

A RELAÇÃO ENTRE ENDOMETRIOSE E NEOPLASIA MALIGNA DA TIREOIDE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

The relationship between endometriosis and malignant thyroid neoplasms: a systematic review

Juliana Diamantino¹ | Giovana Irikura Cardoso² | Flávio Hojaij³

¹ Estudante de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP), São Paulo, Brasil

² Estudante de Medicina da Faculdade de Medicina de Marília (FAMEMA), Marília, Brasil

³ Departamento de Cirurgia, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil

Data de submissão: 12/03/2024 | Data de aprovação: 18/05/2024

RESUMO

Objetivos: a endometriose é uma doença inflamatória crônica que afeta aproximadamente de 10% a 15% das mulheres em idade reprodutiva. O câncer de tireoide, que ocorre predominantemente em mulheres, apresenta-se mais comumente entre as idades de 45 e 64 anos. No contexto dessa sobreposição de gênero, há evidências que sugerem uma relação potencial entre endometriose e câncer de tireoide. Este estudo visa explorar essa possível relação. **Métodos:** esta revisão sistemática seguiu a abordagem estruturada para a seleção de estudos conforme descrito no checklist PRISMA 2020. Os critérios de inclusão se concentraram em estudos que examinaram a associação entre endometriose e câncer de tireoide, excluindo relatos de casos e estudos retrospectivos com menos de dez casos. O PubMed foi o principal banco de dados usado para a busca, empregando os termos "endometriose", "câncer de tireoide" e "endometriose e câncer de tireoide". Os estudos foram avaliados entre outubro de 2023 e abril de 2024. **Resultados:** a busca no PubMed resultou em 20 estudos, com oito estudos adicionais identificados nas listas de referência de estudos incluídos anteriormente. Após uma revisão abrangente, 12 artigos atenderam aos critérios de elegibilidade e foram incluídos na revisão. Os dados derivados principalmente de duas metanálises e de um grande estudo retrospectivo convergiram em um risco estimado de 33% a 39% maior para mulheres com endometriose desenvolverem câncer de tireoide ao longo da vida. **Discussão:** embora as evidências apontem para uma possível associação entre endometriose e câncer de tireoide, potencialmente influenciada por hormônios sexuais femininos, o aumento observado em cânceres não ginecológicos entre pacientes com endometriose sugere que fatores adicionais podem contribuir para o risco elevado de câncer. As limitações do estudo, incluindo uma predominância de desenhos retrospectivos e transversais, risco significativo de viés e alta heterogeneidade, dificultam conclusões definitivas e interpretações causais. Mais estudos usando desenhos prospectivos robustos são necessários para esclarecer os mecanismos subjacentes e orientar protocolos clínicos para melhor manejo de pacientes com endometriose.

Palavras-chave: endometriose, câncer de tireoide, hormônios sexuais femininos, revisão sistemática.

DOI: 10.5935/2763-602X.20230008

INTRODUÇÃO

A endometriose é uma doença inflamatória crônica que afeta cerca de 10% a 15% das mulheres em idade reprodutiva. É causada pela presença de tecido semelhante ao endométrio, incluindo componentes glandulares e estromais, fora da cavidade uterina. É classificada em quatro estágios de acordo com a gravidade: o estágio I inclui casos leves, enquanto o estágio IV indica as formas mais graves¹.

O câncer de tireoide é uma doença que afeta principalmente mulheres, em uma razão de três mulheres para cada homem, ocorrendo mais comumente entre as idades de 45 e 64 anos. Nas últimas três décadas, houve um aumento de 300% na incidência desse câncer, principalmente devido ao aumento de casos de câncer papilar da tireoide².

Devido a essa sobreposição epidemiológica, estudos recentes buscaram analisar a potencial associação entre endometriose e câncer de tireoide³⁻⁵. Essa possível associação pode ter implicações clínicas importantes, como uma potencial indicação para que se investiguem, de forma minuciosa, os nódulos

tireoidianos encontrados em pacientes com endometriose. Este estudo visa explorar mais a fundo essa associação e fornecer *insights* valiosos para médicos que gerenciam essas condições.

