

FLÁVIA DE OLIVEIRA FACURI

**MICROCARCINOMAS DE TIREÓIDE:
avaliação da utilidade das classificações de prognóstico
na evolução clínica e da conduta no seguimento**

CAMPINAS

Unicamp

2007

FLÁVIA DE OLIVEIRA FACURI

**MICROCARCINOMAS DE TIREÓIDE:
avaliação da utilidade das classificações de prognóstico
na evolução clínica e da conduta no seguimento**

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para a obtenção do título de Mestre em Clínica Médica, área de concentração em Clínica Médica.

ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. LIGIA V. MONTALI DA ASSUMPÇÃO

CO-ORIENTADORA: PROF^a. DR^a. LAURA STERIAN WARD

CAMPINAS

Unicamp

2007

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecária: Rosana Evangelista Poderoso – CRB-8ª / 6652

F119m Facuri, Flávia de Oliveira
Microcarcinomas de tireóide: avaliação da utilidade das classificações de prognóstico na evolução clínica e no seguimento / Flávia de Oliveira Facuri. -- Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientadores : Ligia Vera Montali da Assumpção; Laura Sterian Ward

Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Tireóide. 2. Tireóide-Tumores. 3. Carcinoma papilar. 4. Prognóstico. I. Assumpção, Ligia Vera Montali da. II. Ward, Laura Sterian. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Título em inglês: Thyroid microcarcinomas: evaluation of the usefulness of prognostic classification systems on clinical outcome and of management on follow-up

Keywords: • Thyroid
• Thyroid tumors
• Papillary carcinoma
• Prognosis

Titulação: Mestre em Clínica Médica
Área de concentração: Clínica Médica

Banca examinadora:

Prof. Dr. Ligia Vera Montali da Assumpção
Prof. Dr. Fátima Regina Chaves
Prof. Dr. Denise Engelbrecht Zantut-Wittmann

Data da defesa: 27-02-2007

Banca examinadora da Dissertação de Mestrado
Flávia de Oliveira Facuri

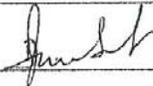
Orientador: Prof^a. Dr^a. Lígia Vera Montali da Assumpção

Membros:

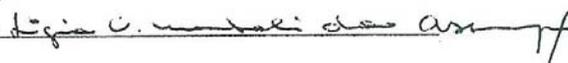
Professora Doutora Fátima Regina Chaves



Professora Doutora Denise Engelbrecht Zantut Wittmann



Professora Doutora Lígia Vera Montali Da Assumpção



Curso de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 27/02/2007

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Taufick e Walterlice, por terem sempre me incentivado a crescer e me dado condições para isso.

À Mima, a quem devo, além dos meus pais, os meus princípios e as bases da minha formação.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me agraciou com tanto amor, oportunidades e pessoas excepcionais na minha vida.

Aos meus queridos pais, Walterlice e Taufick, que sempre me incentivaram em todas as etapas da minha vida e por me proporcionarem todas as condições de formação educacional e emocional, além das financeiras, para que eu chegasse até aqui. E principalmente por seu amor e por sempre me incentivarem a “voar” cada vez mais alto.

À Mima, minha segunda mãe, um anjo-da-guarda que Deus enviou para dentro da nossa família.

Ao meu esposo amado, Fernando, pelo apoio e compreensão durante todo o período de desenvolvimento desse projeto. O seu amor me faz muito mais feliz e me estimula a continuar sempre.

À minha querida irmã, Cláudia, por me “tolerar” e receber com amor na sua casa durante este mesmo tempo e, principalmente, pela grande amiga e companheira que é.

À estimada orientadora, Prof^a Dra Ligia V. Montali da Assumpção, que acreditou em mim e desde a residência me incentivou a continuar no campo da pesquisa acadêmica, além de me confortar com seus conselhos e ombro amigo nas horas difíceis. Quando quase se perde uma pessoa assim maravilhosa, em pleno desenvolvimento da tese, se dá ainda mais valor a ela e se percebe o quanto sua presença é fundamental. Se Deus nos permitiu a graça de a termos conosco, é porque, com certeza, a sua luz ainda tem muitos a quem iluminar.

À querida co-orientadora, Prof^a Dra Laura Sterian Ward, exemplo de persistência e dedicação, com quem aprendi muito em pesquisa, a fazer a correlação clínica e, principalmente, a manter o espírito indagador e inquieto de pesquisador. Obrigada também pelas portas todas que a senhora me abriu e tem aberto até hoje.

À querida amiga e colega Elaine Cristina Morari, que com paciência indescritível me ensinou várias técnicas de laboratório e me auxiliou na execução tanto de projetos frustrados (afinal, também fazem parte da pesquisa...) quanto na redação deste trabalho. Além de sua amizade e companheirismo, que guardarei para sempre no meu coração.

À Dra Patrícia Sabino de Matos, patologista responsável pelos diagnósticos em pacientes com patologias tiroidianas, sempre prestativa e disposta a ensinar, que tem papel fundamental no seguimento e pesquisa com esses pacientes.

Aos amigos residentes de endocrinologia da Unicamp: Paulo de Carvalho Mendes, Marcelo M. O. Lima, Anita Panzan, Maria Cecília Vasconcelos, José Elias Braga, Thais Melo e Simone Van de Sande Lee, por todos os momentos bons e difíceis juntos, pela amizade, pelo auxílio em atender os pacientes e em compilar dados clínicos fundamentais para a execução deste estudo.

A todos os professores da disciplina de Endocrinologia e de Endocrinologia Pediátrica da Unicamp, meus mentores, a quem devo não só grande parte dos meus conhecimentos, mas também exemplos de vida, de ética e competência no atendimento médico.

Às amigas do laboratório GEMOCA da Unicamp: Janaína, Natássia, Fabiana, Kika, Mariana, Aline, Joyce, pelo aprendizado técnico e pela convivência maravilhosos que tive com vocês.

Às equipes de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Cirurgia Torácica, responsáveis pelo brilhante tratamento cirúrgico dos nossos pacientes.

À equipe de Medicina Nuclear da Unicamp, que junto ao nosso ambulatório, tem se empenhado em dar aos nossos pacientes um tratamento de excelente qualidade.

À equipe de Medicina Nuclear da Dimen, em especial ao Dr Marcelo, que antes da construção das instalações adequadas no HC da Unicamp, era o competente e dedicado responsável pelo tratamento com radioiodo dos pacientes com câncer de tireóide do Ambulatório de Câncer da Tiróide da Unicamp.

Aos pacientes do Ambulatório de Câncer da Tiróide da Unicamp, que com altruísmo, na sua dor, aceitaram participar do estudo a fim de auxiliar seus semelhantes.

À Maria de Lourdes, assistente social e à Ana Maria, enfermeira do Ambulatório de Câncer da Tiróide da Unicamp, por auxiliarem com amor e dedicação a nós médicos e aos nossos pacientes.

Aos funcionários do Ambulatório de Câncer da Tiróide da Unicamp, pois sem eles nosso trabalho de atendimento a esses pacientes não seria possível.

A Elizabete Fisher, por me auxiliar na digitação dos dados clínicos dos pacientes deste estudo.

Ao Prof. Dr. Kleber Franchini, meu primeiro orientador de iniciação científica, que ainda na graduação teve o importante e fundamental papel de me iniciar no aprendizado da pesquisa de qualidade.

*“Por vezes sentimos que aquilo que fazemos
não é senão uma gota de água no mar.
Mas o mar seria menor se lhe faltasse
uma gota.”*

Madre Teresa de Calcutá

RESUMO

Com o aprimoramento dos métodos diagnósticos, houve um aumento na incidência dos microcarcinomas (MC) de tireóide, definidos como tumores com tamanho menor ou igual a 1 cm, principalmente os diferenciados, considerados de excelente prognóstico. No entanto, há relatos de casos de MC em que ocorrem recorrências e até metástases à distância. Ainda não há um consenso quanto aos critérios mais precisos para distinguir quem são esses pacientes. Os objetivos desse trabalho foram: verificar os aspectos clínicos, laboratoriais e de evolução em uma população portadora de microcarcinoma diferenciado da tireóide e compará-los às possíveis diferenças dos pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide (CDT) maiores que 1cm, ou seja, os não-microcarcinomas (NMC). Também procuramos correlacionar o estadiamento ao diagnóstico, de acordo com dois critérios diferentes (TNM e Ohio State University - OSU), com a evolução clínica dos pacientes com CDT, enfatizando os portadores de MC. Para isso, foram selecionados 308 dos 365 prontuários retrospectivamente estudados de pacientes atendidos de 1982 a 2005 no ambulatório de Câncer de Tireóide do Hospital de Clínicas da Universidade Estadual de Campinas, seguidos de acordo com o mesmo protocolo de conduta. A média de seguimento foi de $88,3 \pm 66,8$ meses (mediana de 67,5 meses), sendo 226 com carcinoma papilífero (CP) e 82 com carcinoma folicular (CF), 254 (82,5%) do sexo feminino e 54 (17,5%) do sexo masculino. Analisaram-se 3 grupos: microcarcinomas (Grupo 1, n = 38) e carcinomas maiores de 1 cm (NMC): 170 CP (Grupo 2) e 57 CF (Grupo 3), de acordo com estadiamento pelos critérios do TNM e da OSU e evolução clínica favorável – considerada como ausência imagem suspeita ao ultrassom e de captação de ^{131}I na PCI e tireoglobulina sérica indetectável – ou desfavorável – considerada como presença de metástase detectável em região cervical ou à distância por qualquer método de imagem ou por tireoglobulina sérica detectável. . Nossa análise estatística demonstrou que os pacientes com NMC estadio I e II tanto pelo TNM quanto pelo critério OSU evoluem mais favoravelmente que os estádios III e IV ($p=0,0001$). Além disso, os pacientes com estadio III e IV pelo critério OSU apresentam risco maior para evolução desfavorável (89%; OR = 15,5) do que os com estádio III e IV pelo TNM (42% - OR = 9,2). Dessa forma, os pacientes classificados como estadio OSU III e IV apresentam chance 10 vezes maior de evolução desfavorável do que os classificados como estádios OSU I e II, enquanto que essa chance para a classificação TNM é apenas 3,2 vezes maior. No entanto, para os MC, o estadiamento não foi útil para

diferenciar a evolução clínica favorável ou desfavorável ($p= 0,339$). Quando comparados aos NMC, os MC apresentam melhor evolução ($p= 0,015$).

Concluimos que os pacientes com MC apresentam boa evolução, sugerindo que seja possível tratá-los de forma menos intervencionista. Entretanto, os sistemas de estadiamento atualmente em uso não definem prognóstico nestes pacientes. Será necessário um seguimento mais longo, em particular para os pacientes com MC que apresentem uma evolução desfavorável, bem como a identificação de outros fatores e/ou marcadores de mau prognóstico para caracterizar a sua evolução.

ABSTRACT

The improvement of diagnostic methods has led to an increase in the frequency of microcarcinomas (MC), defined as tumors ≤ 1 cm, mainly differentiated histologic types, often with an excellent prognosis. However, there are reports of MC that present recurrence and even distant metastasis. Still, there is not an agreement on the best criteria to identify these patients. The present study aims to verify the clinical, laboratorial aspects and clinical evolution in patients with differentiated thyroid microcarcinoma and compare them to patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC) > 1 cm (NMC). We also tried to correlate the initial stage, according to TNM and OSU staging systems, with clinical evolution of patients with DTC, emphasizing MC. We retrospectively studied 308 of 365 records of patients followed at the outpatient ambulatory of Thyroid Cancer at State University of Campinas from 1982 to 2005, followed by the same protocol. The median follow-up was $88,3 \pm 66,8$ months (median 67,5 months), 226 papillary (PC) and 82 follicular (FC) carcinomas, 254 (82,5%) females and 54 (17,5%) males. We analyzed 3 groups: microcarcinomas (Group 1, n = 38) and carcinomas > 1 cm (NMC): 170 PC (Group 2) and 57 FC (group 3) for stage and clinical evolution. The statistic analysis showed that patients with NMC both TNM and OSU stage I and II have a better prognosis than stages III and IV ($p=0,0001$). Furthermore, patients stage OSU III and IV are at higher risk of a poor prognosis (89%; OR = 15,5) than TNM III and IV (42% - OR = 9,2). Therefore, patients stage OSU III and IV have a ten-fold risk of a bad outcome than I and II, while TNM III and IV have only a 3,2-fold risk of a bad outcome. However, the staging systems did not help in predicting good or poor prognosis of MC ($p= 0,339$), as they usually have good prognosis ($p= 0,015$).

Thus, we conclude that, like other studies recently published, MC could be treated less aggressively, due to its good prognosis. Nevertheless, the staging systems currently in use do not contribute to predict prognosis in these patients. It will be necessary to wait for a longer follow-up of the patients with MC who present a poor outcome and to identify the various risk factors and/or markers to predict the risk of a bad prognosis.

