100%	10-52%	Alta capacidade de descartar malignidade em nódulos testados	Disponibilidade limitada fora dos EUA. Muito caro.	1750 a 7000 dólares por teste
MicroRNA	Detectam a expressão de MicroRNAs (reguladores negativos da expressão de genes associados a tumorigênese dos carcinomas de tireóide)	Avaliação DIAGNÓSTICA e PROGNÓSTICA	57-100%	58-100%	Expressão estável e pode ser avaliado em qualquer meio de preservação	Ainda não validado na prática clínica (pesquisas em curso)	não divulgado



^a Ver extensão da cirurgia nas R14, R15, R28, R30-32.

^b Marcadores moleculares, se disponíveis, são úteis.

^c Ver R24-26.

Figura 1. Abordagem sugerida no paciente com nódulo tireoidiano.

SEGUIMENTO DE NÓDULOS PUNÇIONADOS E COM CITOLOGIA BENIGNA

Característica do nódulo	Recomendação de seguimento
Nódulos com padrão US de alta suspeição	Repetir US e PAAF em 12 meses
Nódulos com baixa a intermediária suspeição	Repetir US em 12-24 meses. Se US mostrar crescimento ($\geq 20\%$ em ao menos 2 dimensões com aumento mínimo de 2 mm ou aumento $>50\%$ no volume) ou aparecimento de novos caracteres US suspeitos: repetir PAAF ou seguir com US e repetir PAAF se continuar crescendo
Nódulos com muito baixa suspeição (incluindo espongiformes)	A utilidade de seguimento com US para repetir PAAF se crescimento é limitada. Se feito, ≥ 24 meses.
Se nódulos com 2 punções benignas	US para vigiar risco de malignidade não é indicado

SEGUIMENTO DE NÓDULOS QUE NÃO PREENCHEM CRITÉRIO PARA PAAF

Característica do nódulo	Recomendação de seguimento
Nódulos com padrão US de alta suspeição	Repetir US em 6-12 meses
Nódulos com baixa a intermediária suspeição ao US	Considerar repetir US em 12-24 meses.
Nódulos > 1 cm com muito baixa suspeição (incluindo espongiformes e puramente císticos)	A utilidade do seguimento com US e o intervalo de tempo indicado não são conhecidos. Se repetido US, ≥ 24 meses.
Nódulos ≤ 1 cm com muito baixa suspeição pelo US (incluindo espongiformes e cistos puros)	Não requerem US de rotina para seguimento



Muito obrigada !