MÉTODOS

Este trabalho é uma revisão estruturada da literatura que utilizou o PubMed como banco de dados para a busca e seleção de estudos. Os termos de busca foram "endometriose", "câncer de tireoide" e "endometriose e câncer de tireoide". Não houve restrições aplicadas à busca quanto ao período de tempo em que os estudos foram conduzidos. Os artigos identificados foram selecionados em três etapas: revisão do título, revisão do resumo e revisão do texto completo. Estudos adicionais foram incluídos pela revisão da lista de referências dos estudos previamente selecionados. Estudos cujos textos completos não estavam disponíveis, relatos de caso e estudos retrospectivos com menos de dez casos foram excluídos. Não houve restrições de idioma para busca ou seleção de estudos.

Os dados foram extraídos de três estu-

dos, sendo eles duas metanálises e um estudo retrospectivo. Informações adicionais foram coletadas dos demais estudos selecionados para discutir o tópico mais a fundo e explorar a significância acadêmica e clínica desta revisão sistemática.

Os artigos foram revisados e analisados por dois estudantes de medicina (em seus terceiro e 11º períodos, respectivamente) e por um cirurgião de cabeça e pescoço e professor de medicina com 36 anos de experiência. Os artigos foram avaliados entre outubro de 2023 e abril de 2024.

RESULTADOS

Um total de 20 estudos foram obtidos pela busca no PubMed, cobrindo um período de 16 anos, de 2007 a 2023, todos eles em inglês. Oito estudos adicionais foram identificados na lista de referências dos manuscritos cujo texto completo foi analisado. Durante o processo de triagem, 16 estudos foram excluídos, resultando em 12 estudos incluídos nesta revisão (ver **Figura 1** representando o fluxograma PRISMA de seleção de estudos e a **Tabela 1** com a lista de estudos incluídos).

TABELA 1 - Lista de estudos incluídos na revisão da associação entre endometriose e câncer de tireoide

AUTORES DO ESTUDO	DESENHO DO ESTUDO	TAMANHO DA AMOSTRA/ NÚMERO DE ESTUDOS INCLUÍDOS (METANÁLISES)	ANO DE PUBLICAÇÃO
Mehedintu <i>et al.</i> ¹	Revisão	N/A	2014
Seib <i>et al.</i> ²	Revisão	N/A	2019
Kvaskoff <i>et al.</i> ³	Revisão sistemática e metanálise	5 estudos	2021
Gandini <i>et al.</i> ⁴	Revisão sistemática e metanálise	5 estudos	2019
Melin <i>et al.</i> ⁵	Coorte prospectiva	63.630	2007
Saunders <i>et al.</i> ⁶	Revisão	N/A	2021
Bouic <i>et al.</i> ⁷	Revisão	N/A	2023
Chmielik <i>et al.</i> ⁸	Revisão	N/A	2018
Huang <i>et al.</i> ⁹	Transversal (genética)	989	2022
Lamartina <i>et al.</i> ¹⁰	Revisão	N/A	2020
Braganza <i>et al.</i> ¹¹	Coorte prospectiva	70.047	2014
Kvaskoff <i>et al.</i> ¹²	Revisão sistemática	N/A	2015

A metanálise de Kvaskoff *et al.*³, que incluiu 5 estudos sobre câncer de tireoide, relatou uma Razão de Taxa Padronizada (RTP) de 1,39 (IC de 95%: 1,24–1,57), indicando que pacientes com endometriose têm um risco 39% maior de desenvolver neoplasias malignas da tireoide no decorrer da vida em comparação com mulheres sem endometriose. Da mesma forma, a metanálise de Gandini *et al.*⁴ encontrou uma RTP de 1,38 (IC de 95%: 1,17–1,63), representando um risco 38% maior de câncer de tireoide em pacientes com endometriose.

