



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

A prevalência de cancro da tiróide em doentes com acromegalia

Jorge Miguel Salvador Joana

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Professor Doutor Manuel Carlos Loureiro de Lemos

Covilhã, maio de 2014

"A mente que se abre a uma nova ideia jamais voltará ao seu tamanho original."

Albert Einstein (1879-1955 d. C.)

DEDICATÓRIA

Aos meus pais.

AGRADECIMENTOS

A prática da medicina sempre me fascinou; afinal, esta arte procura alcançar, constante e incansavelmente, um dos bens mais desejados pelo ser humano: a saúde. Ao oferecer esta tão desejada saúde ao outro, um simples ser torna-se num médico em toda a sua essência. Assim, ambiciono ser este tal médico, que possa presentear com a verdadeira felicidade, todos os que a mim procurarem, desprovido de quaisquer outros interesses.

Aos meus pais, pelo amor incondicional, pela paciência, pela educação, por serem a base da minha formação e por estarem sempre a torcer por mim.

Ao meu irmão, por me transmitir sempre tanta calma, apoio e pela constante boa disposição.

Aos meus avós, pela inspiração, pela garra e pela determinação que criaram dentro de mim.

À Inês, por gostar tanto de mim, pelo carinho, pela compreensão, pela confiança que deposita em mim e por ser o maior apoio nos momentos de maior insegurança.

Aos verdadeiros amigos, sempre otimistas e preocupados comigo.

Um especial agradecimento, ao meu orientador, Professor Doutor Manuel Lemos, por ter acreditado neste trabalho e por ter despertado em mim o entusiasmo pela Endocrinologia. Muito obrigado pela disponibilidade pessoal, por todos os conhecimentos transmitidos, pela dedicação e pelo rigor imposto.

A todos os médicos que só por existirem embelezam a vida de tantos doentes.

A todos, muitíssimo obrigado!

RESUMO

Introdução: A acromegalia e as lesões proliferativas benignas, como a patologia nodular tiroideia, estão normalmente associadas. Assim, estima-se que os pacientes com acromegalia tenham uma grande vulnerabilidade para o desenvolvimento de cancro da tiróide (especialmente carcinomas folicular e papilar), podendo ter repercussões significativas na sua qualidade de vida. O principal objetivo deste trabalho foi determinar a prevalência de cancro da tiróide em doentes com acromegalia.

Metodologia: Pesquisa de artigos científicos com estudos nesta área e seleção da bibliografia mais relevante, utilizando a base de dados eletrónica *PubMed*.

Resultados: Da análise dos 21 estudos que incidiram sobre a prevalência de cancro da tiróide em pacientes com acromegalia, envolvendo um total de 6382 pacientes, obtiveram-se prevalências de cancro da tiróide entre 0,1% e 11%.

Discussão e Conclusões: Existem vários fatores de risco que podem contribuir para o desenvolvimento de cancro da tiróide em pacientes com acromegalia. O sistema hormona do crescimento/fator de crescimento semelhante à insulina 1 aparenta ter um papel fundamental no desenvolvimento de cancro da tiróide. Atualmente não existem estudos que tenham analisado a eficácia de um tratamento específico para o cancro da tiróide em pacientes com acromegalia. A fim de determinar a real prevalência de cancro da tiróide na população com acromegalia são necessários estudos multicêntricos e prospetivos, utilizando ferramentas epidemiológicas standardizadas. Como o cancro da tiróide e a própria acromegalia mal controlada diminuem a esperança média de vida destes doentes, o diagnóstico precoce é crucial. Os mecanismos etiológicos do cancro da tiróide em pacientes com acromegalia precisam de continuar a ser investigados para serem estabelecidas novas medidas preventivas e terapêuticas eficazes.

Palavras-chave

Acromegalia; Tiróide; Hormona do crescimento; Cancro da tiróide; Carcinoma diferenciado da tiróide; Endocrinologia.

ABSTRACT

Introduction: Acromegaly and benign proliferative lesions, such as thyroid nodular disease, are normally associated. Thus, it is estimated that patients with acromegaly are vulnerable to the development of thyroid cancer (papillary and follicular carcinoma, in particular), which may have a significant impact on their quality of life. The main objective of this work was to determine the prevalence of thyroid cancer in patients with acromegaly.

Methods: Search of scientific articles with studies in this area and selection of the most relevant literature by using the *PubMed* electronic database.

Results: From the analysis of 21 studies that focused on the prevalence of thyroid cancer in patients with acromegaly, involving a total of 6382 patients, prevalences of thyroid cancer varied between 0,1 % and 11%.

Discussion and Conclusions: There are many risk factors that may contribute to the development of thyroid cancer in patients with acromegaly. The *growth hormone/insulin-like growth factor 1* system appears to have a key role in the development of thyroid cancer. Currently there are no studies that have examined the effectiveness of a specific treatment for thyroid cancer in patients with acromegaly. In order to determine the actual prevalence of thyroid cancer in people with acromegaly, prospective multicenter studies are needed, utilizing standardized epidemiological tools. As thyroid cancer and the poorly controlled acromegaly reduces the average life expectancy of these patients, early diagnosis is crucial. The etiological mechanisms of thyroid cancer in patients with acromegaly need to be further investigated to establish new effective preventive and therapeutic measures.

Keywords

Acromegaly; Thyroid; Growth hormone; Thyroid cancer; Differentiated thyroid carcinoma; Endocrinology.

ÍNDICE

DEDICATÓRIA	iii
AGRADECIMENTOS	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vi
ÍNDICE	vii
LISTA DE FIGURAS.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE ABREVIATURAS.....	x
1 - INTRODUÇÃO	1
1.1 - Acromegalia.....	1
1.1.1 - Contextualização.....	1
1.1.2 - Epidemiologia.....	1
1.1.3 - Fisiopatologia	2
1.1.4 - Caraterísticas clínicas.....	3
1.1.5 - Diagnóstico.....	4
1.1.6 - Prognóstico: principais complicações	4
1.1.7 - Tratamento.....	5
1.2 - Cancro da tiróide	9
1.2.1 - Contextualização.....	9
1.2.2 - Epidemiologia e etiologia.....	9
1.2.3 - Fisiopatologia	10
1.2.4 - Caraterísticas clínicas e histológicas	12
1.2.5 - Diagnóstico	14
1.2.6 - Estadiamento	17
1.2.7 - Prognóstico.....	17
1.2.8 - Tratamento e seguimento	19
1.3 - Objetivos da dissertação	21
2 - METODOLOGIA.....	23
3 - RESULTADOS.....	24
4 - DISCUSSÃO	27
5 - CONCLUSÕES.....	34
6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	35

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Abordagem terapêutica da acromegalia	7
Figura 2 - Avaliação de pacientes com um ou mais nódulos na tiróide	14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Caraterísticas típicas do paciente com acromegalia (%)	3
Tabela 2 - Exames laboratoriais e critérios de diagnóstico da acromegalia.....	4
Tabela 3 - Objetivos terapêuticos da acromegalia	5
Tabela 4 - Classificação dos carcinomas da tiróide.....	9
Tabela 5 - Incidência, mortalidade e prevalência de cancro da tiróide em ambos os sexos, 2012	11
Tabela 6 - Caraterísticas clínicas e ecográficas dos nódulos da tiróide e recomendações para a realização de PAAF	15
Tabela 7 - Estadiamento do cancro da tiróide.....	17
Tabela 8 - Prevalência de cancro da tiróide em pacientes com acromegalia.....	24
Tabela 9 - Fatores de risco para o desenvolvimento de cancro da tiróide num paciente com acromegalia.....	29
Tabela 10 - Fatores para o aumento da prevalência de cancro da tiróide em doentes com acromegalia nos últimos anos	32

LISTA DE ABREVIATURAS

¹⁸ FDG	Fluordeoxiglicose F-18
¹²³ I	Iodo-123
¹³¹ I	Iodo-131
µg	Micrograma
µg/d	Micrograma por Dia
µg/L	Micrograma por Litro
ACTH	<i>Adrenocorticotropic Hormone</i> (Hormona adrenocorticotrófica)
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ATC	<i>Anaplastic Thyroid Cancer</i> (Cancro da Tiróide Anaplásico)
bFGF	<i>Basic Fibroblast Growth Factor</i> (Fator de Crescimento Fibroblástico Básico)
cAMP	<i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i> (Monofosfato de Adenosina Cíclico)
CEA	<i>Carcinoembryonic Antigen</i> (Antígeno Carcinoembrionário)
cm	Centímetro
CREB	cAMP Response Element-Binding Protein (proteína de ligação aos elementos responsivos cAMP)
FMTC	<i>Familial Medullary Thyroid Cancer</i> (Carcinoma Medular da Tiróide Familiar)
FTC	<i>Follicular Thyroid Carcinoma</i> (Carcinoma Folicular da Tiróide)
GH	<i>Growth Hormone</i> (Hormona do Crescimento)
GHRH	<i>Growth Hormone Releasing Hormone</i> (Hormona de Libertação da Hormona do Crescimento)
IGF-1	<i>Insulin-like Growth Factor 1</i> (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1)
IMC	Índice de Massa Corporal
MAPK	<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i> (Proteína Quinase Ativada por Mitógeno)
MEN 2	<i>Multiple Endocrine Neoplasia Type 2</i> (Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2)
mg	Miligrama
mg/d	Miligrama por Dia
MTC	<i>Medullary Thyroid Cancer</i> (Cancro Medular da Tiróide)
mUI/L	Miliunidades Internacionais por Litro
NIS	<i>Sodium/Iodide Symporter</i> (Co-transportador Sódio-Iodo)
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
PET	<i>Positron Emission Tomography</i> (Tomografia por Emissão de Positrões)
pg/mL	Picograma por Mililitro
Pit-1	Pituitary-Specific Positive Transcription Factor 1 (Fator de Transcrição Específico Positivo da Pituitária 1)
PRL	Prolactina
PTC	<i>Papillary Thyroid Carcinoma</i> (Carcinoma Papilar da Tiróide)
PTGO	Prova de Tolerância à Glicose Oral
PTTG	<i>Pituitary Tumor Transforming Gene</i> (Gene Transformador do Tumor da Pituitária)
rhTSH	<i>Recombinant Human TSH</i> (TSH Humana Recombinante)
RM	Ressonância Magnética
SNC	Sistema Nervoso Central

Tg	Tireoglobulina
TRH	<i>Thyrotropin-releasing Hormone</i> (Hormona Libertadora da Tireotrofina)
TSH	<i>Thyroid Stimulating Hormone</i> (Hormona Estimuladora da Tiróide)
T ₄	Tiroxina
T ₃	Triiodotironina

1 - INTRODUÇÃO

1.1 - Acromegalia

1.1.1 - Contextualização

Em 1886, Pierre Marie utilizou o termo “acromegalia” pela primeira vez e deu uma descrição completa do quadro clínico característico. A acromegalia é um distúrbio endócrino raro, de progressão lenta, que resulta de interações entre fatores genéticos, ambientais e imunológicos. Na maioria dos casos, é uma doença esporádica, causada por uma alteração genética espontânea de uma das células somatotrópicas hipofisárias produtoras de hormona do crescimento (*Growth Hormone* - GH). Este processo determina um aumento da multiplicação celular, levando à formação de um adenoma somatotropo benigno e ao excesso de produção desta hormona com uma elevação concomitante do fator de crescimento semelhante à insulina 1 (*Insulin-like Growth Factor 1* - IGF-1). Mais raramente, é causada por uma disfunção hipotalâmica ou pela secreção ectópica de hormona de libertação da hormona do crescimento (*Growth Hormone Releasing Hormone* - GHRH).⁽¹⁻⁴⁾

1.1.2 - Epidemiologia

A acromegalia afeta habitualmente adultos de meia-idade, entre os 30 e os 50 anos, de ambos os sexos, com maior incidência no sexo feminino.⁽⁵⁻⁸⁾

A sua prevalência está a aumentar nos últimos anos. Recentemente relatou-se uma prevalência de 8,6/100.000 habitantes, a qual é superior do que a referida em relatórios anteriores que apontavam prevalências de 3-6/100.000 habitantes.⁽⁹⁾ A nível mundial atinge, em média, cerca de 60 casos por milhão de habitantes. É uma doença com uma incidência anual estimada em 3,3 casos em cada milhão de habitantes.^(5-8, 10, 11)

Em Portugal, apresenta uma prevalência calculada em cerca de 70 a 80 casos por milhão. Também em Portugal se revelou uma maior incidência no sexo feminino (70%), afetando todos os anos cerca de 30 portugueses. Vinte e cinco por cento destes doentes apresentavam microadenomas (inferiores a 1 centímetro) e 75% tinham macroadenomas.⁽⁵⁾

1.1.3 - Fisiopatologia

As principais causas de acromegalia devem-se à hipersecreção de GH e são geralmente o resultado de fenómenos que ocorrem na hipófise, sobretudo, de adenomas somatotropos, densa ou esparsamente granulados, de adenomas mistos, com células produtoras de GH e outras de prolactina (PRL), e de adenomas acidófilos mamossomatotropos, cujas células secretam tanto GH como PRL, com prevalências de 60%, 25% e 10%, respetivamente. Raramente, pode ser causada por síndromes genéticas associadas a tumores hipofisários, por lesões extra-hipofisárias ou pelo excesso de produção de GHRH.^(1, 3)

A maioria dos adenomas hipofisários é monoclonal na sua origem, o que implica a incorporação de uma ou mais mutações somáticas, que conferem uma vantagem de crescimento seletivo. No entanto, para além do seu papel na regulação das hormonas hipofisárias, as hormonas hipotalâmicas, como a GHRH, também aumentam a atividade mitótica das respetivas células alvo da pituitária.^(3, 12) Ocasionalmente, encontram-se tumores plurihormonais mistos que, para além da GH, secretam a hormona adrenocorticotrófica (*Adrenocorticotropic Hormone* - ACTH), a subunidade α da hormona de glicoproteína ou a hormona estimuladora da tiróide (*Thyroid Stimulating Hormone* - TSH).⁽³⁾

Vários eventos genéticos etiológicos foram implicados no desenvolvimento dos tumores hipofisários. A patogénese das formas esporádicas de acromegalia tem sido particularmente informativa como um modelo de tumorigénese.⁽³⁾ Os recetores de superfície nos somatotropos regulam a síntese e a secreção de GH. Após a ligação da GHRH ao seu recetor somatotrópico acoplado a proteína G, o monofosfato de adenosina cíclico (*Cyclic Adenosine Monophosphate* - cAMP) é utilizado como um segundo mensageiro para sinalizar o caminho e estimular a proliferação de células somatotrópicas, bem como a produção de GH.^(3, 12)