LISTA DE ABREVIATURAS

AcTg	Anticorpos anti-tireoglobulina
CDT	Carcinoma diferenciado de tireóide
CF	Carcinoma folicular
CP	Carcinoma papilífero
DNA	Ácido desoxirribonucleico
ECL	Eletroquimioluminescência
EIA	enzime-immunoassay (imunoensaio enzimático)
PCI	Pesquisa de corpo inteiro
¹³¹ I	Iodo radioativo isótopo 131
L-T4	levotiroxina
mCi	miliCurrie (unidade de radioatividade)
MC	microcarcinoma
NMC	não-microcarcinoma
OSU	Ohio State University
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
rhTSH	TSH humano recombinante
RIT	Radioiodoterapia
Tg	Tireoglobulina
TSH	Hormônio tireotrófico
TNM	Sistema de estadiamento: T (tamanho do tumor) N (linfonodos com ou sem metástase) M (metástase à distância)
USG	Ultra-sonografia

LISTA DE TABELAS

	PÁG.
Tabela 1- Estadiamento clínico TNM.....	38
Tabela 2- Estadiamento clínico Ohio State University (OSU).....	39
Tabela 3- Fatores clínicos e patológicos incorporados em diferentes classificações de prognóstico do carcinoma diferenciado da tireóide.....	40
Tabela 4- Características clínicas dos pacientes divididos em dois grupos histológicos: micro e não-microcarcinoma.....	42
Tabela 5- Características clínicas dos pacientes divididos em três grupos histológicos: micro, CP e CF.....	43
Tabela 6- Comparação dos grupos quanto à classificação TNM e OSU.....	49
Tabela 7- Comparação dos grupos quanto à ocorrência de óbitos.....	49

		PÁG.
Figura 1-	Protocolo de seguimento dos pacientes no ambulatório de Câncer de Tireóide, disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da Unicamp.....	36
Figura 2-	Distribuição de pacientes conforme grupo histológico e evolução.....	44
Figura 3-	Pacientes com carcinoma > 1 cm: evolução clínica x estadiamento inicial (I-II) ou avançado (III-IV) pelos sistemas TNM e OSU.....	46
Figura 4-	Pacientes com microcarcinoma: evolução clínica x estadiamento inicial (I-II) ou avançado (III-IV) pelos sistemas TNM e OSU.....	47
Figura 5-	Evolução clínica micro x não-microcarcinomas.....	47
Figura 6-	Distribuição estadiamento TNM micro x não-microcarcinomas...	48
Figura 7-	Distribuição estadiamento OSU micro x não-microcarcinomas....	48
Figura 8-	Correlação entre o estadiamento por ambas as classificações TNM (8A) e OSU (8B) I-II ou III –IV e a evolução clínica nos MC, CP e CF.....	51
Figura 9-	Curva de Kaplan-Meier de sobrevida: micro x CP x CF.....	52
Figura 10-	Curva de Kaplan-Meier de sobrevida: micro x não-micro.....	53
Figura 11-	Seguimento dos CDT baixo-risco segundo o consenso brasileiro.....	59

	PÁG.
RESUMO	<i>ix</i>
ABSTRACT	<i>xii</i>
1- INTRODUÇÃO	19
1.1- Câncer	20
1.2- Câncer de tireóide	21
1.2.1- Incidência do câncer de tireóide.....	21
1.2.2- Nódulos de Tireóide e Câncer.....	22
1.2.3- Evolução do câncer diferenciado da tireóide.....	23
1.2.4- Fatores clínicos e patológicos de prognóstico.....	25
1.2.5- Microcarcinomas da tireóide.....	28
2- OBJETIVOS	31
3- CASUÍSTICA E METODOLOGIA	33
3.1- Casuística	34
3.1.1- Pacientes.....	34
3.1.2- Seguimento.....	34
3.1.3- Critérios de Inclusão.....	37

3.2- Métodos.....	38
3.2.1- Estadiamento.....	38
3.2.2- Análise estatística.....	40
4- RESULTADOS.....	41
5- DISCUSSÃO.....	55
6- CONCLUSÃO.....	61
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	63
8- ANEXOS.....	74

1- INTRODUÇÃO

1.1- Câncer

Dados epidemiológicos sugerem que novos casos de câncer poderiam ser evitados pela adoção de estratégias preventivas, já que 80% a 90% dos tumores humanos podem ser atribuídos a fatores ambientais, incluindo a dieta, e aspectos sociais e culturais (Osborne et al. 1997).

O câncer ocorre por causa de danos genéticos herdados e/ou adquiridos que alteram a expressão ou as propriedades bioquímicas de genes envolvidos na regulação do crescimento e diferenciação celular (Bishop, 1987; Knudson, 1993; Ward, 1997). Sabe-se que estes danos genéticos podem conferir propriedades proliferativas à célula afetada que, quando as consegue transmitir às suas células-filhas, origina um clone de células que escapa dos controles normais de crescimento e diferenciação (Namba H, 1990). Anormalidades tanto nos genes estimuladores de divisão celular (chamados de oncogenes), como nos protetores ou bloqueadores do ciclo celular (chamados de genes supressores tumorais), podem conferir a uma célula vantagens de crescimento e desenvolvimento sobre as células normais (Ward e Fagin, 1998). Os genes que controlam o tempo de vida ou a morte celular, como o gene da telomerase, os genes envolvidos na apoptose e os genes de reparo do DNA também intervêm diretamente no processo de tumorigênese. Quanto mais tempo uma célula viver, maior será sua chance de adquirir mutações vantajosas em termos de crescimento e diferenciação. Os genes de reparo do DNA controlam a proliferação ou sobrevivência das células indiretamente ao influenciarem a capacidade do organismo de reparar as lesões não letais em outros genes, incluindo os proto-oncogenes, genes supressores tumorais e genes que regulam a apoptose. Qualquer anormalidade nos genes de reparo do DNA pode causar mutações no genoma, acarretando assim em uma transformação neoplásica maligna. No entanto, para que um tumor progrida, aumentando de tamanho e se tornando invasivo, vários outros genes devem se alterar. Sabe-se que o processo de metástase é seletivo para as poucas células que conseguem produzir vasos (angiogênese), mover-se vencendo barreiras e invadindo as células vizinhas, cápsulas, embolizar e sobreviver na corrente sanguínea, parar em leitos capilares distantes e extravasar e se multiplicar dentro do parênquima de outros órgãos. Todos estes passos requerem ativação e/ou desativação de uma série de genes (Ward, 1997). Existem vários genes envolvidos no

reconhecimento, reparo ou programação da morte celular (apoptose), assim como genes envolvidos no controle imunológico de reconhecimento e reparo/destruição das células danificadas, genes capazes de interferir na capacidade de multiplicação à distância, na invasão de tecidos adjacentes, fatores angiogênicos capazes de prover aporte nutricional a estas células de crescimento acelerados e vários outros fatores fundamentais para a progressão de um clone tumoral primário para fenótipos mais agressivos com invasão e metastatização à distância (Ward, 1997; Fidler, 1997).

1.2- Câncer de tireóide

1.2.1- Incidência do câncer de tireóide

O câncer de tireóide pode ser considerado raro embora seja o tumor endócrino mais freqüente (Jemal et al., 2004; American Cancer Society, 2003). Nos Estados Unidos da América, estima-se que 25.690 (6.500 homens e 19.190 mulheres) novos casos foram diagnosticados em 2005 e 1490 indivíduos morreram por carcinoma diferenciado da tireóide (CDT) (Surveillance, Epidemiology and End Results). O carcinoma diferenciado da tireóide (CDT) corresponde a aproximadamente 1% de todos os tipos de câncer, com incidência de 0,5% em homens e 1,5% em mulheres, e a 0,5% de mortes relacionadas a câncer (Hundahl et al. 2000; Jemal et al., 2004). A incidência é maior nos países onde o bócio é endêmico. Nestes países também existe maior prevalência das formas tumorais menos diferenciadas, como o carcinoma folicular e o anaplásico (Ward, 2000).

Trata-se de um tipo de câncer que pode ser detectado precocemente graças à facilidade do diagnóstico através da citologia obtida por punção aspirativa com agulha fina (PAAF) dos nódulos tireoidianos e da ampla disponibilidade da ultra-sonografia para visualização de imagens cervicais. Apesar de o prognóstico geralmente ser favorável, com uma taxa de sobrevida em cinco anos que ultrapassa os 85%, a taxa de recorrência costuma ser alta, em 14% a 22% dos casos, e pode apresentar uma taxa anual de recidiva de 1,8% nos primeiros dez anos (Jemal et al. 2004; Ward et al. 2004).

1.2.2- Nódulos e câncer de tireóide

Nódulos de tireóide são extremamente comuns. Estima-se que 10% da população venham a desenvolver um nódulo palpável durante a vida e vários dados indicam que este número deva ser ainda maior em nosso país, onde até a poucas décadas ainda havia extensas áreas carentes de aporte adequado de iodo na alimentação (Welker e Orlov, 2003; Knobel e Medeiros-Neto, 2004; Tomimori et al., 1995; Furlanetto et al., 2000). Mais recentemente, o uso da ultra-sonografia como método acessível a grandes populações e de custo relativamente pequeno em nosso meio vem aumentando sensivelmente o número de pacientes com nódulos diagnosticados. Esse método é capaz de detectar nódulos na tireóide, mesmo que ainda não sejam clinicamente palpáveis, elevando a prevalência de nódulos para de 19% até 67% da população, de acordo com a região estudada (Chow et al., 2003; Hegedus et al., 2003; Tan e Gharib, 1997). Felizmente, a maioria desses nódulos é causada por doenças benignas, como nódulos colóides, cistos e neoplasias foliculares benignas, sendo que apenas cerca de 5% se confirmam como carcinomas (Tan e Gharib, 1997; Hegedus et al., 2003).

Os tumores epiteliais benignos da tireóide são denominados adenomas foliculares. São freqüentes, e se caracterizam histologicamente por não apresentarem invasão capsular, vascular, neural, dos tecidos vizinhos ou metástases à distância. Infelizmente, a citologia ainda não é capaz de definir tais critérios, sendo necessária a análise histológica minuciosa do nódulo (Schlumberger e Pacini, 1999). Os tumores malignos da tireóide apresentam quadros clínicos extremamente variáveis, desde aqueles com crescimento muito lento e compatível com uma expectativa de vida normal até aqueles com evolução agressiva e que levam ao óbito em períodos de semanas ou meses.

Os carcinomas que se originam do tecido epitelial (células foliculares) são denominados carcinomas diferenciados da tireóide (CDT), histologicamente divididos em carcinoma papilífero (CP) e carcinoma folicular (CF) (Hedinger et al, 1988; Rosai et al, 1992). O CDT se caracteriza por preservar uma série de funções que são encontradas na célula tireoidiana normal. A maioria dos CDT produz proteínas que são normalmente expressas pela célula folicular, como a tireoglobulina (Tg) – proteína envolvida na produção do hormônio tireoidiano – e o co-transportador de sódio/iodo (NIS), presente na

membrana basolateral da célula folicular (Graf, 2005). O CP é o carcinoma de tireóide mais freqüente, responsável por aproximadamente 85% dos casos relatados, seguido pelo CF. O diagnóstico de carcinoma papilífero é caracterizado microscopicamente pela presença de diferenciação folicular, com estruturas formando papilas ou folículos e características nucleares típicas. Geralmente apresentam núcleos maiores e mais claros do que nas células foliculares normais devido à cromatina mais frouxa, denominados “núcleos em vidro fosco”, fendas nucleares e pseudo-inclusões citoplasmáticas. Frequentemente podem apresentar múltiplos focos, no mesmo lobo ou no lobo contralateral. Por sua vez, o diagnóstico do carcinoma folicular se baseia no achado histológico de diferenciação folicular do tumor, geralmente unifocal, com a presença de invasão capsular ou vascular, porém sem as alterações nucleares descritas para o CP (Robbins, 1991).

Felizmente é pequena a incidência do carcinoma de células indiferenciadas, denominado anaplásico, que é um dos tipos de câncer mais agressivos no ser humano, sempre fatais, causando óbito em até 12 meses (Nel et al, 1985; Tubiana et al, 1985; Venkatesh et al, 1990). Na maioria dos casos ocorre em idosos e representa o estágio terminal da desdiferenciação de um CDT após longo tempo de evolução (Shlumberger e Pacini, 1999), mas podendo ocorrer também, mais raramente, em indivíduos mais jovens.

Por último, há também o carcinoma medular da tireóide que, apesar de ser um carcinoma bem diferenciado, não se origina do epitélio folicular tireoidiano, mas sim, das células C para-foliculares produtoras de calcitonina. É responsável por cinco a 10% dos carcinomas de tireóide e pode ser transmitido por herança familiar em 10 a 25% dos casos (Robbins et al. 1991), na forma de síndromes de Neoplasia Endócrina Múltipla tipo 2 A ou 2B ou de Carcinoma Medular Familiar.

1.2.3- Evolução do câncer diferenciado da tireóide

O CDT, principalmente quando precocemente diagnosticado, é um tumor geralmente curável. O tratamento considerado mais adequado, a tireoidectomia total seguida de ablação actínica com iodeto radioativo isótopo 131 (¹³¹I), oferece ao paciente um prognóstico muito bom, com sobrevida longa, similar à da população que nunca teve

câncer em mais de 80% dos casos (Mazzaferri e Jhiang, 1994; Schlumberger, 1999). Após a cirurgia e a radioiodoterapia, os pacientes são tratados com levotiroxina, visando não apenas controlar o hipotireoidismo pós-cirúrgico, mas principalmente reduzir as concentrações séricas de TSH a níveis indetectáveis a fim de minimizar o crescimento de qualquer célula tumoral residual. A pesquisa de Corpo Inteiro (PCI) com ^{131}I e medidas de tireoglobulina (Tg) sérica são usadas para monitorar os pacientes no seguimento. Embora esta abordagem terapêutica proporcione uma sobrevida que atinge 93-98% e 85-92% dos pacientes com carcinomas papilífero e folicular, respectivamente, o índice de recorrências é relativamente elevado (Mazzaferri e Jhiang, 1994; Schlumberger, 1999; Hay et al., 1993). Indivíduos com CP apresentam recorrências em 15% a 22% dos casos, a uma taxa de 1,8% ao ano na primeira década após o tratamento (Mazzaferri e Young, 1981; Simpson et al., 1988). Aproximadamente 85% dos pacientes com recidiva possuem acometimento dos linfonodos cervicais, 32% de recorrência no leito tireoidiano e 12% desenvolvem metástases à distância (a soma dos valores pode ultrapassar 100%, já que o mesmo paciente pode ter recidivas em diferentes locais) (Mazzaferri e Young, 1981; Simpson et al., 1988; Ruegemer et al., 1988; Ronga et al., 2002). Os carcinomas foliculares (CF), por sua vez, apresentam metástases à distância mais frequentemente (17% dos casos) do que os CP em dez anos de seguimento (Mazzaferri e Jhiang, 1994; Schlumberger, 1999; Hay et al., 1993; Mazzaferri e Young, 1981; Simpson et al., 1988; Ruegemer et al., 1988; Ronga et al., 2002).

Quando o câncer é detectado precocemente, a mortalidade pelo CDT é relativamente baixa, menor que 5%, dificultando a compreensão do impacto de diferentes modalidades terapêuticas na sobrevida (Hay et al., 1993). Para a ocorrência de metástases linfonodais, o tempo médio costuma ser de até cinco anos e de metástases a distância até cerca de oito anos após o diagnóstico (Mazzaferri e Young, 1981; Chow et al., 2002). Por outro lado, a sobrevida média dos pacientes que vão a óbito por causa do CDT é de 6 a 10 anos (Mazzaferri e Young, 1981; Hay et al., 1998).

Infelizmente, nem todos os casos de CDT são diagnosticados precocemente. Além disso, entre sete e 20% dos pacientes evoluem com metástases e não respondem ao tratamento (Jemal et al., 2003). Portanto, seria de suma importância que esta minoria de

pacientes acometidos por carcinomas de comportamento agressivo fosse identificada através de marcadores e classificações de prognóstico confiáveis, a fim de que se fizesse um seguimento individualizado mais cauteloso. Nesse sentido, vários grupos de pesquisa sugeriram novas abordagens terapêuticas que aumentem a efetividade do tratamento adjuvante disponível, a RIT, como o uso de retinóides (Coelho et al, 2003) visando a rediferenciação celular na preparação para tratamento com iodeto radioativo em tumores não-captantes e do lítio, visando uma maior permanência do iodo radioativo na célula folicular maligna (Koong et al, 1999). Além disso, projetam-se perspectivas futuras para a utilização de radiosensibilizadores, terapia gênica, bloqueadores de acetilação, entre outras com as quais pretendemos poder contar para auxílio no tratamento desses pacientes.

1.2.4- Fatores clínicos e patológicos de prognóstico

Com o intuito de otimizar a abordagem cirúrgica e o seguimento dos pacientes com CDT, tem-se buscado identificar fatores de prognóstico que possam, essencialmente, identificar quais desses pacientes apresentam risco baixo ou alto para recidiva, metástase e/ou óbito (Shaha, 1998; Hadjieva, 2001; Dean e Ray, 2000; Gilliland et al., 1997; Hundahl et al., 1998).