Além disso, o estudo retrospectivo de Melin *et al.*⁵ encontrou uma Razão de Incidência Padronizada (RIP) de 1,33 (IC de 95%: 1,02–1,70), indicando uma incidência 33% maior de câncer de tireoide na amostra do estudo em comparação com o que seria esperado na população geral.

DISCUSSÃO

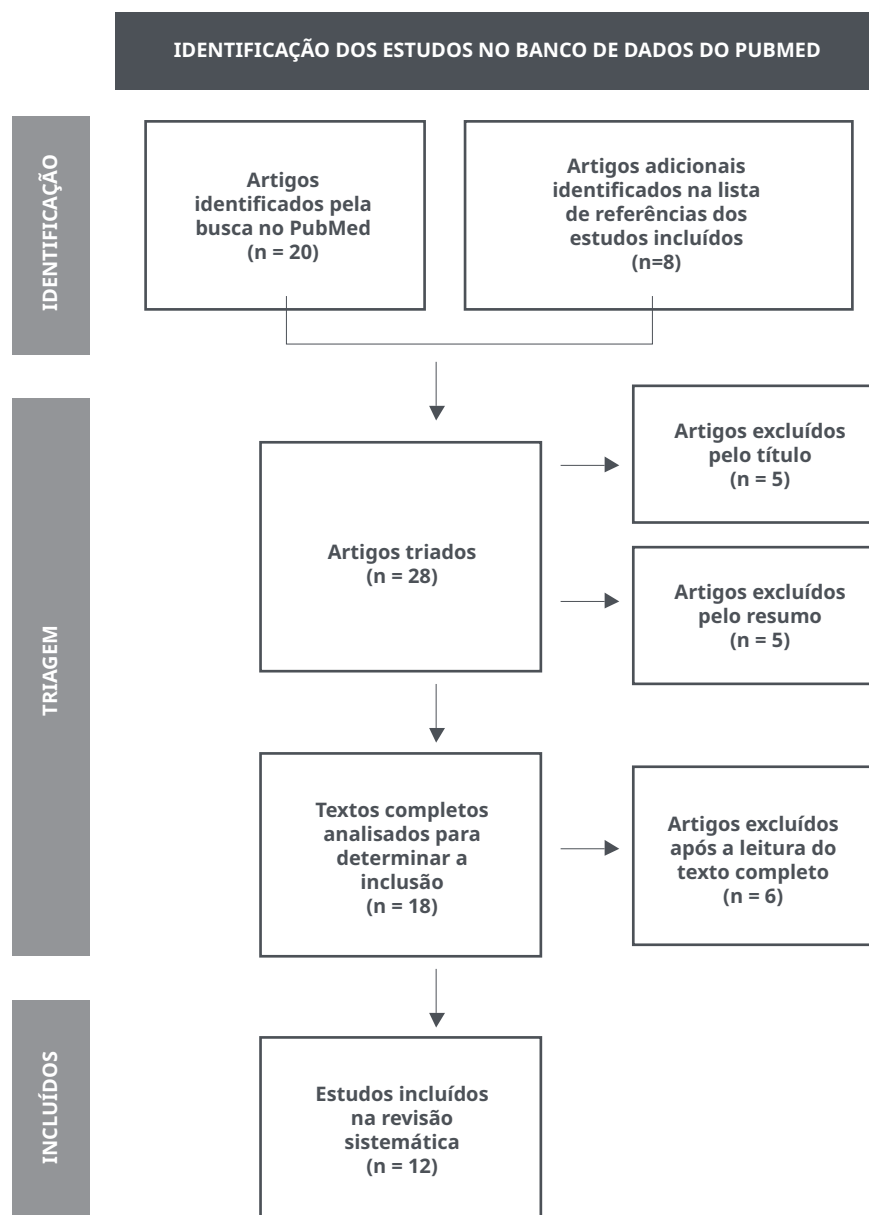
A endometriose é uma condição crônica caracterizada pela disseminação de tecido semelhante ao endométrio para locais fora da cavidade uterina. Os locais mais comuns de implantação de tecido ectópico incluem os ovários, o fundo de saco de Douglas e os ligamentos úterosacros^{1,6}. A cirurgia continua sendo o método padrão-ouro para estadiar a doença em um dos quatro estágios de gravidade⁶.

