

**SUZIKELLI LISBOA SOUZA**

***IMPACTO DAS DOENÇAS AUTOIMUNES SOBRE A  
EVOLUÇÃO DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIRÓIDE***

**CAMPINAS**

**2003**

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE

**SUZIKELLI LISBOA SOUZA**

***IMPACTO DAS DOENÇAS AUTOIMUNES SOBRE A  
EVOLUÇÃO DO CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIRÓIDE***

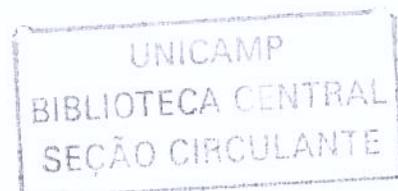
*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da  
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de  
Campinas para obtenção do título de Mestre em Clínica  
Médica, área de Ciências Básicas.*

***ORIENTADORA: PROFA. DRA LAURA STERIAN WARD***

**CAMPINAS**

**2003**

ii



JNIDADE Bc  
Nº CHAMADA T/UNICAMP  
5889i  
V \_\_\_\_\_ EX \_\_\_\_\_  
TOMBO 65201  
PPCC 16.7-00086-05  
C \_\_\_\_\_  
PREÇO 11.00  
DATA 11/08/05  
Nº CPD \_\_\_\_\_  
B hnd 360389

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

So89i

Souza, Suzikelli Lisboa

Impacto das doenças autoimunes sobre a evolução do carcinoma diferenciado de tireóide. / Suzikelli Lisboa Souza. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : Laura Sterian Ward, Lígia Vera Montali da Assumpção

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

1. Cancer. 2. Tireóide. 3. Tereóide - doenças. 4. Tireóide auto - imune. I. Laura Sterian Ward. II. Lígia Vera Montali da Assumpção. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

---

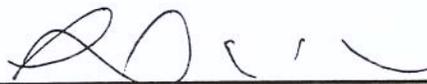
**Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado**

---

---

**Orientador(a):** *Profa.Dra. Laura Sterian Ward*

---

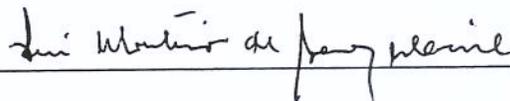


---

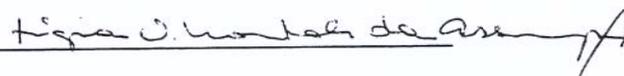
**Membros:**

---

1. Professor Doutor Rui Monteiro de Barros Maciel



2. Professora Doutora Lígia Vera Montalli da Assumpção



---

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

---

**Data: 24/01/03**

---

## **DEDICATÓRIA**

*Aos meus pais Manoelita Magnólia L.Souza e José de Ribamar Souza meu agradecimento pelo incentivo e apoio que me deram no decorrer desta trajetória.*

*À tia Consuelo como é bom saber que posso desfrutar do seu apoio.*

## *AGRADECIMENTOS*

---

À Profa. Dra. Laura S. Ward orientadora, pela boa vontade e apoio durante toda esta trajetória.

À Profa. Dra. Lígia V. Montali da Assumpção pelo incentivo e apoio conferido durante todo este tempo principalmente nos momentos difíceis.

As amigas residentes que ajudaram no decorrer do período na coleta de material.

	<b><i>PÁG.</i></b>
<b>RESUMO.....</b>	<i>xii</i>
<b>ABSTRACT.....</b>	<i>xiv</i>
<b>INTRODUÇÃO.....</b>	16
<b>OBJETIVOS.....</b>	28
<b>CASUÍSTICA E MÉTODOS.....</b>	30
<b>RESULTADOS.....</b>	38
<b>DISCUSSÃO.....</b>	56
<b>CONCLUSÃO.....</b>	61
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	63

## *LISTA DE ABREVIATURAS*

---

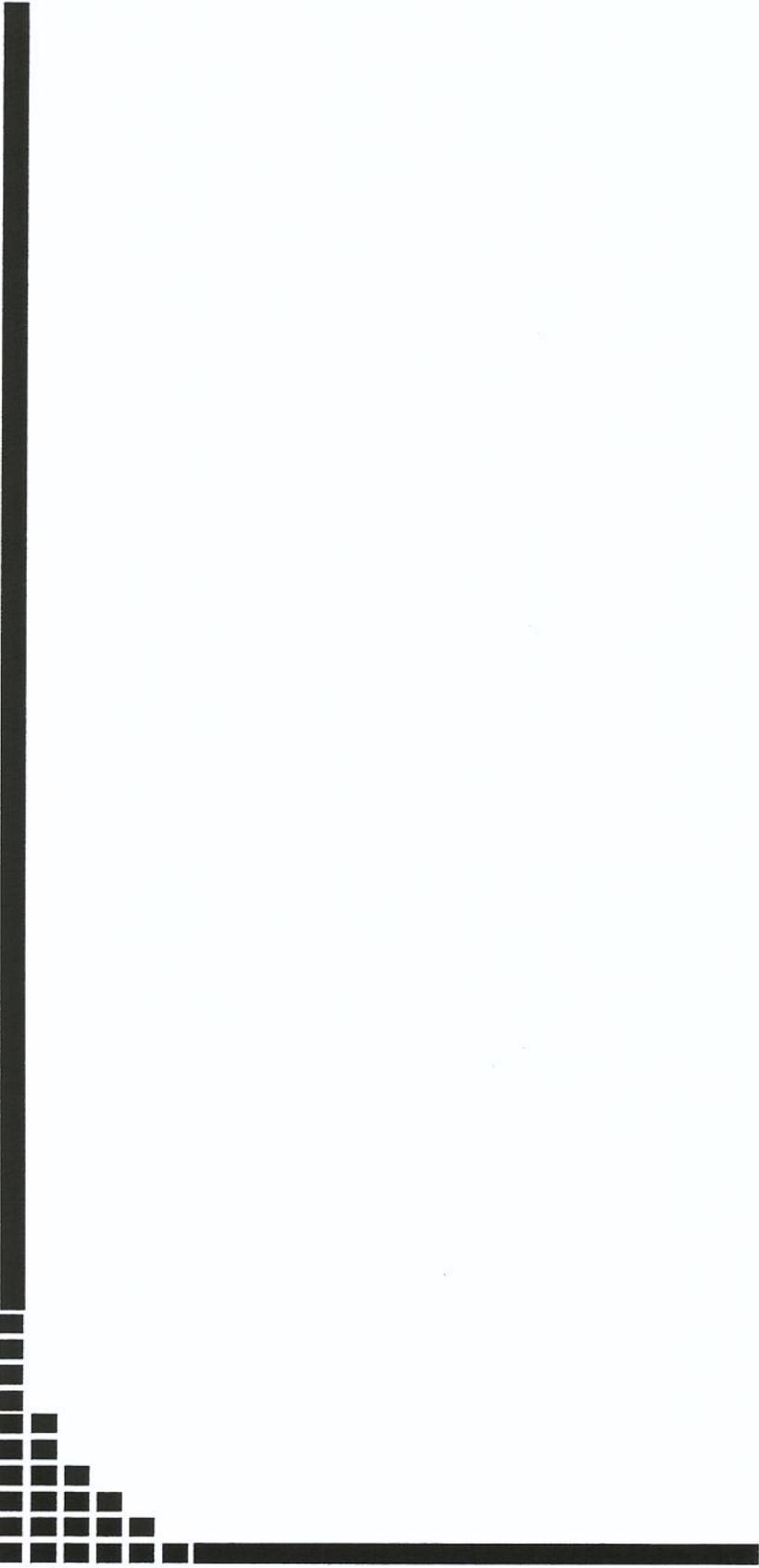
BMN	bócio multinodular.
CDT	carcinoma diferenciado de tiróide
AGES	A-age (idade), G- gender (sexo),E- extent (extensão), S-size (tamanho).
AMES	A-age (idade), M- metástases (metástases), E- extent (extensão), S- size (tamanho).
MACIS	M- metastasis (metástases), A- age (idade), C-completeness of resection (ressecção completa), L-local invasion (invasão local), S- tumor size (tamanho tumoral).
EORTC	European Organization for Research on treatment of Câncer.
TNMT	Tumor primário, N- linfonodos, M- metástases.
DAÍ	Doenças autoimune.
TPOAb	ACM - Anticorpo antimicrosomal.
Tg Ab	ACTG- Anticorpo antitireoglobulina.
TG	Tireoglobulina.
TSH	Hormônio tiroestimulante.
PCI	Pesquisa de corpo inteiro.

	<i>PÁG.</i>
<b>Tabela 1-</b> Fatores epidemiológicos de risco para câncer de tiróide.....	18
<b>Tabela 2-</b> Fatores clínicos relacionados a malignidade no nódulo de tiróide..	19
<b>Tabela 3-</b> Critérios clinicopatológicos utilizados no estadiamento dos Carcinomas Diferenciados da Tiróide pelo sistema TNM.....	24
<b>Tabela 4-</b> Critérios clinicopatológicos utilizados no estadiamento dos Carcinomas Diferenciados da Tiróide pelo sistema do Estádio.....	24
<b>Tabela 5-</b> Distribuição dos pacientes com CDT de acordo com os dados clínicos, laboratoriais, características anatomo-patológicas, presença de linfonodos, metástases e a evolução.....	33
<b>Tabela 6-</b> Incidência de Carcinomas Papilíferos (CP) e de Carcinomas Foliculares (CF) nas diferentes faixas etárias.....	41
<b>Tabela 7-</b> Incidência das variantes histológicas de células altas e folicular e nas diferentes faixas etárias dos pacientes com CP.....	44
<b>Tabela 8-</b> Classificação dos Carcinomas Papilíferos (CP) e dos Carcinomas Foliculares (CF) em relação ao seu grau de diferenciação classificado em Bem Diferenciados (BEM), Moderadamente Diferenciados (MOD) e em Pouco Diferenciados (POU).....	45
<b>Tabela 9-</b> Classificação dos Carcinomas Papilíferos (CP) e dos Carcinomas Foliculares (CF) em relação ao seu estadio.....	48
<b>Tabela 10-</b> Resultado da Regressão de Cox para Análise Univariada de 173 portadores de CDT. Em vermelho estão assinalados os valores significativamente influentes no sentido de pior prognóstico enquanto que em azul estão assinalados os fatores que influem no sentido oposto, isto é, de proteção contra o mau prognóstico.....	53

<b>Tabela 11-</b>	Resultado da Regressão de Cox para Análise Univariada para 123 portadores de CP. Em vermelho estão assinalados os valores mais influentes no sentido de pior prognóstico enquanto que em azul estão assinalados os fatores mais influentes no sentido oposto, isto é, de proteção contra o mau prognóstico.....	54
<b>Tabela 12-</b>	Resultado da Regressão de Cox para Análise Univariada para 50 portadores de CF. Em vermelho estão assinalados os valores mais influentes no sentido de pior prognóstico enquanto que em azul estão assinalados os fatores mais influentes no sentido oposto, isto é, de proteção contra o mau prognóstico.....	55
<b>Tabela 13-</b>	Fatores clínicos e patológicos incorporados em diferentes classificações de prognóstico do carcinoma diferenciado da tireóide.....	58

	<i>PÁG.</i>
<b>Figura 1-</b> Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 138 mulheres e 35 homens. Log Rank= 5.57; p=0,0183.....	40
<b>Figura 2-</b> Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para indivíduos acima e abaixo de 45 anos de idade. Log Rank= 10.86; p=0,0010.....	41
<b>Figura 3-</b> Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 107 indivíduos com nódulos <4 cm e 51 com nódulos >4 cm. Log Rank = 13,03; p=0,0003.....	42
<b>Figura 4-</b> Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 123 indivíduos com CP e 50 indivíduos com CF. Log Rank= 17.67; p=0,0000.....	43
<b>Figura 5-</b> Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 13 indivíduos com CF de tipo Hurtle (sim) comparados com 27 indivíduos com CF que não possuíam tipo Hurtle (não). Log Rank=0.74; p=0.3885.....	45
<b>Figura 6-</b> Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 64 indivíduos com CDT bem diferenciados, 29 indivíduos com CDT moderadamente diferenciados e 12 pacientes com CDT pouco diferenciados. Log Rank= 29.16; p=0,0000.....	46
<b>Figura 7-</b> Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 11 pacientes com T1, 78 pacientes com T2, 16 pacientes com T3 e 52 pacientes com T4. Log Rank= 34.46; p=0,0000.....	47