Um subconjunto de tumores pituitários secretores de GH contém mutações esporádicas, resultando numa elevação constitutiva de cAMP, na indução do fator de transcrição específico positivo da pituitária 1 (*Pituitary-Specific Positive Transcription Factor 1* - Pit-1) e na ativação da proteína de ligação aos elementos responsivos cAMP (*cAMP Response Element-Binding Protein* - CREB), promovendo assim a proliferação celular somatotrópica e a secreção de GH. Existem, também, provas convincentes a favor da promoção de certos fatores de crescimento na proliferação do tumor da hipófise. O fator de crescimento fibroblástico básico (*Basic Fibroblast Growth Factor* - bFGF) é abundante na glândula pituitária e tem sido mostrado que estimula a mitogénese de células da hipófise. Outros fatores envolvidos na iniciação e na promoção dos tumores hipofisários incluem a perda da inibição do *feedback*-negativo e a angiogénese parácrina ou mediada por estrogénios. A perda de heterozigotia em vários cromossomas tem sido documentada em macroadenomas grandes ou invasivos, sugerindo a presença de genes de supressão tumoral para estes *loci*. As características de crescimento e de comportamento neoplásico também podem ser influenciadas por diversos

oncogenes ativados, incluindo o RAS e o gene transformador do tumor da pituitária (*Pituitary Tumor Transforming Gene* - PTTG), ou pela inativação de genes supressores do crescimento de tumores, incluindo o MEG3 e o p16, cujos promotores são afetados por eventos epigenéticos, como por exemplo a deficiência de ácido fólico.^(1, 3, 12, 13)

Aproximadamente 5% dos adenomas hipofisários surgem como consequência de predisposição hereditária. Dos quatro genes que foram até agora identificados como causa de adenomas hipofisários familiares, aquele que codifica a proteína de interação do recetor de hidrocarbonetos de arila (AIP), é um gene de predisposição para o desenvolvimento de um adenoma pituitário somatotropo. As mutações AIP surgem em idades mais jovens (antes dos 35 anos) do que as ocorridas nos pacientes típicos com adenomas esporádicos de GH.⁽¹³⁾

1.1.4 - Caraterísticas clínicas

As caraterísticas típicas do paciente com acromegalia estão apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Caraterísticas típicas do paciente com acromegalia (%) ^(3, 5, 7, 8, 10)			
Manifestações do excesso de GH		Alterações noutras funções endócrinas	
Aumento das extremidades	100	Hiperinsulinémia	70
Proliferação dos tecidos moles	100	Alterações menstruais	60
Roncopatia	90	Intolerância à glicose	50
Hiperhidrose	88	Diminuição da libido/impotência	46
Fadiga	87	Hipotiroidismo	13
Aumento de peso	73	Galactorreia	13
Parestesias	70	Ginecomastia	8
Artralgias	69	Hipoadrenalismo	4
Fotofobia	46		
Papilomas	45	Manifestações Locais	
Hipertricose	33	Aumento da sela turca	90
Bócio	32	Cefaleias	65
Acantose Nigricans	29	Diminuição da visão	20
Hipertensão Arterial	24		
Cardiomegalia	16		
Litíase Renal	11		

Abreviaturas: GH, *Growth Hormone* (Hormona do Crescimento).

1.1.5 - Diagnóstico

O diagnóstico da doença é sugerido pela clínica referida anteriormente, no entanto, devido à indolente, insidiosa e progressiva evolução da acromegalia, este torna-se difícil e atrasa-se, em média, sete a dez anos. A evolução dos sinais somáticos é tão lenta que o doente e a família não se apercebem das modificações com o decorrer do tempo. As radiografias revelam habitualmente o espessamento dos ossos e a tumefação dos tecidos circundantes. Para a confirmação do diagnóstico são realizados os exames laboratoriais que estão apresentados na Tabela 2. Depois da confirmação laboratorial da doença, a ressonância magnética (RM) da hipófise confirma habitualmente a existência de um adenoma somatotropo.^(5-8, 10, 14, 15)

Tabela 2 - Exames laboratoriais e critérios de diagnóstico da acromegalia^(3, 5-9, 14-24)

Níveis de IGF-1 no soro^a e

PTGO com obtenção dos níveis de GH aos 0, 30 e 60 minutos^b

^aNa acromegalia, os níveis séricos de IGF-1 são elevados, isto é, não se encontram ajustados à idade ou ao sexo, estando acima do nível mais alto considerado normal para estas variáveis.

^bEste teste é o método mais fiável e o diagnóstico confirma-se pela não supressão da GH. Os indivíduos normais devem suprimir a hormona do crescimento para níveis <0,4 - 1 µg/L dentro de uma a duas horas após o início da prova; esta deve ser realizada em jejum, com uma carga oral de glicose contendo o equivalente a 75 gramas de glicose pura dissolvida em água; não é recomendada para o uso clínico de rotina. **Nota:** Devido à pulsatilidade da secreção de GH, a medição aleatória de um único nível de GH não é útil para o diagnóstico ou a exclusão da acromegalia e não se correlaciona com a gravidade da doença.

Abreviaturas: IGF-1, *Insulin-like Growth Factor 1* (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1); PTGO, *Prova de Tolerância à Glicose Oral*.

1.1.6 - Prognóstico: principais complicações

O prognóstico depende do momento em que é realizado o diagnóstico e, por conseguinte, iniciada a terapêutica, sendo essencial a sua precocidade a fim de evitar que as lesões e as várias complicações sejam graves e irreversíveis; raramente, surgem complicações agudas que levem à identificação dos indivíduos com acromegalia estabelecida. Assim sendo, as principais complicações são crónicas, interferindo de modo substancial com a qualidade de vida dos doentes.^(5, 7, 8)

A análise da mortalidade por acromegalia mostra que 60% dos doentes morrem por doença cardiovascular e cerebrovascular, 25% por doença pulmonar e 15% por doença neoplásica, sendo a mortalidade três a quatro vezes superior à do indivíduo normal e a sobrevivência reduzida, em média, 10 anos.^(3, 5, 19)

A acromegalia está igualmente associada a um aumento do risco de doenças metabólicas (por exemplo, a diabetes e a hiperlipidémia), de pólipos no cólon (que são diagnosticados em até um terço dos pacientes) de pólipos uterinos, de adenomas da próstata, e de bócio (nodular e difuso) cuja prevalência varia de 11-92%, dependendo do método de diagnóstico utilizado (palpação ou ecografia). A maioria dos estudos retrospectivos relatou um risco aumentado de desenvolvimento tanto de tumores benignos como de malignos; esta relação apenas foi reconhecida recentemente devido à melhoria da gestão da doença, que aumentou a sobrevivência dos pacientes, permitindo tempo suficiente para o desenvolvimento do cancro.^(3, 4, 9, 13, 16, 25)

A maioria dos estudos relata um aumento moderado (de 1,5 a 4) do risco relativo de acromegálicos virem a desenvolver tumores, principalmente, do cólon/reto, da mama, da próstata, da tiróide e do sistema hematológico, enquanto outros não confirmam o aumento da prevalência ou da incidência tumoral.^(3, 4, 6, 9-11, 13, 16, 19, 20, 22, 25-32)

Recentemente, o nível inicial da GH foi considerado importante na génese do tumor. Independentemente da causa de morte, o mais importante índice preditivo de sobrevivência é o valor da última determinação de GH, seguindo-se como fatores preditivos de mortalidade a hipertensão arterial e a existência de doença cardíaca. A normalização dos níveis de IGF-1 parece também ser um fator determinante na diminuição da mortalidade. Assim, o controlo dos níveis elevados de GH e IGF-1, da hipertensão e de doenças cardíacas é essencial para se melhorarem os índices de prognóstico destes doentes.^(3, 5, 10, 15, 19)

1.1.7 - Tratamento

Após efetuado o diagnóstico, o doente deve ser enviado para tratamento a um centro de endocrinologia.⁽⁵⁾ Os objetivos terapêuticos da acromegalia estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Objetivos terapêuticos da acromegalia^(3, 6, 10, 15)

Controlar a hipersecreção da GH e do IGF-1^a

Extirpar ou deter o crescimento do tumor

Melhorar as comorbilidades^b

Restaurar as taxas de mortalidade para o normal

Preservar a função pituitária

^aEste controlo é definido por um nível sérico de IGF-1 normal (ajustado à idade e ao sexo), por um nível sérico médio de GH <2,5 µg/L (realizado de forma aleatória) e pela supressão da GH para níveis <1 µg/L dentro de uma a duas horas após o início da PTGO. No entanto, quando é administrado pegvisomant, somente o nível de IGF-1 permanece como marcador bioquímico de controlo da doença.

^bEntre outras, o tratamento da acromegalia em pacientes sem insuficiência cardíaca clínica melhora a morfologia e a função diastólica do ventrículo esquerdo.⁽²⁴⁾

Abreviaturas: GH, *Growth Hormone* (Hormona do Crescimento); IGF-1, *Insulin-like Growth Factor 1* (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1); PTGO, *Prova de Tolerância à Glicose Oral*.

A ressecção cirúrgica de adenomas secretores de GH é o tratamento inicial para a maioria dos pacientes (Figura 1). Os análogos da somatostatina são usados como tratamento adjuvante para a redução pré-operatória de grandes macroadenomas invasivos, no alívio imediato de sintomas debilitantes, na diminuição da hipersecreção de GH, em pacientes com morbilidades graves e em pacientes que recusam a cirurgia ou, quando a cirurgia falha, para se conseguir o controlo bioquímico. A irradiação ou a repetição da cirurgia pode ser necessária para pacientes que não conseguem tolerar ou não respondem ao tratamento clínico adjuvante. A alta taxa de hipopituitarismo tardio e a taxa lenta (5-15 anos) da resposta bioquímica são as principais desvantagens da radioterapia. A irradiação é também relativamente ineficaz na normalização dos níveis de IGF-1. A ablação estereotáxica de adenomas secretores de GH por radioterapia *gamma-knife* é promissora, mas os relatos iniciais sugerem que os resultados a longo prazo e os efeitos colaterais são semelhantes aos observados com a radiação convencional. As sequelas sistémicas da acromegalia, incluindo a doença cardiovascular, a diabetes e a artrite, devem ser geridas de forma agressiva.^(2, 3, 6, 10, 18, 33)

A ressecção cirúrgica transesfenoidal é o tratamento primário preferido tanto para os microadenomas (taxa de cura aproximada de 70%), como para os macroadenomas (<50% de cura), quando realizada por um cirurgião experiente. O espessamento dos tecidos moles melhora imediatamente após a ressecção do tumor. Os níveis da GH retornam ao normal dentro de uma hora e os níveis de IGF-1 são normalizados dentro de 3-4 dias. Vários anos após a cirurgia aparentemente bem-sucedida, a acromegalia pode ocorrer em cerca de 10% dos pacientes e o hipopituitarismo em até 15%.^(2, 3, 33) Os resultados da intervenção cirúrgica dependem, principalmente, do tamanho inicial do adenoma e dos níveis basais de GH pré-operatórios.^(2, 6, 14, 33)

Os análogos da somatostatina exercem os seus efeitos terapêuticos através dos recetores de SSTR2 e de SSTR5, os quais são invariavelmente expressos por tumores secretores de GH. O acetato de octreótido é um análogo sintético da somatostatina. Em contraste com a somatostatina nativa, o análogo é relativamente resistente à degradação no plasma e possui 40 vezes maior potência do que a somatostatina nativa para suprimir a GH. O octreótido suprime os níveis de GH e normaliza os níveis de IGF-1 em aproximadamente 75% dos pacientes tratados. As formulações de depósito da somatostatina de ação prolongada, o octreótido e o lanreótido, são o tratamento médico preferido para pacientes com acromegalia. A *Sandostatina-LAR* é uma formulação de longa ação de octreótido que sustenta os níveis do fármaco por várias semanas após uma injeção de 30 mg intramuscular; o tratamento mensal de longo prazo sustenta a supressão de GH (durante um período de 6 semanas) e de IGF-1, bem como reduz o tamanho do tumor pituitário em cerca de 50% dos pacientes. O *Lanreótido autogel*, uma preparação de depósito de somatostatina de libertação lenta, é um análogo que suprime a hipersecreção de GH e de IGF-1 após uma injeção subcutânea de 60 mg. A administração mensal de longo prazo controla a hipersecreção de GH

em dois terços dos pacientes tratados e melhora a adesão, por o intervalo de tempo entre as injeções ser longo. A maioria dos pacientes revela uma melhoria sintomática, incluindo melhoria das cefaleias, da sudorese, da apneia obstrutiva e da insuficiência cardíaca. Os análogos da somatostatina são bem tolerados na maioria dos pacientes.^(2, 3, 10, 33-35) Estudos concluíram que a utilização de lanreótido tem melhor custo-benefício e é mais conveniente para os médicos e pacientes devido à possibilidade destes efetuarem auto-administração das injeções, de realizarem intervalos mais longos entre estas e ao menor risco de vasclusão, enquanto a eficácia é comparável com a do octreótido. As decisões terapêuticas com base na segurança e na eficácia da medicação também exigem uma análise deste tipo.⁽¹⁰⁾