O câncer de tireóide ocorre em todas as idades, com dois picos: o menor entre 7 e 20 anos, o maior entre 40 e 65 anos (Drinkwater e Sugden 1991). Dados do programa de vigilância epidemiológica norte-americana (Surveillance Epidemiology and End Results Program – SEER) e da base norte-americana de dados em câncer (National Cancer Data Base – NCDB) ilustram a importância da idade sobre os índices de sobrevida, mostrando sobrevida de 95 a 100% em cinco anos para pacientes abaixo dos 45 anos de idade em estadio I-II (Gilliland et al., 1997; Hundahl et al., 1998).

Pacientes com menos de 20 anos de idade têm 99% de sobrevida em dez anos, em contraste com os pacientes com mais de 70 anos que possuem 86% e 70% de chance de estarem vivos para os CP e CF, respectivamente (Jemal et al., 2003). A influência da idade é ainda mais importante para os pacientes de 60 a 69 anos de idade, com queda de

sobrevida para 65 e 57% em dez anos para o CP e CF, respectivamente (Jemal et al., 2003; Hundahl et al., 1998).

A prevalência do CDT no sexo masculino é metade da prevalência no sexo feminino, porém o risco de mortalidade em sua consequência é o dobro, talvez explicado pela maior idade ao diagnóstico nos homens em relação às mulheres (Mazzaferri e Jhiang, 1994; Mazzaferri e Kloos, 2001). Nos Estados Unidos da América, o câncer de tireóide é aquele que apresenta o maior crescimento anual de incidência em mulheres - mais de 100% de aumento na incidência de 1975 a 2002 (Surveillance Epidemiology and End Results Program – SEER).

Em estudo do nosso grupo, foi demonstrado que a presença de anticorpos antitireoidianos, assim como a ocorrência de doença autoimune prévia, indicava melhor evolução nos pacientes com CDT (Souza et al., 2003). A chance de apresentar recorrência, metástase ou morte pelo CDT dos pacientes sem a presença de anticorpos anti-TPO (tireoperoxidase) era 17,053 vezes mais elevada (OR=17,053; 95% IC:2.057-141.34) do que a dos pacientes com a presença desses anticorpos (Souza et al., 2003). Os pacientes com antecedentes de doença tireoidiana autoimune tiveram uma chance 3,75 vezes maior de cura. Nos pacientes com anticorpos positivos esta chance era 12,19 vezes maior do que nos pacientes com anticorpos negativos, sugerindo que a lesão autoimune concomitante ou prévia exerce um efeito protetor na glândula acometida pelo CDT (Souza et al., 2003).

Em relação ao acometimento de linfonodos, o envolvimento ganglionar não influenciou no prognóstico dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Câncer da Tireóide da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. O tempo de sobrevida livre de doença foi similar, na avaliação de pacientes com e sem metástases linfonodais por CP ou CF (p=0.2 e p=0.09 para CP e CF, respectivamente). A análise multivariada para sobrevida também não mostrou influência do acometimento ganglionar primário na evolução do CDT (Ward et al., 2003).

A remoção de linfonodos suspeitos tem impacto discutível no tempo livre de doença e na sobrevida dos pacientes (Mazzaferri e Young, 1981; Dean e Ray, 2000; Cady, 1998; Mirallie et al., 1999). A dissecação sistemática de linfonodos melhora

significativamente os índices de recorrência e sobrevida em pacientes com tumores T1-T3, segundo a classificação TNM, embora tal conclusão possa não ser aplicável a pacientes de moderado ou baixo risco, nem haja consenso quanto a sua utilidade em termos de diminuição de mortalidade (Mazzaferri e Kloos, 2001; Sato et al. 1998).

A literatura é unânime em relação ao pior prognóstico de pacientes com metástases à distância, que aparecem em 5 a 23% dos pacientes nos grandes estudos (Mazzaferri e Jhiang, 1994; Schlumberger, 1999; Hay et al., 1993; Mazzaferri e Young, 1981; Simpson et al., 1988; Ruegemer et al., 1988; Ronga et al., 2002; Chow et al., 2002; Samaan et al., 1983; Schlumberger et al., 1986; Shaha, 1998; Hadjieva, 2001; Dean e Hay, 2000; Gilliland et al., 1997; Hundahl et al., 1998; Hay et al., 1993; Cady e Rossi, 1988; Cady, 1998; Assumpção et al., 2002; Mazzaferri e Kloos, 2001; Souza et al., 2003; Ward et al., 2003b). Metástases pulmonares causando insuficiência respiratória, hemorragia maciça e obstrução das vias aéreas pelo crescimento tumoral, juntamente com colapso circulatório decorrente de compressão de veia cava por metástases mediastinais ou esternais, são as causas imediatas de morte mais freqüentemente relatadas no CDT (Kitamura et al., 1999). É importante salientar que a mortalidade relacionada às metástases sofre influência da idade mais avançada, da presença de sintomas decorrentes das metástases, de sua localização e do seu tratamento com radioiodo (Shoup et al., 2003). Mesmo os pacientes com metástases ao diagnóstico ou que desenvolvem metástases após a cirurgia têm uma sobrevida relativamente longa, girando em torno de quatro anos, com 26% dos pacientes vivos em dez anos (Shoup et al., 2003). Isto é particularmente mais evidente em crianças e adultos jovens (Shoup et al., 2003). Em uma série de 83 crianças seguidas por mais de 10 anos, La Qualgia et al.(2000) descreveram 100% de sobrevida aos 10 anos, enquanto apenas 31% dos casos apresentaram progressão da doença após tratamento do tumor primário e das metástases.

Na verdade, é difícil avaliar o impacto de todos os fatores clínicos e patológicos que, reconhecidamente, influem na sobrevida livre de doença (como sexo, tamanho e extensão do tumor, tipo histológico) devido ao diagnóstico precoce e excelente sobrevida da maior parte dos pacientes com CDT. Muitos sistemas de estadiamento são derivados de análises multivariadas que não consideram o efeito da terapia, algumas delas nem sequer

considerando o índice de recorrência. Para complicar mais ainda a interpretação dos dados, existe o fato de que, embora tenham excelente prognóstico, crianças e pacientes jovens apresentam elevada frequência de recorrências (Mazzaferrri e Kloos, 2001).

Brierley et al.(1997) compararam os vários sistemas de estadiamento e prognóstico atualmente propostos e concluíram que nenhuma delas mostra qualquer vantagem sobre o clássico sistema TNM proposto pelo American Joint Committee on Cancer (AJCC) e pela International Union Against Cancer (IUAC). Por outro lado, o uso desses fatores clínicos e patológicos permite definir pacientes de risco baixo, de risco elevado e um grupo de pacientes de risco intermediário (jovens com menos de 45 anos de idade, mas com tumores de risco elevado) (Shaha et al., 1998).

Têm-se buscado intensamente parâmetros que possam, com maior segurança do que os clínico-patológicos, indicar já ao diagnóstico uma abordagem cirúrgica mais ou menos agressiva e que permitam estabelecer risco maior ou menor de recorrência ou recidiva para cada indivíduo, o que implicaria em maior atenção e rigor no seguimento de alguns pacientes em relação à grande maioria dos casos. Também nos preocupam os pacientes que, embora inicialmente responsivos, deixam de se beneficiar com o uso de ¹³¹I ao apresentar recidivas e/ou metástases. O uso desses indicadores poderia poupar a grande maioria dos pacientes de uma cirurgia mais radical ou dos controles periódicos frequentes de Tg sérica e PCI, mas ainda não se tem segurança no uso dos mesmos; por outro lado, seguramente, eles nos permitem aumentar a vigilância sobre os casos de maior risco.

1.2.5- Microcarcinomas da tireóide

Microcarcinomas são tumores malignos que apresentam até 1 cm no seu maior diâmetro na análise histológica, segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde (Lloyd et al, 2004). Representam uma parcela significativa das neoplasias malignas da tireóide (de 10 a 20%), sendo mais frequentes os bem diferenciados e quase que exclusivamente os microcarcinomas papilíferos (MCP) (Pelizzo et al, 2004; Pellegriti et al, 2004; Roti et al, 2006).

Houve, nos últimos anos, um interesse maior no estudo desse subtipo de CDT, principal responsável pelo aumento da incidência dos carcinomas de tireóide nos EUA, segundo Davies e Welch (2006). Isto se deve, em grande parte, pelo aprimoramento dos métodos diagnósticos, que são capazes de detectar nódulos menores não palpáveis e da análise citológica em material obtido por PAAF desses nódulos (Mazzaferrri e Massol, 2002; Castro e Gharib, 2005). Por outro lado, muitos dos MCP são achados incidentais em tireóides de pacientes operados por doenças benignas, como bócio ou Doença de Basedow-Graves. Por isso, vários grupos de pesquisa procuraram identificar a sua prevalência em tireóides de pacientes operados por outras patologias benignas da tireóide, os chamados incidentalomas de tireóide, e em casos em que permaneceram ocultos até o óbito do paciente por outras causas, através de autópsias.

Yamashita et al. (1985) demonstraram uma prevalência de 5,5% de microcarcinomas em 3219 tireóides de pacientes operados por doenças benignas como bócio, hipertireoidismo (Doença de Basedow-Graves, Doença de Plummer), etc. Na Itália, Pelizzo et al. (1990) encontraram a prevalência de 10,5% de microcarcinomas em 277 tireoidectomias. No Canadá, 2 estudos diferentes, de Witterick et al. (1993) e Fink et al. analisaram, respectivamente, 50 e 425 tireóides de pacientes operados por tiroidopatias benignas, encontrando uma prevalência semelhante, de 10 e 16,7% de MCP, respectivamente.

Vários outros trabalhos também analisaram a prevalência de microcarcinomas papilíferos em autópsias. Verifica-se que há uma grande variação de acordo com a região geográfica estudada. No Brasil, Bisi et al (1989) verificaram uma prevalência de 1% na cidade de São Paulo. Nos EUA, a prevalência varia de acordo com a região geográfica, desde 1 até 5,7% (Silverberg 1966; Komorowski 1988; Sampson 1974). No Japão já se verificou uma prevalência maior, mas que também variou de 11,3 a 28,5% (Yamamoto et al, 1990; Fukunaga, 1974; Sampson et al). A maior relatada foi na Finlândia de até 35,6 % por Harach et al. em 1985 e de 27% em adultos jovens por Franssila e Harach (1986).

No nosso serviço, o grupo da dra. de Matos (2006) analisou 427 tireóides provenientes tanto de autópsias quanto de ressecções cirúrgicas por patologias tireoidianas benignas. Observaram que a prevalência de MC foi semelhante nos dois grupos, sendo

7,8% em autópsias e 7,2% nas peças cirúrgicas. No entanto apenas 1 a 2% dos carcinomas ocultos se manifesta clinicamente. Portanto, pode-se supor que, como a prevalência de microcarcinomas ocultos é muito maior que a prevalência do câncer de tireóide diagnosticado clinicamente, vários desses carcinomas outrora não diagnosticados jamais evoluiriam para carcinomas clínicos e, portanto, não causariam repercussão na saúde do indivíduo (Mazzaferri et al, 2003, Schlumberger et al, 2004). Se esses microcarcinomas devem ou não ser tratados e como deve ser essa abordagem ainda permanece em debate, pois há relatos de casos de pacientes portadores de microcarcinomas que evoluíram com metástases à distância e evolução desfavorável (Braga M et al, 2002, Lee J et al, 2006). Conseguir distinguir quais são esses pacientes seria de grande importância clínica, pois possibilitaria adequar melhor a conduta, se mais ou menos agressiva, de acordo com cada caso e, provavelmente, poupar a grande maioria dos casos de procedimentos onerosos e desnecessários.

Dessa forma, vários grupos de endocrinologistas se reuniram na tentativa de estabelecer uma conduta de seguimento ideal para os pacientes com microcarcinomas (Mazzaferri et al, 2003, Schlumberger et al, 2004), inicialmente classificados como de baixo risco, para evitar que sejam expostos a tratamentos cirúrgicos ou de radioiodoterapia em excesso ou, ao contrário, que não se identifiquem os pacientes de mau prognóstico nesse subgrupo e, assim, deixem de se beneficiar com os recursos terapêuticos já disponíveis atualmente.

Existem vários estudos (Roti E et al, 2006; Torre EM et al, 2004) e uma série de classificações para tentar estabelecer o prognóstico dos indivíduos com CDT. Todas elas usam fatores bem conhecidos como idade, sexo, tipo histológico, metástases à distância. No entanto, não há ainda um consenso nem uma relação constante sobre o estadiamento obtido com cada classificação e a evolução clínica do paciente. Além disso, não há dados suficientes na literatura quanto à aplicação do estadiamento ao diagnóstico na evolução clínica dos pacientes com microcarcinomas.

2- OBJETIVOS

1- Verificar os aspectos clínicos, laboratoriais e de evolução em uma população portadora de microcarcinoma diferenciado da tireóide e compará-los às possíveis diferenças clínicas e de evolução dos pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide >1 cm (NMC).

2- Avaliar a utilidade clínica de dois critérios diferentes de estadiamento (TNM e OSU) para prever a evolução clínica dos pacientes com microcarcinomas diferenciados de tireóide.

3- CASUÍSTICA E METODOLOGIA

3.1- Casuística

3.1.1- Pacientes

Foi realizado um estudo retrospectivo baseado nos prontuários e fichas de atendimento dos pacientes selecionados dentre os consecutivamente atendidos no período de 1982 a dezembro de 2005 no Ambulatório de Câncer de Tireóide da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Unicamp. Os pacientes foram inscritos no estudo após concordarem em participar do mesmo e assinarem o Termo de Consentimento Informado, conforme as normas do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM - Unicamp.

Esses pacientes são encaminhados ao Ambulatório de Câncer de Tireóide somente após cirurgia por nódulo suspeito ou indeterminado que se confirmou ser carcinoma à análise histológica ou depois de achado incidental de carcinoma em uma glândula operada por tireoidopatia benigna (hipertireoidismo, bócio multinodular, etc.).

Todos os pacientes com o diagnóstico de câncer de tireóide são cadastrados segundo um protocolo padronizado implantado há mais de 20 anos no ambulatório, do qual constam, além dos dados de identificação, a idade ao diagnóstico, sexo, cor, dados clínicos e de exames complementares (USG, PAAF, cintilografia de tireóide) pré-cirúrgicos, dados referentes à cirurgia e dados da análise histológica do material cirúrgico (tamanho do tumor, tipo histológico, grau de diferenciação, número de focos de carcinoma na glândula, invasão capsular ou extra-capsular, vasos da cápsula, presença de metástase em linfonodos regionais ressecados).

3.1.2- Seguimento

A conduta para todos os pacientes com CDT também é padronizada (Figura 1).