<b>Figura 8-</b>	Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para CDT estadio I, 69 indivíduos, com CDT estadio II, 40 indivíduos, com CDT estadio III, 31 indivíduos e com CDT estadio IV, 32 indivíduos . Log Rank= 87.14; p=0,0001.....	48
<b>Figura 9-</b>	Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para indivíduos com antecedentes de doenças autoimunes (Tiroidite de Hashimoto – TH; doença de Graves – Graves) e com antecedentes de doença nodular (outros). Log Rank= 6.12; p=0,0133.....	49
<b>Figura 10-</b>	Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para indivíduos com anticorpos antitiroidianos (ACM e ACTG) presentes (pos) e ausentes (neg). Log Rank= 10.57; p=0,0012.....	50
<b>Figura 11-</b>	Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 32 indivíduos com metástases presentes ao diagnóstico (positivo) e 131 pacientes com metástases ausentes (negativo). Log Rank=89,77; p=0,0000.....	52



***RESUMO***

Fenômenos autoimunes são freqüentemente relacionados com carcinoma diferenciado de tireóide. Entretanto, o significado da agressão autoimune que a glândula destes pacientes sofre sobre a evolução do tumor ainda é controverso. Neste estudo, foram avaliados 173 pacientes com carcinoma diferenciado de tiróide (123 de tipo papilífero e 50 de tipo folicular) submetidos à cirurgia seguida por ablação actínica, acompanhados em média por seis anos. Uma avaliação dos fatores que influíram no prognóstico revelou que idade avançada, sexo masculino, tamanho maior do nódulo, tumor de tipo folicular, presença de metástase ao diagnóstico, grau de diferenciação e estadiamento estavam correlacionados positivamente com a ocorrência dos eventos morte, metástase e/ou recorrência da doença. Ao contrário, a presença de anticorpos e antecedentes de doença autoimune prévia estavam correlacionados negativamente com estes eventos. A presença de metástase a distância aumentou a chance de um menor tempo de sobrevida dos pacientes com carcinoma papilífero (8.366 vezes) e também com carcinoma folicular (7.373 vezes). Entretanto, as análises uni e multivariada demonstraram que a presença de acometimento de linfonodos cervicais não influenciou a evolução dos pacientes com carcinoma diferenciado de tiróide. Pacientes com antecedentes de doença autoimune tiroídiana prévia apresentavam melhor evolução do que os pacientes em que não havia história de um doença tiroídiana de etiologia autoimune ( $p < 0.02$ ). Da mesma forma, pacientes com anticorpos antitiroídianos apresentavam melhor evolução do que os pacientes sem anticorpos ( $p < 0.001$ ). Estes dados sugerem que o fenômeno de autoimunidade contra a glândula pode exercer um efeito protetor na evolução dos pacientes com carcinoma diferenciado de tiróide.



***ABSTRACT***

Autoimmune phenomena are frequently associated with differentiated thyroid carcinomas. However, the significance of thyroid gland autoimmune aggression on the outcome of these patients is still controversial. To address this issue, we studied 173 patients (123 papillary and 50 follicular carcinomas) submitted to surgery complemented by radioiodine ablation and followed-up for 0.5-29 ( $6\pm 5.76$ ) years. Analysis of the prognostic factors revealed that higher age, male gender, bigger nodule size, follicular tumors, presence of metastases at diagnosis, grade of differentiation and stage correlated positively with the occurrence of death, metastasis and/or recurrence, while the presence of antibodies and the previous history of autoimmune disease correlated negatively with these events. Long distant metastases increased the odds for a lower disease-free rate for both papillary (8.366 times) and follicular (7.373 times) carcinomas patients. However, uni- and multivariate analysis failed to demonstrate that neck node involvement could influence well-differentiated thyroid carcinoma patient's outcome. The odds of patients with previous history of thyroid autoimmune disease ( $p<0.02$ ) or with thyroid autoantibodies ( $p<0.001$ ) to have a poor outcome were lower than in patients with no evidence of autoimmune activity, suggesting that autoimmune activity against the gland may exert a protective effect in the outcome of differentiated thyroid carcinoma patients.



## ***INTRODUÇÃO***

Nódulos na tiróide, únicos ou múltiplos, são muito freqüentes ao exame físico, particularmente em mulheres, e são mais freqüentes ainda quando se utiliza ultra-sonografia ou outros métodos diagnósticos. No entanto, o câncer na glândula tiróide é relativamente raro, obrigando a uma cuidadosa avaliação dos fatores de risco clínicos e epidemiológicos na avaliação de risco de cada portador de nódulo.

### **Nódulos De Tiróide *versus* Câncer: Avaliação Clínico-Epidemiológica**

Nos Estados Unidos onde a deficiência de iodo tem sido corrigida através da profilaxia, nódulos tiroidianos são detectados em aproximadamente 4 a 7% da população geral (PACINI & DEGROOT, 2001). A prevalência é maior nos países afetados por leve ou severa deficiência de iodo onde o bócio é endêmico, como foi o Brasil até há pouco tempo atrás (WARD, 1995). Se considerarmos que cerca de 5% da nossa população já possui um nódulo clinicamente detectável podemos estimar que tenhamos no Brasil uma população de cerca de 10 milhões de portadores de nódulos tiroidianos (WARD, 2002).

As doenças nodulares tiroidianas são geralmente lesões benignas, particularmente quando múltiplas. Nódulos são mais freqüentes em mulheres e sua prevalência aumenta com a idade (SCHLUMBERGER & PACINI, 1999). A apresentação dos nódulos tiroidianos pode ser: único (solitário), ou múltiplos. Nos bócios multinodulares, um nódulo pode tornar-se clinicamente dominante em termos de crescimento, dimensão e característica funcional. Nódulos não tumorais também poderão ser identificados em pacientes com hiperplasia, ou nos processos inflamatórios, observados durante a fase inicial de uma tiroidite subaguda, ou em doenças autoimunes da tiróide (SCHLUMBERGER & PACINI, 1999). Os nódulos em tiróide podem refletir a manifestação clínica de um largo espectro de diferentes doenças tiroidianas, como a tiroidite de Hashimoto, identificada através da presença de um infiltrado linfocitário à citologia.

A identificação correta dos nódulos que merecem investigação laboratorial mais completa e/ou cirurgia, é fundamental para o estabelecimento de estratégias que representem a melhor relação de custo-benefício, não apenas para o paciente, mas também para o sistema de saúde do nosso país onde a alocação de recursos deve ser muito

criterosa. Para tanto, lançamos mãos de critérios epidemiológicos e clínicos de malignidade, conforme resumido nas Tabelas 1 e 2.

**Tabela 1-** Fatores epidemiológicos de risco para câncer de tiróide.

---

**1. RADIAÇÃO IONIZANTE**

- terapêutica
- acidental

**2. PREDISPOSIÇÃO FAMILIAR**

- carcinoma papilífero familiar: raro, caracterização genética pobre
- polipose adenomatosa familiar: - até 160 X risco mulheres < 35 anos
- doença de Cowden
- neoplasia endócrina múltipla (NEM)

**3. INGESTA DE IODO**

- déficit de iodo: maior risco de carcinoma folicular, > incidência de BMN
- suficiência de iodo: predomina o carcinoma papilífero

**4. TIROIDOPATIAS PRÉ-EXISTENTES**

- adenoma folicular: predispõe ao carcinoma folicular
- doenças de Graves
- tiroidite crônica de Hashimoto: linfoma tiroídiano

**5. FATORES HORMONAIS E REPRODUTIVOS**

**6. FATORES ÉTNICOS E GEOGRÁFICOS**

**7. DIETA E DROGAS**

---

**Tabela 2-** Fatores clínicos relacionados a malignidade no nódulo de tiróide.

---

**HISTÓRIA**

- irradiação externa
- história familiar de câncer de tiróide
- idade < 20 anos ou > 60 anos
- sexo masculino

**CARACTERÍSTICAS DO NÓDULO**

- alteração de tamanho, principalmente durante terapia supressiva
- duro, firme, superfície irregular

**OUTROS SINTOMAS**

- rouquidão, disfagia, paralisia de cordas vocais.
  - gânglios cervicais
- 

A avaliação clínica do indivíduo com nódulo de tiróide começa com uma anamnese detalhada e um cuidadoso exame físico. Na grande parte dos casos os pacientes são assintomáticos a identificação do nódulo pode ocorrer durante visita ao clínico ou até mesmo ser notado pelo próprio paciente. O que deve nos fazer suspeitar clinicamente de câncer? Basicamente a história do paciente ter sido tratado anteriormente com radiação para patologias benignas (usou-se radiação para tratar tonsilites, acne grave, e até pediculose capilar, em alguns centros médicos) ou malignas (câncer de cabeça e pescoço) ou de ter sido exposto a acidentes nucleares, como o que ocorreu em Chernobyl em 1986, na Bielorrússia. Também deve nos servir de alerta a história de outros casos de câncer de tiróide na família e o fato do paciente estar na faixa de maior risco ou ser do sexo masculino. São suspeitos todos os nódulos que crescem rapidamente, ou que continuam crescendo mesmo sob terapia supressiva com levotiroxina, os nódulos muito duros e aderidos, os que são acompanhados de gânglios cervicais ou de sintomas de compressão (como dispnéia) ou infiltração de outros órgãos (como rouquidão ou tosse).

## **Nódulos De Tiróide *versus* Câncer: Avaliação Citológica**

A introdução da punção biópsia aspirativa com agulha fina para análise citológica na rotina da avaliação da doença nodular da tiróide trouxe uma grande contribuição na abordagem dos nódulos e um considerável benefício (WARD, 1993). O processo é rápido, simples e podendo ser repetido inúmeras vezes. Os problemas que apresentam são relacionados principalmente com a técnica da punção e com a qualidade do laudo do citologista. Bons profissionais diagnosticam corretamente a quase totalidade dos casos, o que dá segurança ao clínico em indicar cirurgia nos casos de câncer e dizer aos portadores de nódulos benignos que podem ficar tranquilos. No entanto, na presença de fenótipos foliculares (o chamado padrão folicular), é difícil a diferenciação entre adenomas benignos e carcinomas malignos (SCHLUMBERGER & PACINI, 1999).

Na prática, cerca de 70% das biópsias realizadas com agulha fina tem resultado de citologia benigna, 10% são suspeitas, 5% malignas e 15% não permitem diagnóstico. Estas últimas devem simplesmente ser repetidas. Entre as suspeitas, cerca de 20% será maligna e, nestes casos, voltamos a considerar o risco clínico e epidemiológico para cada indivíduo antes de propor nova punção, seguimento clínico, terapia cirúrgica ou supressão com levotiroxina (SCHLUMBERGER & PACINI, 1999). A realização da citologia por punção durante a investigação clínica inicial tem permitido uma redução significativa dos números de nódulos enviados à cirurgia (GHARIB H, 1997).

## **Nódulos De Tiróide *versus* Câncer: Outros Métodos De Avaliação**

Usando cintilografia de tiróide, ASHCRAFT et al. (1981) cunharam o termo “nódulo quente” para designar lesões com maior capacidade de captação de radioisótopos utilizados para realização do exame do que o parênquima circundante. Já os “nódulos frios”, ou “não funcionantes”, seriam caracterizados pela diminuição ou total incapacidade de captação do radioisótopo em relação ao restante do parênquima da glândula. Nódulos quentes representam de 3 a 20% dos nódulos tiroidianos e sua incidência é bastante elevada nos países onde ainda persiste a deficiência de iodo. São de 3 a 4 vezes mais freqüentes em

mulheres e após os 40 anos de idade. Na grande maioria dos casos, os nódulos quentes são benignos. Os nódulos frios constituem cerca de 80% de todos os nódulos em tiróide (BURCH, 1995). Desde o advento da citologia obtida através da punção aspirativa realizada com agulha fina, a cintilografia com iodo radioativo se tornou pouco usada porque tanto nódulos frios, quentes, como nódulos de captação similar ao restante do parênquima (mornos) podem ser malignos. Sua utilidade se limita aos pacientes hipertiroídianos (veja esquema de conduta adiante).