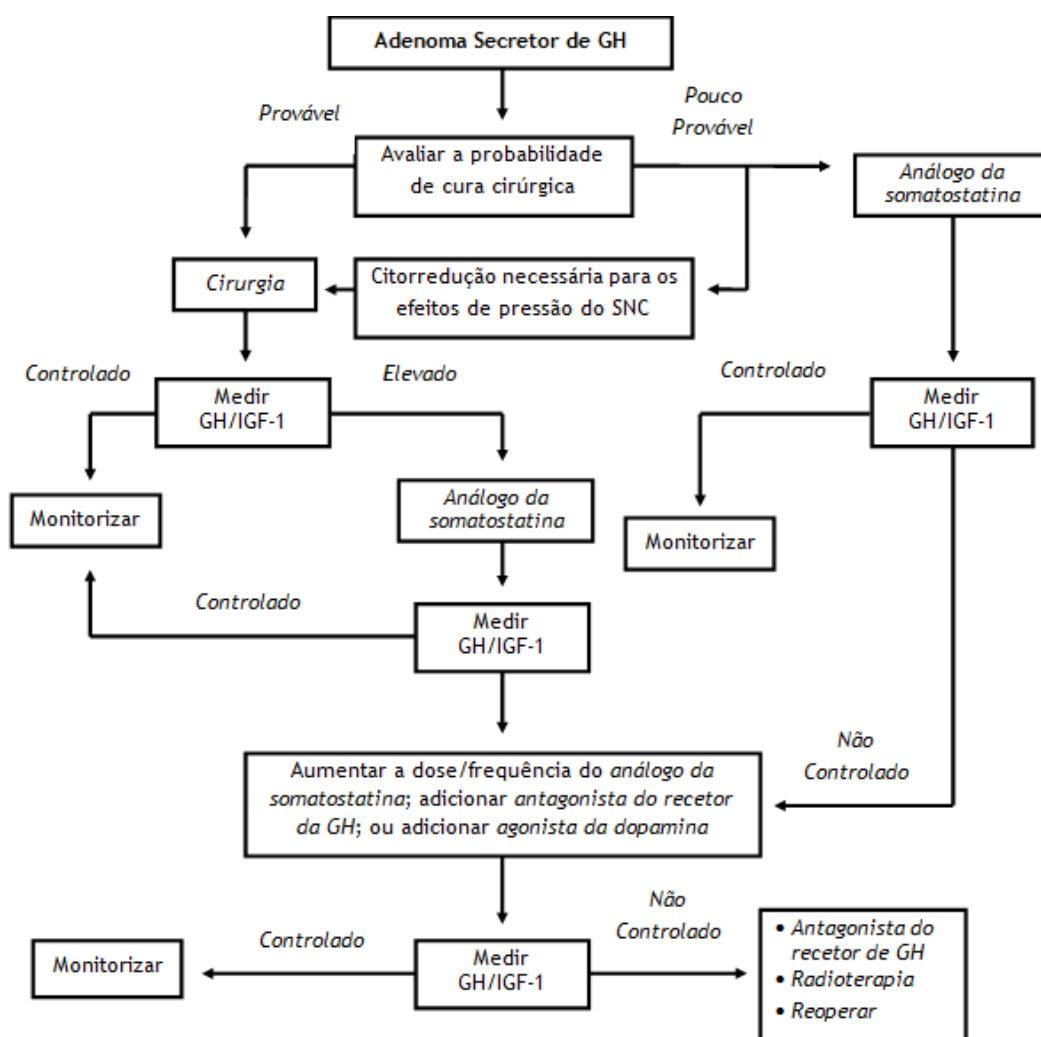


Figura 1 - Abordagem terapêutica da acromegalia^(2, 3, 14, 15, 33)

Abreviaturas: GH, Growth Hormone (Hormona do Crescimento); IGF-1, Insulin-like Growth Factor 1 (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1); SNC, Sistema Nervoso Central.

O pegvisomant antagoniza endogenamente a ação da GH por bloquear a ligação desta ao seu recetor periférico. Por conseguinte, os níveis séricos de IGF-1 são suprimidos, reduzindo os efeitos nocivos do excesso de GH endógena. O pegvisomant é administrado por uma injeção

subcutânea diária (10-20 mg) e normaliza o IGF-1 em mais de 90% dos pacientes. Entretanto, os níveis da GH permanecem elevados, uma vez que o fármaco não tem ações antitumorais. O tamanho do tumor deve ser monitorizado por RM. Em pacientes resistentes, tem sido usado eficazmente o tratamento combinado de injeções semanais ou quinzenais de pegvisomant com análogos da somatostatina mensalmente.^(2, 3, 10, 33)

Os agonistas da dopamina, como a bromocriptina e a cabergolina, suprimem modestamente a secreção de GH em alguns pacientes. A administração oral e os baixos custos do tratamento são as principais vantagens destes fármacos. Geralmente, altas doses de bromocriptina (≥ 20 mg/d) ou de cabergolina (0,5 mg/d) são necessárias para se alcançar uma terapêutica eficaz da GH. O tratamento combinado de octreótido com cabergolina pode induzir um controlo bioquímico sinérgico em comparação com a utilização isolada de um destes. Como os fármacos de segunda geração de agonistas da dopamina têm uma semi-vida mais longa e menos efeitos colaterais, as diretrizes atuais indicam que apenas a cabergolina deve ser utilizada para a acromegalia. A sua eficácia varia de 10% a 40% nos casos de elevações mais discretas dos níveis de IGF-1. Atualmente, a utilização de agonistas da dopamina está limitada às situações em que o paciente prefere o tratamento por via oral; quando, após a cirurgia, uma elevação da prolactina acompanha níveis elevados de GH e de IGF-1; e como terapia adicional aos análogos da somatostatina, após insucesso do tratamento.^(2, 3, 10, 33, 35)

A radioterapia externa ou as técnicas estereotáxicas de alta energia são utilizadas como terapia adjuvante na acromegalia. Uma vantagem da radiação é que a adesão do paciente ao tratamento a longo prazo não é necessária. A massa tumoral é reduzida e os níveis da GH são atenuados ao longo do tempo. No entanto, 50% dos pacientes requerem pelo menos 8 anos para que os níveis da GH sejam suprimidos a níveis inferiores a 5 $\mu\text{g/L}$; este nível de redução de GH é alcançado em cerca de 90% dos pacientes após 18 anos, mas representa a supressão de GH abaixo do ideal. Os pacientes podem necessitar de terapia médica de substituição por vários anos antes de alcançarem os benefícios máximos da radiação. A maioria dos pacientes também sofre danos hipotalâmico-pituitários, levando a uma deficiência de gonadotropinas, de ACTH e/ou de TSH dentro de 10 anos de terapia.^(2, 3, 6, 18, 33, 36)

Foi aceite que a hormona libertadora da tireotrofina (*Thyrotropin-releasing Hormone* - TRH) provoca a secreção de GH em pacientes com acromegalia. Uma forma de diminuir os níveis de GH nestes doentes é a utilização de estimulantes dopaminérgicos, especialmente a L-Dopa (levodopa). Esta diminuição paradoxal de GH pela L-Dopa em pacientes com acromegalia é mais notável quando a secreção de GH é mais sensível à TRH e menos à arginina.⁽³⁷⁾

Em resumo, os pacientes incapazes de receber ou responder ao tratamento médico unimodal podem beneficiar de terapia combinada ou por radiação. As decisões relativas a modalidades terapêuticas exigem uma abordagem individual para cada paciente.^(2-4, 6, 10, 18, 33-35)

1.2 - Cancro da tiróide

1.2.1 - Contextualização

O cancro da tiróide geralmente apresenta-se, geralmente, sob a forma de um nódulo tiroideu; ocasionalmente, pode manifestar-se sob a forma de um gânglio linfático cervical aumentado, de rouquidão (por compressão do nervo laríngeo recorrente), de dificuldade na deglutição ou na respiração (devido à obstrução do esófago ou da laringe). É o cancro endócrino mais frequente e é responsável por maior número de mortes que todos os outros cancros do sistema endócrino em conjunto. Este tumor pode surgir em cada um dos tipos de células que fazem parte da glândula, incluindo as células epiteliais foliculares, as células C produtoras de calcitonina, os linfócitos e os elementos vasculares e do estroma; pode manifestar-se também como metástases provenientes de outros locais (Tabela 4). Os tumores malignos derivados do epitélio folicular são classificados de acordo com as características histológicas.⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

Tabela 4 - Classificação dos carcinomas da tiróide⁽⁴¹⁾

Célula epitelial folicular
Carcinomas bem diferenciados
Carcinomas papilares
Papilar puro
Variante folicular
Variante esclerosante difusa
Variantes de célula colunar, célula alta
Carcinomas foliculares
Minimamente invasivo
Largamente invasivo
Carcinoma de células de <i>Hürthle</i> (oncocíticas)
Carcinoma insular
Carcinomas (anaplásicos) indiferenciados
Células C produtoras de calcitonina
Cancro medular da tiróide
Esporádico
Familiar
MEN 2
Outros tumores malignos
Linfomas
Sarcomas
Metástases
Outros

Abreviaturas: MEN 2, *Multiple Endocrine Neoplasia Type 2* (Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2).

1.2.2 - Epidemiologia e etiologia

A nível mundial, calcula-se que o cancro da tiróide possua uma incidência anual estimada em 9 casos por cada cem mil habitantes. Surge entre os 25 e os 65 anos e tem tendência a aumentar com a idade. O cancro da tiróide é duas a quatro vezes mais frequente em

mulheres do que em homens, mas o sexo masculino está associado a um pior prognóstico. Este cancro é já o oitavo cancro mais frequentemente diagnosticado no sexo feminino.^(40, 42)

Em Portugal, estima-se que anualmente o cancro da tiróide seja diagnosticado, em média, a cerca de 500 portugueses, dos quais 5 a 10% acabam por falecer devido a esta patologia. Embora representando apenas 1% de todas as patologias oncológicas registadas no nosso país, a sua incidência tem vindo a aumentar, assim como em outros países desenvolvidos.⁽⁴²⁾

Os valores estimados correspondentes a incidência, mortalidade e prevalência de cancro da tiróide referentes a todo o mundo, à União Europeia e a Portugal encontram-se na Tabela 5.

Os primeiros estudos sobre a patogénese do cancro da tiróide focaram-se no papel da radiação externa, a qual predispõe a danos cromossómicos, levando a rearranjos genéticos e a perda de genes de supressão tumoral. A exposição à radiação aumenta o risco de nódulos benignos e malignos da tiróide, está associada a cancros da tiróide multicêntricos e muda a sua incidência para uma faixa etária inferior. As crianças parecem mais predispostas aos efeitos da radiação. É de notar que a radiação derivada da terapia com iodo-131 (¹³¹I) parece contribuir, de forma mínima, para o aumento do risco de cancro da tiróide.^(41, 43)

Ainda não foi possível encontrar as causas para o cancro da tiróide, mas importantes fatores de risco incluem: história de irradiação da cabeça ou do pescoço, história familiar de cancro da tiróide ou de outras doenças da tiróide, etnia asiática, sexo feminino, idade entre os 25 e os 65 anos, síndromes genéticas que aumentem o risco de MEN 2, doença bilateral na tiróide, massas novas ou em crescimento no pescoço (bócio, nódulos ≥ 4 cm e fixação às estruturas adjacentes), tabagismo e deficiência de iodo.^(42, 44-46)

1.2.3 - Fisiopatologia

Os cancros da tiróide são monoclonais na sua origem de acordo com a ideia de que se originam como consequência de mutações, que conferem uma vantagem de crescimento a uma única célula. Além do aumento das taxas de proliferação, alguns tipos de cancro da tiróide apresentam a apoptose prejudicada e recursos que melhoram a invasão, a angiogénese e as metástases. Certas mutações são relativamente específicas para as neoplasias da tiróide, algumas das quais se correlacionam com a classificação histológica.⁽⁴¹⁾

A ativação da via de sinalização RET-RAS-BRAF é vista na maioria dos carcinomas papilares da tiróide (*Papillary Thyroid Carcinoma* - PTC), embora os tipos de mutações sejam heterogéneos. Os rearranjos em PTC também foram observados em outro gene de tirosina-quinase, o *TRK1*. As mutações *BRAF* parecem ser a alteração genética mais comum no PTC. Estas mutações ativam a quinase, que estimula a cascata da MAPK.⁽⁴⁷⁾

As mutações *RAS*, que também estimulam a cascata da *MAPK*, são vistas em 20-30% dos cancros da tiróide, incluindo tanto o *PTC*, como o carcinoma folicular da tiróide (*Follicular Thyroid Carcinoma* - *FTC*). É de notar que mutações simultâneas *RET*, *BRAF* e *RAS* não ocorrem no mesmo tumor, sugerindo que a ativação da cascata da *MAPK* é essencial para o desenvolvimento do tumor, independentemente da etapa que inicia esta cascata. Numa fração significativa de *FTC* é identificado um rearranjo entre o fator de transcrição *PAX8* do desenvolvimento da tiróide com o recetor nuclear *PPAR γ* . De acordo com as deleções de genes de supressão tumoral, a perda de heterozigotia de 3p ou 11q, é frequente no *FTC*.⁽⁴⁷⁾

Mundo	Incidência	Número	298102
		%	2,1
		ASR	4,0
	Mortalidade	Número	39769
		%	0,5
		ASR	0,5
	Prevalência em 5 anos	Número	1206075
		%	3,7
		Proporção (por 100.000)	23,2
União Europeia	Incidência	Número	37440
		%	1,4
		ASR	5,4
	Mortalidade	Número	3637
		%	0,3
		ASR	0,3
	Prevalência em 5 anos	Número	149044
		%	2,1
		Proporção (por 100.000)	34,8
Portugal	Incidência	Número	576
		%	1,2
		ASR	3,2
	Mortalidade	Número	93
		%	0,4
		ASR	0,3
	Prevalência em 5 anos	Número	2486
		%	1,9
		Proporção (por 100.000)	27,3

Abreviaturas: ASR, Age-Standardised Rate (Taxa Padronizada para a Idade) por 100.000 indivíduos/ano; %, Risco ou probabilidade de contrair ou morrer da doença antes dos 75 anos.