Em todos é realizada a tireoidectomia total ou subtotal, com ou sem ressecção dos linfonodos cervicais regionais (de acordo com exame físico e USG realizados no pré-operatório ou se linfonodos são visualizados no intra-operatório). Em seguida, o

paciente é mantido sem levotiroxina (L-T4) para que haja a elevação do TSH endógeno para concentrações séricas acima de 30 $\mu\text{U/l}$.

Após 6 a 8 semanas da cirurgia é realizada uma pesquisa de corpo inteiro (PCI), na qual são obtidas imagens estáticas nas projeções anterior e posterior do corpo inteiro 72h após a administração oral da dose de 5 mCi de iodeto-131 (PCI- ^{131}I) para a detecção de restos tireoidianos locais e/ou metástases regionais ou à distância (câmara cintilográfica Elscint – GE – modelo Helix Apex SPX). Antes da administração do radioiodo, são dosadas as concentrações séricas de TSH (por EIA-ECL), Tg (por EIA-quimioluminescência) e anticorpos anti-tireoglobulina (AcTg) séricos (por EIA-ECL), pois quando esses anticorpos estão presentes no soro do paciente, competem com o ensaio, invalidando a dosagem de Tg. Cerca de 3 a 8 semanas após a PCI, todos os pacientes recebem uma dose mínima ablativa de radioiodo (RIT) de 100 mCi quando apresentam apenas restos locais e após 72h é realizada uma nova PCI pós-dose. Caso apresentem metástases, doses mais elevadas são administradas a critério do local e quantidade das lesões. Pacientes que não apresentam captação à PCI e que tenham a tireoglobulina estimulada indetectável podem não receber dose ablativa de ^{131}I . Em seguida, é iniciada a reposição hormonal com levotiroxina em doses suficientes para a supressão do TSH até concentrações indetectáveis (inferiores a 0,01 $\mu\text{U/l}$). No primeiro ano, o TSH, a Tg e AcTg são dosados a cada 4 a 6 meses, esperando-se que a Tg se mantenha até 1,0 ng/l

Caso a Tg apresente elevação da concentração sérica, procede-se uma investigação para a detecção de possíveis recidivas locais ou metástases linfonodais ou à distância, com exame físico, USG e/ou nova PCI. Caso ela se mantenha em concentrações baixas, após 1 ano a levotiroxina é suspensa para a realização de nova PCI e dosagem de TSH e Tg, além de USG cervical de rotina.

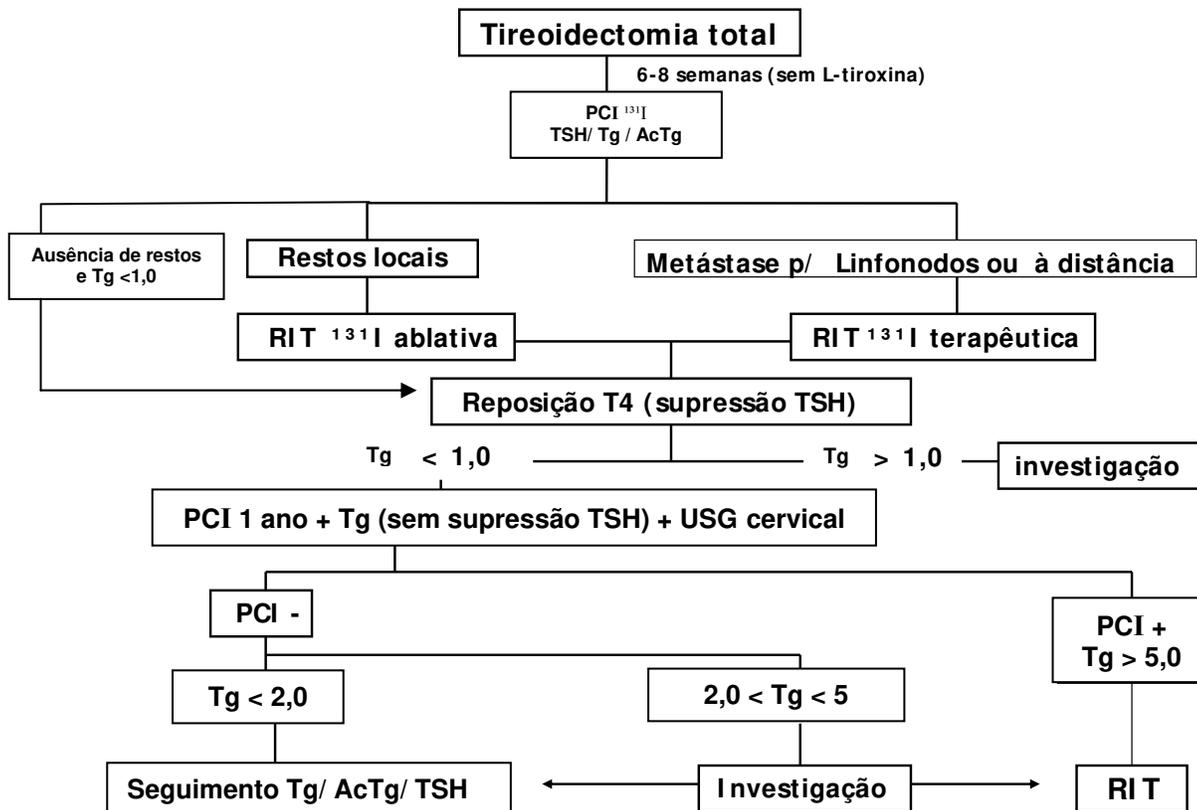


Figura 1- Protocolo de seguimento dos pacientes no ambulatório de Câncer da Tireóide, disciplina de Endocrinologia, do Hospital das Clínicas da Unicamp (PCI: Pesquisa de Corpo Inteiro; Tg: tireoglobulina; AcTg: anticorpos anti-tireoglobulina; RIT: radioiodoterapia; USG: ultrassonografia).

Se a PCI for positiva e/ou, se a tireoglobulina se elevar acima de 5 ng/ml, o paciente é diretamente encaminhado para nova dose terapêutica de radioiodo. Já se a PCI for negativa e a tireoglobulina não se elevar acima de 2 ng/l, os pacientes apenas são seguidos com a realização de exames de sangue de rotina a cada 4 meses e, após 3 anos, a cada 6 meses. No caso de a PCI ter resultado negativo, apesar da elevação da Tg nos valores entre 2 e 5, procede-se também uma investigação para descartar possíveis recidivas locais ou metástases. De acordo com os resultados, pode-se apenas seguir o paciente e reavaliá-lo após 6-12 meses ou encaminhá-lo à RIT.

Em quaisquer casos que, durante a investigação, encontrem-se restos ou recidivas locais de volume significativo ou linfonodos positivos para metástases, são encaminhados para reabordagem cirúrgica. A Tg foi dosada de acordo com o método EIA-quimioluminescência; para o TSH, foi utilizado EIA-ECL (imunoensaio enzimático - eletroquimioluminescência) e para detecção de ACTg, foi utilizado EIA-ECL. As PCIs diagnósticas foram realizadas pelo serviço de Medicina Nuclear do HC-Unicamp e as doses de RIT e PCIs pós-dose pelo serviço da DIMEN-Campinas ou pelo serviço de Medicina Nuclear do HC-Unicamp.

3.1.3- Critérios de Inclusão

Foram incluídos no estudo os pacientes que preenchessem os seguintes critérios:

- 1- Mínimo de 12 meses de seguimento desde a cirurgia (completos até dezembro/2005) – com poucas exceções, já que alguns pacientes com menor seguimento já apresentavam metástases ao diagnóstico;
- 2- Pelo menos 1 retorno no ambulatório para seguimento (pois há pacientes que são encaminhados de outros serviços já inicialmente conduzidos por algum tempo);
- 3- Anátomo-patológico confirmando o tumor maligno (ou laudo completo do médico do paciente);

Dentre os 365 pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide (CDT) em seguimento ou já seguidos no Ambulatório, foram selecionados 308 (226 papilíferos e 82 foliculares), sendo 254 (82,5%) do sexo feminino e 54 (17,5%) do sexo masculino, 264 (85,7%) brancos e 44 (14,3%) não-brancos. Foram analisados 3 grupos: microcarcinomas (Grupo 1, n = 38) e carcinomas maiores de 1 cm: CP (Grupo 2, n = 170) e CF (Grupo 3, n = 57). A idade média ao diagnóstico foi de $39,4 \pm 12,6$ com mediana de 38,5 (19-69) anos para os MC, média de $40,3 \pm 16,8$ com mediana de 40 (5-87) anos para os CP e média de $50,8 \pm 16,9$ com mediana de 51(8-77) anos para os CF.

Para fins de análise estatística, os pacientes que evoluíram com recidiva local ou à distância ou morreram devido ao tumor durante o acompanhamento foram considerados de evolução desfavorável, ou má evolução. Por sua vez, os pacientes sem evidência de doença durante o seguimento foram classificados como de boa evolução, ou evolução favorável. Os pacientes cuja Tg se elevou a níveis intermediários e nos quais não se encontrou foco de doença, ou que não tinham tempo de seguimento suficiente após a RIT ablativa ou terapêutica foram classificados como de evolução intermediária e, portanto, não incluídos na análise estatística.

3.2- Métodos

3.2.1- Estadiamento

O estágio e o grau de diferenciação e invasão dos tumores foram definidos pelos dados anátomo-patológicos obtidos do material cirúrgico e pelos dados clínicos dos pacientes. Dentre os vários sistemas de estadiamento existentes, um dos utilizados neste estudo é o TNM, elaborado pela IUAC (International Union Against Cancer). Ele leva em consideração a idade do paciente ao diagnóstico e se baseia em 3 variáveis: no tamanho do tumor primário (T), acometimento (N1) ou não (N0) de linfonodos regionais (N) e presença (M1) ou ausência (M0) de metástases à distância (Tabela 1).

Tabela 1- Estadiamento clínico segundo critério TNM

Estádio	Idade	
	< 45 anos	≥ 45 anos
I	M0	T1
II	M1	T2-T3
III		T4 ou N1
IV		M1

T1: Diâmetro do tumor ≤ 1 cm; T2: diâmetro 1-4 cm; T3: diâmetro > 4 cm; T4: extensão além da cápsula tireoidiana.

N0: sem metástase para linfonodos; N1: presença de metástase para linfonodos.

M0: sem metástase à distância; M1: presença de metástase à distância.

Optamos, também, por utilizar como comparação outro sistema de estadiamento dos pacientes, o elaborado pelo grupo da Ohio State University para carcinoma diferenciado de tireóide (Mazzaferrri e Jhiang, 1994). Este sistema não leva em consideração a idade do paciente, mas sim o tamanho do tumor, a presença de metástases cervicais, a presença de múltiplos focos tumorais (mais que 3 focos), invasão local pelo tumor e metástases à distância (Tabela 2). Apesar da já comprovada relevância da idade acima de 45 anos no prognóstico dos pacientes com CDT, como a idade média dos pacientes seguidos no ambulatório fica abaixo desse valor, escolhemos este sistema como comparação ao clássico e difundido sistema TNM.

Tabela 2- Estadiamento clínico segundo critério da Ohio State University (OSU)

Estádio	Tamanho do tumor (cm)	Metástases cervicais	Múltiplos focos tumorais (>3)	Invasão local pelo tumor	Metástases à distância
I	< 1,5	Não	Não	Não	Não
II	1,5-4,4	Sim	Sim	Não	Não
III	≥ 4,5	Sim/ Não	Sim/ Não	Sim	Não
IV	Qualquer	Sim/ Não	Sim/ Não	Sim/ Não	Sim

Os pacientes que não tinham dados suficientes para estadiamento (por exemplo, tamanho do tumor) foram estadiados como estágio X e não foram inclusos na análise estatística, apenas na descritiva. Há uma grande quantidade de sistemas de estadiamento, como o AGES (Mayo Clinic) (Hay et al, 1987), MACIS (Mayo Clinic) (Hay et al, 1993), AMES (Lahey Clinic) (Cady e Rossi, 1988), EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer) (Byar et al, 1979), porém todos alternando os fatores de mau prognóstico levados em consideração na classificação de estadiamento, na tentativa de melhorar a previsão da evolução clínica de cada paciente. A tabela 3 resume os dados levados em conta em cada sistema de estadiamento.

Tabela 3- Fatores clínicos e patológicos incorporados em diferentes classificações de prognóstico do carcinoma diferenciado da tireóide.

Parâmetro	EORTC	AMES	AGES	MACIS	Ohio	NTCTCS
Idade ao diagnóstico	X	X	X	X		X
Sexo	X	X				
Tipo histológico						X
Grau de diferenciação	X		X			X
Tamanho do tumor		X	X	X	X	X
Invasão extra-tiroidiana	X	X	X	X	X	X
Linfonodo					X	X
Metástases à distância	X	X	X	X	X	X

3.2.2- Análise estatística

A análise estatística foi realizada utilizando o software SPSS 10.0 for Windows. Análise de variância foi utilizada na comparação entre os 3 grupos: microcarcinomas, carcinomas papilíferos e foliculares, quanto à homogeneidade com relação à idade, sexo, cor, e tabagismo. O teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis foi utilizado para comparação dos 3 grupos com relação ao tamanho do nódulo e à dose de radioiodo administrada. Testes exatos de qui-quadrado (χ^2), teste T de Student e teste de Fisher foram utilizados na comparação do estadiamento, da evolução clínica e da ocorrência de óbito em cada grupo e na correlação do estadiamento com a evolução clínica. O teste não-paramétrico de Mann-Whitney foi utilizado para correlacionar a evolução clínica com os valores de tamanho do nódulo e dose de radioiodo total administrada. O odds ratio (OR) e o coeficiente de intervalo de 95% (intervalo de confiança - IC) permitiram estimar a força de associação entre cada variável e o comportamento benigno ou maligno. Utilizamos uma análise de regressão logística para o grupo de estadiamento por TNM ou OSU na determinação de risco para evolução clínica desfavorável. Foram determinadas quais das variáveis analisadas se correlacionaram melhor com a evolução através de análise multivariada. A sobrevida foi analisada através da curva de Kaplan-Meier. Para todos os testes foi considerado o valor de “p” menor ou igual a 0,05 como nível de significância.

4- RESULTADOS

Dentre os 365 pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide (CDT) em seguimento ou já seguidos no Ambulatório desde 1982 a dezembro de 2005, foram selecionados 308 que preenchem os critérios de inclusão (226 papilíferos e 82 foliculares), sendo 254 (82,5%) do sexo feminino e 54 (17,5%) do sexo masculino, 264 (85,7%) brancos e 44 (14,3%) não-brancos. Os pacientes foram separados, para análise estatística, em 2 grupos: os portadores de microcarcinomas (micro) e os portadores de tumores >1cm (não-micro) ao diagnóstico (Tabela 4).

Tabela 4- Características clínicas dos pacientes divididos em 2 grupos histológicos: micro e não-micro.