A ultra-sonografia tem sido cada mais utilizado na prática clínica devido a sua fácil execução sem a necessidade de preparo prévio. Permite obter várias informações sobre o nódulo e o tecido parenquimatoso subjacente, é muito útil para guiar a punção aspirativa e pode ajudar na avaliação de risco para malignidade. Também indica a presença de nódulos não perceptíveis à palpação e supera outros métodos de imagem como a tomografia computadorizada, o Doppler e a ressonância magnética pela facilidade de realização e custo muito inferior ao de tais procedimentos. A ultra-sonografia permite caracterizar as formas císticas, sólidas e um padrão misto (constituído por partes de características sólidas e outras císticas) de nódulos. Os nódulos císticos são aproximadamente 10 a 20% de todos os nódulos e são quase sempre benignos. O câncer de tiróide geralmente se apresenta à ultra-sonografia como sólido ou de padrão misto. O estudo com Doppler colorido tende a mostrar maior vascularização no centro da lesão nos casos de adenomas. Evidência de vascularização na periferia sugere carcinoma (GOODING, 1983).

Na prática, a conduta em nosso meio se baseia no resultado da citologia aspirativa obtida através de punção com agulha fina, de acordo com o esquema abaixo, adaptado de esquema recomendado pela American Thyroid Association.

### **O Carcinoma Diferenciado da Tiróide**

A maior parte dos tumores que se desenvolvem a partir da célula folicular é de tumores bem diferenciados, tão bem diferenciados que geralmente mantêm sua capacidade de captar iodo e de responder a estímulos fisiológicos como o TSH. Seu prognóstico é

relativamente muito bom. Se bem conduzidos, cerca de 95% dos pacientes com carcinomas papilíferos e 80% dos carcinomas foliculares têm uma sobrevida comparável com a da população normal, sem seqüelas ou grande alteração da sua qualidade de vida (WARD, 2001).

Os carcinomas papilíferos e foliculares da tiróide são definidos como tumores diferenciados provenientes do epitélio folicular e chamados de Carcinomas Diferenciados da Tiróide (CDT). Sua incidência varia consideravelmente nos diferentes estudos epidemiológicos, de 1.2-2.6 para cada 100,000 indivíduos de sexo masculino a 2.0-3.8 para cada 100,000 indivíduos do sexo feminino (FRANCESCHI, 1993). Na década de 90, sua incidência nos Estados Unidos foi estimada em 17000 casos/ano (PARKER, DAVIS, WINGO, 1998). Em contraste com estes dados de incidência, a prevalência do CDT é muito mais elevada em uma série de estudos que se baseiam em métodos mais sensíveis de diagnóstico como a ultra-sonografia e a biópsia. Assim, micronódulos (nódulos menores que 1cm) são achados extremamente freqüentes ao exame da ultra-sonografia mas a maioria destes microcarcinomas não evolui clinicamente (BAUDIN, 1998). Estudos de autópsia mostram uma prevalência de 0.01 a quase 3.0% de CDT entre as glândulas aparentemente normais pesquisadas (MORTESEN, et al 1955; SILVERBERG, et al 1966; BISI, et al 1989). Cerca de 6% das glândulas de adultos autopsiados nos EUA e mais de 20% no Japão mostram focos microscópicos de microcarcinomas, aos quais não se atribui maior significado, acreditando-se que estes casos não devam evoluir clinicamente (PACINI & DEGROOT, 2001).

Carcinomas tiroidianos são raros em crianças e sua incidência aumenta a cada década (PACINI & DEGROOT, 2001). As variantes tumorais também são relacionadas com a idade, de forma que o carcinoma folicular é muito raro em crianças (PACINI & DEGROOT, 2001). Os carcinomas são três vezes mais freqüentes em mulheres do que em homens. A proporção relativa entre os carcinomas papilífero e folicular mostra ampla variação geográfica (PACINI & DEGROOT, 2001). A incidência do CDT está relacionada à quantidade de iodo da dieta. Assim, nas áreas onde o bócio é endêmico, os tumores tiroidianos também são mais freqüentes e o carcinoma folicular possui maior prevalência do que em áreas não iodoprivas, podendo variar entre 10 e 50% dos tumores diferenciados.

## **Importância dos Fatores Prognósticos no CDT**

O CDT apresenta um comportamento relativamente indolente e benigno, com elevadas taxas de cura e tempo livre de doença após o tratamento inicial. Entretanto, de 5 a 20% dos pacientes evoluem com recorrência e morrem devido ao câncer num período de 20 anos (PACINI & DEGROOT, 2001). Como reconhecer estes pacientes? Identificar critérios prognósticos para os portadores do CDT permitiria classificar estes indivíduos em grupos de maior ou menor risco permitindo ao médico estimar os benefícios obtidos através das diferentes condutas terapêuticas possíveis, promover um padrão de condutas, estratificar e conseqüentemente aplicar estes critérios em estudos retrospectivos e prospectivos (CADY & ROSSI, 1988).

Vários sistemas prognósticos têm sido publicados: AGES, AMES, MACIS, pTNM, EORTC (PACINI & DEGROOT, 2001). Para o desenvolvimento da maior parte destes sistemas prognósticos foram utilizados dados de caráter clínico e histopatológico correlacionados com progressão ou mortalidade (MAZZAFERI, 1995; BRIELY, PANZARELLA, TSANG, 1997). Infelizmente nenhum destes sistemas é amplamente utilizado o que torna difícil comparar sua utilidade. Por outro lado, se estes sistemas prognósticos são muito interessantes do ponto de vista epidemiológico, porém diante de um caso em especial eles freqüentemente são de pequeno auxílio (SHAHA, 1998; WARD, 2001). As tabelas 3 e 4 mostram os dois principais métodos de estadiamento utilizado na classificação dos carcinomas diferenciados da tiróide na literatura mundial. Mais recentemente, tem-se utilizado a classificação de De Groot para estadiamento (DeGROOT, 1995). Estadio 1 é o tumor de foco único ou múltiplo, restrito à tiróide; estadio 2 é o tumor que apresenta acometimento restrito a gânglios cervicais; estadio 3 é o tumor que apresenta metástases restritas à região cervical; estadio 4 é o tumor que apresenta metástases à distância.

**Tabela 3-** Critérios clinicopatológicos utilizados no estadiamento dos Carcinomas Diferenciados da Tiróide pelo sistema TNM

<b>T0</b>	Ausência de tumor primário	
<b>T1</b>	Tumor < 1cm	
<b>T2</b>	Tumor de 1 – 4cm	
<b>T3</b>	Tumor > 4cm	
<b>T4</b>	Tumor que invade além da cápsula	
<b>N0</b>	Ausência de linfonodos	
<b>N1a</b>	Linfonodos ipsolaterais ao tumor	
<b>N1b</b>	Linfonodos bilaterais, linha média ou mediastinais	
<b>M0</b>	Ausência de metástases	
<b>M1</b>	Presença de metástases	

**Tabela 4-** Critérios clinicopatológicos utilizados no estadiamento dos Carcinomas Diferenciados da Tiróide pelo sistema do Estadio

	<b>Idade &lt; 45 anos</b>	<b>Idade ≥ 45 anos</b>
Estadio I	Qualquer T, qualquer N, M0	T1, N0, M0
Estadio II	Qualquer T, qualquer N, M1	T2, N0, M0
		T3, N0, M0
Estadio III		T4, N0, M0
		Qualquer T, N1, M0
Estadio IV		Qualquer T, qualquer N, M1

Tem-se trabalhado intensamente em busca de fatores que possam, ao diagnóstico, indicar 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 á grande maioria dos casos (ASKEN, HALDARSEN, THORESEN, GLATTRE, 1991).

### **Importância Das Doenças Autoimunes Prévias E Dos Anticorpos Anti-Tiróide No Prognóstico do Paciente com CDT**

Doenças tireoidianas benignas pré-existentes são fatores bem reconhecidos de risco para o desenvolvimento de tumores malignos na tiróide, principalmente em estudos epidemiológicos de tipo caso-controle (RON, 1987; KOLONEL, 1990; FRANCESCHI, 1993). O risco de câncer de tiróide aumenta consideravelmente em portadores de bócio nodular mas parece que o risco para desenvolvimento de tumores de tipo folicular é maior do que para tumores de tipo papilífero.

Além destes dados epidemiológicos, a relação entre doenças benignas prévias e o desenvolvimento de carcinomas é fortalecida por evidências genéticas e morfológicas. Morfológicamente, carcinomas podem ser encontrados dentro de lesões adenomatosas ou podem aparecer alguns anos após uma lesão ser diagnosticada como adenoma da tiróide (NIKIFOROV & FAGIN, 1997). Mutações somáticas do oncogene *ras* apresentam prevalência muito similar nos adenomas e nos carcinomas foliculares e, em menor grau, também nos carcinomas papilíferos (NIKIFOROV & FAGIN, 1997), sugerindo que sejam eventos oncogênicos precoces comuns a todas as formas tumorais tireoidianas (WARD, 2002). No entanto a progressão de um adenoma benigno para um CDT deve ser um evento raro já que, se esta fosse a regra em termos de etiopatogenia dos CDT, teríamos uma incidência maior de carcinomas foliculares do que de papilíferos e isso não ocorre. Além disso, carcinomas papilíferos são observados em faixas etárias diferentes daquela dos portadores de bócio nodular, podendo mesmo acometer crianças e adolescentes.

A relação do CDT com doenças autoimunes prévias ainda é motivo de controvérsia na literatura. Um aumento na incidência de câncer foi aventada em portadores de tireoidite de Hashimoto, mas seguramente esta não é uma associação freqüente, pois a

tiroidite de Hashimoto é uma doença bastante prevalente enquanto que o CDT é relativamente raro (PACINI & DEGROOT, 2001). Certamente ambas as doenças podem coexistir na mesma glândula. Mais ainda, focos de infiltração linfocitária ou tiroidite focal são freqüentemente observados no CDT e devem representar a reação imunológica local ao clone de células desdiferenciadas e não um fenômeno autoimune (PACINI & DEGROOT, 2001). Na maior parte das séries publicadas, coexistência de Hashimoto no CDT variou entre 2-4%, mas a associação real, particularmente com microcarcinomas, é difícil de avaliar já que pacientes com tiroidite de Hashimoto são raramente submetidos a tiroidectomia.

Diversas séries relataram uma associação significativa entre doença de Graves e CDT, variando de 3 a 10% (SHAPIRO, et al., 1970; PELLEGRITI, et al., 1998; FILETTI, et al., 1998). Entretanto, muitas destas series eram cirúrgicas e os pacientes haviam sido selecionados porque apresentavam nódulos suspeitos ou grandes bóciós. Em pacientes com doença de Graves tratados com radioiodo ( $^{131}\text{I}$ ), não se relatou nenhum aumento na incidência de CDT (PACINI & DEGROOT, 2001). Ao contrário, muitos relatos de séries de pacientes com Graves operados mostram uma incidência normal ou baixa de CDT. Um único relato de literatura encontrou uma associação de 9% (SHAPIRO, et al., 1970; BELFIORE, et al., 1990), encontrou um risco aumentado de câncer em portadores de Graves de 2-3 vezes. Valenta levantou a hipótese de que um fator "LATS-like" pudesse existir no sangue (VALENTA, et al., 1970). Um fator parecido com TSH e que reagia de forma cruzada com o TSH bovino, mas não era suprimido pelos hormônios tiroidianos foi encontrado no sangue de um doente com CDT (GREENSPAN, et al., 1972). O fenômeno foi explicado pela presença de anticorpos anti o TSH bovino que o paciente provavelmente desenvolveu após contato com TSH bovino usado em teste de estímulo, que se fazia com certa freqüência nesta época (GREENSPAN, et al., 1974). Entretanto, o anticorpo anti-TSH pode estimular crescimento tumoral quando CDT e Graves co-existem, portanto a idéia é possível mas nunca foi provada (PACINI & DEGROOT, 2001). Outro conceito é que pacientes com Graves desenvolveriam uma forma mais agressiva de CDT (BELFIORE, et al., 1990; MAZZAFERRI, et al., 1990). De novo, esta idéia carece de fundamento científico (PACINI & DEGROOT, 2001).