A maioria das mutações observadas em cancros diferenciados da tiróide também tem sido detetada em cancro da tiróide anaplásico (*Anaplastic Thyroid Cancer* - ATC). As mutações *BRAF* são vistas em até 50% de ATC. As mutações em *CTNNB1*, que codificam a β -catenina, ocorrem em cerca de dois terços de ATC, mas não no PTC ou no FTC. Mutações do gene supressor p53 estão presentes em cerca de 75% dos ATC, mas não no componente diferenciado, o que sugere que estas mutações ocorram após o desenvolvimento do tumor original e possam ter um papel importante na desdiferenciação. A mutação mais frequente é a substituição da arginina pela histidina no codão 273. As células indiferenciadas perdem as funções específicas das células tiroideias, o que tem como consequência um aumento da proliferação celular com um crescimento tumoral rápido.^(51, 52)

O cancro medular da tiróide (*Medullary Thyroid Cancer* - MTC) desenvolve-se a partir das células C da tiróide que sofrem hiperplasia, aumentando a probabilidade de ocorrer transformação celular. Quando o MTC resulta da herança de um gene mutado, é conhecido como Carcinoma Medular da Tiróide Familiar (*Familial Medullary Thyroid Cancer* - FMTC), podendo ocorrer sozinho ou associado a outros tumores. A combinação do FMTC com tumores de outras glândulas é chamada de Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2 (*Multiple Endocrine Neoplasia Type 2* - MEN2). A MEN2 e o FMTC são causados por uma mutação herdada do gene *RET*, que provoca o seu anormal funcionamento. Ao contrário dos rearranjos de *RET* vistos no PTC, as mutações na MEN2 são pontuais, induzindo a atividade constitutiva da tirosina quinase.^(38, 52, 53)

1.2.4 - Características clínicas e histológicas

No que respeita à frequência relativa do total de carcinomas da tiróide, a maioria dos cancros da tiróide diagnosticados pertence aos tumores diferenciados do epitélio folicular, com o PTC a representar cerca de 80% e o FTC 10% dos casos (o carcinoma de células de *Hürthle*, variante do FTC, representa apenas 3%). Segue-se o MTC com uma prevalência de 4% e o ATC constituindo cerca de 2%. Os linfomas e sarcomas da tiróide são raros nesta glândula.^(38, 47, 51)

O PTC tem uma maior incidência entre os 30 e os 50 anos de idade e é de evolução lenta. Tende a ser multifocal, a invadir localmente a glândula tiróide, através da sua cápsula, bem como estruturas adjacentes do pescoço. Este cancro apresenta-se predominantemente sólido e hipoecóico, frequentemente com margens irregulares infiltrativas e com aumento da vascularização nodular. As microcalcificações, se presentes, são altamente específicas para o PTC, mas pode ser difícil distingui-las de nódulos colóides. Através da PAAF ou após a ressecção cirúrgica, os aspetos citológicos característicos do PTC ajudam a fazer o diagnóstico; estes incluem os corpos de psamoma, os núcleos clivados e a formação de estruturas papilares. Ele tem uma propensão a espalhar-se através do sistema linfático, porém, também pode metastizar hematologicamente, particularmente para os ossos e o pulmão. Devido ao

crescimento relativamente lento do tumor, uma carga significativa de metástases pulmonares pode acumular-se, manifestando com poucos sintomas.^(42, 47)

O FTC parece ocorrer em idades mais avançadas (geralmente acima dos 40 anos) e ter um comportamento mais agressivo que o PTC. A sua incidência varia amplamente em diferentes partes do mundo, sendo mais frequente em regiões com deficiência de iodo. As suas características ecográficas diferem das do PTC: é mais frequentemente iso ou hiperecócico e tem um halo espesso e irregular, não tendo, contudo, microcalcificações. Os FTC menores que 2 cm de diâmetro não têm demonstrado estar associados com doença metastática. Este tipo de cancro da tiróide tende a propagar-se por via hematogénica, conduzindo metástases ao osso, ao pulmão e ao sistema nervoso central (SNC).^(42, 47)

Tanto os PTC como os FTC podem apresentar abundantíssimas mitocôndrias no citoplasma das células. Estes casos são conhecidos como variantes de células de *Hürthle*. A variante de células de *Hürthle* do carcinoma folicular ocorre em indivíduos com mais de 60 anos de idade e responde pior à terapêutica que o carcinoma folicular comum.⁽⁴²⁾

Existem dois tipos de MTC: esporádico ou familiar. O MTC esporádico não é herdado, ocorre em adultos/idosos e afeta apenas um lobo da tiróide. O FMTC é herdado, ocorre durante a infância ou no início da idade adulta e afeta severamente ambos os lobos. Existem três formas de FMTC: associado ao MEN 2A, ao MEN 2B e o FMTC sem outras características do MEN, que ocorre quando existem 3 ou mais indivíduos do mesmo lado da família em que a única manifestação da doença é o MTC. A manifestação clínica mais precoce e mais comum dos MEN 2 é o MTC. Em geral, o MTC é mais agressivo no MEN 2B do que no MEN 2A e o FMTC é mais agressivo do que o MTC esporádico. As metástases linfonodais regionais são frequentes, especialmente quando o tumor primário já é palpável. Ao diagnóstico, as taxas de metástases à distância (especialmente para os gânglios linfáticos, ossos, fígado e pulmões) também não são desprezíveis e ocorrem em cerca de 10% dos casos.^(42, 52, 53)

O ATC é pouco diferenciado, altamente maligno e trata-se do tumor sólido mais agressivo. Geralmente com incidência em idade superior a 60 anos apresenta um início súbito e um curso explosivo. Histologicamente caracteriza-se por numerosas células atípicas, múltiplas mitoses e aneuploidia do ácido desoxirribonucleico (ADN). São frequentes as áreas de necrose e infiltração por polimorfonucleares. É, também, comum a presença de áreas de PTC ou FTC, o que sugere que estes possam resultar da desdiferenciação dos carcinomas diferenciados. A apresentação morfológica mais comum é a de células bifásicas fusiformes e a do tumor de células gigantes. Estes tumores têm uma proliferação muito rápida e uma resistência enorme à apoptose. Invadem rapidamente as estruturas adjacentes, com metastização rápida e generalizada. Na altura do diagnóstico, as metástases cervicais estão presentes na grande maioria dos casos; a invasão traqueal está presente em 25% dos doentes e as metástases pulmonares encontram-se em 50% destes. Trata-se de um tumor não capsulado que distorce

rapidamente a forma da tiróide, apresentando-se à palpação como uma massa de dureza pétreia e imóvel à deglutição. Clinicamente caracteriza-se por um aumento rápido e doloroso de uma massa, muitas vezes pré-existente, disfagia, estridor inspiratório e dispneia.^(41, 51, 52)

1.2.5 - Diagnóstico

O diagnóstico do cancro da tiróide inicia-se pela palpação do pescoço, tentando-se determinar a localização, o tamanho e a consistência de um possível nódulo (Figura 2).

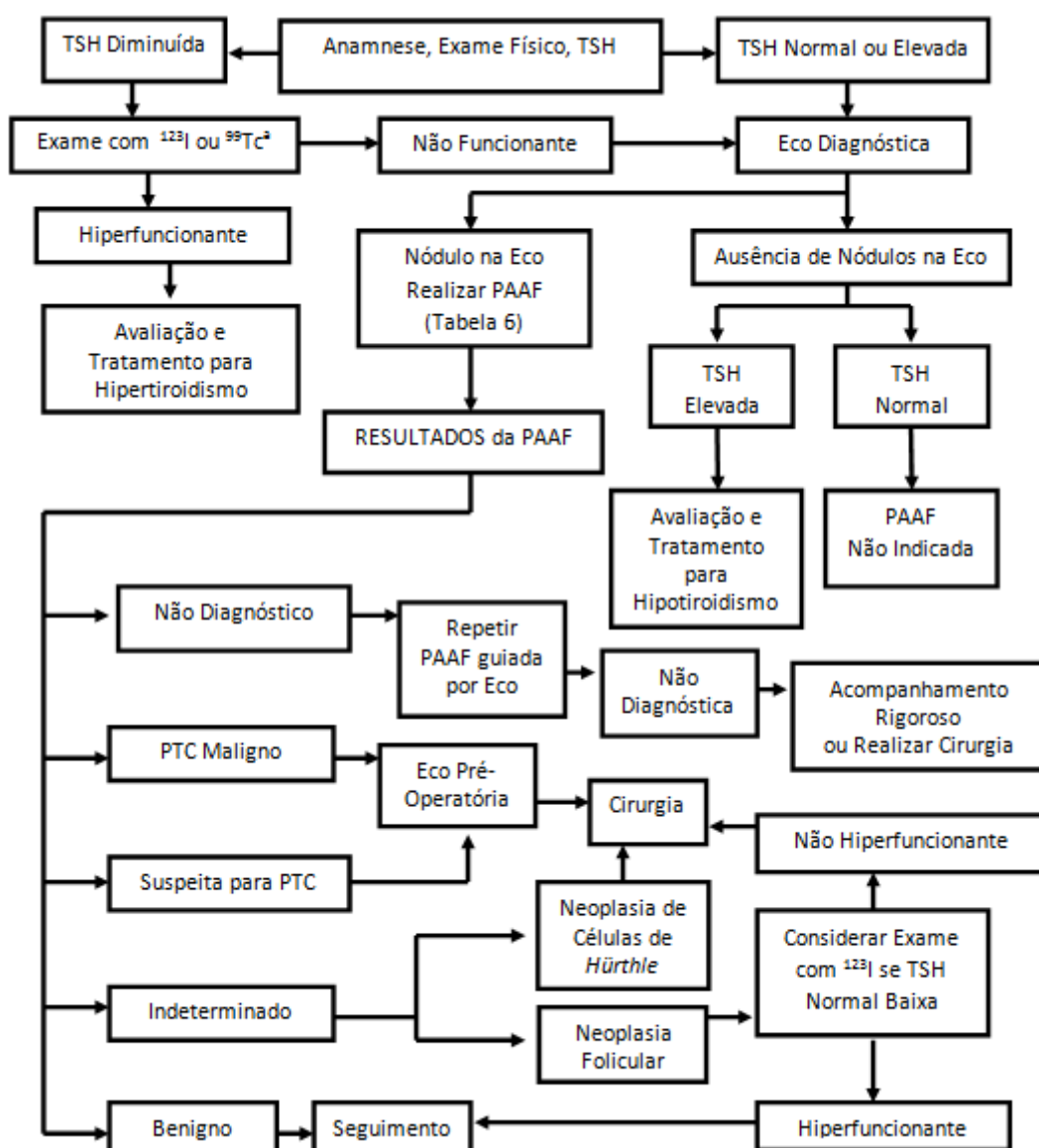


Figura 2 - Avaliação de pacientes com um ou mais nódulos na tiróide.⁽³⁸⁾ ^aSe a análise não mostrar uma distribuição uniforme da atividade do marcador, pode ser considerada a realização de uma ecografia para avaliar a presença de uma componente quística. **Abreviaturas:** ¹²³I - Iodo-123; ⁹⁹Tc - Tecnécio-99; Eco - ecografia; PAAF - Punção Aspirativa por Agulha Fina; PTC - *Papillary Thyroid Carcinoma* (Carcinoma Papilar da Tiróide); TSH - *Thyroid Stimulating Hormone* (Hormona Estimuladora da Tiróide).

Poderá também fazer-se colheita de sangue para determinar-se qual o nível das hormonas tiroideias. Os radioisótopos de iodo podem ser usados na procura de remanescentes ou metástases de cancro diferenciado da tiróide.⁽⁴¹⁾

É importante saber se se trata de um só nódulo ou de vários, dado que, quando existe mais do que um, esta é habitualmente uma situação benigna denominada bócio multinodular. Desta forma, quase sempre, se realiza uma ecografia, que vai permitir ao médico saber se há apenas um nódulo ou vários, se são sólidos ou líquidos (quistos) e se o resto da glândula está maior que o habitual. Num estudo clínico de *Scacchi et al*⁽²¹⁾, baseado no maior grau de dureza de nódulos malignos da tiróide em comparação com lesões benignas, a ecografia provou ser eficaz na identificação de pacientes com elevado risco de malignidade, tendo elevadas sensibilidade (82-97%) e especificidade (81-100%).

Conforme as características ecográficas do nódulo e a história clínica do doente, poderá ser necessário realizar uma PAAF (Tabela 6).

Tabela 6 - Características clínicas e ecográficas dos nódulos da tiróide e recomendações para a realização de PAAF⁽³⁸⁾

<i>Caraterísticas clínicas ou ultrassonográficas do nódulo</i>	<i>Tamanho limiar recomendado do nódulo para realizar a PAAF (cm)</i>
História de alto risco ^a	
Nódulo COM caraterísticas ultrassonográficas suspeitas ^b	> 0,5
Nódulo SEM caraterísticas ultrassonográficas suspeitas ^b	> 0,5
Linfonodos cervicais anormais	Todos ^c
Microcalcificações presentes no nódulo	≥ 1
Nódulo sólido	
E hipocóico	> 1
E iso ou hipercóico	≥ 1-1,5
Nódulo misto sólido-quístico	
COM qualquer caraterística ultrassonográfica suspeita ^b	≥ 1,5-2,0
SEM caraterísticas ultrassonográficas suspeitas	≥ 2,0
Nódulo esponjiforme	≥ 2,0 ^d
Nódulo puramente quístico	PAAF não indicada ^e

^aHistória de alto risco: História de cancro da tiróide em um ou mais parentes de primeiro grau; história de emissão de radiação externa enquanto criança; exposição à radiação ionizante na infância ou na adolescência; hemitiroidectomia prévia com a descoberta do cancro da tiróide; avidéz de ¹⁸FDG na PET; MEN2/FMTC associados a mutação no proto-oncogene *RET*; calcitonina >100 pg/mL.

^bCaraterísticas suspeitas: microcalcificações; hipocóico; aumento da vascularização nodular; margens infiltrativas; mais alto do que largo em corte transversal.

^cA citologia da PAAF pode ser obtida a partir do linfonodo anormal em vez do nódulo da tiróide.

^dA monitorização ecográfica sem biópsia pode ser uma alternativa aceitável.

^eA menos que indicada como modalidade terapêutica.

Abreviaturas: ¹⁸FDG - Fluorodeoxiglicose F-18; FMTC - *Familial Medullary Thyroid Cancer* (Carcinoma Medular da Tiróide Familiar); MEN 2, *Multiple Endocrine Neoplasia Type 2* (Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2); PAAF - Punção Aspirativa por Agulha Fina; PET - *Positron Emission Tomography* (Tomografia por Emissão de Positrões); pg/mL - Picograma por Mililitro.

As células aspiradas são estudadas ao microscópio, sendo então possível verificar se se trata de um nódulo benigno ou maligno; caso não seja possível determinar a natureza benigna ou maligna do nódulo este deverá ser ressecado. Ocasionalmente, se se tratar simplesmente de um quisto, é possível aspirar o líquido do seu interior. Há outros exames que, mais raramente, poderão ser feitos para melhor esclarecer a situação do doente, tais como a cintigrafia, a medição dos anticorpos anti-tiroideos no sangue e outros.⁽⁵⁵⁾

Os marcadores do soro permitem a deteção de doença residual ou recorrente, incluindo o uso de níveis de tiroglobulina (Tg) para PTC e FTC, bem como de calcitonina para o MTC.⁽⁴¹⁾

O exame anatomopatológico de tiróides consideradas normais pode revelar áreas mínimas de cancro papilar. O PTC microscópico está presente em até 25% destas tiróides, mas a maioria destas áreas cancerígenas é muito pequena e parece não ter tendência para crescer; por este motivo, não tem importância clínica. São lesões clinicamente importantes quando aparecem sob a forma de nódulo da tiróide, porque podem continuar a crescer e a espalhar-se pelo organismo. Os aspetos citológicos característicos do PTC ajudam a fazer o diagnóstico, através da PAAF ou após a ressecção cirúrgica.^(38, 39)

O FTC é difícil de diagnosticar por PAAF, uma vez que a distinção entre neoplasias benignas e malignas foliculares assenta, em grande parte, na evidência de invasão de vasos, nervos ou estruturas adjacentes.^(38, 39)

No diagnóstico do MTC é razoável testar todos os pacientes para mutações *RET*, bem como pode ser oferecido aconselhamento genético e testes aos familiares dos pacientes positivos para as mutações. Desta forma, existem exames laboratoriais capazes de detetar essas mutações, através da análise dos genes que permitem identificar os indivíduos com predisposição genética para desenvolver esta doença. O antígeno carcinoembrionário (*Carcinoembryonic Antigen* - CEA), marcador tumoral inespecífico, é utilizado na pesquisa deste tipo de tumores. Os títulos séricos de calcitonina, marcador bioquímico sensível e específico para o MTC, apresentam-se positivos.^(41, 52, 53)

Frequentemente, o diagnóstico de ATC pode ser suspeitado clinicamente, mas o grande diagnóstico diferencial, necessita da avaliação do tecido para excluir outras entidades tratáveis com melhor prognóstico. O diagnóstico das patologias da tiróide envolve a correlação das características clínicas, bioquímicas, radiográficas e morfológicas de cada caso em concreto. Isto é particularmente importante para o ATC. Este tumor apresenta grandes variações na aparência, com vários padrões morfológicos reconhecidos, manifestando, muitas das vezes, uma morfologia mista. A sua apresentação histológica é fundamental no diagnóstico.^(41, 51, 52)

1.2.6 - Estadiamento

A *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) (7ª Edição)⁽⁵⁴⁾ designou um sistema de estadiamento, utilizando a classificação TNM, que se encontra apresentado na Tabela 7.