Os tratamentos atuais da endometriose têm limitações significativas quanto à sua eficácia. As abordagens terapêuticas incluem cirurgia para ressecar lesões endometriais ectópicas, juntamente com medicamentos voltados para a modulação hormonal. No entanto, essas intervenções não previnem de forma confiável a recorrência da doença^{6,7}. Em casos de recorrência, cirurgias repetidas podem ser necessárias, o que pode impactar negativamente a qualidade de vida das pacientes⁷.

A etiologia da endometriose permanece obscura. Várias teorias foram propostas, incluindo os papéis de fatores como estilo de vida, influências ambientais, metaplasia celômica e disfunções do sistema imunológico^{1,7}. Essas lacunas de conhecimento que pairam sobre a endometriose destacam a necessidade de pesquisas futuras visando melhorar o prognóstico e o tratamento da doença.

O câncer de tireoide, por outro lado, é o câncer endócrino mais comum no

FIGURA 1 - Diagrama PRISMA 2020 descrevendo o processo de seleção de estudos



mundo, com taxas de incidência que estão aumentando nas últimas décadas^{2,8}. A doença afeta predominantemente mulheres, em uma razão de três para cada homem². Os cinco principais tipos de tumores de tireoide são os carcinomas papilares, os foliculares, os pouco diferenciados, os anaplásicos e os medulares⁸. Os fatores de risco conhecidos para câncer de tireoide incluem obesidade, certas condições benignas da tireoide (por exemplo, tireoidite crônica e bócio), hormônios sexuais femininos,

fatores de crescimento (por exemplo, o fator de crescimento semelhante à insulina e a hiperestimulação crônica pelo hormônio estimulante da tireoide), fatores dietéticos (por exemplo, baixa ingestão de iodo), tabagismo, inatividade física e exposição à radiação ionizante durante a infância^{9,10}.

As abordagens de rastreamento para cada tipo de câncer de tireoide variam. Para o câncer medular de tireoide, o teste genético é recomendado em casos em que há suspeita de neoplasia endócrina

na múltipla tipo 2 (MEN2), devido à sua associação com mutações do gene RET. Para cânceres de tireoide bem diferenciados, como o carcinoma papilar e o carcinoma folicular da tireoide, a U.S. Preventive Services Task Force não recomenda triagem de rotina, pois os riscos potenciais superam os benefícios¹¹. Lamartina *et al.*¹⁰ sugerem que a palpação do pescoço por um médico qualificado pode servir como uma abordagem intermediária entre nenhuma triagem e a ultrassonografia de alta sensibilidade. No entanto, mais estudos com grandes amostras são necessários para subsidiar essa recomendação.

Uma vez que uma maior incidência de câncer de tireoide foi observada em mulheres com início precoce da menarca e com menopausa tardia, é possível que hormônios sexuais femininos possam estar envolvidos na ocorrência elevada de câncer de tireoide nessas pacientes. Estudos experimentais mostraram que o estradiol pode promover a proliferação de células da tireoide *in vitro*. Além disso, indivíduos diagnosticados com câncer de tireoide apresentaram elevados níveis séricos de estradiol pós-diagnóstico e concentrações sanguíneas de progesterona diminuídas¹².