Existem poucos relatos acerca da influência de anticorpos antitiroídianos na evolução do CDT. Uma publicação de 1988, ainda usando o método da hemaglutinação, não encontrou relação entre a presença de anticorpos anti-tiroglobulina e anti-fração microssomal e a evolução clínica dos pacientes (PACINI, 1988).



## ***OBJETIVOS***

Os objetivos do presente estudo foram:

- Correlacionar os dados clínicos, epidemiológicos, anatomo-patológicos e laboratoriais com a evolução dos pacientes com CDT.
  
- Examinar os fatores que influenciaram o prognóstico em termos de tempo livre de doença e da sobrevida dos pacientes com CDT.
  
- Verificar a influência de doenças tiroidianas autoimunes prévias e da presença de anticorpos destruidores da tiróide, dosados através de métodos modernos e sensíveis, no tempo livre de doença e na sobrevida dos pacientes com CDT.



***CASUÍSTICA E  
MÉTODOS***

## CASUÍSTICA

Os prontuários de 173 pacientes com neoplasia da tiróide matriculados no Ambulatório da Disciplina de Endocrinologia do Hospital das Clínicas da UNICAMP no período de 1977 a dezembro de 2001 foram cuidadosamente revisados. Todos os casos foram conduzidos por uma mesma equipe profissional, seguindo um protocolo clínico-laboratorial padrão. Na primeira consulta de cada paciente preenchia-se uma Ficha Padrão com informações sobre:

- identificação, idade em anos ao diagnóstico, sexo, cor, naturalidade e procedência, antecedentes patológicos com ênfase às patologias tiroidianas pessoais e familiares prévias, patologias associadas, uso de medicamentos e drogas; exposição a irradiação ionizante;

- dados coletados após um cuidadoso exame físico;

- resultados de investigação através de métodos de imagem como ultra-som, cintilografia da tiróide, RX, tomografia computadorizada, Ressonância Magnética, estes três últimos quando necessários.

- dados laboratoriais como dosagens hormonais e anticorpos anti-tiroperoxidase e anti-tiroglobulina séricos;

- dados da citologia aspirativa.

O mesmo protocolo se desdobrava para dados de seguimento que incluíam:

- resultado da exploração cirúrgica com atenção especial ao acometimento nodal cervical;

- anátomo-patológico do tumor (tamanho do nódulo, tipo histológico, presença ou não de infiltração e grau de diferenciação)

- dados de evolução e seguimento do paciente incluindo:
  - resultados periódicos de dosagens séricas hormonais, anticorpos anti-tiroperoxidase e anti-tiroglobulina séricos, tiroglobulina (Tg);
  - pesquisa de corpo inteiro (PCI)
  - resultado de investigação com outros métodos de imagem, já citados, na eventualidade em que recorrência e/ou metástase eram suspeitadas principalmente nas situações de PCI negativa e a presença de tireoglobulina.

Todos os pacientes foram encaminhados para tireoidectomia total ou quase total com abordagem das cadeias ganglionares cervicais em todos os pacientes com gânglios suspeitos pré ou intra-cirúrgicos. Quatro a seis semanas após a tireoidectomia, os pacientes foram submetidos a PCI e se necessário tratados com 80 a 100 mCi de  $^{131}\text{I}$ . Logo em seguida, introduzia-se dose supressiva contínua de levotiroxina buscando-se a dose individualmente necessária para manter níveis de TSH no limite inferior da normalidade.

Informações fornecidas pelo serviço de Anatomia Patológica como medida do tumor, tipo histológico, variantes, presença ou não de infiltração tumoral, grau de diferenciação e a presença de linfonodos regionais eram adicionados à ficha padrão.

A cada consulta de retorno após a cirurgia, novas informações iam sendo acrescentadas à Ficha Padrão quanto ao seguimento e conduta terapêutica, incluindo a dose de radioiodo usada para destruição de tecido remanescente em leito tireoideano ou à distância. Os pacientes em que o nível de Tg se elevava e/ou passavam de 5 ng/dL eram encaminhados para detecção para uma ampla busca por imagem de eventuais recidivas locais ou metástases à distância. O mesmo procedimento era utilizado quando havia suspeita clínica de recorrência do tumor.

Dados clínicos e patológicos dos pacientes são resumidos na Tabela 5.

**Tabela 5-** Distribuição dos pacientes com CDT de acordo com os dados clínicos, laboratoriais, características anatomo-patológicas, presença de linfonodos, metástases e a evolução.

Histologia	Carcinomas papilíferos		Carcinomas foliculares		
	N	(%)	N	(%)	
Sexo	F 97	78,86	F 41	82,0	
	M 26	21,14	M 9	18,0	
Cor	B 105	86,07	B 38	76,0	
	NB 17	13,93	MB 12	24,0	
Tiroidopatia prévia					
Doença nodular	88	81,48	38	88,37	
DAT	20	18,52	5	11,63	
TpoAb	14	35,90	1	6,25	
TgAb	12	21,43			
Estadio	I	54	43,90	15	30,61
	II	38	30,89	2	4,08
	III	16	13,01	15	30,61
	IV	15	12,20	17	34,69
Linfonodos	+	57	52,29	5	10,0
	-	52	47,71	45	90,0
Metástases	+	16	13,91	16	33,3
	-	99	86,09	32	66,67
Evolução	+	62	35,84	30	60,0
	-	111	64,16	20	40,0

A evolução foi definida a partir dos dados de seguimento. A duração do seguimento foi calculada como o intervalo de tempo entre o diagnóstico cirúrgico e a última avaliação de retorno ambulatorial ou a época da morte do paciente. Consideramos como recorrência tumoral ou recidiva quando os níveis séricos de Tg se elevam acima de 5ng/dL e/ou existe evidência de doença loco-regional ou de metástases à distância ocorrendo após mais de 6 meses da ablação com <sup>131</sup>I.

## **AVALIAÇÃO ANATOMO-PATOLÓGICA**

A maior parte dos casos foi cuidadosamente revista pela Profa Dra Patrícia Sabino de Matos, docente do Departamento de anatomia Patológica do HC/FCM-UNICAMP, que possui proficiência e larga experiência em patologias tireoidianas. Os tumores foram classificados usando os critérios recomendados pela Organização Mundial da Saúde. O grau de diferenciação de cada tumor foi definido pelos patologistas como bem diferenciado, moderadamente diferenciado e pobremente diferenciado. Os tumores foram classificados de acordo com o clássico sistema TNM, que leva em consideração o tamanho do tumor, informações obtidas através do laudo anatomo-patológico, na presença de mais de uma área tumoral foi considerada de maior diâmetro para o nosso critério, a presença de linfonodos e de metástases à distância. A classificação em estadios se baseou em classificação de DeGroot (DeGROOT, 1995).

## **METODOLOGIA ESTATÍSTICA**

Denominamos a ocorrência de recorrência, recidiva ou metástases, quando diagnosticados mais de 6 meses após a ablação actínica terapêutica pós-cirúrgica, de “eventos”, em oposição aos indivíduos que não apresentavam tais eventos e que foram classificados na categoria “livre-de-doença”.

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do programa Statistical Analysis System (SAS) for Windows, versão 8.2. SAS Institute Inc, 1999-2001, Cary, NC, USA.

Para descrever o perfil da amostra, fizeram-se tabelas de frequência das variáveis categóricas (sexo, antecedentes, cor, presença de anticorpos, tipo histológico e suas variantes, metástases e a ocorrência de eventos) e estatísticas descritivas das variáveis contínuas (tamanho do nódulo, tempo de diagnóstico, evolução, radioterapia realizada). Para verificar a diferença de distribuição de frequência das variáveis categóricas entre grupos foram feitas tabelas de contingência e utilizados os testes de associação do Qui-quadrado ( $X^2$ ) ou, quando necessário, o teste exato de Fisher (F). Para verificar a relação entre as variáveis possivelmente implicadas no prognóstico e a ocorrência de eventos e, conseqüentemente, os riscos relativos ou odds ratio de cada variável de prognóstico para a ocorrência de eventos, utilizou-se a análise de regressão logística para resposta dicotômica – modelo logito.

Foi utilizado o estimador de Kaplan-Meier para as curvas de sobrevida (tempo livre de doença) considerando-se a variável evento. Para compararmos a sobrevida de cada grupo utilizamos o teste de log-rank. Para verificarmos quais das variáveis influenciavam no tempo de sobrevida/tempo livre de doença, foi utilizado a análise de Regressão de Cox. Este tipo de análise utilizada em estudos de sobrevida consiste em uma adaptação do modelo de regressão múltipla com incorporação de dados censurados, onde a variável dependente é o tempo até a ocorrência de um determinado evento. Para este modelo, supõe-se que cada indivíduo do estudo apresenta além do tempo de sobrevida, uma ou mais variáveis exploratórias medidas desde no tempo de início. Desta forma, esta regressão permite conhecer os fatores significativamente associados à distribuição do tempo sobrevida.

Análise multivariada foi realizada utilizando regressão logística múltipla. Comparação entre o tempo livre-de-doença e a sobrevida em pacientes com diferentes estádios foi realizada usando o método de Kaplan-Meier e o teste de log-rank para análise univariada enquanto que para análise multivariada usamos o modelo de ocorrências proporcionais de Cox.

Foram consideradas significativas as diferenças, cujos testes tiveram p com valor menor que 5%, ou seja,  $p < 0,05$ .

## DOSAGENS LABORATORIAIS

As dosagens laboratoriais foram realizadas dentro da rotina do nosso laboratório do HC/UNICAMP, onde a coleta se faz entre 7:00 e 9:00h da manhã.

A avaliação do TSH foi realizada por ensaios sensíveis, ambos com sensibilidade funcional de 0.05  $\mu\text{m/L}$  em nosso laboratório. Até 1999 usamos o ensaio enzimoimunofluorescente do Stratus II System - Baxter Diagnostics Inc. IL, EUA, valores normais entre 0,4 a 4,0  $\text{mU/L}$ ; o coeficiente de variação intra e interensaio de 3,51 e 10,1% para os controles mais baixos, 3,2 e 5,7% para os controles médios, e 3,0 e 5,0% para os controles mais elevados. A partir de 1999, passamos a usar o ensaio quimioluminescente da Immulite- DPC, Los Angeles, CA, EUA, valores normais entre 0,38 e 4,0  $\text{mU/L}$ ; coeficiente de variação intra e interensaio de 13,1 e 17,5% para os controles mais baixos, 6,2 e 10% para os controles médios, e 4,5% e 8% para os controles mais elevados.

O T4 L foi dosado inicialmente através do Stratus II System – enzimoimunofluorescente – Baxter Diagnostics Inc. IL, EUA, valores normais entre 0,74 e 2,1  $\text{ng/dl}$ . O coeficiente de variação intra e interensaio foi de 5,5 e 9,4% para os controles mais baixos, 3,0 e 3,8% para os controles médios, e 2,1 e 4,02% para os valores mais elevados; Immulite – quimioluminescente – DPC, Los Angeles, CA, EUA, valores normais entre 0,8 e 1,9 $\text{ng/dl}$ ; o coeficiente de variação intra e interensaio foi de 8,2 e 9,1% para os controles mais baixos, 5,2 e 10,9% para os controles médios, e 8,1 e 9% para os controles mais elevados. A partir de 1999 passamos a usar o Elecsys 2010 – eletroquimioluminescente – Boehringer-Mannheim, Germany, valores normais entre 1,01 e 1,79  $\text{ng/dl}$  ; o coeficiente de variação intra e interensaio deste método foi de 1,6 e 3,5% para os controles mais baixos, 1,7 e 3,3% para os controles médios , e 2,9 e 6,6% para os controles mais elevados.

Tg foi dosada com auxílio do Immulite – ensaio quimioluminescente, Diagnostic Products Company, UK, sensibilidade funcional de 0.9  $\text{ng/mL}$ , coeficientes de variação intra- e interensaio 8.9% e 4.2%, respectivamente.

Os anticorpos anti-TPO (TPOAb) e anti-Tg (TgAb) foram dosados com auxílio de ensaios quantitativos imunoradiométricos – Biodata Serono Diagnostics, Roma, IT, com coeficientes de variação intra- e interensaio de 6%, sensibilidade de 20 U/mL, valores positivos  $\geq 100$  U/mL para TgAb; coeficientes de variação intra- e interensaio 5% e 6% respectivamente, sensibilidade de 1.0 U/mL, valores positivos  $\geq 100$  U/mL para TPOAb.