Várias outras classificações e sistemas de estadiamento também são amplamente utilizados, alguns dos quais dão uma maior ênfase a características histológicas ou fatores de risco, tais como a idade ou o sexo.

Tabela 7 - Estadiamento do cancro da tiróide ^{a(38, 41, 54)}		
Cancro folicular ou papilar da tiróide		
	<45 anos	≥45 anos
Estádio I	Qualquer T, qualquer N, M0	T1, N0, M0
Estádio II	Qualquer T, qualquer N, M1	T2 ou T3, N0, M0
Estádio III	—	T4, N0, M0 Qualquer T, N1, M0
Estádio IV	—	Qualquer T, qualquer N, M1
Cancro anaplásico da tiróide		
Estádio IV	Todos os casos estão no estágio IV	
Cancro medular da tiróide		
Estádio I	T1, N0, M0	
Estádio II	T2-T4, N0, M0	
Estádio III	Qualquer T, N1, M0	
Estádio IV	Qualquer T, qualquer N, M1	

^aCrítérios de inclusão: T, o tamanho e a extensão do tumor primário (T1 ≤ 1 cm; 1 cm < T2 ≤ 4 cm; T3 > 4 cm; T4 - invasão direta através da cápsula da tiróide); N, a ausência (N0) ou presença (N1) do envolvimento de gânglios regionais; M, a ausência (M0) ou presença (M1) de metástases.

Abreviaturas: cm - Centímetro.

1.2.7 - Prognóstico

O diagnóstico de cancro da tiróide é assustador para a maior parte das pessoas, pela sua associação com dor e morte. No entanto, a maioria destes tumores pode ser tratada com sucesso - a taxa de sobrevivência global a 5 anos é cerca de 96%. O que fundamentalmente determina o prognóstico dos doentes é a extensão da doença original, as dimensões do tumor e a idade do doente.^(25, 39)

Geralmente, o prognóstico desta doença é excelente, uma vez que a cirurgia é curativa na maioria dos casos, praticamente não causa dor ou incapacidade e o tratamento é eficaz. Cerca de 85% dos doentes cujo tumor primário é intratiroideu têm um excelente prognóstico (a taxa de mortalidade passados 25 anos é de 1%).^(25, 39)

Os tumores diferenciados da tiróide são, na maioria das vezes, curáveis, sendo o prognóstico bom para pacientes identificados com a doença num estágio inicial. Até à data, a identificação de PTC com rearranjos RET ou TRK1 não se mostrou útil para predizer o prognóstico ou as respostas ao tratamento. A maioria dos PTC é identificada nas fases iniciais (> 80% estádios I ou II) e têm um prognóstico excelente, com curvas de sobrevivência semelhantes à sobrevida esperada em indivíduos sem patologia. A mortalidade é marcadamente aumentada nas doenças em estágio IV, mas este grupo é composto apenas por 1% dos casos. Apresentam uma taxa média de mortalidade de causa específica a 20 anos entre 5 e 10%. Esta taxa de mortalidade associada ao FTC é menos favorável do que no PTC, aproximadamente 25 a 30%, em parte, devido a uma maior proporção de pacientes que apresentam a doença em estágio IV. Num terço dos doentes, o tumor é minimamente invasivo, com um excelente prognóstico. Em dois terços dos doentes o FTC é mais invasivo. A variante de células de *Hürthle* do FTC tem uma taxa de mortalidade a 20 anos entre 20 e 35%. O seu prognóstico é pior comparativamente ao do FTC típico porque o diagnóstico e o tratamento são difíceis.^(38, 42)

A sobrevida dos indivíduos acometidos pelo MTC é variável, já tendo sido calculada entre 65% e 100% em cinco anos. Apresenta uma taxa de mortalidade a 20 anos entre 20 e 25%; esta depende especialmente do tratamento realizado inicialmente, sendo o MTC um tumor pouco ou nada responsivo a armas terapêuticas que não a cirúrgica. O estágio TNM e a presença de metástases nos gânglios linfáticos cervicais foram identificados como os principais fatores prognósticos associados à possibilidade de cura. Por estes motivos, o seu prognóstico não é tão bom como o dos carcinomas diferenciados da tiróide.^(38, 42, 52)

Por sua vez, o ATC ainda é ainda mais agressivo, estando associado a um prognóstico sombrio e inexoravelmente fatal (taxa de mortalidade de causa específica a 20 anos superior a 95%); responde mal ao tratamento, morrendo a maioria dos pacientes dentro de 6 meses após o diagnóstico, com uma taxa de sobrevida de 20% em um ano.^(51, 52)

O prognóstico é mais reservado quando o cancro: se estende para fora da tiróide, invade a cápsula da glândula, atinge outros tecidos do pescoço, tem um tamanho primário superior a 4 cm, apresenta histologia de marcação de invasão vascular, bem como quando ocorre em pacientes de idade inferior a 20 ou superior a 50 anos. A implicação prognóstica da propagação nos gânglios linfáticos é debatida. O acometimento metastático dos gânglios linfáticos pelo cancro da tiróide pode ser bem tolerado, mas parece aumentar o risco de recorrência e de mortalidade, particularmente em pacientes idosos.^(41, 56)

1.2.8 - Tratamento e seguimento

A avaliação de um nódulo da tiróide é incomodativa para a maioria dos pacientes, dada a possibilidade de cancro da tiróide. No entanto, quando uma lesão suspeita ou de cancro da tiróide é identificada, o prognóstico geralmente é favorável e as opções de tratamento disponíveis podem ser reconfortantes.

O tratamento primário para os cancros da tiróide é a cirurgia, sendo a abordagem inicial a tireoidectomia total. Quando se trata de cancro papilar intratiroideu de menores dimensões e cancro folicular minimamente invasivo poderá não ser necessária uma cirurgia tão extensa. Visto o prognóstico das formas de cancro diferenciado ser excelente, independentemente da abordagem cirúrgica, não há regras absolutas no tratamento cirúrgico.

Após o diagnóstico de MTC e realizado o tratamento operatório, os títulos séricos de calcitonina devem negatizar-se e o paciente é considerado curado, na ausência de outras evidências da doença. Uma medição elevada de calcitonina no soro proporciona um marcador de doença residual ou recorrente; porém, em caso de ausência de evidência clínica e/ou imagiológica de doença loco-regional e/ou à distância, o indivíduo é considerado portador de doença bioquímica.⁽⁵³⁾ Deve proceder-se à linfadenectomia dos gânglios linfáticos regionais afetados.^(39, 42, 57)

A terapêutica hormonal de supressão da tiróide desempenha duas funções. Obviamente se a tiróide foi total ou parcialmente removida tem que ser administrada hormona tiroideia, evitando o hipotiroidismo e assegurando o bom funcionamento do organismo. Vários estudos demonstraram que os carcinomas da tiróide recidivam mais frequentemente nos doentes que não tomam esta medicação. Muitos cancros diferenciados da tiróide expressam recetores de TSH e, portanto, continuam a responder à TSH. Desta forma, a supressão da TSH com levotiroxina é um dos pilares do tratamento do cancro da tiróide, a fim de inibir a produção de TSH por parte da hipófise, evitando a estimulação do crescimento de células cancerígenas que possam ainda existir. Apesar da supressão da TSH prever claramente um benefício terapêutico, não há estudos prospetivos que identifiquem o nível ótimo de supressão da TSH. A meta razoável é a de suprimir a TSH, tanto quanto possível, sem que o paciente tenha efeitos colaterais pelo excesso da hormona da tiróide.^(39, 42, 57)

A ablação com iodo radioativo é usada para o tratamento do cancro diferenciado da tiróide agressivo que apresenta invasão dos tecidos que rodeiam a tiróide ou dos locais à distância (pulmão e osso). A captação de iodo radioativo é determinada principalmente pela expressão do co-transportador sódio-iodo (*Sodium/Iodide Symporter* - NIS) e é estimulada pela TSH, exigindo a expressão do recetor de TSH. Em condições normais, as células do cancro da tiróide captam apenas diminutas quantidades de iodo (ou ¹³¹I). No entanto, quando a TSH está muito aumentada, as células malignas da tiróide são capazes de captar quantidades

significativas de ^{131}I . Esta dose elevada de ^{131}I destrói as células malignas da tiróide sem lesar os tecidos que as rodeiam. Portanto, para efetuar tratamento com ^{131}I é necessário que previamente a tiróide tenha sido toda ou praticamente toda retirada. Se após a tiroidectomia total ou quase total, um cintigrama com ^{131}I , revelar tumor residual no pescoço ou metástases à distância, o doente necessita de terapêutica com iodo radioativo para destruir as células malignas. Porque este tratamento é seguro e eficaz, é também usado para complemento da tiroidectomia nos casos de cancro diferenciado menos agressivo. Nestas situações, é usado para destruir pequenos restos tiroideus que se mantêm após a cirurgia. Esta abordagem pode melhorar o prognóstico e tornar mais fácil a deteção de recorrência tumoral pelo doseamento de Tg. ^(42, 57, 58)

Por vezes, procede-se a algumas estratégias típicas para aumentar a absorção de ^{131}I na ablação pós-cirúrgica. Uma delas é a de, no pós-operatório, tratar o paciente durante várias semanas com liotironina (25 μg bi-diário ou tri-diário), seguindo-se a retirada da hormona da tiróide. Idealmente, o nível de TSH deve aumentar para níveis superiores a 50 mUI/L ao longo de 3-4 semanas. Outra estratégia passa pela utilização da TSH humana recombinante (Recombinant Human *TSH* - rhTSH), que parece ser pelo menos tão eficaz quanto a retirada da hormona da tiróide e deverá ser particularmente útil, uma vez que o tecido tiroideu residual previne um aumento adequado da TSH endógena. Os doentes devem ainda ser colocados numa dieta pobre em iodo (<50 $\mu\text{g}/\text{d}$ de iodo urinário) para aumentar a captação de iodo radioativo. ^(58, 59)

Em alguns casos mais agressivos, onde o cancro da tiróide não pode ser tratado pelas abordagens terapêuticas referidas anteriormente, pode ser necessário utilizar-se radioterapia externa. A quimioterapia geralmente não é eficaz, sendo tentada especialmente no MTC e ATC. ^(39, 41, 52, 57)

Devido às suas características clínicas, no ATC as armas terapêuticas disponíveis são escassas e ineficazes. Os doentes com tumores irressecáveis, nos quais a captação de iodo radioativo é geralmente insignificante, são o maior dilema. Caso os tumores sejam sensíveis, a radioterapia externa pode ser tentada e continuada, no entanto, tem um efeito mais paliativo do que propriamente curativo. Um produto natural, designado por manumicina A, parece potenciar a atividade antineoplásica do quimioterápico paclitaxel ao induzir a apoptose e inibir a angiogénese. A prevenção primária destes tumores envolve o tratamento bem-sucedido dos tumores bem diferenciados da tiróide. ^(41, 42, 51, 52)

Uma estratégia de prevenção para o cancro da tiróide ocorre quando se procede à tiroidectomia profilática em indivíduos com predisposição genética para o MTC. ⁽⁵³⁾

Como novas potenciais terapias, os inibidores da tirosina quinase, os análogos de recetores da somatostatina (*Somatostatin Receptors* - SSTR), o ácido 13 cis-retinoico, a 5-azacitidina e

algumas terapêuticas genéticas, têm sido exploradas como agentes terapêuticos do cancro da tiróide, mas a eficácia destes agentes aguarda estudos maiores. Ainda existem poucos dados na literatura sobre a sua utilização nas doenças da tiróide. Estas terapêuticas podem ser uma nova esperança na abordagem futura destes tumores.^(35, 60, 61)

É fundamental o seguimento periódico destes carcinomas, porque as recorrências tumorais (cerca de um terço) podem aparecer décadas após uma cirurgia bem-sucedida. Devido a este fato, é necessário realizar exames de monitorização durante toda a vida para avaliar a presença de recidiva ou de metástases.⁽⁴²⁾

Nas consultas de seguimento, são importantes a clínica e o exame físico, com particular atenção para a palpação da região cervical. Podem ser necessários outros exames, nomeadamente, a radiografia do tórax, a ecografia da cervical e a cintigrafia corporal com ¹³¹I (cerca de 6 meses após a ablação da tiróide). É também fundamental realizar análises sanguíneas para o doseamento e a monitorização regular da Tg. Após tiroidectomia total, o seu nível é muito baixo e um nível elevado de Tg implica persistência ou crescimento tumoral, mas não está obrigatoriamente associado a um mau prognóstico. Um nível de Tg elevado alerta o médico para a necessidade de efetuar outros exames para a deteção de recidiva tumoral, permitindo uma intervenção imediata e aumentando a probabilidade de sucesso do tratamento.^(39, 41, 42, 57)

Na realização destes exames de monitorização, é necessário que o doente apresente níveis elevados de TSH na circulação sanguínea para estimular as células tiroideias normais ou recidivantes, o que permite assinalar a sua presença. Estes níveis ótimos de TSH podem ser atingidos por suspensão da terapêutica hormonal com levotiroxina, por forma a induzir a produção de TSH endógena ou através da administração de TSH humana recombinante. A obtenção de exames de monitorização negativos sob estimulação com a rhTSH representa um risco muito baixo de reaparecimento da doença, sendo suficiente, em exames de monitorização subsequentes, a análise sanguínea em manutenção da terapêutica com hormonas da tiróide, anualmente.^(26, 39, 41, 42, 57, 59)

1.3 - Objetivos da dissertação

Em 1970, no estudo realizado por *Wright et al.* foi descrito, pela primeira vez, o caso de dois pacientes com cancro da tiróide e acromegalia.⁽⁶²⁾ Investigações posteriores relataram a coexistência destas duas patologias. As reais incidência e prevalência de cancro da tiróide em doentes com acromegalia e o impacto da acromegalia ativa no desenvolvimento de cancro da tiróide são ainda desconhecidos, permanece controversa a existência de uma associação específica entre o cancro da tiróide e a acromegalia. O que é indiscutível é o risco elevado de

os doentes com acromegalia virem a desenvolver lesões proliferativas benignas, como a patologia nodular tiroideia.