		Micro	Não-micro	p (χ^2)
Número		38	227	
Idade média (\pmSD)		39 \pm 13	42 \pm 17	p = 0,140
Sexo	F	32 84,2%	185 81,5%	p = 0,688
	M	6 15,8%	42 18,5%	
Cor	B	35 92,1%	183 80,6%	p = 0,083
	NB	3 7,9%	44 19,4%	
Tabagismo	N	25 71,4%	150 72,8%	p = 0,865
	S	10 28,6%	56 27,2%	

Os 2 grupos não diferiram quanto à idade (p =0,140), sexo (p = 0,688), cor (p = 0,083) e tabagismo (p= 0,865). Infelizmente, não há dados sobre tabagismo de todos os pacientes, já que alguns perderam seguimento e outros foram a óbito, sem relato desses dados. Portanto, há dados de apenas 35 pacientes com MC e de 206 pacientes com NMC.

De acordo com a análise realizada, esse último grupo foi dividido em dois subgrupos: portadores de carcinomas papilíferos e foliculares. Nesse caso, foram analisados 3 grupos: microcarcinomas (Grupo 1, n = 38) e carcinomas > de 1 cm: CP (Grupo 2, n = 170) e CF (Grupo 3, n = 57), cujos dados clínicos estão detalhados na tabela 5. Os pacientes foram seguidos por uma média de 88,3 ± 66,8 meses (mediana de 67,5 meses, variando de 2 a 392 meses). Não houve diferença estatística entre o tempo de seguimento dos pacientes de cada grupo (p= 0,0703).

Tabela 5- Características clínicas dos pacientes divididos em 3 grupos histológicos: micro, CP e CF.

	Micro	CP	CF	p (χ^2)
Número	38 14,3%	170 64,2%	57 21,5%	
Idade média (±SD)	39 ± 13	40 ± 17	51 ± 17	<i>p</i> < 0,001**
Sexo	F 32 84,2%	137 80,6%	48 84,2%	<i>p</i> = 0,764
	M 6 15,8%	33 19,4%	9 15,79%	
Cor	B 35 92,1%	134 79,8%	47 82,5%	<i>p</i> = 0,200
	NB 3 7,9%	34 20,2%	10 17,5%	
Tabagismo	N 25 71,4%	113 72,9%	37 72,5%	<i>p</i> = 0,984
	S 10 28,6%	42 27,1%	14 27,5%	
Seguimento (meses)	68 ± 61	92 ± 69	89 ± 63	<i>P</i> = 0,0703

A idade média ao diagnóstico nos pacientes portadores de MC foi de 39,4 ± 12,6 com mediana de 38,5 (19-69) anos; nos CP, a média foi 40,3 ± 16,8 anos com mediana de 40 (5-87) anos e nos CF, a média foi de 50,8 ± 16,9 anos com mediana de 51 (8-77)

anos. Observa-se que os grupos diferem em relação à idade. O grupo CF apresenta valores significativamente maiores que os dos outros dois difere dos grupos CP ($p < 0,05$) e micros ($p < 0,05$), através da análise de variância a um fator $p < 0,001$. Ao contrário, os grupos não diferem entre si em relação ao sexo e cor, pelo teste do qui-quadrado ($p = 0,764$ e $p = 0,200$, respectivamente), nem quanto ao tabagismo ($p = 0,984$).

A figura 2 mostra a distribuição do número de casos de cada grupo: MC, CP e CF, conforme a evolução clínica boa (favorável) ou ruim (desfavorável). Observa-se que os grupos CF e CP não diferem significativamente ($p = 0,060$), porém quando comparados aos MC, apresentam maior percentagem de pacientes com evolução desfavorável ($p = 0,009$).

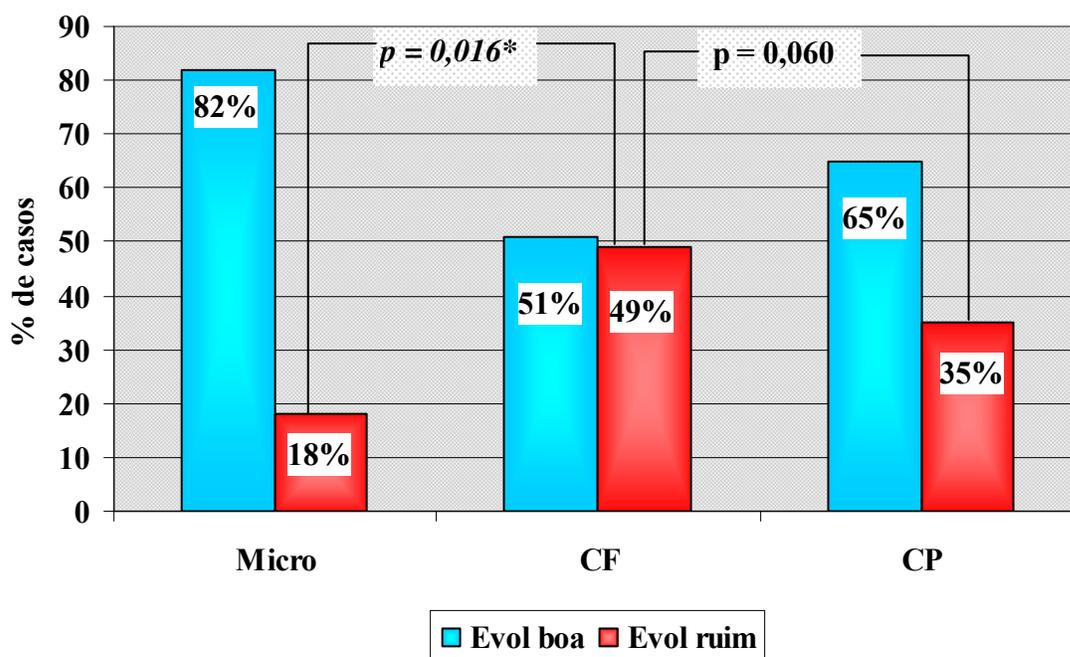


Figura 2- Distribuição de pacientes conforme grupo histológico e evolução

Dentre os carcinomas > 1cm (não – microcarcinomas, NMC), tiveram evolução favorável 139 pacientes (53%). Quando foi usada a classificação de prognóstico TNM, 123 (88,5%) haviam sido classificados como estadios I ou II e 14 (10,1%) como estadios III ou IV. Já quando foi usado o estadiamento por OSU, os estadios I ou II foram 101 (72,6%) e III ou IV 35 pacientes (25,2%), demonstrando diferença estatística na comparação dos dois sistemas. Tiveram evolução desfavorável 89 pacientes (34%), sendo estadiados como TNM I e II 42 pacientes (47,2%) e TNM III e IV 45 (50,6%). Houve uma diferença significativamente maior quando estadiados pelo sistema OSU, ou seja, I e II foram 11 pacientes (12,4%) e III e IV, 75 pacientes (84,2%), dados representados nas figuras 3A e 3B.

Dentre os microcarcinomas, tiveram evolução favorável 31 pacientes (67,4%), que haviam sido estadiados como TNM estadio I ou II 30 pacientes (96,8%) e TNM estadio III ou IV apenas 1 (3,2%). Não houve diferença quando foi usada a classificação da OSU: havia 30 pacientes (96,8%) estadios I ou II e 1 paciente (3,2%) estadios III ou IV. Tiveram evolução desfavorável 7 pacientes (15,2%), sendo que 6 deles (85,7%) haviam sido estadiados como TNM I ou II e apenas 1 paciente (14,3%) TNM III ou IV. Os números foram os mesmos quando utilizado o estadiamento OSU, ou seja, estágio I ou II 6 pacientes (85,7%) e estádios III ou IV apenas 1 paciente(14,3%). (figura 4)

Figura 3 A- Estadiamento pela classificação TNM

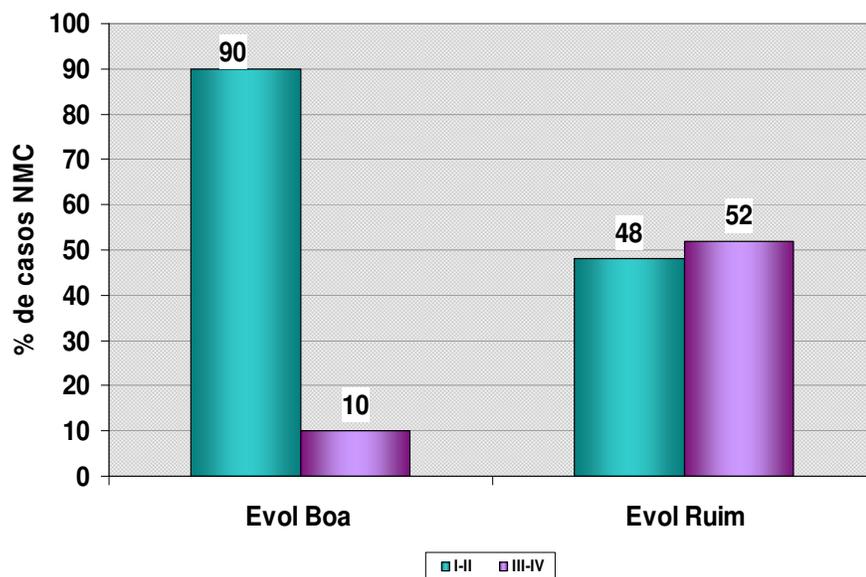


Figura 3 B- Estadiamento pela classificação de OSU

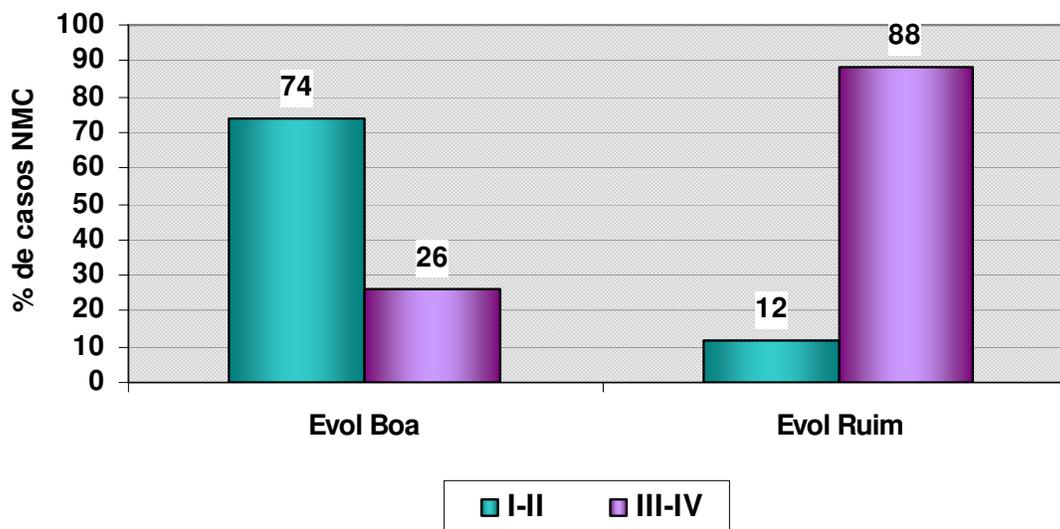


Figura 3- Pacientes com carcinoma > 1 cm: evolução clínica x estadiamento inicial (I-II) ou avançado (III-IV) pelos sistemas TNM (A) e OSU(B).

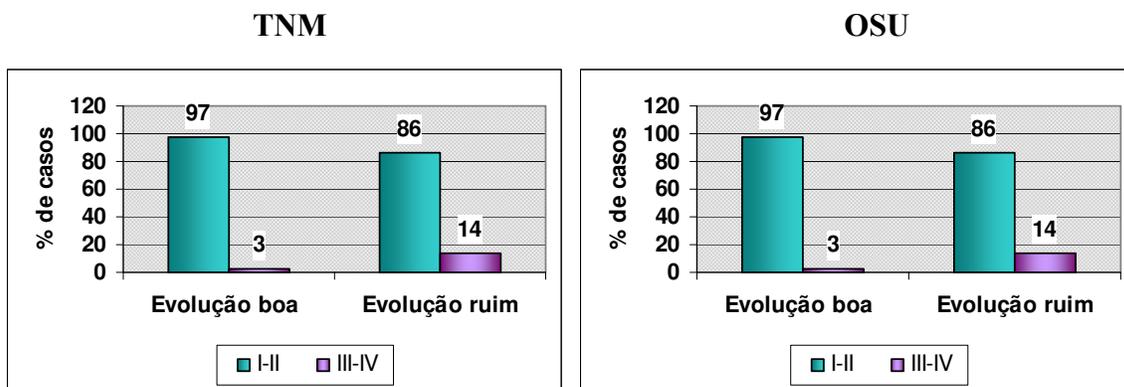


Figura 4- Pacientes com microcarcinoma: evolução clínica x estadiamento inicial (I-II) ou avançado (III-IV) pelos sistemas TNM e OSU

Além disso, a comparação entre os grupos de evolução clínica favorável (boa), indeterminada (intermediária) e desfavorável (ruim) nos grupos de MC e NMC encontra-se na figura 5.

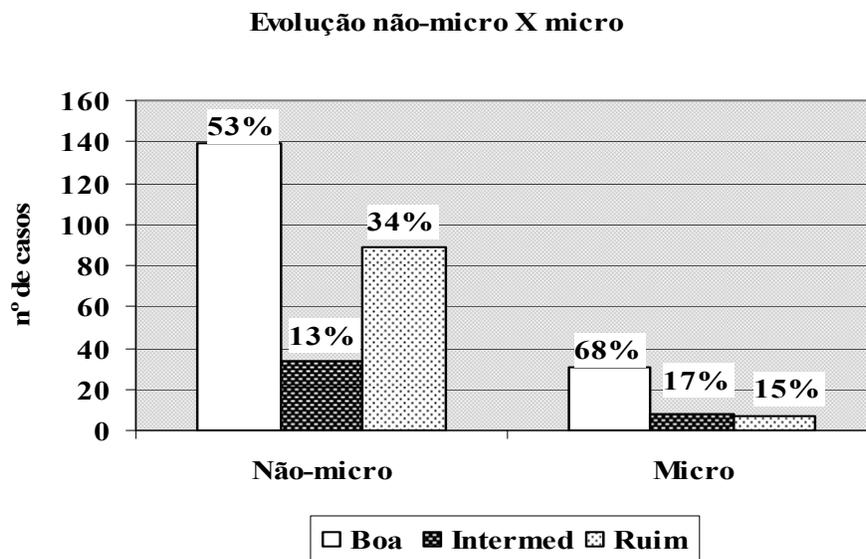


Figura 5- Evolução clínica micro x não-microcarcinomas

As figuras 6 e 7 mostram, nos 2 grupos, a distribuição dos estadiamentos segundo a classificação de TNM (figura 6) e OSU (figura 7).