## **MÉTODOS DE IMAGEM**

Os exames de imagem, incluindo a PCI, foram realizados pelo Serviço de Diagnóstico por Imagem de nosso HC/UNICAMP segundo protocolos bem estabelecidos em nosso serviço.



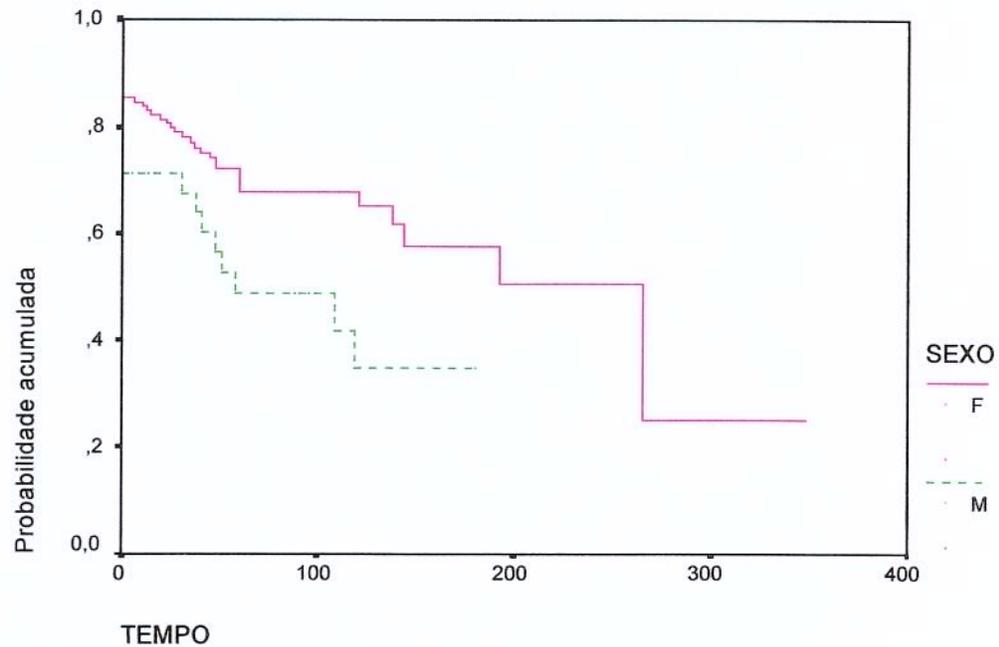
***RESULTADOS***

O número de casos de CDT registrado no período de 1977 a 2001 na Endocrinologia da FCM/UNICAMP foi 173, sendo 123 (71,1%) classificados como de tipo papilífero e 50 (28,9%) casos como de tipo folicular. O tempo de seguimento destes pacientes foi de 6 meses a 29 anos, com média de 79 meses ( $6\pm 5.76$  anos). Durante este período, 12 pacientes faleceram, 6 deles devido a eventos relacionados com a progressão de seu CDT, 4 por outras doenças associadas como doença cardiovascular (1 caso) e outros tipos de câncer (3 casos). Não pudemos determinar a causa da morte em 2 pacientes.

Apresentamos a seguir nossos resultados analisados de acordo com os fatores que podem interferir na evolução e prognóstico do CDT.

### **1. Fator sexo**

Cento e trinta e oito pacientes (79,77%) eram do sexo feminino e 35 (20,23%) sexo masculino. Quando avaliados separadamente em relação ao tipo histológico, havia no 97 (78,86%) mulheres e 26 (21,14%) homens entre os casos de carcinoma papilífero. Entre os pacientes com carcinoma folicular havia 41 (82%) mulheres e 9 (18%) homens. Estes dados comprovam a conhecida prevalência do CDT maior em mulheres, em ambos os tipos de tumores. A comparação entre as curvas de sobrevida e de tempo livre de doença mostrou que, novamente em acordo com a literatura, os pacientes com CDT do sexo masculino evoluem pior do que os pacientes do sexo feminino. Tal observação é estatisticamente válida também para o estudo em separado dos CP e dos CF. A figura 1 mostra a curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para os 173 CDT.



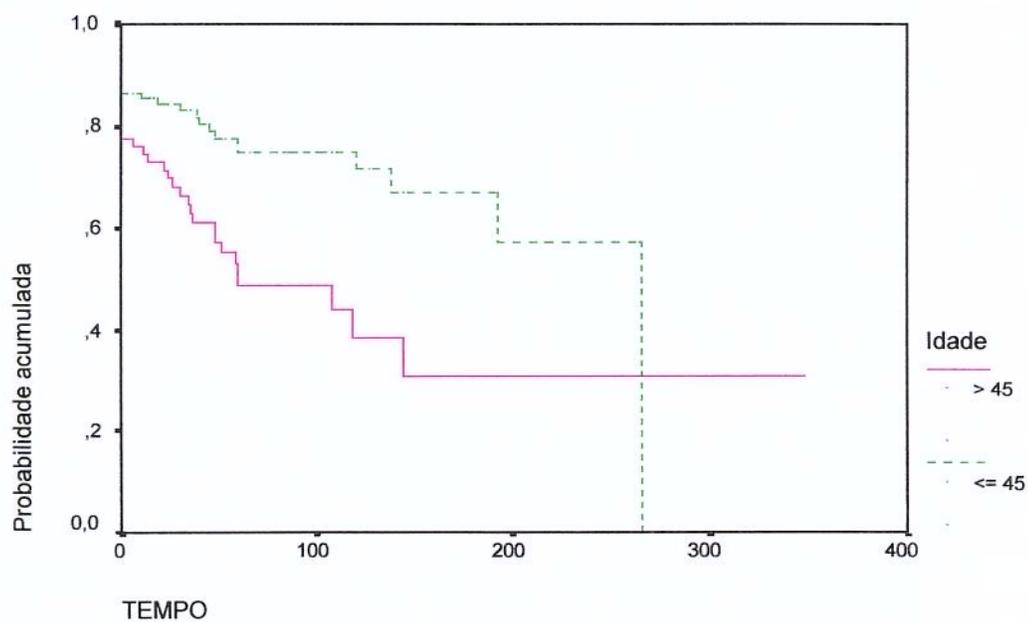
**Figura 1-** Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 138 mulheres e 35 homens. Log Rank= 5.57; p=0,0183.

## 2. Fator idade

A tabela 6 mostra a distribuição dos casos em relação às faixas etárias acometidas. Notamos que os pacientes portadores de CDT com mais de 45 anos de idade tem um pior prognóstico, novamente comprovando a literatura. A figura 2 mostra a curva de tempo livre de doença nos pacientes com mais de 45 anos de idade em comparação com as demais faixas etárias. Tal observação é estatisticamente válida também para o estudo em separado dos CP e dos CF.

**Tabela 6-** Incidência de Carcinomas Papilíferos (CP) e de Carcinomas Foliculares (CF) nas diferentes faixas etárias.

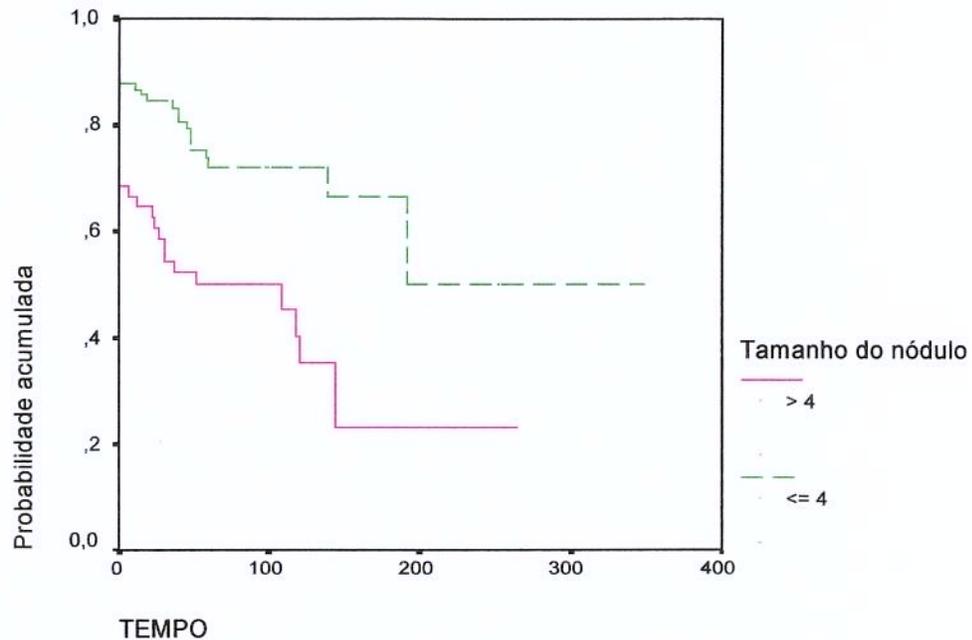
Idade	Carcinomas Papilíferos		Carcinomas Foliculares	
	N	(%)	N	(%)
< 21	16	13,01	3	6,00
22 – 45	66	53,06	12	24,0
> 45	43	33,33	35	70,0



**Figura 2-** Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para indivíduos acima e abaixo de 45 anos de idade. Log Rank= 10.86; p=0,0010.

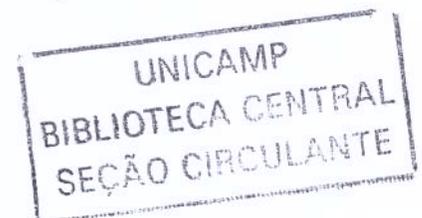
### 3. Fator tamanho do tumor

Os tumores papilíferos apresentavam diâmetro  $\leq 4$  cm em 90 (78,26 %) pacientes e  $> 4$  cm 25 (21,74%) pacientes. No carcinoma folicular, havia 17 (39,53%) casos com tumores  $\leq 4$  cm e 26 (60,47%) casos com tumores  $> 4$  cm. Pacientes com nódulos maiores evoluíram pior do que os portadores de nódulos menores, como ilustra a figura 3.



**Figura 3-** Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 107 indivíduos com nódulos  $< 4$  cm e 51 com nódulos  $> 4$  cm. Log Rank = 13,03;  $p=0,0003$ .

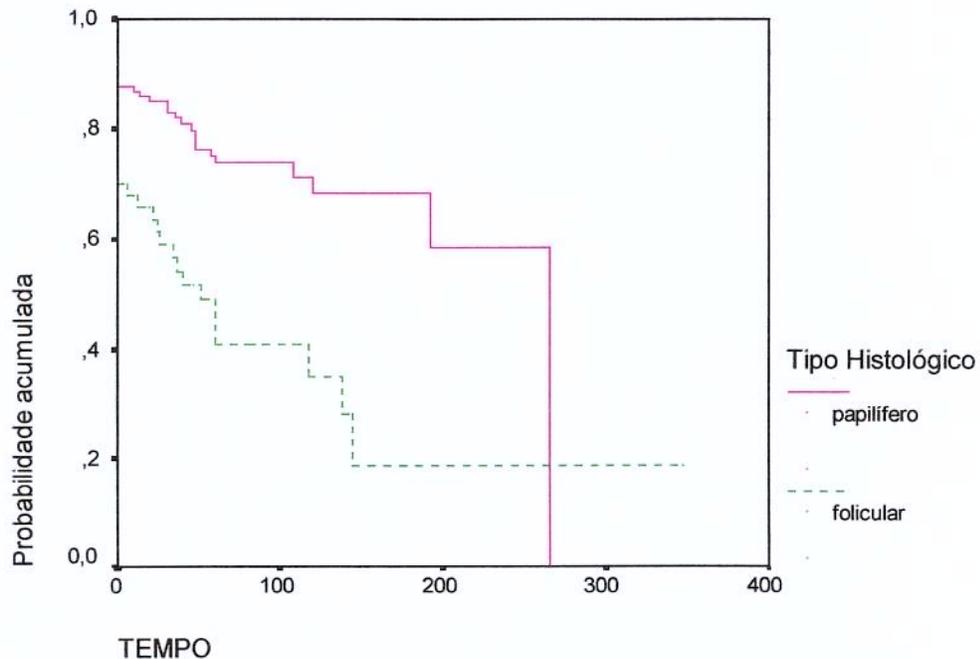
Quando separamos os pacientes em relação ao tipo de tumor, notamos que os CP passam a não mais apresentar diferença significativa (Log Rank = 2,14;  $p = 0,1436$ ) ocorrendo on mesmo em relação aos CF (Log Rank = 2,97;  $p = 0,0848$ ).