Assim, esta revisão da literatura tem como principal objetivo determinar a prevalência de cancro da tiróide em doentes com acromegalia.

2 - METODOLOGIA

A metodologia utilizada consistiu em pesquisa bibliográfica recorrendo à base de dados eletrónica *PubMed* (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), utilizando a palavra-chave "acromegaly" associada a cada uma das seguintes: "thyroid", "cancer", "prevalence", "GH", "IGF-1". Foram identificados 491 artigos, dos quais foram excluídos 416 por não serem relevantes para o tema. Dos restantes artigos, 6 foram excluídos por terem acesso restrito e/ou por restrição do idioma (privilégio para artigos escritos em português, espanhol e inglês). Dada a natureza do trabalho, não foram colocadas restrições na data de pesquisa. No total foram analisados 69 artigos científicos com estudos nesta área. Foi ainda realizada pesquisa em livros de Endocrinologia e na *internet*.

3 - RESULTADOS

A acromegalia é a uma doença associada a um risco aumentado de desenvolvimento de nódulos da tiróide. Por sua vez, o bócio nodular é o principal problema para o surgimento de cancro da tiróide nos pacientes com acromegalia.

Postulou-se que o risco de desenvolvimento de cancro da tiróide é superior em pacientes com acromegalia do que na população geral. No entanto, a prevalência do cancro da tiróide nestes pacientes varia consoante os estudos. Foram analisados 21 estudos sobre a prevalência do cancro da tiróide em pacientes com acromegalia. A Tabela 8 mostra os resultados de 14 destes estudos.

Tabela 8 - Prevalência de cancro da tiróide em pacientes com acromegalia				
Autor (ano)	Número de pacientes com acromegalia	Idade média/Desvio padrão (anos)	Sexo masculino/Sexo feminino	Resultados
Dagdelen <i>et al</i> (2013) ⁽¹⁶⁾	160	♂: 49,1 ± 12,4 ♀: 52 ± 10,4	50,6%/49,4%	10,6%: 52,9% (P), 17,7% (Pap-fol), 11,8% (F), 5,9% (F e P), 5,9% (CCH), 5,9% (DTC)
Dogan <i>et al</i> (2013) ⁽⁹⁾	92	43,9 ± 10,8	46,7%/53,3%	7,8%: 40% (P), 40% (Pap-fol), 20% (F)
Rogozinski <i>et al</i> (2012) ⁽¹¹⁾	34	55	35,3%/64,7%	11% (♀): 75% (P), 25% (F)
Dos Santos <i>et al</i> (2012) ⁽²⁵⁾	124	45,1 ± 13,4	38,7%/61,3%	7,3%: 100% (P)
Gullu <i>et al</i> (2010) ⁽¹⁹⁾	105	47,9 ± 11,5	38,1%/61,9%	4,8% (♂): 100% (P)
Baldys-Waligorska <i>et al</i> (2010) ⁽²⁷⁾	101	51,8 ± 15,4	29,7%/70,3%	3%: 66,7% (F), 33,3% (P)
Ruchalla <i>et al</i> (2009) ⁽⁶³⁾	86	ND	ND	5,8%: 60% (P), 40% (Pap-fol)
Kurimoto <i>et al</i> (2008) ⁽²⁰⁾	140	55 ± 25/21-86	38,6%/61,4%	3,6% (♂: 40%, ♀: 60%): 80% (P), 20% (NE)
Marchisotti <i>et al</i> (2005) ⁽³²⁾	100	ND	ND	2%: 100% (P)
Tita <i>et al</i> (2005) ⁽²³⁾	125	49,9 ± 14,1/21-79	44%/56%	5,6% (♂: 57,1%, ♀: 42,9%): 85,7% (P), 14,3% (Pap-fol)
Herrmann <i>et al</i> (2004) ⁽⁶⁴⁾	73	55 ± 13	46,6%/53,4%	5,5%: 75% (P), 25% (F)
Baris <i>et al</i> (2002) ⁽²⁸⁾	1634	51	46,5%/53,5%	0,2% (♀): 100% (P e F)
Gasperi <i>et al</i> (2002) ⁽⁶⁵⁾	258	ND	ND	1,2%: 100% (P)
Higuchi <i>et al</i> (2000) ⁽³¹⁾	44	45,7 ± 13,8	56,8%/43,2%	4,6% (♂)

Abreviaturas: ♂, Sexo Masculino; ♀, Sexo Feminino; P, Carcinoma Papilar; Pap-fol, Carcinoma Papilar Variante Folicular; F, Carcinoma Folicular; F e P, Carcinoma Misto Folicular e Papilar; CCH, Carcinoma de Células de *Hürthle*; DTC, Carcinoma da Tiróide Bem Diferenciado; ND, Não Determinado; NE, Não Especificado.

Além destes, foram analisados outros 7 estudos, que revelaram conclusões gerais sobre este tema ou casos clínicos em particular. Por este motivo, não foram incluídos nesta tabela, mas no texto que se segue.

Sekizawa *et al* (2013)⁽²²⁾ reportaram o caso de um paciente acromegálico associado a múltiplos tumores, entre eles, o cancro folicular da tiróide.

Baldys-Waligorska *et al* (2010)⁽²⁶⁾ expuseram o caso de um paciente com acromegalia em que posteriormente lhe foi diagnosticado um FTC.

Renehan *et al* (2008)⁽⁴⁾, numa revisão bibliográfica, constataram que os doentes com acromegalia estavam sob risco aumentado de desenvolvimento de cancro da tiróide em comparação com a população geral.

Loeper *et al* (2008)⁽¹³⁾, numa revisão bibliográfica realizada com 13 estudos calculando a prevalência dos vários tipos de cancro na acromegalia, concluíram que estes doentes também podem estar sob risco aumentado de desenvolvimento de cancro da tiróide. Seis destes estudos encontraram cancro da tiróide em doentes com acromegalia. Klein *et al* (1982)⁽⁶⁶⁾ encontraram em 44 pacientes acromegálicos, 1 cancro da tiróide, correspondendo a uma prevalência de 2,3%. Nabarro *et al* (1987)⁽⁶⁷⁾ diagnosticaram apenas um cancro da tiróide em 256 pacientes com acromegalia, obtendo uma prevalência de 0,4%. Por sua vez, Barzilay *et al* (1991)⁽⁶⁸⁾ estabeleceram uma prevalência de 2,3%, achando 2 cancros (um carcinoma papilar e um carcinoma papilar variante folicular) em 87 pacientes com acromegalia. Ron *et al* (1991)⁽⁶⁹⁾ e Orme *et al* (1998)⁽⁷⁰⁾ revelaram ambos uma prevalência insignificante de 0,1%. Por fim, Popovic *et al* (1998)⁽⁷¹⁾ encontraram 3 cancros da tiróide (ambos carcinomas papilares) em 220 pacientes acromegálicos, o que corresponde a uma prevalência de 1,4%.

Marchisotti *et al* (2005)⁽³²⁾ efetuaram uma revisão bibliográfica acerca de casos de cancro da tiróide em acromegálicos desde o ano de 1970. Entre eles, o estudo de Wright *et al* (1970)⁽⁷²⁾, onde num total de 194 pacientes acromegálicos foram diagnosticados 2 cancros da tiróide, obtendo-se uma prevalência de 1,03%. Os estudos supracitados de Nabarro *et al* (1987)⁽⁶⁷⁾, Barzilay *et al* (1991)⁽⁶⁸⁾ e Popovic *et al* (1998)⁽⁷¹⁾ foram também referenciados. O estudo que revelou uma maior prevalência de cancro da tiróide (3%) foi o de Balkany *et al* (1995)⁽⁷³⁾, que encontrou 3 cancros da tiróide em 100 pacientes com acromegalia.

Siegel *et al* (2005)⁽⁷⁴⁾ reportaram o caso de uma paciente acromegálica em que posteriormente lhe foi diagnosticado um cancro folicular da tiróide. Numa revisão da literatura, averiguaram a ocorrência de cancros da tiróide em doentes com acromegalia. Os estudos de Nabarro *et al* (1987)⁽⁶⁷⁾, Barzilay *et al* (1991)⁽⁶⁸⁾, Ron *et al* (1991)⁽⁶⁹⁾, Orme *et al* (1998)⁽⁷⁰⁾ e Popovic *et al* (1998)⁽⁷¹⁾ foram também referidos.

Jenkins *et al* (1998)⁽⁶²⁾, numa revisão bibliográfica realizada a 9 estudos acerca da existência de cancro na acromegalia, concluíram igualmente que o cancro da tiróide se pode manifestar neste tipo de doentes. Três destes estudos, encontraram cancro da tiróide em doentes com acromegalia: o de Barzilay *et al* (1991)⁽⁶⁸⁾, o de Nabarro *et al* (1987)⁽⁶⁷⁾, bem como o de Wright *et al* (1970)⁽⁷²⁾, já referidos anteriormente.

Segundo o mais recente estudo analisado, Dagdelen *et al* (2013)⁽¹⁶⁾, os tipos de cancro da tiróide relatados na literatura incluem o papilar, o papilar de variante folicular e o folicular.

Não se encontraram relatos de associação entre cancro medular ou anaplásico da tiróide e a acromegalia.⁽³²⁾ Para além deste estudo, onde o cancro da tiróide foi relatado como sendo o tipo mais comum de cancro em doentes com acromegalia, mais cinco estudos, Vallette *et al* (2013)⁽⁷⁵⁾, Gullu *et al* (2010)⁽¹⁹⁾, Baldys-Waligorska *et al* (2010)⁽²⁷⁾, Tita *et al* (2005)⁽²³⁾ e Higuchi *et al* (2000)⁽³¹⁾ revelaram esta mesma conclusão.

Também o estudo realizado por Dogan *et al* (2013)⁽⁹⁾ reforça este resultado, referindo que, nos últimos anos, a prevalência de cancro da tiróide é maior do que outros tipos de cancro.

4 - DISCUSSÃO

A acromegalia em si não causa cancro da tiróide. No entanto, várias características a ela associadas podem tornar estes pacientes vulneráveis ao desenvolvimento de cancro da tiróide. A vigilância apertada da glândula tiróide, através do exame objetivo, da ecografia e da PAAF, é uma ferramenta de triagem recomendada para o rastreio precoce de cancro da tiróide nestes pacientes. Como o cancro da tiróide e a acromegalia mal controlada colocam um indivíduo sob grande risco, o reconhecimento precoce de sinais e sintomas de alerta é crucial no apoio a estes pacientes. Os mecanismos etiológicos do cancro da tiróide em pacientes com acromegalia precisam de continuar a ser investigados para serem estabelecidas novas medidas preventivas e terapêuticas eficazes.

Da análise dos 22 estudos que incidiram sobre a prevalência de cancro da tiróide em pacientes com acromegalia, envolvendo um total de 6382 pacientes, obtiveram-se prevalências de cancro da tiróide entre 0,1% e 11%. O PTC foi o cancro da tiróide mais frequentemente observado, representando 33,3% a 100% do total dos casos. O FTC foi o segundo cancro da tiróide mais frequentemente relatado (entre 11,8% e 66,7%). O carcinoma papilar variante folicular representou entre 14,3% e 40% do total de casos. Apenas 4 dos 22 estudos concluíram não se verificar um aumento significativo na prevalência de cancro da tiróide nos doentes com acromegalia, sendo esta inferior a 0,5%. Segundo os restantes 18 estudos, verifica-se uma tendência ao aumento de cancro da tiróide nestes pacientes.

O mais recente estudo analisado, Dagdelen *et al* (2013)⁽¹⁶⁾, revelou que nos pacientes com acromegalia o cancro da tiróide é até 4 vezes mais prevalente do que o cancro da mama e o cancro colorretal. Estudos em populações acromegálicas relatam uma vulnerabilidade superior para o desenvolvimento de cancro da tiróide em pacientes do sexo masculino.

Também num dos estudos mais recentes, Dos Santos *et al* (2012)⁽²⁵⁾, obteve-se um *odds ratio* de 10,21 referente ao risco de desenvolvimento de cancro da tiróide nos pacientes com acromegalia, comparativamente ao grupo controlo.

Nos vários estudos analisados, existiram algumas limitações que poderão ter influenciado os resultados obtidos. A variação dos resultados das taxas de prevalência do cancro da tiróide em pacientes com acromegalia pode dever-se a várias razões. Alguns estudos utilizaram amostras pequenas e/ou não representativas, existiram diferenças metodológicas/no desenho do estudo e/ou utilizaram-se diferentes critérios iniciais de diagnóstico.

Dagdelen *et al* (2013)⁽¹⁶⁾ referem como limitações do seu estudo, o reduzido número de pacientes incluídos e a falta de um grupo controlo para comparar o risco com a população geral.

Dogan *et al* (2013)⁽⁹⁾ referem que a diferença entre os diferentes estudos pode ser devida à baixa incidência de acromegalia, à natureza retrospectiva dos estudos, à falta de um grupo de controlo ou às diferenças no desenho dos estudos. Neste estudo, tal como na maioria dos outros, os pacientes com diagnóstico inicial de cancro da tiróide, ou qualquer outro tipo de cancro, e posterior diagnóstico de acromegalia foram excluídos. Também neste e em muitos outros estudos, a ecografia da tiróide não foi realizada em todos os pacientes com acromegalia. Se fossem incluídos todos esses pacientes, a prevalência de cancro da tiróide teria sido maior.

Rogozinski *et al* (2012)⁽¹¹⁾ referem que, dada a raridade da acromegalia, é difícil ter pacientes suficientes para se proceder a uma análise estatística num único centro de estudo. Também referem como limitação do seu estudo, o reduzido número de doentes com acromegalia, o que pode ter distorcido a sua análise estatística e ser a principal razão para a falta de associação entre sexo, idade ou história da doença, com a prevalência de cancro da tiróide.

Dos Santos *et al* (2012)⁽²⁵⁾, para além de apontarem o facto de as populações estudadas de pacientes com acromegalia serem muito pequenas, como causa de não encontrarem diferenças estatisticamente significativas na idade e no sexo dos pacientes acromegálicos com e sem cancro da tiróide, referem que também é devido a este facto, que a prevalência de cancro da tiróide na acromegalia não é conhecida. Além disso, é de salientar que neste estudo apenas nódulos tiroideus maiores ou iguais a um centímetro foram sujeitos a PAAF. Portanto, o número de pacientes com diagnóstico de cancro da tiróide poderia realmente ser ainda maior.

