

RESUMO

A incidência do carcinoma papilar da tireoide (CPT) tem aumentado nos últimos anos, enquanto o carcinoma folicular da tireoide (CFT) tem sido cada vez menos diagnosticado em todo o Mundo.

O CPT dá origem, frequentemente, a metástases ganglionares *via* invasão e disseminação através de vasos linfáticos, enquanto o CFT metastiza principalmente *via* vasos sanguíneos para os pulmões e para os ossos. A variante folicular do CPT (VFCPT) compreende o subtipo mal circunscrito/infiltrativo (VFCPT-MC), que partilha a maioria das características do CPT clássico (CPTC), e o subtipo encapsulado (VFCPT-E) que parece estar relacionado com o CFT minimamente invasor.

Os fatores de prognóstico indicadores de agressividade clínico-patológica permanecem incompletamente estabelecidos, em parte devido à diferente constituição das séries publicadas no que se refere à proporção relativa de CPTC e dos subtipos de VFCPT.

Algumas características clínico-patológicas do CPT, tal como a ocorrência de mutações dos genes *BRAF* e *RAS*, ainda não constituem marcadores de agressividade completamente aceites. Por outro lado, foi recentemente descrita uma associação entre a ativação da via Smad-dependente do TGF-beta e invasão local, metastização ganglionar e mutação do *BRAF* em CPT. No presente estudo clínico-patológico, recolhemos todos os casos de tumores da tireoide (tumores malignos e tumores de potencial maligno incerto) registados no Registo Oncológico do Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de São João, entre 1978 e 2006, e desse conjunto selecionámos uma série de 75 casos de CPTC e VFCPT, incluindo VFCPT-E e VFCPT-MC, que foram divididos em casos de CPT bem circunscrito (CPT-BC) (n=22) e CPT mal circunscrito (CPT-MC) (n=53), de acordo com as características dos seus limites. Avaliámos as características morfológicas dos tumores, nomeadamente a densidade de vasos linfáticos (DVL) determinada pela expressão de D2-40, a expressão imuno-histoquímica de TGF-beta e dos elementos da via Smad-dependente do TGF-beta (Smad2/Smad3 fosforilado, Smad4 e Smad7), e o estado mutacional do *BRAF* e do *N-RAS* nos tumores, com o objetivo de procurar esclarecer a contribuição destas características para a ocorrência de metástases ganglionares.

O número de casos com o diagnóstico de carcinoma bem diferenciado (CPT e CFT) registados no Registo Oncológico do Serviço de Anatomia Patológica do Centro Hospitalar de São João tem vindo a aumentar ao longo dos anos devido a um aumento do número de casos de CPT, enquanto o número de casos de CFT tem permanecido baixo. Identificámos 1043 casos de CPT que foram subclassificados, de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde, independentemente do seu tamanho. A VFCPT foi a variante mais frequente (411 casos) seguida do CPTC (377 casos). Dos casos de CPTC, 23% desenvolveram metástases ganglionares, 2% desenvolveram metástases à distância e 6% tiveram recidivas. Dos casos de VFCPT, 3% desenvolveram metástases ganglionares, 1% desenvolveram metástases à distância e 3% tiveram recidivas.

No período de 29 anos (1978 – 2006), identificámos cinco casos de doentes com CPT com componente de carcinoma pouco diferenciado que evoluíram de forma desfavorável, e dois casos de doentes com CPT que coexistia com um componente basaloide, cujo significado clínico a longo prazo permanece desconhecido.

Na nossa série de 75 CPT, a mutação V600E do *BRAF* foi detetada em 29% dos tumores, 41% dos casos de CPTC e 16% dos casos de VFCPT, enquanto a mutação Q61R do *N-RAS* foi detetada em 6% dos tumores, 3% dos casos de CPTC e 10% dos casos de VFCPT. A mutação V600E do *BRAF* foi detetada em 7% dos casos de VFCPT-E e 25% dos casos de VFCPT-MC. A mutação do *BRAF* foi significativamente mais frequente em CPTC e em mulheres, e foi detetada apenas em doentes com mais de 20 anos, sugerindo um efeito tumorigénico tardio no desenvolvimento do CPT. A mutação do *BRAF* não se associou a qualquer das outras características estudadas relacionáveis com agressividade.

As características morfológicas mais relacionadas com a ocorrência de metástases ganglionares foram a extensão extra-tireoideia e o padrão de crescimento mal circunscrito, tanto em CPTC como em VFCPT. Outras características adicionais significativamente associadas a metástases ganglionares foram a multicentricidade no CPTC e a invasão vascular na VFCPT. Nenhum dos casos de VFCPT-E apresentou extensão extra-tireoideia, invasão vascular linfática, nem metástases ganglionares, ao contrário do sucedido com os casos de CPTC e VFCPT-MC. Apenas um caso de VFCPT-E (8%) apresentou vasos linfáticos intratumorais que expressavam D2-40, em contraste com a sua presença em 77% dos casos de VFCPT-MC.

A DVL intratumoral determinada pela expressão de D2-40 correlacionou-se com a ocorrência de extensão extra-tireoideia, invasão vascular linfática e metástases ganglionares no CPT. Em oposição com a DVL intratumoral, a DVL peritumoral não se associou a nenhuma das características clínico-patológicas ou moleculares do CPT, sendo semelhante em CPTC, VFCPT-E e VFCPT-MC.

Não foram detetadas metástases ganglionares em nenhum dos casos de CPT-BC independentemente da presença de expressão de TGF-beta, Smad2/Smad3, Smad4 e Smad7, ou da ocorrência de mutação do *BRAF*.

O aumento da expressão citoplasmática de TGF-beta na periferia dos CPT-MC associou-se a características morfológicas de invasão, configurando a chamada transição epitélio-mesenquimatosa, e à presença de metástases ganglionares, assim como à ocorrência de mutação do *BRAF* cuja presença não altera, por si, a frequência de metástases ganglionares.

A expressão nuclear de Smad7 foi mais frequente em CPT-BC que em CPT-MC e associou-se a unicentricidade e ausência de extensão extra-tireoideia, invasão vascular e metástases ganglionares.

Os nossos resultados demonstram a importância (e a absoluta necessidade) de uma amostragem tão extensa quanto possível (e de uma observação detalhada) da periferia das peças cirúrgicas de CPT. Demonstram também a maior importância do padrão de crescimento infiltrativo das neoplasias e dos sinais de invasão extra-tireoideia em relação à presença de mutações do *BRAF* no desenvolvimento de metástases ganglionares tanto em CPTC como em VFCPT.

Os resultados do perfil de vasos linfáticos em CPT sublinham o papel dos vasos linfáticos intratumorais na metastização ganglionar do CPT e reforçam a importância em distinguir a VFCPT-E da VFCPT-MC no que diz respeito à invasão, padrão metastático e perfil molecular.

Finalmente, concluímos que as metástases ganglionares estão significativamente associadas a CPT mal circunscritos com elevada densidade de vasos linfáticos intratumorais; os CPT com metástases ganglionares têm baixos níveis de expressão nuclear de Smad7 e uma transição epitélio-mesenquimatosa periférica com sobre-expressão de TGF-beta, independentemente da presença de mutação do *BRAF*.