#### 4. Fator tipo histológico – variantes histológicas

Em relação às variantes histológicas do carcinoma papilífero, foram observados 13 (10,56%) casos classificados como variante de células altas e 27 (21,95%) casos da variante folicular, como representado na tabela 7.

A figura 4 mostra a comparação entre as curvas de tempo livre de doença destes pacientes.



**Figura 4-** Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 123 indivíduos com CP e 50 indivíduos com CF. Log Rank= 17,67; p=0,0000.

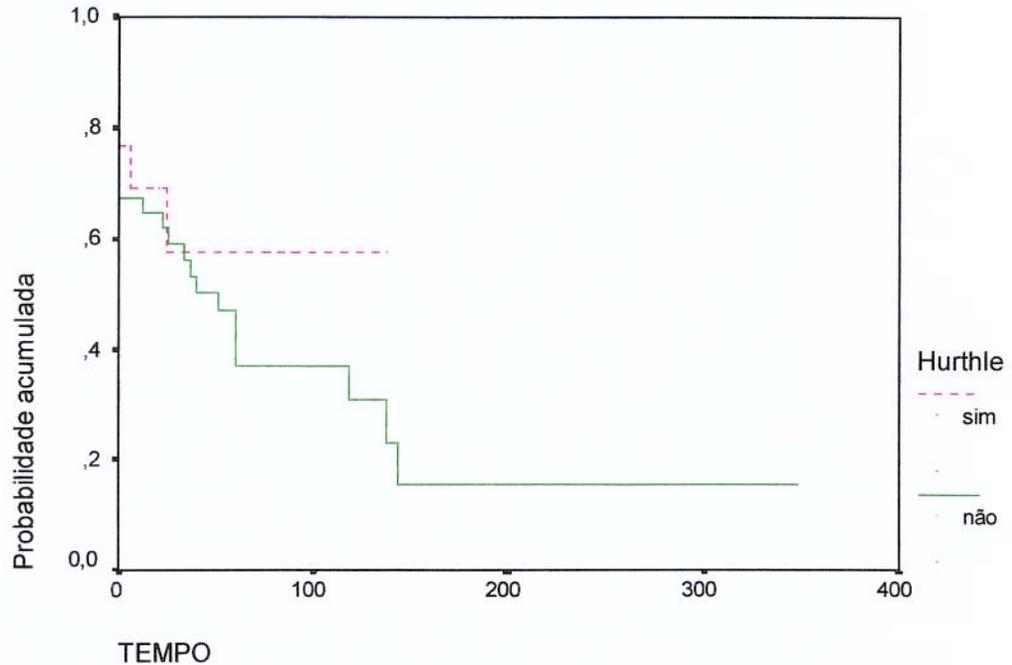
Em relação às variantes histológicas do carcinoma papilífero, foram observados 13 (10,56%) casos classificados como variante de células altas e 27 (21,95%) casos da variante folicular, como representado na tabela 7.

**Tabela 7-** Incidência das variantes histológicas de células altas e folicular e nas diferentes faixas etárias dos pacientes com CP.

<b>Variantes</b>	<b>≤21 anos</b>	<b>22-45 anos</b>	<b>45 anos</b>	<b>Total</b>
Células Altas	0	2	11	13
Folicular	2	16	9	27

Estas duas variantes eram mais freqüentes em indivíduos de maior faixa etária (F;  $p= 0.0081$ ) sendo a variante de células altas mais comum entre indivíduos acima de 45 anos de idade e a variante folicular mais comum entre os 22 e os 45 anos. No entanto, não encontramos associação entre estas variantes e qualquer outro dado como sexo, tamanho do nódulo, classificação do tumor em relação ao estágio ou evolução dos pacientes.

Quanto às variantes histológicas do carcinoma folicular, pudemos identificar carcinomas classificados como de Hurtle em 13 casos (26%). Não houve diferença no tempo livre de doença dos pacientes com Hurtle em relação aos demais, como ilustra a figura 5.



**Figura 5-** Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 13 indivíduos com CF de tipo Hurthle (sim) comparados com 27 indivíduos com CF que não possuíam tipo Hurthle (não). Log Rank=0.74; p=0.3885.

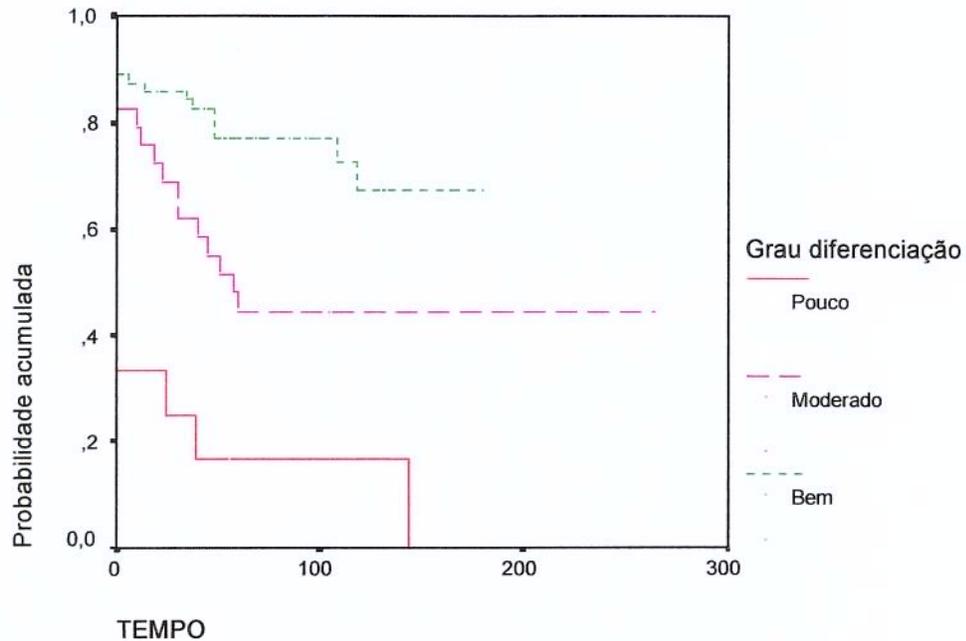
### 5. Fator grau de diferenciação

A tabela 8 mostra a classificação dos pacientes de acordo com o grau de diferenciação de seus tumores.

**Tabela 8-** Classificação dos Carcinomas Papilíferos (CP) e dos Carcinomas Foliculares (CF) em relação ao seu grau de diferenciação classificado em Bem Diferenciados (BEM), Moderadamente Diferenciados (MOD) e em Pouco Diferenciados (POU).

Grau de Diferenciação	Carcinomas Papilíferos		Carcinomas Foliculares	
	N	(%)	N	(%)
BEM	50	40,6	14	28
MOD/POU	20	16,2	21	42

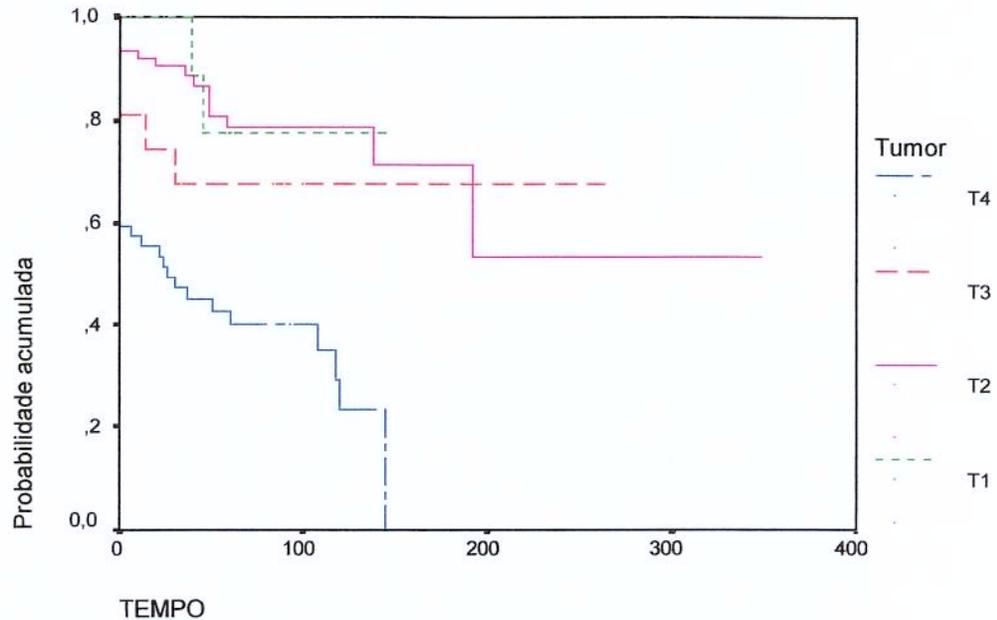
Como esperado, os pacientes com tumores menos diferenciados evoluíram pior do que os casos com tumores bem diferenciados, como demonstra a figura 6. Tal observação é estatisticamente válida também para o estudo em separado dos CP e dos CF.



**Figura 6-** Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 64 indivíduos com CDT bem diferenciados, 29 indivíduos com CDT moderadamente diferenciados e 12 pacientes com CDT pouco diferenciados. Log Rank= 29.16;  $p=0,0000$ .

## 6. Fator classificação de agressividade pelo estadio tumoral

A classificação pelo TNM reconheceu 11 pacientes em T1, 78 em T2, 16 em T3 e 54 em T4. A curva de tempo livre de doença mostra que esta classificação identifica claramente os pacientes de pior prognóstico, como ilustra a figura 7.

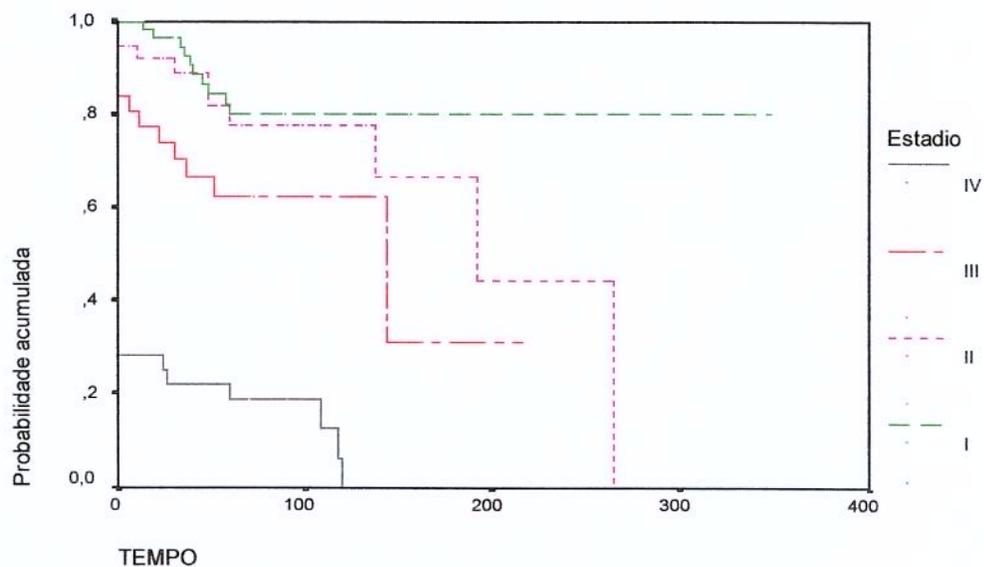


**Figura 7-** Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 11 pacientes com T1, 78 pacientes com T2, 16 pacientes com T3 e 52 pacientes com T4. Log Rank= 34.46 ; p=0,0000.

A tabela 9 mostra a classificação de nossos pacientes em relação ao estadio dos seus respectivos tumores ao diagnóstico. Novamente obtivemos dados similares aos da literatura mostrando que o estadio mais avançado se correlaciona com uma pior evolução, como demonstra a figura 8.