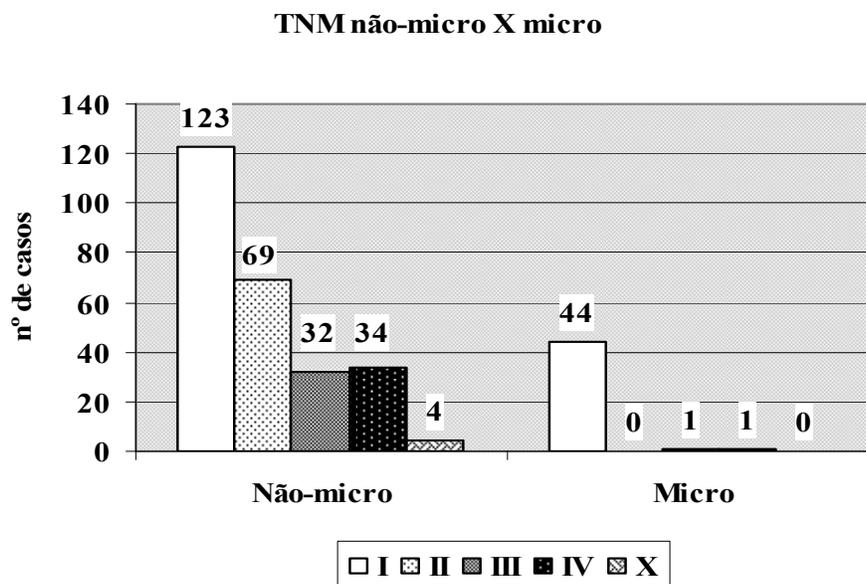


Figura 6- Distribuição estadiamento TNM micro x não-microcarcinomas

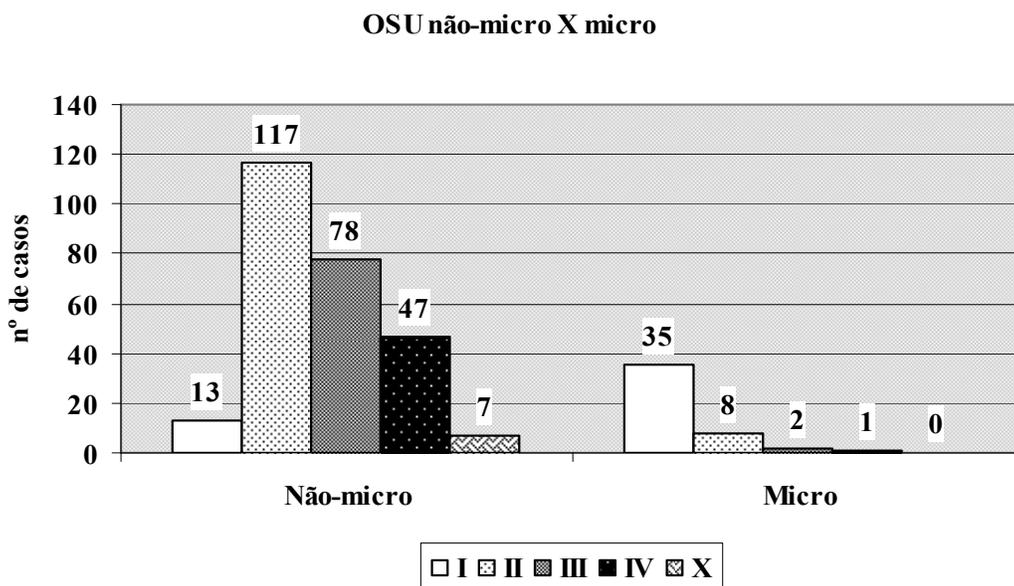


Figura 7- Distribuição estadiamento OSU micro x não-microcarcinomas

De acordo com os dados da tabela 6, pode-se concluir que os grupos diferem em relação TNM. O grupo CF apresenta maior percentagem de casos com TNM III-IV (37,5%), seguido do grupo CP (22,8%) e do grupo micro (5,3%) ($p = 0001$). O mesmo resultado se observa com os estadiamento OSU III-IV em cada grupo (Tabela 6), sendo respectivamente, 60, 47 e 5,3% ($p = 0,001$)

Tabela 6- Comparação dos grupos quanto à classificação TNM e OSU:

		Micro	CP	CF	$p (\chi^2)$	
Número		38	167	56		
TNM	I-II	36 94,7%	129 77,3%	35 62,5%	$p = 0,001^{**}$	
	III-IV	2 5,3%	38 22,7%	21 37,5%		
	I-II	36 94,7%	87 53,1%	22 40%		$p = 0,001^{**}$
	III-IV	2 5,3%	77 46,9%	33 60%		

Obs: foram excluídos os pacientes com estágio X, ou seja, impossíveis de classificar por falta de dados histológicos.

O número de óbitos também foi significativamente diferente, já que o grupo CF apresenta maior numero de casos do óbito ($n=12$; 21,1%), seguido do grupo CP ($n=6$; 3,53%) e o grupo micros não apresentam óbitos ($p < 0,001$), dados demonstrados na tabela 7.

Tabela 7- Comparação dos grupos quanto à ocorrência de óbitos:

	Micro	CP	CF	$p (\chi^2)$
Óbitos	0	6 3,5%	12 21,1%	$p < 0,001$

Dentre os pacientes com CF, verifica-se uma associação entre evolução clínica e o estadiamento TNM. Dos casos que evoluem mal, 75% haviam sido estadiados como TNM III ou IV ao diagnóstico e dos que evoluem bem, apenas 3,5% ($p = 0,001$). O mesmo ocorre quando se usa o estadiamento OSU. Dos casos que evoluem mal, 89% são OSU III-IV e dos que evoluem bem, apenas 32% ($p = 0,001$).

Fato semelhante ocorre no grupo dos pacientes com CP, sendo que há associação entre evolução e TNM. Cerca de 42% dos casos que evoluem mal são do TNM III-IV e dos que evoluem bem, apenas 12% ($p = 0,001$). Quando se usa o estadiamento OSU, vê-se uma diferença também significativa, pois 88% dos casos que evoluem mal são do OSU III-IV e dos que evoluem bem apenas 24,5% ($p = 0,001$).

No grupo dos microcarcinomas, não se observam as mesmas diferenças. De acordo com as tabelas 12 e 13, observa-se que não há associação entre TNM e evolução e nem entre estadiamento OSU e evolução ($p = 0,339$ em ambos).

Esses dados estão representados no gráfico da figura 8.

Figura 8 A

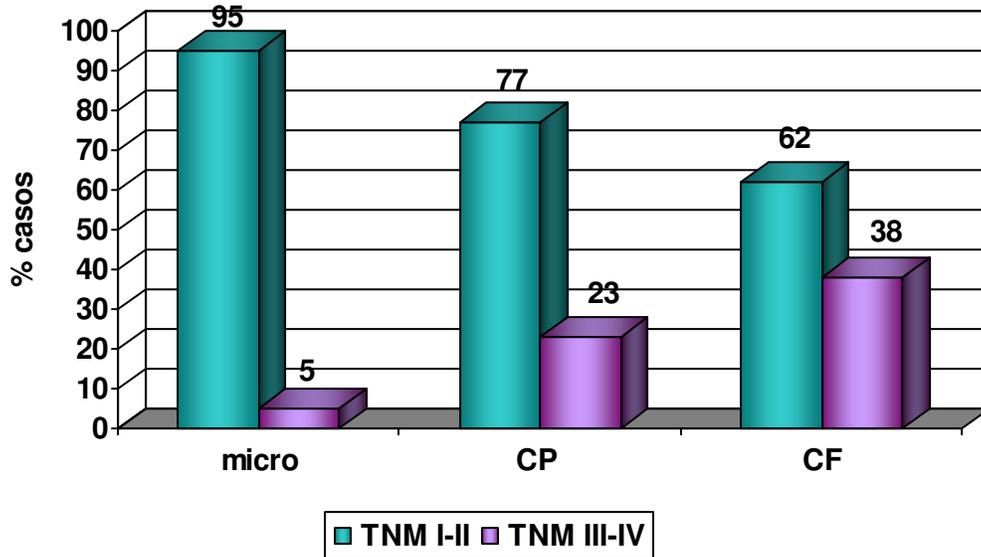


Figura 8 B

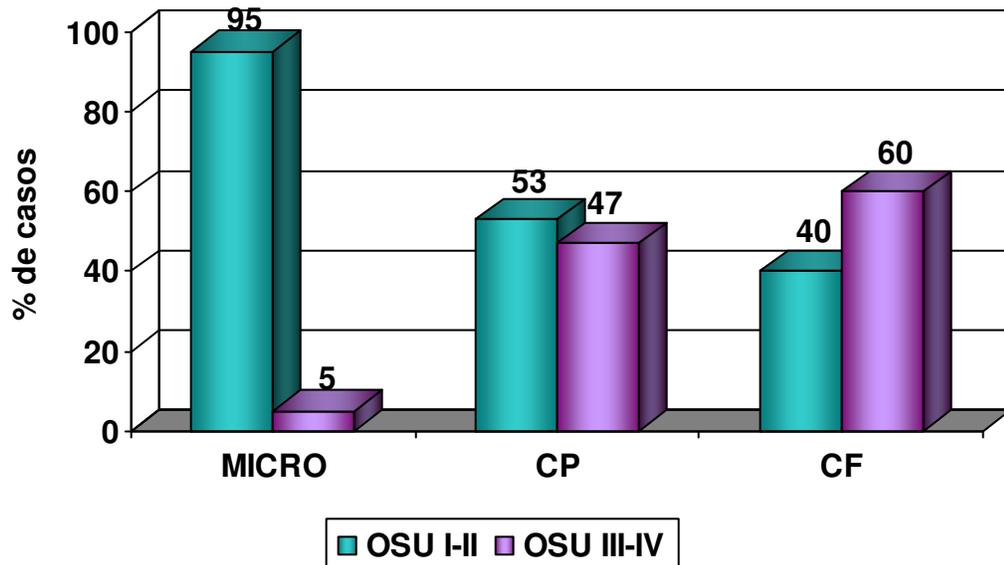


Figura 8- Correlação entre o estadiamento por ambas as classificações TNM (8 A) e OSU 8 B) I-II ou III-IV e a evolução clínica nos MC, CP e CF.

Com relação ao estadiamento, continua havendo diferença estatisticamente significativa. O grupo não-micros apresenta maior percentagem de casos com TNM III-IV do que o grupo micros ($p = 0,004$). Também em relação ao OSU, o grupo não-micros apresenta maior percentagem de casos III-IV do que o grupo micros ($p = 001$).

Curiosamente, perde-se a diferença estatística quanto ao número de óbitos quando se unem os grupos CP e CF ($p = 0,085$). No entanto, o grupo de micros continua com melhor evolução clínica, pois o grupo não-micros apresenta maior número de casos com evolução ruim do que o grupo micros ($p = 0,015$).

Sendo assim, conclui-se que não há associação entre TNM e evolução, no grupo micros e nem tampouco entre OSU e evolução

Ao contrário, pode-se afirmar que há associação entre TNM e evolução, no grupo não-micros, pois o grupo que evolui mal tem maior percentagem de casos em estadiamentos de maior risco (TNM III-IV) do que o grupo que evolui bem, da mesma forma que ocorre com o estadiamento OSU.

Curvas de Kaplan-Meier

Conforme demonstrado na figura 9, observa-se que os grupos diferem em relação à sobrevida. O grupo CF apresenta sobrevida menor do que a dos outros dois grupos (micros e CP).

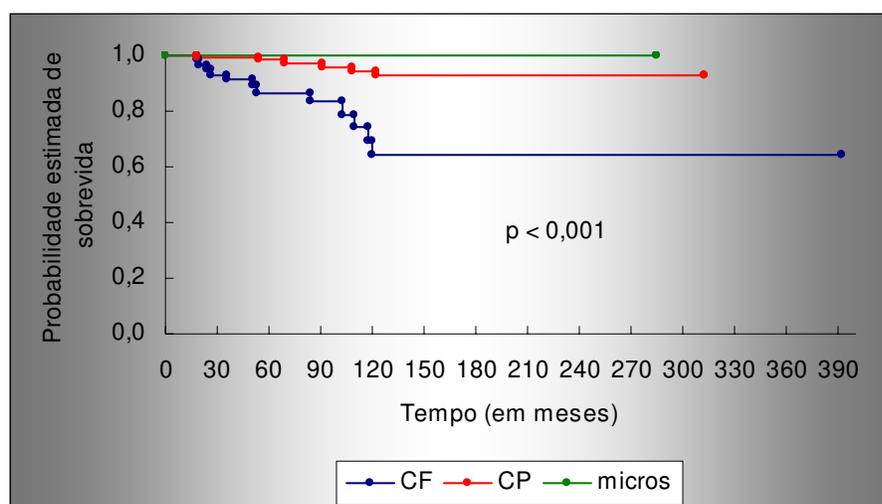


Figura 9- Curva de Kaplan-Meier de sobrevida: micro x CP x CF

Conforme demonstrado na figura 10, observa-se que quando se comparam os grupos micro e não-micro, eles não diferem em relação àq sobrevivida

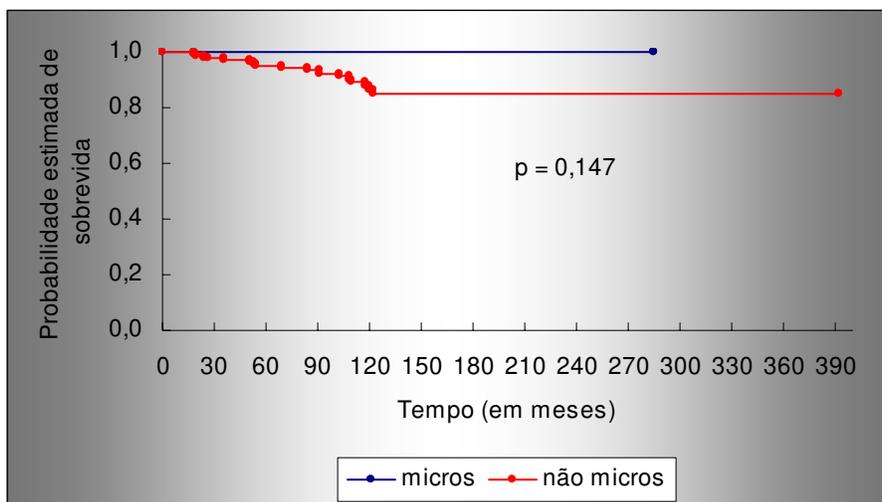


Figura 10- Curva de Kaplan-Meier de sobrevivida: micro x não-micro

Fatores prognósticos de evolução:

Os grupos de evolução diferem em relação a idade. O grupo com evolução desfavorável apresenta valores significativamente maiores de idade do que o grupo que evolui favoravelmente ($p= 0,006$). Além disso, o grupo com evolução ruim apresenta maior percentagem de homens(26%) do que o grupo com evolução boa (13%), $p= 0,01$. Os grupos de evolução diferem também em relação aos grupos de histologia. No grupo de evolução ruim temos 7% de casos com micros e 29% em CF e no grupo com evolução boa temos 18% de micros e 17% em CF. Diferem também em relação ao TNM. O grupo com evolução ruim apresenta maior percentagem de casos com TNM III-IV do que o grupo com evolução boa ($p= 0,001$). Assim, através da regressão logística observamos que os pacientes que apresentam TNM III-IV tem chance 9,2 (4,8-17,5) [OR (95% IC)] vezes maior de evolução ruim do que os que apresentam TNM I-II. Também quando se utiliza o estadiamento OSU, o grupo com evolução ruim apresenta maior % de casos com OSU III-IV do que o grupo com evolução boa. Pode-se também verificar, através da

regressão logística observamos que os pacientes que apresentam OSU III-IV têm chance 15,5 (8,2-29,5) vezes maior de evolução ruim do que os que apresentam OSU I-II.