Braganza *et al.*¹² investigaram a associação entre condições de mama e ginecológicas benignas, fatores reprodutivos e hormonais e o risco de câncer de tireoide. O estudo incluiu 70.047 mulheres com idades entre 50 e 78 anos que foram acompanhadas por mais de 11 anos, durante os quais 127 mulheres foram diagnosticadas com câncer de tireoide. Os resultados indicaram que idade mais avançada na menopausa natural, um maior número estimado de ciclos ovulatórios ao longo da vida, um número maior de partos e a presença de miomas uterinos foram associados a um risco aumentado de câncer de tireoide. No entanto, embora o estudo tenha empregado um desenho prospectivo, a endometriose não foi isolada como a variável de exposição primária. Não obstante, esses achados fornecem *insights* sobre os efeitos potenciais dos hormônios sexuais femininos no câncer de tireoide, embora não aborde especificamente o impacto da endometriose.

As evidências de que doenças ginecológicas e hormônios sexuais femininos possam estar associados ao câncer

de tireoide levantam a questão de se a endometriose, uma condição ginecológica benigna comum, também pode afetar a incidência de câncer de tireoide. Conforme mencionado, um estudo retrospectivo de Melin *et al.*⁵ investigou a incidência de vários tipos de câncer em 65.349 pacientes com endometriose. Além de encontrar um SIR de 1,33 para câncer de tireoide, os autores relataram uma maior incidência de outros cânceres não ginecológicos em pacientes com endometriose, incluindo câncer renal, tumores cerebrais e melanoma maligno. Esses achados sugerem que mulheres com endometriose podem ter um risco elevado de vários tipos de câncer, não apenas tumores ginecológicos ou cânceres com uma incidência sabidamente maior em mulheres. Portanto, fatores além dos hormônios sexuais femininos podem contribuir para esse risco aumentado de câncer de tireoide.

Embora a metanálise de Kvaskoff *et al.*³ tenha encontrado uma forte associação entre endometriose e aumento do risco de câncer de tireoide e ovário – sugerindo um possível papel dos hormônios sexuais, dada a incidência desproporcionalmente maior de câncer de tireoide em mulheres –, os autores também notaram um aumento, ainda que mínimo, no risco de outros cânceres não ginecológicos, como melanoma cutâneo. No entanto, os autores destacaram que a maioria dos estudos incluídos na metanálise tinha um risco grave ou crítico de viés, além de alta heterogeneidade. Essas limitações dificultam significativamente que se tirem conclusões definitivas sobre a relação entre endometriose e risco de câncer, particularmente em relação à influência dos hormônios sexuais.

A metanálise de Gandini *et al.*⁴, em contraste com os outros dois estudos, não identificou aumento no risco de melanoma, ao mesmo tempo em que encontrou uma associação positiva moderada com cânceres de tireoide e endometrial. Os autores também não observaram heterogeneidade entre estimativas ($I^2 = 0\%$) para estudos de câncer de tireoide e nenhum viés de publicação, o que fortalece ainda mais a evidência de uma associação entre endometriose e câncer de tireoide. No entanto, o fato de a maioria dos dados ser principalmente oriunda

de estudos retrospectivos ou transversais torna desafiador tirar conclusões definitivas e estabelecer causalidade.

Além de sua associação com vários tipos de câncer, incluindo câncer de tireoide, a endometriose também foi vinculada a condições benignas, como doenças autoimunes e alergias¹³. Por outro lado, evidências de um estudo transversal prévio indicam que a frequência de condições benignas da tireoide, como distúrbios autoimunes da tireoide, hipotireoidismo e hipertireoidismo, não é maior em pacientes com endometriose do que na população em geral¹⁴.

Este estudo tem várias limitações significativas. Primeiro, o pequeno número de estudos incluídos – apenas 12 – destaca a necessidade de mais pesquisas para elucidar melhor a associação entre endometriose e câncer de tireoide. Esse número limitado representa desafios na construção de um conjunto de dados robusto para uma revisão sistemática abrangente. Além disso, dados específicos sobre diferentes tipos de câncer de tireoide associados a esse risco aumentado ainda não estão disponíveis. Segundo, apenas um estudo empregou um desenho prospectivo¹², mas não delimitou a endometriose como a variável de exposição primária. Esta é uma limitação significativa, pois estudos prospectivos são essenciais para estabelecer causalidade. Estudos retrospectivos, por outro lado, podem ser propensos a vieses como viés de memória, o que dificulta a possibilidade de tirar conclusões definitivas.