**Tabela 9-** Classificação dos Carcinomas Papilíferos (CP) e dos Carcinomas Foliculares (CF) em relação ao seu estadio.

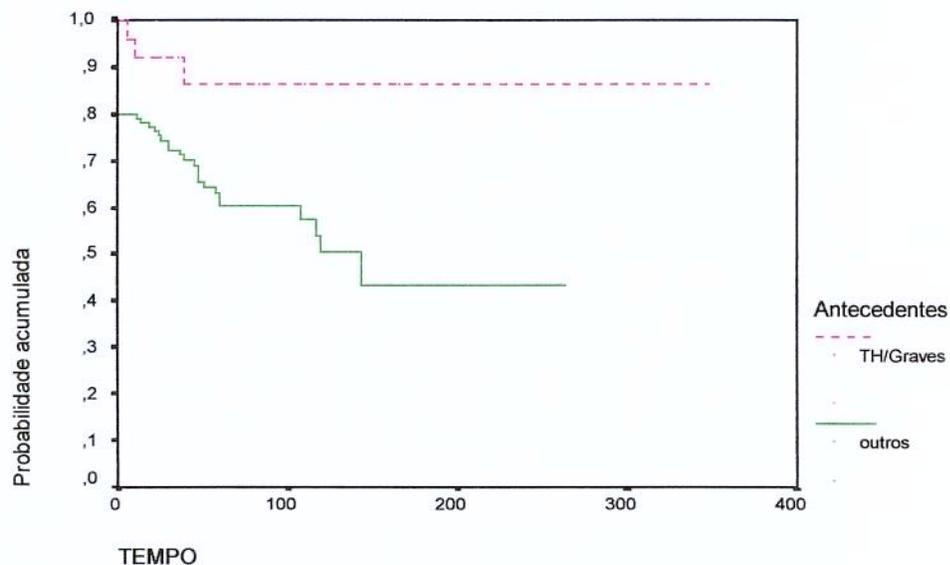
Estadio	Carcinomas Papilíferos		Carcinomas Foliculares	
	N	(%)	N	(%)
I	54	43,90	15	30,61
II	38	30,89	2	4,08
III	16	13,01	15	30,61
IV	15	12,20	17	34,69



**Figura 8-** Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para CDT estadio I, 69 indivíduos, com CDT estadio II, 40 indivíduos, com CDT estadio III, 31 indivíduos e com CDT estadio IV, 32 indivíduos . Log Rank= 87.14; p=0,0001.

## 7. Fator antecedente de doença tiroídiana prévia

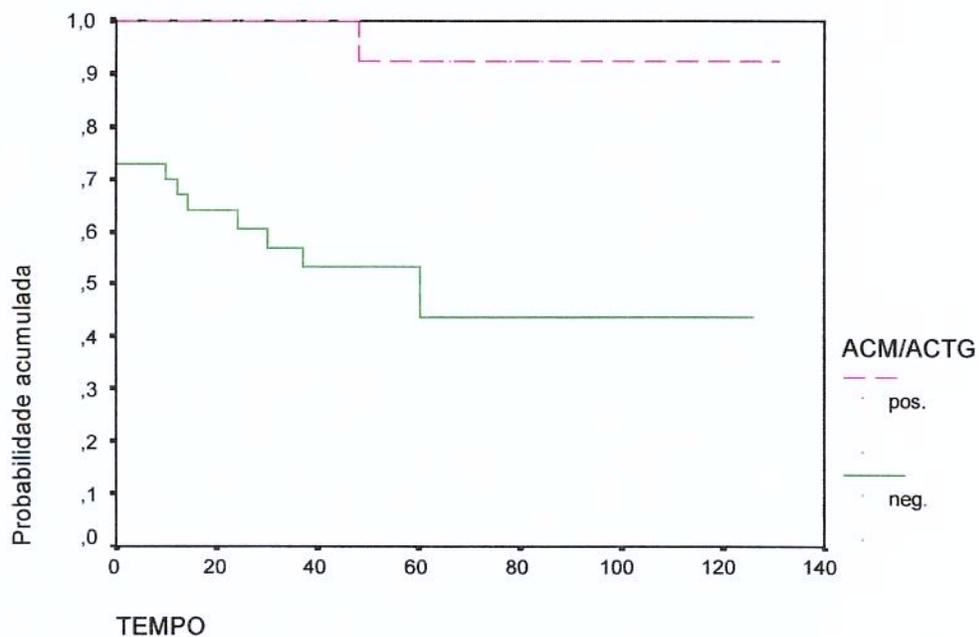
Um total de 126 pacientes possuía antecedentes de doença nodular benigna da tiróide enquanto que 25 pacientes tinham apresentado doenças autoimunes (14.45%), sendo 9 casos de Graves e 16 de Tiroidite de Hashimoto. Quando se considera o antecedente doença tiroídiana prévia mesclando-se doença nodular com doença autoimune da tiróide (DAT), encontra-se uma fraca associação com a evolução (Cox uni,  $p=0.04$ ). Entretanto, a curva de tempo livre de doença de pacientes com antecedentes de doenças autoimunes mostra que estes indivíduos evoluem melhor do que os que possuem antecedentes de doença nodular. A chance de um paciente sem história de tiroidopatia autoimmune apresentar um evento era 4.363 vezes maior (95% CI:1.238-15.373) do que a de um paciente com história de Graves ou de Hashimoto (F;  $p=0.0185$ ).



**Figura 9-** Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para indivíduos com antecedentes de doenças autoimunes (Tiroidite de Hashimoto – TH; doença de Graves – Graves) e com antecedentes de doença nodular (outros). Log Rank= 6.12;  $p=0,0133$ .

## 8. Fator anticorpos antitiroidianos

Dezenove pacientes possuíam anticorpos antitiroidianos positivos ao diagnóstico, incluindo 15 pacientes com TPOAb e 12 com TgAb positivos. Interessantemente, apenas um caso era de CF. Outros 37 pacientes possuíam anticorpos negativos. A chance de um paciente com anticorpos antitiroidianos positivos permanecer livre de doença era 17.053 vezes maior (95% CI: 2.057-141.34) do que a de um paciente sem anticorpos detectáveis ao diagnóstico (F;  $p=0.0010$ ). A curva de tempo livre de doença para indivíduos com anticorpos positivos em relação aos negativos ilustra a influência dos anticorpos na evolução dos pacientes com CDT.



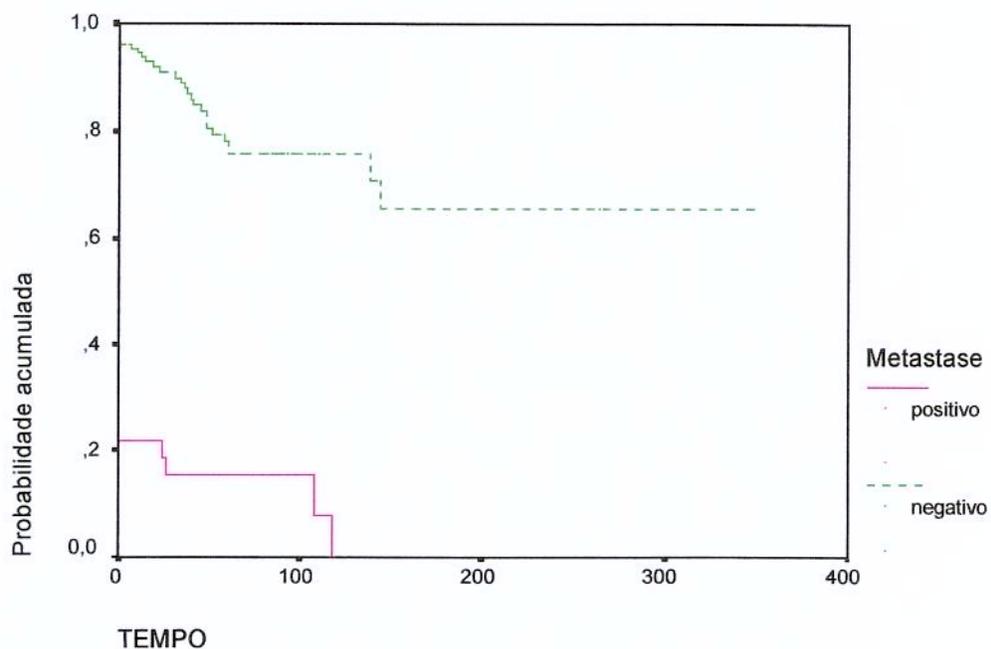
**Figura 10-** Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para indivíduos com anticorpos antitiroidianos (ACM e ACTG) presentes (pos) e ausentes (neg). Log Rank= 10.57;  $p=0,0012$ .

## **9. Fator linfonodos cervicais**

A análise do grupo de CDT como um todo mostra que não existe diferença estatística no tempo livre de doença entre os 62 pacientes que possuíam gânglios cervicais acometidos quando do diagnóstico (49% dos casos de CP e 10% dos casos de CF) e os 97 indivíduos que não apresentavam acometimento ganglionar (Log rank =0.01; p=.0.9242). A comparação entre os 57 CP com acometimentos ganglionar e os 52 sem acometimentos também não mostra diferença na evolução (Log rank = 1.48; p= ,2244). Da mesma forma, os 5 pacientes com gânglios e CF não diferiram dos 45 sem gânglios (Log Rank = 3,62; p=,0570).

## **10. Fator metástases à distância**

A existência de metástases por ocasião do diagnóstico constitui-se em importante fator de mau prognóstico. Entre os 32 casos (16 CP e 16 CF) que possuíam metástases, 29 pacientes apresentaram recorrência, recidiva, metástases ou morte, enquanto que apenas 27 dos 131 indivíduos sem metástases sofreram eventos. A figura 8 mostra tal diferença. Esta diferença se mantém quando, considera se em separado os pacientes com CP (Log Rank = 45,39;p=0.0000) e com CF (Log Rank = 32.42;p=0.0000)



**Figura 11-** Curva estimada pelo método de Kaplan Méier para o tempo livre de doença para 32 indivíduos com metástases presentes ao diagnóstico (positivo) e 131 pacientes com metástases ausentes (negativo). Log Rank=89,77; p=0,0000.

## ANÁLISE UNVARIADA

A regressão de Cox para Análise Univariada apresentada na tabela 10 identifica os fatores abaixo assinalados em vermelho como importantes na evolução dos portadores de CDT. Análise em separado dos fatores que influenciam a evolução dos pacientes com CP está representada na tabela 11 enquanto que a tabela 12 repete tal análise considerando apenas os portadores de CF.

**Tabela 10-** Resultado da Regressão de Cox para Análise Univariada de 173 portadores de CDT. Em vermelho estão assinalados os valores significativamente influentes no sentido de pior prognóstico enquanto que em azul estão assinalados os fatores que influem no sentido oposto, isto é, de proteção contra o mau prognóstico.

Variável	Parâmetro Estimado	p-valor	Risco	IC 95%
Idade	0.79915	0.0022	2.224	1.335; 3.705
Sexo	0.62387	0.0270	1.866	1.073; 3.244
Tamanho do tumor	0.88941	0.0009	2.434	1.439; 4.115
Tiroidopatia prévia (nódulo + DAT)	1.06363	0.0417	2.897	1.041; 8.062
Antecedentes DAT	-1.3224	0.0266	0.266	0.083; 0.858
ACM/CGT	-2.50513	0.0149	0.082	0.011; 0.614
TNM	1.43372	0.0001	4.194	2.416; 7.281
Tipo histológico	0.98564	0.0001	2.680	1.623; 4.424
Grau diferenciação				
Moderado	0.92521	0.0001	2.522	1.259; 5.053
Pouco	1.84862	0.0001	6.351	2.881; 13.999
Estádio IV	2.5225	0.0001	12.460	5.886; 26.377
III	1.1676	0.0068	3.214	1.381; 7.482
II	0.5192	0.2468	1.681	0.698; 4.046
Linfonodos	0.02367	0.9277	1.024	0.614; 1.707
Metástase	2.16820	0.0001	8.743	4.966; 15.392

**Tabela 11-** Resultado da Regressão de Cox para Análise Univariada para 123 portadores de CP. Em vermelho estão assinalados os valores mais influentes no sentido de pior prognóstico enquanto que em azul estão assinalados os fatores mais influentes no sentido oposto, isto é, de proteção contra o mau prognóstico.