Fazendo-se uma análise conjunta do TNM e do OSU em relação à evolução, observamos que as duas classificações predizem bem a evolução, como seria esperado.

5- DISCUSSÃO

Os microcarcinomas diferenciados de tireóide têm sido responsáveis pelo aumento de incidência do carcinoma de tireóide, principalmente devido ao aumento de diagnóstico de nódulos tireoidianos subclínicos pela ultra-sonografia cervical e ampla difusão da PAAF diagnóstica. Estudos em autópsias e espécimes cirúrgicos demonstram que a incidência dos MC papilíferos nesses casos é muito maior que a incidência de CDT na população geral, sugerindo que muitos desses tumores jamais evoluiriam para manifestação clínica e, portanto, poderiam ser apenas seguidos clinicamente ou tratados de forma menos intervencionista. Por outro lado, outros estudos relataram casos de evolução atipicamente agressiva de alguns desses MC. Procuram-se identificar os fatores e/ou marcadores de prognóstico e preditores de evolução para essas exceções ao esperado bom prognóstico desses tumores.

Este trabalho procurou caracterizar uma população de pacientes com microcarcinomas e avaliar sua evolução clínica, comparando com os pacientes com CDT > 1 cm e avaliar a utilidade do estadiamento para predizer o prognóstico.

De acordo com os dados analisados neste estudo, o estadiamento, tanto pelo TNM quanto OSU não prediz qual será a evolução do indivíduo com microcarcinoma, já que são poucos os microcarcinomas com estadiamento III e IV nas duas classificações e a maioria tende a uma boa evolução, apesar de termos encontrado evolução desfavorável em quase 20% dos microcarcinomas. Como era esperado, semelhante a estudos publicados anteriormente, os indivíduos com microcarcinoma apresentam evolução clínica estatisticamente mais favorável do que a dos carcinomas acima de 1 cm.

Já quando se exclui os carcinomas foliculares do grupo de carcinomas >1cm e comparando apenas os papilíferos > 1 cm com os microcarcinomas (37 papilíferos e 1 folicular), a diferença de evolução favorável nos microcarcinomas perde sua significância estatística, mostrando apenas uma tendência nesse sentido. Isso demonstra que, talvez os indivíduos com microcarcinomas não tenham uma diferença de evolução clínica diferente dos com carcinoma papilífero não-micro. Se esse for o caso, poderia se considerar que o tratamento para os microcarcinomas deveria acompanhar a conduta para os CDT papilíferos. No entanto, esse resultado talvez se deva ao nosso “n” pequeno de

microcarcinomas e que, futuramente, com um “n” maior, possamos reavaliar os resultados e a diferença estatística.

Avaliando os indivíduos com estadiamento I e II pelas classificações de TNM e OSU, confirmou-se que ambas tiveram correlação com a evolução clínica favorável mais frequentemente que desfavorável, correlacionando-se bem com o bom prognóstico nesses indivíduos. Além disso, nos carcinomas >1 cm, em geral os estadiamentos I e II segundo OSU apresentaram uma melhor correlação com a evolução favorável dos pacientes em relação ao estadiamento TNM. Pode-se supor que talvez isso ocorra porque, segundo o estadiamento TNM, os indivíduos < 45 anos sempre terão estadiamento máximo de II, mesmo que possuam metástases à distância ao diagnóstico ou nódulos maiores de 4 cm ou com infiltração local, fatores de mau prognóstico levados em consideração para esses casos no estadiamento OSU, independentemente da idade ao diagnóstico.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a evolução de pacientes classificados com III e IV pelo TNM ou OSU. Ambos apresentaram valor prognóstico semelhante, apesar de, quando se consideraram os pacientes estadiados como III e IV por OSU, estes apresentaram risco maior de evolução desfavorável (OR:15,5) (95% IC: 8,2-29,5) do que os estadiados como III e IV pelo TNM (OR 9,2) (95% IC 4,8-17,50). Entretanto, ainda são necessários novos marcadores de prognóstico, pois ainda há muitos indivíduos classificados como estadio III e IV que evoluíram com remissão da doença.

Não houve associação estatística do estadiamento com a evolução favorável ou desfavorável dos pacientes com microcarcinomas, o que leva ao questionamento sobre a utilidade de estadiar esses pacientes para prever o prognóstico. Pode-se supor que a grande maioria terá uma boa evolução, porém seria de fundamental importância identificar as exceções para dar o tratamento adequado a cada tipo de paciente.

No consenso Europeu publicado em 2004 (Schlumberger et al), tireoidologistas definiram carcinoma de baixo risco não por classificações de prognóstico, mas baseado na reavaliação após 6-12 meses após a tireoidectomia total (não parcial) e RIT ablativa. Os pacientes cujos tumores não sejam de tipo histológico agressivo e que, nesse período, mantêm ACTg negativo, Tg indetectável basal e sob estímulo pelo TSH, USG cervical sem

alterações e exame físico normal, são considerados livres de doença. Nesses pacientes, baseado em várias publicações científicas, a PCI diagnóstica não acrescenta maiores informações além da Tg após estímulo e os demais exames, na ausência de ACTg. Se os anticorpos forem presentes, invalidam a dosagem de tireoglobulina e a PCI passa a ser fundamental no seguimento desses pacientes. Defendem também o uso de TSH recombinante no estímulo da Tg, por ser um método comprovadamente eficaz para elevação do TSH, apresentar boa segurança, melhorar a qualidade de vida dos pacientes, que não precisam ficar em hipotireoidismo e diminuir as faltas no trabalho que eram decorrentes desse inconveniente. Além disso, concordam que o USG, quando realizado por profissional experiente, é o método mais sensível para detectar a recorrência cervical ou metástases linfonodais, local mais frequente de recidivas ou metástases do CDT, principalmente papilífero.

O consenso americano (Mazzaferri et al, 2003) considera os mesmos critérios para carcinoma de baixo risco utilizados no europeu e os mesmos valores de Tg basal e sob estímulo. Após a negativação da Tg, a dosagem sob supressão do TSH seria suficiente. Nesse consenso, não mencionam diminuir a dose de l-tiroxina até leve dessupressão do TSH, como sugerido no Europeu.

Nos consensos mais recentes dessas mesmas sociedades européia e americana, houve uma pequena variação na conduta para os pacientes de muito baixo risco, os microcarcinomas sem fatores de mau prognóstico: Consideram uma conduta mais conservadora, podendo considerar tireoidectomia parcial em alguns casos, considerando cura cirúrgica, dispensando a RIT ablativa na seqüência e sem a necessidade de supressão do TSH. Consideram, no entanto, que a qualquer sinal de elevação de tireoglobulina na dosagem anual, iniciar a investigação.

O consenso brasileiro publicado nos ABEM (Ward et al, 2006), ainda não considera prudente essa conduta, já que a tireoidectomia total torna o seguimento com a tireoglobulina mais complicado. O esquema de seguimento do CDT baixo-risco sugerido nessa publicação está a seguir, na figura 11.

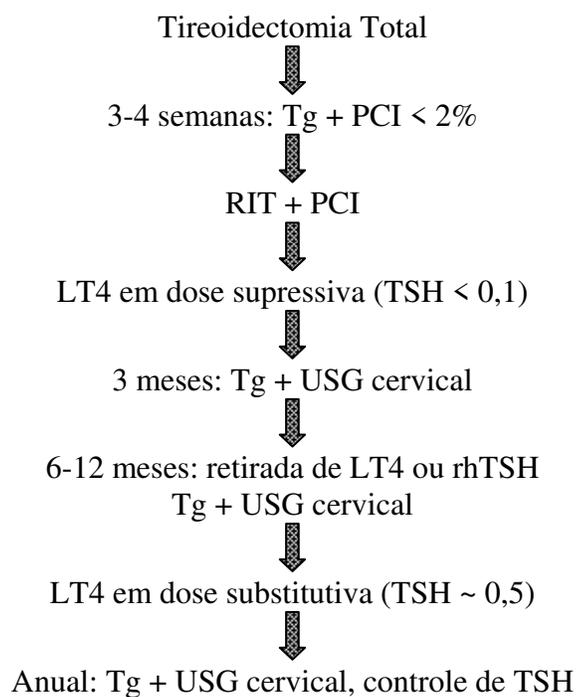


Figura 11- Seguimento dos CDT baixo-risco, segundo o consenso brasileiro (Ward et al, 2006)

RESUMO DOS ACHADOS

Nossos dados mostram que:

- 1- Nos microcarcinomas, o estadiamento não diferenciou a evolução clínica.
- 2- Os micros apresentam evolução mais favorável que NMC que, no entanto, não difere quando comparada apenas aos NMC papilíferos, o que sugere que ambos tenham evolução semelhante, geralmente favorável.
- 3- Nos NMC, os pacientes com estadiamento I e II tanto pelo TNM quanto por OSU evoluem mais favoravelmente.
- 4- Nos NMC, os pacientes com estadiamento III-IV por ambas as classificações se correlacionam c/ evolução desfavorável.
- 5- Os pacientes com NMC com estadiamento III-IV pelo OSU apresentam risco maior para evolução ruim do quando estadiados pelo TNM
- 6- Estadiamento segundo OSU apresentou melhor correlação com a boa evolução nos estádios I-II do que a classificação TNM

6- CONCLUSÃO

Concluimos que o estadiamento ao diagnóstico não é útil para prever a evolução clínica nos pacientes com MC. Desta forma, a conduta para os pacientes com MC pode ser menos intervencionista, devido à boa evolução. No entanto, ainda não se pode afirmar que seria dispensável a tireoidectomia total e ablação com ^{131}I pós-operatória. É necessário aguardar seguimento mais longo para definir o prognóstico definitivo dos pacientes com MC que inicialmente estão evoluindo desfavoravelmente, com metástases à distância.

Além disso, como alguns pacientes com estadiamento I-II podem ter uma evolução desfavorável, é imprescindível reavaliar o prognóstico em 6-12 meses com Tg estimulada e ultrassonografia cervical, como tem sido orientado nos consensos mais recentes.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Assumpção LVM. Carcinoma diferenciado da tireóide: avaliação clínica, histopatológica e imunohistoquímica (PCNA, p53 e bcl-2) e suas correlações com o prognóstico. [Tese – Doutorado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2001.

Assumpção LVM, Souza SL, Ward LS. Avaliação de fatores de prognóstico no carcinoma diferenciado da tireóide. Arq Bras Endocrinol Metabologia 2002; 46 [resumo]: S131.

American Cancer Society. Cancer facts and figure 2003. Disponível em: <http://www.cancer.org/docroot/PRO> (acesso em 11/2004).

Behrens J. Cell contacts, differentiation, and invasiveness of epithelial cells. Invasion Metastasis. Review 1994-95; 14: 61-70.

Bishop JM. The Molecular Genetics of cancer. Science 1987; 235: 305-11.

Bisi H, Fernandes VS, de Camargo RY, Koch L, Abdo AH, de Brito T. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. Cancer 1989;1;64(9):1888-93. Review

Boone RT, Fan CY, Hanna EY. Well-differentiated carcinoma of the thyroid. Otolaryngol Clin North Am 2003; 36: 73-90.

Braga, M, Graf H, Ogata A, Batista J, Hakim NC. Aggressive behavior of papillary microcarcinoma in a patient with Graves' disease initially presenting as cystic neck mass. J Endocrinol Invest 2002; 25(3):250-3.

Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, Gospodarowicz MK, O'Sullivan B. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome. Thyroid carcinoma as an example. Cancer 1997; 79: 2414-23.

Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, Van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, Van Glabbeke M. A prognostic index for thyroid carcinoma: a study of the EORTC Thyroid Cancer Cooperative Group. Eur J Cancer 1979; 15:1033-41.

Cady B. Papillary carcinoma of the thyroid gland: treatment based on risk group definition. *Surg Oncol Clin N Am* 1998; 7: 633-44.

Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988; 104: 947-53.

Castro MR, Gharib H. Thyroid nodules and cancer. When to wait and watch, when to refer. *Postgrad Med.* 2000; 107 (1): 113-6, 119-20, 123-4.

Castro MR, Gharib H. Continuing controversies in the management of thyroid nodules. *Ann Int Med* 2005; 142:926-31

Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Yau S, Yuen KT et al. Follicular thyroid carcinoma: prognostic factors and the role of radioiodine. *Cancer* 2002; 95: 488-98.

Chow SM, Law SC, Au SK, Mang O, Yau S, Yuen KT et al. Changes in clinical presentation, management and outcome in 1348 patients with differentiated thyroid carcinoma: experience in a single institute in Hong Kong, 1960-2000. *Clin Oncol* 2003; 15: 329-36.

Coelho SM, Corbo R, Buescu A, Carvalho DP, Vaisman M. Retinoic acid: a promising therapy for the de-differentiated thyroid carcinoma? *Arq Bras Endocrinol Metab* 2003; 47 (2): 190-7

Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295(18):2164-7.

De Groot, LJ, Kaplan EL, Shukla MS, Salti G, Straus FH. Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. *J Clin Endocr Metabolism* 1995; 80: 2946-53.

Dean DS, Hay ID. Prognostic indicators in differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Control* 2000; 7: 229-39.

Delange, F. The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994; 4: 107-128.

Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger M, Barnstein P. Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid* 2003; 13 (10): 949-58.

Fagin JA. Molecular pathogenesis of carcinoma of follicular epithelium. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid 2000*; 8 th ed. Boston: Lippincott Williams & Wilkins, 886-98.

Fidler IJ. Molecular biology of cancer: invasion and metastasis. In DeVita VT, Hellman S, Rosemberg AS. *Cancer: principles & practice of oncology* 1997; 135-52.

Franceschi S, Boyle DB, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, Mc Farlane GJ. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Critical Reviews in Oncogenesis* 1993; 4: 25-52.

Franssila KO, Harach HR. Occult papillary carcinoma of the thyroid in children and young adults. A systemic autopsy study in Finland. *Cancer* 1986; 58(3):715-9.

Furlanetto TW, Peccin S, De O Schneider MA, Dos S, Zimmer A, Dos Reis PS, et al.. Prevalence of thyroid nodules in 40 years-old or old women. *Rev Assoc Med Bras* 2000; 46: 331-4.

Fukunaga FH, Yatani R, Sasano N. Thyroid carcinoma in Sendai, Japan. *Tohoku J Exp Med* 1974 ;113(2):181-5.

Fukunaga FH, Yatani R, Niepolomska W. Latent thyroid carcinoma in the material of the Institute of Oncology in Gliwice (Poland). *Pol Med Sci Hist Bull.* 1976 Jul-Sep;15(3): 297-300.

Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR. Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer* 1997; 79: 564-73.

Harach MR, Franssila KO, Wasenius VM. Occult papillary of the thyroid: a “normal” finding in Finland. *Cancer* 1985; 56(3):531-8.

Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson P, Sherman SI et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3877-85.

Hay ID, Grant CS, Taylor WF, Mc Conahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987; 102: 1088-95.

Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993; 114: 1050-8

Hedinger C, Williams ED, Sobin LH. Histological typing of thyroid tumors. International histological classification of tumors. World Health Organization. Berlin: Ed Springer-Verlag; 1988. Second edition, vol 11.

Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998; 83: 2638-48.

Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics CA Cancer J Clin 2003; 53: 5-26.

Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, Feuer EJ, Thun MJ. American Cancer Society. Cancer statistics 2004. *CA cancer J Clin* 2004, 54: 8-29.

Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, Sugino K, Ozaki O, Mimura T, et al.. Immediate causes of death in thyroid carcinoma: clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4043-9.

Knobel M, Medeiros-Neto G. Disorders associated to chronic iodine deficiency. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2004; 48 (1): 53-61.

Komorovski RA, Hanson GA. Occult thyroid pathology in the young adult: an autopsy study of 138 patients without clinical thyroid disease. *Hum Pathol* 1988; 19(6):689-96.

Koong SS, Reynolds JC, Movius EG, Keenan AM, Ain KB, Lakshmanan MC, Robbins J. Lithium as a potential adjuvant to 131I therapy of metastatic, well differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(3): 912-6.

Lloyd R, DeLellis R, Heitz P, Eng C. World Health Organization Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. Lyon, France: IARC Press International Agency for Research on Cancer; 2004.

de Matos PS, Ferreira AP, Ward LS. Prevalence of papillary microcarcinoma of the thyroid in Brazilian autopsy and surgical series. *Endocr Pathol* 2006; 17(2):165-73.

Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-9

Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.

Mazzaferri EL, Kloos RT. Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1447-63.

Mazzaferri EL, Kloos RT. Is diagnostic Iodine-131 scanning with recombinant human TSH useful in the follow-up of differentiated thyroid cancer after thyroid ablation? *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1490-8.

Mazzaferri EL, Massoll N. Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocr Relat Cancer* 2002; 9:227-47.

Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L et al. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1433-41.

Mazzaferri EL. Managing Small Thyroid Cancers. *JAMA* 2006; 295 (18): 2179-82.

Morari, EC. Avaliação de prognóstico do carcinoma de tireóide através de marcadores imunohistoquímicos [Tese – Doutorado]. Campinas (SP): Universidade Estadual de Campinas; 2006.

Namba H, Matsuo K, Fagin JA. Clonal composition of benign and malignant thyroid tumors. *J Clin Invest* 1990; 86 (1): 120-5.

Nel CJC, Van Heerden JA, Goellner JR, Gharib H, Mc Conahey WM, Taylor WF et al. Anaplastic carcinoma of the thyroid: a clinicopathologic study of 82 cases. *Mayo Clin Proc* 1985; 60:51-8.

Osborne M, Boyle P, Lipkin M. Cancer prevention. *Lancet* 1997; 349 (11): 27-30.

Pacini F, Schlumberger M, Harmer C, Berg GG, Cohen O, Duntas L et al. Post surgical use of (¹³¹I) in patients with papillary and follicular thyroid cancer and the issue of remnant ablation: a consensus report. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 651-9

Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Fenlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents, IARC Scientific publication 120, International Agency for Research on Cancer, Lyon. Vol 6 1992.

Pelizzo MR, Piotto A, Rubello D, Casara D, Fassina A, Busnardo B. High prevalence of occult papillary thyroid carcinoma in a surgical series for benign thyroid disease. *Tumori* 1990; 30:76(3):255-7.

Pelizzo MR, Boschin IM, Toniato A, et al. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): a mono-institutional 12-year experience. *Nucl Med Commun* 2004;25:547-52

Pellegriti G, Scollo C, Lumera G, Regalbuto C, Vigneri R, Belfiore A. Clinical behavior and outcome of papillary thyroid cancers smaller than 1.5 cm in diameter: study of 299 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3713-20.

Ridgway EC. Clinician's evaluation of a solitary thyroid nodule. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74:231-5.

Rosai J, Carcangiu ML, De Lellis RA. Tumors of thy thyroid gland. Atlas of tumor pathology. Washington DC: AFIP; 1992. Third series, Fascicle 5.

Ross DS. Evaluation of the thyroid nodule. J Nucl Med 1991; 32:2181-92.

Roti E, Rossi R, Trasforini G, Bertelli F, Ambrosio MR, Busutti L. Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91 (6): 2171-8

Samaan NA , Maheshwari YK, Nader S, Hill CS Jr, Schultz PN, Haynie TP, et al.. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. J Clin Endocrinol Metab. 1983; 56: 1131-8.

Sampson RJ, Woolner LB, Bahn RC, Kurland LT. Occult thyroid carcinoma in Olmsted County, Minnesota: prevalence at autopsy compared with that in Hiroshima and Nagasaki, Japan. Cancer 1974; 34(6):2072-6

Schlumberger M, Tubiana M, De Vathaire F, Hill C, Gardet P, Travagli JP, et al.. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocri Metab 1986; 63: 960-7.

Schlumberger M J. Medical progress: papillary and follicular thyroid carcinoma. N Engl J Med 1998; 338:297-306

Schlumberger M, Pacini F. Thyroid Tumors. Paris: Ed Nucléon; 1999.

Schlumberger MJ. Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma: historical perspective and current status. J Endocrinol Inves 1999; 22: 3-7.

Schlumberger MJ, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, et al. Follow-up of Low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective (review). Eur J Endocrinol 2004; 150: 105-12.

Shaha AR. Thyroid carcinoma: implications of prognostic factors. Cancer 1998; 83: 401-2.

Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Patterns of failure in differentiated carcinoma of the thyroid based on risk groups. *Head Neck* 1998; 20: 26-30.

Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, et al.. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 191-7.

Silverberg SG, Vidone RA. Carcinoma of the thyroid in surgical and postmortem material. Analysis of 300 cases at autopsy and literature review. *Ann Surg* 1966; 164(2):291-9.

Simpson WJ, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 1063-75.

Souza SL, Montalli da Assumpção LV, Ward LS. Impact of previous thyroid autoimmune diseases on prognosis of patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2003; 13: 491-5.

Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to no palpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997; 126 (3): 226-31.

Taylor H, Hyer S, Vini L, Pratt B, Cook G, Harmer C. Diagnostic ¹³¹I whole body scanning after thyroidectomy and ablation for differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 2004; 150: 649-53

Tomimori E, Pedrinola F, Cavaliere H, Knobel M, Medeiros-Neto G. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. *Thyroid* 1995; 5: 273-6.

Torre EM, Carballo MTL, Erdozain RMR, Llenas LF, Iriarte MJG, Layana JJB. Prognostic value of thyroglobulin serum levels and ¹³¹I whole-body scan after initial treatment of low-risk differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2004; 14 (4): 301-6

Tubiana M, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiotherapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985;55:2062-71.

Venkatesh YSS, Ordonez NG, Schultz PN, Hickey RC, Goepfert H, Samaan NA. Anaplastic carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic study of 121 cases. *Cancer* 1990; 66:321-30.

Ward E, Jemal A, Cokkinides V, Singh GK, Cardinez C, Hafoor A, Thun M. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *Cancer J Clin* 2004; 54 (2): 78-93.

Ward LS. Genética Molecular do câncer: implicações no câncer da tireóide humana. *Rev Bras Clin Terap* 1997; 23 (6): 212-18.

Ward LS, Fagin JA. Molecular genetics of thyroid cancer: evidence that inactivation of tumor suppressor genes occurs at late stages of tumor progression. In *The molecular and cellular basis of pediatric endocrinology*. Humana Press Inc, Totowa, NJ, chapter 12, 1998; 201-211.

Ward LS. Molecular basis for the diagnosis and therapy of the thyroid cancer. *Rev Bras Clin Terap* 2000; 26 (3):103-107.

Ward LS, Santarosa PL, Granja F, Assumpção LVM, Savoldi M, Goldman GH. Low expression of sodium iodide symporter identifies aggressive thyroid tumors. *Cancer Letters* 2003a; 200 (1): 85-91.

Ward LS, Souza SL, Assumpção LVM. The impact of nodal metastases on prognosis of well-differentiated thyroid cancer suggests the practice of prophylactic neck dissection. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 2003b; 129: 495-6.

Ward LS, Assumpção LVM. 5. B.33. Thyroid cancer: prognostic factors and treatment. *Braz Arch Endo Metab*, 2004, 48: 126-36.

Ward LS, Marrone M, Camargo RY, Watanabe T, Tincani AJ, Matos PS, Assumpção LV, et al. Low-risk differentiated thyroid carcinoma - literature review and management guidelines. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006; 50(3):550-7.

Witterick IJ, Abel SM, Noyek AM, Freeman JL, Chapnik JS. Nonpalpable occult and metastatic papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 1993;103(2):149-55.

Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer* 1990;1;65(5):1173-9.

Yamashita H, Nakayama I, Noguchi S, Murakami N, Moriuchi A, Yokoyama S, Mochizuk,
Noguchi A. *Acta Pathol Jpn* 1985 Jul;35(4):781-8.

8- ANEXOS

Tabela 1- Características clínicas dos pacientes com carcinoma \leq 1cm:

MICROcarcinomas: 46 (44 CP; 2 CF) (95,7%; 4,3%)

		Evolução boa		Evolução intermediária		Evol. ruim	
	Número	31 (67,4%)		8 (17,4%)		7 (15,2%)	
Tipo CA	CP	30 (96,8%)		7 (87,5%)		7 (100%)	
	CF	1 (3,2%)		1 (12,5%)		0	
Sexo	F	25 (80,6%)		7 (87,5%)		7 (100%)	
	M	6 (19,4%)		1 (12,5%)		0	
Cor	B	28 (90,3%)		7 (87,5%)		7 (100%)	
	NB	3 (9,7%)		1 (12,5%)		0	
Idade	Média	40,6 (19-69)		44,38 (22-57)		34,14 (20-49)	
Tam nódulo	Média	0,61 (0,1-1,0)		0,53 (0,15-0,8)		0,65 (0,2-1,0)	
TNM	I	30 (96,8%)	30 96,8%	8 (100%)	100%	6	
	II	0		0		0	
	III	1 (3,2%)	1 3,2%	0	0	0	6 85,7%
	IV	0		0		1	1 14,3%
	X						
OSU	I	25 (80,7%)	30 96,8%	7	7 87,5%	3 (42,8%)	
	II	5 (16,1%)		0		3 (42,8%)	
	III	1 (3,2%)	1 3,2%	1	1 12,5%	0	6 85,7%
	IV	0		0		1	1 14,3%
	X						
RIT	Média	154,8 (0-600)		138,7 (0-300)		207,1 (100-350)	
Seguimento	Média	71,68 (15-285)		29,69 (9-81)		50,7 (10-159)	

Tabela 2- Características clínicas dos pacientes com carcinoma > 1cm:

NÃO-MICROcarcinomas: 262 (194 CP; 68 CF) (74%; 26%)

		Evolução boa		Evolução intermediária		Evolução ruim	
	Número	139 (53%)		34 (13%)		89 (34%)	
Tipo CA	CP	110 (79%)		23 (67,6%)		61 (68,5)	
	CF	29 (21%)		11 (32,4%)		28 (31,5%)	
Sexo	F	122 (87,8%)		29 (85,3%)		64 (71,9%)	
	M	17 (12,2%)		5 (14,7%)		25 (28,1%)	
Cor	B	123(88,5%)		30 (88,2%)		69 (77,5%)	
	NB	16 (11,5%)		4 (11,8%)		20 (22,5%)	
Idade	Média	40,0 (9-75 a)		40,5 (19-63 a)		47,42 (5-87)	
Tam nódulo	Média	3,0 (1,1-9,5 cm)		3,15 (19-63)		4,3 (1->10cm)	
TNM	I	85 (61,2%)	123	17 (50%)	27	21 (23,6%)	
	II	38 (27,3%)	88,5%	10 (29,4%)	79,4%	21 (23,6%)	
	III	14 (10,1%)	14	5 (14,7%)	7	13 (14,6%)	42
	IV	0	10,1%	2 (5,9%)	20,6%	32 (36%)	47,2%
	X	2 (1,4%)				2 (2,2 %)	45
OSU	I	12 (8,6%)		1 (2,9%)		0	50,6%
	II	89 (64%)	101	17 (50%)	18	11 (12,4%)	
	III	34 (24,5%)	72,6%	13 (38,2%)	52,9%	31 (34,8%)	
	IV	1 (0,7%)	35	2 (5,9%)	15	44 (49,4%)	11
	X	3 (2,2%)	25,2%	1 (3%)	44,1%	3 (3,4%)	12,4%
RIT	Média	129,5(0-650mCi)		210 (0-950)		446 (0-1400)	75
Seguimento	Média	106,17 (15-392m)		48,24 (7-210)		67,76 (2-212m)	84,2%

Tabela 3- Características clínicas dos pacientes com carcinoma papilífero > 1cm

Ca Papilífero NÃO-MICROcarcinomas: 194

		Evolução boa		Evolução intermediária		Evolução ruim		
	Número	110 (56,7%)		23 (11,9%)		61 (31,4%)		
Sexo	F	95 (86,4%)	95 86,4%	19 (82,6%)	17 73,9%	43 (70,5%)	35 57,4%	
	M	15 (13,6%)		4 (17,4%)		6		18 (29,5%)
Cor	B	91 (82,7%)	13 11,8%	19 (82,6%)	6 26,1%	46 (75,4%)	25 41%	
	NB	19 (17,3%)		4 (17,4%)		1		15 (24,6%)
Idade	Média	39,9 (9-75)		38 (22-55)		40,8 (5-87)		
Tam nódulo	Média	2,85 (1,1-7,4)		2,4 (1,2-4,5)		3,8 (1->10)		
TNM	I	67 (60,9%)	80 72,7%	14 (60,9%)	15 65,2%	20 (32,8%)	8 13,1%	
	II	28 (25,5%)		3 (13%)		15 (24,6%)		
	III	13 (11,8%)		5 (21,7%)		6		10 (16,4%)
	IV	0		1 (4,3%)		8		15 (24,6%)
	X	2 (1,8%)		0		1		1 (1,6%)
OSU	I	8 (7,2%)	26 23,6%	1 (4,3%)	8 34,8%	0	51 83,6%	
	II	72 (65,5%)		14 (60,9%)		15 (24,6%)		
	III	25 (22,7%)		7 (30,4%)		8		24 (39,3%)
	IV	1 (0,9%)		1 (4,3%)		2		27 (44,3%)
	X	4 (3,6%)		0		2		2 (3,2%)
RIT	Média	130,5 (0-650)		193,1 (0-500)		408,96 (100-1400)		
Seguimento	Média	108,3 (15-312)		38,3 (7-106)		61,7 (2-212)		