O estudo de Anagnostis *et al* (2011)⁽⁶⁾ teve como limitações: ser um estudo retrospectivo, o reduzido número de pacientes utilizado, os dados por vezes escassos sobre as comorbilidades e a avaliação da mortalidade não ter sido possível.

Baldys-Waligorska *et al* (2010)^(26, 27) referem que a prevalência de cancro da tiróide nestes doentes é difícil de estimar quando os grupos de pacientes estudados são pequenos, o que torna difícil ou impossível aplicar ferramentas epidemiológicas estandardizadas. Também referem como limitação o facto de ter sido um estudo retrospectivo.

Gullu *et al* (2010)⁽¹⁹⁾ e Kurimoto *et al* (2008)⁽²⁰⁾ referem não terem realizado a ecografia da tiróide a todos os pacientes com acromegalia em estudo.

Loeper *et al* (2008)⁽¹³⁾ referem que as análises epidemiológicas acerca de cancro da tiróide (e outros tipos de cancro) em pacientes com acromegalia são dificultadas por vários fatores. Sendo a acromegalia uma doença raramente diagnosticada, é complicado para um único centro reunir um número suficiente de pacientes para a análise estatística, o que pode levar a informação enviesada pelos centros especializados, limitando a generalização a uma comunidade maior. Em segundo lugar, como as principais causas de morte são eventos cardiovasculares e respiratórios, os pacientes com acromegalia descontrolada podem morrer antes de desenvolverem um cancro reconhecível. Com efeito, cerca de 50% dos pacientes em estudos a partir dos anos 1940 a 1970 morreram antes da idade de 60 anos. A este respeito, os padrões atuais têm vindo a mudar a prevalência de cancro na população acromegálica. Neste estudo de pacientes acromegálicos, foram incluídos nas estimativas de análises epidemiológicas de cancro apenas aqueles que se apresentavam com um diagnóstico inicial de acromegalia. Os doentes com um tumor maligno como diagnóstico primário têm sido tradicionalmente excluídos, o que pode obscurecer a hipótese alternativa, ou seja, que a acromegalia e o cancro compartilham uma etiologia unificadora comum não-endócrina.

Siegel *et al* (2005)⁽⁷⁴⁾ referem que a maioria dos estudos epidemiológicos tem sido retrospectiva e limitada pela prevalência muito baixa de acromegalia na população geral.

Resumindo, as deficiências nestes estudos incluem o número limitado de pacientes, os critérios de inclusão e a seleção de populações controlo e de metodologias estatísticas.

Em relação aos fatores de risco para o desenvolvimento de cancro na acromegalia, ainda há controvérsia nos resultados dos estudos. Dos vários estudos analisados, os principais fatores de risco para o desenvolvimento de cancro da tiróide num paciente com acromegalia foram os apresentados na Tabela 9.

Tabela 9 - Fatores de risco para o desenvolvimento de cancro da tiróide num paciente com acromegalia^(4, 9, 11, 13, 16, 19-21, 23, 25, 27, 31, 32, 60, 62, 74)

Idade mais avançada no momento do diagnóstico
 Níveis elevados de GH/IGF-1 pré e pós-tratamento
 Longa duração da doença
 Aumento do IMC, que é caracterizado por hiperinsulinémia
 Alterações genéticas e epigenéticas
 Sexo masculino
 Pacientes com acromegalia ativa e/ou não controlada
 Baixa ingestão de iodo na dieta
 Exposição a certos fatores ambientais/terapêuticos (exemplo: radioatividade)

Abreviaturas: GH, *Growth Hormone* (Hormona do Crescimento); IGF-1, *Insulin-like Growth Factor 1* (Fator de Crescimento Semelhante à Insulina 1); IMC, Índice de Massa Corporal.

A acromegalia obriga a que os pacientes tenham uma consideração especial pela vigilância da glândula tiróide. Portanto, os pacientes com acromegalia devem ser examinados rotineiramente para o cancro da tiróide, devido a ser, em alguns estudos, até quatro vezes

mais prevalente do que o cancro da mama, do cólon e/ou do reto.⁽¹⁶⁾ Assim, atualmente estima-se que estes pacientes tenham uma grande vulnerabilidade para o desenvolvimento de cancro da tiróide.

Na maioria dos artigos analisados, sugere-se que todos os pacientes acromegálicos recém-diagnosticados sejam rastreados para o cancro da tiróide. As *guidelines* sobre os nódulos da tiróide mudaram ao longo dos anos e a ecografia é o exame essencial para avaliar estes nódulos. A PAAF deve ser sempre realizada na presença de um nódulo tiroideu com um diâmetro ≥ 1 cm ou < 1 cm, com características ecográficas suspeitas de malignidade: microcalcificações, aumento da vascularização e hipoecogenicidade dentro do nódulo.^(9, 11, 13, 16, 19, 20, 23, 25-27, 30, 32, 60, 74)

Segundo o estudo realizado por Scacchi *et al* (2009)⁽²¹⁾, a elastossonografia parece ser de valor limitado para o diagnóstico de cancro da tiróide na acromegalia, uma vez que os nódulos duros da tiróide encontrados não eram malignos no exame citopatológico e eram provavelmente de natureza fibrosa. Apesar desta conclusão, este estudo sugere que a elastossonografia seja introduzida na avaliação de lesões suspeitas da tiróide, devido à precisão diagnóstica de qualidade inferior da ecografia convencional na diferenciação entre nódulos benignos e malignos. Com base no maior grau de dureza dos nódulos malignos da tiróide em comparação com as lesões benignas, a elastossonografia tem provado ser eficaz na identificação de pacientes com alto risco de malignidade de cancro da tiróide, tendo uma elevada sensibilidade (82-97%) e especificidade (81-100%), apesar de ter sido detetada uma menor precisão para a deteção de FTC.

Toda esta triagem cuidadosa utilizada na deteção do cancro da tiróide é necessária antes e após o tratamento cirúrgico e médico, mesmo em pacientes com níveis normalizados de GH e de IGF-1.⁽³¹⁾

A associação positiva entre os níveis de GH/IGF-1 e o volume da tiróide foi relatada em muitos estudos. Níveis elevados da GH e do IGF-1 são considerados como os responsáveis pelo aumento da incidência de cancro, pois tanto a GH como o IGF-1 têm propriedades mitogénicas e anti-apoptóticas, através da ativação das múltiplas vias de sinalização que estimulam os múltiplos fenótipos neoplásicos. Processos oncogénicos, como a cascata de ativação de oncogenes e a inativação de genes de supressão tumoral, foram apontados como estando envolvidos na tumorigénese.^(13, 22, 25)

Descobriu-se que a quantidade de IGF-1 e do recetor de IGF-1 é maior em extratos de tecidos da tiróide malignos em relação ao tecido normal, sugerindo que o excesso crónico de IGF-1 pode contribuir para o anormal crescimento dos tumores, pela estimulação da proliferação celular e pela indução de efeitos anti-apoptóticos; para além disso, o papel autócrino/parácrino do IGF-1 e do GH tem sido demonstrado em linhas de cancro da tiróide

em humanos. Foi demonstrado que o IGF-1 potencializa a proliferação de células da tiróide mediadas pela TSH, sendo, portanto, dependente desta última (atuam sinergicamente sobre o crescimento de células da tiróide). A TSH atua como um fator de competência para a ação do IGF-1 na tiróide. Inicialmente, níveis elevados de IGF-1, na presença de TSH, levam ao aumento difuso da tiróide. Eventualmente, com a hiperestimulação crónica do IGF-1, desenvolve-se a autonomia e a formação de nódulos da tiróide. Após isto, o crescimento pode, então, ocorrer na ausência de TSH. Assim, a TSH pode ser importante para o desenvolvimento precoce de bócio na acromegalia, mas mais tarde, com o desenvolvimento da autonomia da tiróide, a TSH torna-se desnecessária para o crescimento da mesma. A GH e o IGF-1 são conhecidos por aumentarem a síntese e a deposição de colagénio, e o seu excesso pode induzir fibrose. A fibrose pode também desenvolver-se na glândula tiróide, o que justifica a maior prevalência de nódulos duros em doentes com acromegalia, aumentando o risco de desenvolvimento de cancro da tiróide. Em regiões geográficas com deficiência de iodo a incidência de nódulos é também significativamente mais elevada.^(4, 9, 11-13, 16, 17, 19-23, 25-28, 30-32, 60, 62, 74, 76)

É possível que devido às alterações genéticas e epigenéticas, a acromegalia predisponha ao aumento do risco de cancro. É concebível que os fatores que predispõem a um tumor da hipófise secretor de GH também possam predispor ao desenvolvimento de diferentes tipos de cancro, principalmente do cólon/reto, da mama, da próstata, da tiróide e do sistema hematológico.^(3, 4, 6, 16, 19, 20, 22, 27) Embora estes mecanismos epigenéticos sejam especulativos e controversos, isto apresenta uma abordagem alternativa integrada de como os fatores ambientais podem impor-se a eventos genéticos, pondo assim em risco um indivíduo a múltiplas doenças neoplásicas.⁽¹³⁾

O cancro da tiróide afeta significativamente a qualidade de vida dos pacientes com acromegalia, diminuindo ainda mais a esperança média de vida destes doentes. Apesar destes resultados, a verdadeira prevalência de cancro da tiróide e o impacto da acromegalia no desenvolvimento de cancro da tiróide é desconhecida.^(9, 25)

Quando se comparam os dados disponíveis atualmente, com os disponíveis há alguns anos atrás, deparamo-nos que nos últimos anos assistiu-se a um aumento significativo da deteção do número de casos de cancro da tiróide em doentes com acromegalia. Estas diferenças encontradas entre os valores das prevalências suportam a ideia de que atualmente existe um conjunto de fatores que permitem o aumento do número de casos diagnosticados. Na tabela 10 encontram-se algumas das possíveis razões para este facto.

A acromegalia é uma doença de difícil gestão, dada a dificuldade em se detetar e tratar. Além disso, como é conhecido, o tempo exato de exposição ao excesso de GH é impossível de determinar e a idade mais avançada no momento do diagnóstico está associada ao desenvolvimento de cancro da tiróide na acromegalia. O aumento da consciência dos sinais e

dos sintomas da acromegalia por parte dos médicos para o diagnóstico precoce parece desempenhar um papel importante para a prevenção do cancro da tiróide na acromegalia.⁽¹⁶⁾

Tabela 10 - Fatores para o aumento da prevalência de cancro da tiróide em doentes com acromegalia nos últimos anos^(9, 11, 16, 20, 23, 25, 32)

Diferenças étnicas (fatores genéticos)
 Fatores ambientais (exemplo: catástrofes nucleares)
 Aumento da consciencialização do risco de cancro da tiróide na acromegalia, e portanto, uma maior vigilância
 Melhoria dos procedimentos de diagnóstico, como a utilização da ecografia e da PAAF (e não apenas a palpação)
 Melhoria da gestão da acromegalia, que permitiu uma maior sobrevivência dos pacientes, e assim, o desenvolvimento de cancro
 Realização de projetos/estudos controlados (com os mesmos critérios de avaliação para todos os pacientes) e prospetivos

Abreviaturas: PAAF - Punção Aspirativa por Agulha Fina.

As decisões relativas à estratégia de gestão devem ser individualizadas para cada paciente com acromegalia e cancro da tiróide.⁽¹⁰⁾

Dogan *et al* (2013)⁽⁹⁾ referem que, após o tratamento com octreótido, o tamanho dos nódulos normalmente não é afetado, mas o volume da tiróide diminui significativamente.

Rogozinski *et al* (2012)⁽¹¹⁾ afirmam que o tratamento da acromegalia inibe a deiodinação periférica da hormona da tiróide, diminuindo a triiodotironina (T₃) e aumentando a rT₃. É tentador especular que o controlo da doença pode determinar mudanças na evolução dos nódulos tiroideus.

Baldys-Waligorska *et al* (2010)^(26, 27) demonstraram que o tratamento com I¹³¹ sob estimulação com rhTSH após a cirurgia da glândula pituitária é eficiente: leva à diminuição do nível de Tg, negativiza a ecografia da tiróide, leva a uma captação fraca do radioisótopo na pesquisa de corpo inteiro pós-dose terapêutica e não ocorre evidência de doença na tomografia computadorizada do tórax. Referem ainda que é importante um tratamento eficiente da acromegalia, não só para reduzir a mortalidade, mas também para reduzir o risco de ocorrência de cancro.

Sakane *et al* (1997)⁽³⁵⁾ descreveram que na acromegalia, o octreótido e a bromocriptina são eficazes tanto na inibição da secreção de GH, como da função da tiróide, normalizando os níveis no soro de tiroxina (T₄), T₃, TSH, GH e IGF-1. Para além disso, diminuem o tamanho dos nódulos da tiróide e os níveis de Tg no soro.

Atualmente, não existem estudos que tenham analisado a eficácia de um tratamento específico para o cancro da tiróide em pacientes com acromegalia. Por isso, o tratamento do

cancro da tiróide na acromegalia segue os mesmos princípios de tratamento aquando isoladamente.⁽³²⁾

Assim, segundo os vários estudos analisados, a deteção precoce da acromegalia, o seu controlo e a manutenção dos níveis baixos de GH e de IGF-1 após o tratamento, são importantes para prevenir a progressão das complicações da acromegalia, sugerindo-se que o bócio pode ser parcialmente reversível com o controlo da doença (a reversibilidade pode ser limitada pela extensão dos nódulos da tiróide).^(13, 20, 60) Estes podem determinar mudanças positivas na evolução da patologia tiroideia, sendo esta a melhor forma de prevenir o surgimento de cancro da tiróide. O prognóstico varia consoante o tipo de cancro da tiróide e o estágio em que se encontra, bem como da presença de outras comorbilidades normalmente associadas à acromegalia.

5 - CONCLUSÕES

A maioria dos estudos sugere que a prevalência de cancro da tiróide está aumentada na acromegalia. A ocorrência de cancro tem uma enorme repercussão clínica nestes pacientes, pelo que é importante prevenir o seu desenvolvimento. Este é um dos problemas mais complexos a serem tratados, uma vez que a acromegalia é uma doença cujo diagnóstico, devido à sua progressiva evolução, torna-se difícil e demorado. Apesar da eficácia da assistência prestada a estes pacientes encontrar-se melhor do que nunca, novas estratégias preventivas e terapêuticas devem ser consideradas.