Em resumo, o principal achado desta revisão sugere uma associação entre endometriose e câncer de tireoide, com uma convergência entre estudos, indicando um risco aumentado de 33% a 39% para mulheres com endometriose desenvolverem câncer de tireoide ao longo da vida. Compreender a relação entre essas duas patologias pode, em última análise, beneficiar as pacientes em termos de criação de protocolos clínicos aprimorados e obtenção de melhores desfechos. No entanto, considerando os dados limitados sobre esse assunto, mais estudos são necessários para compreender totalmente essa associação e seus mecanismos subjacentes.

CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não possuir nenhum conflito de interesses.

FONTE DE FINANCIAMENTO

A presente pesquisa não recebeu nenhum tipo de financiamento.

INFORMAÇÕES SOBRE O ARTIGO

Laboratório de Investigação Médica 02 – Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP

Endereço para correspondência:

Av. Doutor Arnaldo, 455 – 2º andar – sala 2319
Cerqueira César – Cep: 01246-903 – São Paulo

Autora correspondente:

Juliana Diamantino
julianadiamantino1@gmail.com

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, Antonovici M. Endometriosis still a challenge. *J Med Life*. 2014; 7(3):349-357.
- [2] Seib CD, Sosa JA. Evolving Understanding of the Epidemiology of Thyroid Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2019; 48(1):23-35.
- [3] Kvaskoff M, Mahamat-Saleh Y, Farland LV, Shiges N, Terry KL, Harris HR, Roman H, Becker CM, As-Sanie S, Zondervan KT, Horne AW, Missmer SA. Endometriosis and cancer: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2021; 27(2):393-420.
- [4] Gandini S, Lazzeroni M, Peccatori FA, Bendinelli B, Saieva C, Palli D, et al. The risk of extra-ovarian malignancies among women with endometriosis: A systematic literature review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019; 134:72-81.
- [5] Melin A, Sparen P, Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Human Reproduction*. 2007; 22(11):3021-3026.
- [6] Saunders PTK, Horne AW. Endometriosis: Etiology, pathobiology, and therapeutic prospects. *Cell*. 2021; 184(11):2807-2824.
- [7] Bouic P. Endometriosis and infertility: the hidden link between endometritis, hormonal imbalances and immune dysfunctions preventing implantation!. *JBRA Assist Reprod*. 2023; 27(2):144-146.
- [8] Chmielik E, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, Jarzab M, Krajewska J, Czarniecka A, et al. Heterogeneity of Thyroid Cancer. *Pathobiology*. 2018; 85(1-2):117-129.
- [9] Huang L, Feng X, Yang W, Li X, Zhang K, Feng S, et al. Appraising the Effect of Potential Risk Factors on Thyroid Cancer: A Mendelian Randomization Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022; 107(7):e2783-e2791.
- [10] Lamartina L, Grani G, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Screening for differentiated thyroid cancer in selected populations. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8(1):81-88.
- [11] Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, Doubeni CA, et al. Screening for thyroid cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2017; 317(18):1882-1887.
- [12] Braganza MZ, de González AB, Schonfeld SJ, Wentzensen N, Brenner AV, Kitahara CM. Benign Breast and Gynecologic Conditions, Reproductive and Hormonal Factors, and Risk of Thyroid Cancer. *Cancer Prev Res*. 2014; 7(4):418-425.
- [13] Kvaskoff M, Mu F, Terry KL, Harris HR, Poole EM, Farland L, et al. Endometriosis: a high-risk population for major chronic diseases? *Hum Reprod Update*. 2015; 21(4):500-516.
- [14] Petta CA, Arruda MS, Zantut-Wittmann DE, Benetti-Pinto CL. Thyroid autoimmunity and thyroid dysfunction in women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2007; 22:2693-2697.