A maioria dos estudos analisados mencionou um grupo de recomendações para se obterem resultados mais consistentes e responder a algumas questões controversas. A fim de determinar a real prevalência de cancro da tiróide na população com acromegalia, estudos maiores a longo prazo (estudos prospetivos) são necessários para esclarecer o comportamento natural, a frequência de mutações e as curvas de sobrevida do cancro da tiróide na acromegalia. A realização de meta-análises e estudos multicêntricos poderá contribuir para o esclarecimento destas questões. Desta forma, devem ser feitas futuras investigações nesta área, com estudos de grande base populacional, utilizando ferramentas epidemiológicas standardizadas e que colmatem as falhas anteriormente discutidas. Estes estudos deverão ter em consideração diferenças de género, etárias, étnicas, culturais e sociais.

Uma vez que a nível nacional não encontrei estudos que associassem estas duas patologias, considero ser útil e enriquecedor a realização de estudos nesta área no nosso país. Apesar de atualmente ser a melhor altura de sempre para “se ter acromegalia”, considero que mais investigação é prioritária para a futura saúde desta população sob risco.

Doenças benignas e malignas da tiróide em doentes com acromegalia parecem ser mais frequentes do que na população geral. Portanto, é sugerido que na acromegalia o bócio nodular seja vigiado constantemente e que a PAAF deva ser realizada de acordo com as diretrizes publicadas recentemente.

6 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Boguszewski CL, Figuera TM, Bornschein A, Marques FM, Denes J, Rattenbery E, et al. Genetic studies in a coexistence of acromegaly, pheochromocytoma, gastrointestinal stromal tumor (GIST) and thyroid follicular adenoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(8):507-12.
2. Carvalho D. Perspectivas actuais no tratamento da Acromegalia. *Rev Port Endocrinol Diab Metabol.* 2006;65-76.
3. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Disorders of the Anterior Pituitary and Hypothalamus. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th ed. United States of America: McGraw-Hill; 2012. p. 2880-96.
4. Renehan AG, Brennan BM. Acromegaly, growth hormone and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(4):639-57.
5. Galvão-Teles A. Acromegália: Importância do diagnóstico precoce. *Rev Mundo Médico.* 2007. p. 13-21.
6. Anagnostis P, Efstathiadou ZA, Polyzos SA, Adamidou F, Slavakis A, Sapránidis M, et al. Acromegaly: presentation, morbidity and treatment outcomes at a single centre. *Int J Clin Pract.* 2011;65(8):896-902.
7. Gardner D, Shoback D. Hypothalamus and Pituitary Gland. In: *Greenspan's Basic and Clinical Endocrinology.* 8th ed. McGraw-Hill; 2007. p. 101-56.
8. Melmed S. Acromegaly. *New Engl J Med.* 2006;355:2558-73.
9. Dogan S, Atmaca A, Dagdelen S, Erbas B, Erbas T. Evaluation of thyroid diseases and differentiated thyroid cancer in acromegalic patients. *Endocrine.* 2013;45(1):114-21.
10. Sowinski J, Sawicka N, Piatek K, Zybek A, Ruchala M. Pharmacoeconomic aspects of the treatment of pituitary gland tumours. *Contemp Oncol (Pozn).* 2013;17(2):137-43.
11. Rogozinski A, Furioso A, Glikman P, Junco M, Laudi R, Reyes A, et al. Thyroid nodules in acromegaly. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2012;56(5):300-4.
12. Villar A, Zurro J, de Luis DA, Cuellar L, Terroba C, Romero E. [Acromegaly, multinodular toxic goiter and papillary carcinoma of the thyroid, potential role of G proteins]. *An Med Interna.* 2002;19(2):79-80.
13. Loeper S, Ezzat S. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord.* 2008;9(1):41-58.
14. Paiva I, Gomes L. A GH no diagnóstico e monitorização da acromegalia: Condicionantes fisiológicas e tecnológicas. *Rev Port Endocrinol Diab Metabol.* 2008;25-32.
15. Santos J, Paiva I, Leitão F, Carvalheiro M. IGF-1: Importancia no diagnóstico e monitorização terapêutica da patologia endocrina. *Rev Port Endocrinol Diab Metabol.* 2010;92-102.

16. Dagdelen S, Cinar N, Erbas T. Increased thyroid cancer risk in acromegaly. *Pituitary*. 2013;24(2):56-64.
17. Freda PU. Monitoring of acromegaly: what should be performed when GH and IGF-1 levels are discrepant? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009;71(2):166-70.
18. Gonzalez B, Vargas G, Espinosa-de-los-Monteros AL, Sosa E, Mercado M. Efficacy and safety of radiotherapy in acromegaly. *Arch Med Res*. 2011;42(1):48-52.
19. Gullu BE, Celik O, Gazioglu N, Kadioglu P. Thyroid cancer is the most common cancer associated with acromegaly. *Pituitary*. 2010;13(3):242-8.
20. Kurimoto M, Fukuda I, Hizuka N, Takano K. The prevalence of benign and malignant tumors in patients with acromegaly at a single institute. *Endocr J*. 2008;55(1):67-71.
21. Scacchi M, Andrioli M, Carzaniga C, Vitale G, Moro M, Poggi L, et al. Elastasonographic evaluation of thyroid nodules in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(4):607-13.
22. Sekizawa N, Hayakawa E, Tsuchiya K, Yoshimoto T, Akashi T, Fujii T, et al. Acromegaly associated with multiple tumors. *Intern Med*. 2009;48(15):1273-8.
23. Tita P, Ambrosio MR, Scollo C, Carta A, Gangemi P, Bondanelli M, et al. High prevalence of differentiated thyroid carcinoma in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):161-7.
24. Vianna CB, Vieira ML, Mady C, Liberman B, Durazzo AE, Knoepfelmacher M, et al. Treatment of acromegaly improves myocardial abnormalities. *Am Heart J*. 2002;143(5):873-6.
25. dos Santos MC, Nascimento GC, Nascimento AG, Carvalho VC, Lopes MH, Montenegro R, et al. Thyroid cancer in patients with acromegaly: a case-control study. *Pituitary*. 2013;16(1):109-14.
26. Baldys-Waligorska A, Golkowski F, Krzentowska A, Sokolowski G, Halytsky O, Hubalewska-Dydejczyk A. A case of acromegaly and disseminated follicular thyroid carcinoma. *Endokrynol Pol*. 2010;61(5):497-501.
27. Baldys-Waligorska A, Krzentowska A, Golkowski F, Sokolowski G, Hubalewska-Dydejczyk A. The prevalence of benign and malignant neoplasms in acromegalic patients. *Endokrynol Pol*. 2010;61(1):29-34.
28. Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellekjær L, Ekblom A, et al. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*. 2002;13(5):395-400.
29. Birzniece V, Sata A, Ho KK. Growth hormone receptor modulators. *Rev Endocr Metab Disord*. 2009;10(2):145-56.
30. Cheung NW, Boyages SC. Increased incidence of neoplasia in females with acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;47(3):323-7.
31. Higuchi Y, Saeki N, Iuchi T, Uchino Y, Tatsuno I, Uchida D, et al. Incidence of malignant tumors in patients with acromegaly. *Endocr J*. 2000;47(1):57-60.
32. Marchisotti FG, Umeda LM, Zach PL, Saldanha MD, First OS, Liberman B. [Acromegaly and thyroid disease: prevalence of thyroid cancer]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005;49(5):843-9.

33. Chanson P, Salenave S. Diagnosis and treatment of pituitary adenomas. *Minerva Endocrinol.* 2004;29(4):241-75.
34. Flogstad AK, Halse J, Bakke S, Lancranjan I, Marbach P, Bruns C, et al. Sandostatin LAR in acromegalic patients: long-term treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(1):23-8.
35. Sakane N, Yoshida T, Shimatsu A, Umekawa T, Kondo M. Octreotide and bromocriptine suppress thyroid hormone levels and thyroid nodule in an acromegalic patient with nontoxic autonomous goiter. *Endocr J.* 1997;44(2):305-10.
36. Duarte S, Paiva I, Marques O, Barreiros L, Cortez L, Marques AP, Sobrinho L, Borges F, Grupo de Estudo dos Tumores da Hipófise. Radioterapia no tratamento da Acromegalia: uma casuística nacional. *Rev Port Endocrinol Diab Metabol.* 2009;7-13.
37. Hanew K, Aida M, Tano T, Yoshinaga K. Abnormal growth hormone responses to L-dopa and thyrotropin-releasing hormone in patients with acromegaly. *Tohoku J Exp Med.* 1977;121(3):197-206.
38. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid.* 2009;19(11):1167-214.
39. Holzheimer RG, Mannick JA. Endocrine - Differentiated thyroid carcinoma. In: *Surgical Treatment - Evidence-Based and Problem-Oriented.* Munich: Zuckschwerdt; 2001. p.443-51.
40. Rodrigues F, Limbert E, Marques AP, Santos AP, Lopes C, Rodrigues E, et al. [Treatment and follow up protocol in differentiated thyroid carcinomas of follicular origin]. *Acta Med Port.* 2005;18(1):2-16.
41. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Disorders of the Thyroid Gland. In: *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 18th ed. United States of America: McGraw-Hill; 2012. p. 2933-39.
42. Grupo de Estudo da Tiróide. Cancro da Tiróide: O problema e a recuperação com Qualidade de vida. *Revista Portuguesa de Endocrinologia Diabetes e Metabolismo.* 2005;1-12.
43. Sawka AM, Thabane L, Parlea L, Ibrahim-Zada I, Tsang RW, Brierley JD, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thyroid.* 2009;19(5):451-7.
44. Przybylik-Mazurek E, Pach D, Kuzniarz-Rymarz S, Tracz-Bujnowicz M, Szafraniec K, Skalniak A, et al. Positive family history of thyroid disease as a risk factor for differentiated thyroid carcinoma. *Pol Arch Med Wewn.* 2011;121(12):441-6.
45. Murbeth S, Rousarova M, Scherb H, Lengfelder E. Thyroid cancer has increased in the adult populations of countries moderately affected by Chernobyl fallout. *Med Sci Monit.* 2004;10(7):CR300-6.
46. Jonklaas J, Noguera-Gonzalez G, Munsell M, Litofsky D, Ain KB, Bigos ST, et al. The impact of age and gender on papillary thyroid cancer survival. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(6):878-87.
47. Greco A, Borrello MG, Miranda C, Degl'Innocenti D, Pierotti MA. Molecular pathology of differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;53(5):440-53.

48. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013;132(5):1133-45.
49. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2012: GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2012;127(12):2893-917.
50. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374-403.
51. Martins TD, Carrilho F, Leitao P, Lemos MC, Campos MV, Geraldes E, et al. [Anaplastic thyroid tumor: retrospective analysis of 12 cases]. *Acta Med Port*. 2004;17(5):349-51.
52. Pitt SC, Moley JF. Medullary, anaplastic, and metastatic cancers of the thyroid. *Semin Oncol*. 2010;37(6):567-79.
53. Roy M, Chen H, Sippel RS. Current understanding and management of medullary thyroid cancer. 2013;18(10):1093-100.
54. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A. Thyroid. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. Springer; 2010.
55. Vilar H, Carrilho F, Borges F, Limbert E, Rodrigues F, Oliveira MJ, et al. [Diagnosis and treatment of solitary thyroid nodule--study and evaluation in Portugal]. *Acta Med Port*. 2005;18(6):403-8.
56. LiVolsi VA, Fadda G, Baloch ZW. Prognostic factors in well-differentiated thyroid cancer. 2000;25(2):163-75.
57. Joao Oliveira M, Rodrigues F, Pereiras C, Borges F, Carrilho F, Limbert E, et al. Treatment of differentiated thyroid carcinoma: a survey. *Endocrinol Nutr*. 2008;55(7):283-8.
58. Robbins RJ, Schlumberger MJ. The evolving role of (131)I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2005;46(1):28-37.
59. Luster M, Lippi F, Jarzab B, Perros P, Lassmann M, Reiners C, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer*. 2005;12(1):49-64.
60. Cheung NW, Boyages SC. The thyroid gland in acromegaly: an ultrasonographic study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(5):545-9.
61. Atkinson H, England JA, Rafferty A, Jesudason V, Bedford K, Karsai L, et al. Somatostatin receptor expression in thyroid disease. *Int J Exp Pathol*. 2013;94(3):226-9.
62. Jenkins P. Cancer in acromegaly. *Trends Endocrinol Metab*. 1998;9(9):360-6.
63. Ruchala M, Skiba A, Gurgul E, Uruski P, Wasko R, Sowinski J. The occurrence of thyroid focal lesions and a need for fine needle aspiration biopsy in patients with acromegaly due to an increased risk of thyroid cancer. *Neuro Endocrinol Lett*. 2009;30(3):382-6.
64. Herrmann BL, Baumann H, Janssen OE, Gorges R, Schmid KW, Mann K. Impact of disease activity on thyroid diseases in patients with acromegaly: basal evaluation and follow-up. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2004;112(5):225-30.

65. Gasperi M, Martino E, Manetti L, Arosio M, Porretti S, Faglia G, et al. Prevalence of thyroid diseases in patients with acromegaly: results of an Italian multi-center study. *J Endocrinol Invest.* 2002;25(3):240-5.
66. Klein I, Parveen G, Gavaler JS, Vanthiel DH. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med.* 1982;97(1):27-30.
67. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1987;26(4):481-512.
68. Barzilay J, Heatley GJ, Cushing GW. Benign and malignant tumors in patients with acromegaly. *Arch Intern Med.* 1991;151(8):1629-32.
69. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF, Jr. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer.* 1991;68(8):1673-7.
70. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(8):2730-4.
71. Popovic V, Damjanovic S, Micic D, Nesovic M, Djurovic M, Petakov M, et al. Increased incidence of neoplasia in patients with pituitary adenomas. The Pituitary Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998;49(4):441-5.
72. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med.* 1970;39(153):1-16.
73. Balkany C, Cushing GW. An association between acromegaly and thyroid carcinoma. *Thyroid.* 1995;5(1):47-50.
74. Siegel G, Tomer Y. Is there an association between acromegaly and thyroid carcinoma? A critical review of the literature. *Endocr Res.* 2005;31(1):51-8.
75. Vallette S, Ezzat S, Chik C, Ur E, Imran SA, Van Uum S, et al. Emerging trends in the diagnosis and treatment of acromegaly in Canada. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013;79(1):79-85.
76. Unnikrishnan AG, Agrawal NK, Kumar R, Thazhath SS, Reddy DV, Singh SK. Toxic thyroid adenoma and acromegaly: an unusual association. *J Assoc Physicians India.* 2003;51:412-3.