Variável		Parâmetro Estimado	p-valor	Risco	I.C 95%
Idade		0.1575	0.6864	1.171	0.545; 2.516
Sexo		0.72892	0.0602	2.073	0.969; 4.433
Tamanho do tumor		0.54383	0.1621	1.723	0.804; 3.692
Tiroidopatia prévia (nódulo + DAT)		1.06511	0.1495	2.901	0.682; 12.348
	DAT	-1.0651	0.1495	0.345	0.081; 1.467
	ACM/ACTG	-2.60717	0.0199	0.078	0.012; 0.646
<b>TNM</b>		<b>1.50669</b>	<b>0.0001</b>	<b>4.512</b>	<b>2.163; 9.409</b>
Variantes (cel. altas e folicular)		0.74547	0.2084	2.107	0.660; 6.733
<b>Grau diferenciação (pouco)</b>		<b>1.33161</b>	<b>0.0033</b>	<b>3.787</b>	<b>1.558; 9.205</b>
Estadio	IV	<b>2.2399</b>	<b>0.0001</b>	<b>9.393</b>	<b>3.644; 24.212</b>
	III	1.0294	0.0792	2.799	0.887; 8.835
	II	0.3499	0.5131	1.419	0.497; 4.049
Linfonodos		0.43804	0.2446	1.550	0.741; 3.241
<b>Metastase</b>		<b>2.12421</b>	<b>0.0001</b>	<b>8.366</b>	<b>3.890; 17.996</b>

**Tabela 12-** Resultado da Regressão de Cox para Análise Univariada para 50 portadores de CF. Em vermelho estão assinalados os valores mais influentes no sentido de pior prognóstico enquanto que em azul estão assinalados os fatores mais influentes no sentido oposto, isto é, de proteção contra o mau prognóstico.

Variável		Parâmetro Estimado	p-valor	Risco	LC 95%
Idade		1.18621	0.0283	3.275	1.134; 9.453
Sexo		0.58594	0.1605	1.797	0.793; 4.073
Tamanho do tumor		0.68487	0.1222	1.984	0.832; 4.727
Tiroidopatia prévia (nódulo + DAT)		0.98838	0.1847	2.687	0.624; 11.576
	DAT	-1.50072	0.1461	0.223	0.029; 1.687
	ACM/ACTG	-2.8358	0.0086	0.059	0.007; 0.486
TNM (T4)		0.64355	0.1683	1.903	0.762; 4.755
Variante (Hurtle)		-0.38414	0.4359	0.681	0.259; 1.790
Grau diferenciação (pouco)		0.53145	0.2477	1.701	0.691; 4.189
Estadio	IV	2.51288	0.0002	12.340	3.356; 45.382
	III	0.90043	0.1949	2.461	0.631; 9.601
	II	1.64594	0.0812	5.186	0.816; 32.973
Linfonodos		0.83439	0.0943	2.303	0.867; 6.121
Metastase		1.99772	0.0001	7.372	3.071; 17.696



*DISCUSSÃO*

Pacientes com câncer da tiróide apresentam um amplo espectro de comportamentos, variando desde o carcinoma anaplásico que leva o paciente a óbito de forma cruel e inexorável em poucos meses, independente do tratamento efetuado, até o carcinoma papilífero bem diferenciado, cuja curva de sobrevida é muito parecida com a da população normal quando o paciente é adequadamente conduzido (PACINI & DEGROOT, 2001). No entanto, se, por um lado, está bem definido que 90-95% dos portadores de carcinoma papilífero e 70-95% dos carcinomas foliculares tem sobrevida acima de 10 anos, isto deixa cerca de 5-30% dos casos em uma condição de prognóstico relativamente desfavorável (WARD, 2001). Como reconhecer estes pacientes?

Uma grande variedade de estudos tem identificado fatores prognósticos que visam, basicamente, dividir os pacientes em grupos de risco no sentido de poupar indivíduos com bom prognóstico de intervenções cirúrgicas inapropriadamente extensas e, ao mesmo tempo, impor estratégias cirúrgicas mais agressivas e maior rigor no seguimento de pacientes com pior prognóstico (SAHA et al., 1998; HADJIEVA, 2001). São fatores reconhecidamente importantes no prognóstico: a idade acima de 45 anos, o sexo masculino, os tumores maiores do que quatro centímetros, a doença de tipo folicular, a invasão capsular e a extensão do tumor para estruturas adjacentes e a presença de metástases a distância já ao diagnóstico.

A influência do acometimento de linfonodos sobre a evolução dos pacientes é assunto controverso na literatura. Dois interessantes relatos recentes abordaram este ponto (BEASLEY et al., 2002; WITTE et al., 2002). Beasley, em um estudo de 522 pacientes, com carcinomas foliculares e papilíferos encontrou uma sobrevida menor em indivíduos que apresentavam metástases ganglionares comparados com indivíduos sem acometimentos de linfonodos cervicais. Entretanto, estes autores tiveram apenas 3 óbitos durante o período de seguimento de 56 meses, colocando em dúvida a seleção de pacientes no estudo (BEASLEY et al., 2002). WITTE et al., 2002 estudando retrospectivamente 186 pacientes com carcinomas foliculares, também encontrou uma diferença de sobrevida entre pacientes submetidos a tiroidectomia acompanhada de dissecação dos linfonodos cervicais em relação aos pacientes em as cadeias ganglionares que não foram exploradas (WITTE, 2002).

Em nosso serviço, todos os pacientes com carcinomas diferenciados da tiróide são submetidos a um protocolo único que inclui tireoidectomia total e ablação actínica, quando necessário, de rotina. Em contraste com BEASLEY et al, 2002 nossos dados sugerem que a presença de acometimento ganglionar tem pouca ou nenhuma influência na evolução dos pacientes com CDT.

Por outro lado, nossos dados confirmam a importância dos outros fatores reconhecidamente importantes na evolução do doente. Tais fatores foram incluídos em uma série de classificações prognósticas, como exemplificamos na tabela 13.

**Tabela 13-** Fatores clínicos e patológicos incorporados em diferentes classificações de prognóstico do carcinoma diferenciado da tiróide.

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

A importância de patologias tiroidianas prévias, particularmente das doenças autoimunes da tiróide na incidência do CDTT, tem sido relativamente pouco investigada. Algumas análises de “linkage” abordaram o assunto. Embora no aspecto geral o risco de câncer não tenha sido encontrado significativamente elevado, um aumento do risco de CDT foi observado entre mulheres com mixedema, tirotoxicose e bócio não tóxico de um largo número de indivíduos estudados em um serviço Dinamarquês onde haviam sido internados por doença tiroidiana benigna. Foi encontrado um aumento similar em homens, mas o número de indivíduos do sexo masculino neste estudo era pequeno (H). Analisando mais profundamente estes dados, os próprios autores mostraram que apenas 5 pacientes tinham bócio difuso e o diagnóstico de tireoidite de Hashimoto só foi confirmado em 1 caso. Mais ainda, os autores não dispunham de dados sobre anticorpos antitiroidianos (I). Uma análise conjunta de 12 estudos de tipo caso-controle que incluiu 2.519 pacientes e 4.176 controles mostrou um aumento do risco de câncer da tiróide entre pacientes com história de bócio (para mulheres: OR=5.9, 95% CI:4.2-8.1 e para homens OR=38.3, 95% CI:5.0-291.2). O risco de malignidade em portadores de tirotoxicose foi apenas levemente aumentado entre mulheres (OR=1.4, 95% CI:1.0-2.1) e homens (OR=3.1, 95% CI:1.0-9.8). Entretanto, na ausência de ou após ajuste para história de bócio, a tirotoxicose não estava associada com aumento do risco de câncer de tiróide entre mulheres (J). O diagnóstico de mixedema também não aumentou o risco de câncer de tiróide neste estudo (J). À semelhança do estudo anterior, não havia dados sobre anticorpos anti-tiróide dificultando a interpretação destes resultados já que não se podia identificar o número real de indivíduos com doenças tiroidianas de etiologia autoimune.

Alguns estudos tem sugerido uma maior incidência de malignidade entre portadores de doença de Graves que apresentam nódulos, sugerindo-se que estes indivíduos evoluiriam de forma mais agressiva, mas este assunto ainda é motivo de controvérsia (MAZZAFERRI, 1990, 2000). Os casos relatados são esporádicos e seu número, de maneira geral, é pequeno, de forma que não existem evidências suficientes para que se possa definir a participação de fatores estimuladores do receptor de TSH ou de outros eventuais estímulos imunológicos presentes na doença de Graves sobre a desdiferenciação da célula folicular.

Nossos dados indicam que as doenças tiroidianas autoimunes e a presença de anticorpos antitiroidianos exercem uma influência favorável na evolução dos pacientes com câncer de tiróide diferenciado. Pacientes com história de doenças autoimunes prévias ao diagnóstico de câncer tem 3.75 vezes mais chances de evoluírem livres de recidiva e/ou metástases, enquanto que esta chance é 12.19 maior em pacientes com anticorpos positivos em relação aos indivíduos que não apresentam evidência de lesão autoimune à glândula.

Nós sugerimos que a ocorrência de doenças autoimunes prévias ou intercorrentes na tiróide exercem um efeito protetor na evolução de pacientes com tumores diferenciados da glândula tiróide.



*CONCLUSÃO*

Nossos dados indicam que as doenças tiroidianas autoimune e a presença de anticorpos antitiroidianos exercem uma influência favorável na evolução dos pacientes com câncer de tiróide diferenciado. Pacientes com história de doenças autoimunes prévias ao diagnóstico de câncer tem 3,75 vezes mais chance de evoluírem livres de recidiva e/ou metástases, enquanto que esta chance é 12,19 vezes maior em pacientes com anticorpos positivos em relação aos indivíduos que não apresentam evidência de lesão autoimune à glândula.

Nós sugerimos que a ocorrência de doenças autoimunes prévias ou intercorrentes na tiróide exercem um efeito protetor na evolução de pacientes com tumores diferenciados da glândula tiróide.



***REFERÊNCIAS  
BIBLIOGRÁFICAS***

ASHCHAFT, N.W.; VAN HERLE – Management of thyroid nodules history and physical examination, blood tests and ultrasonography. **Head Neck Surg.**, 3: 216, 1987.

ASSUMPÇÃO, LVM.- Carcinoma diferenciado da tiróide: avaliação clínica, histopatológica e imunohistoquímica (PCNA, p53, e bcl-2) e suas correlações com o prognóstico.

BAUDIN, E.; TRAVAGLI, JP.; ROPERS, J.; MANCUSI, F.; BRUNO-BOSSIO, G.; CAILLOU, B.; CAILLEUX, AF.; LUMBRISO, JD.; PARMENTIER, C.; SCHLUMBERGER, M. - Microcarcinoma of the thyroid gland -The Gustav-n Roussy Institute Experience. **Cancer.** 83: 553-59, 1998.

BEASLEY, NJ.; LEE, J.; ESKI, S.; WALFISH, P.; WITTERICK, I.; FREEMAN, JL. - Impact of nodal metastases on prognosis in patients with well-differentiated thyroid cancer. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.**128: 825-828, 2002.

BELFIORE, A.; GAROFALO, MR.; GIUFFRIDA, D.; RUNELLO, F.; FILETTI, S.; FIUMARA, A.; IPPOLITO, O.; VIGNERI, R. - Increased aggressiveness of thyroid cancer in patients with Graves' disease. **J Clin Endocrinol Metab** 70:830, 1990.

BISI, H.; FERNANDES, VSO.; ASATO 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.** 64:1888, 1989.

BURCH, H.B.- Evaluation and management of the solid thyroid nodule. **Endocrinol Metab North Am** 24.,: 6663 –65, 1995.

BRIELY, J.D.; PANZARELLA, T.; TSANG, R.W.;GASPOROWICZ, M.K.; O SULLIVAN ,B.- A comparison of different staging systems predictability of patients outcome:thyroid carcinoma as an example. **Cancer.**, 79:2414-2423,1997.

CADY, B & ROSSI, R.- A expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. **Surgery.**, 104: 947- 953,1988.

DeGROOT, L.J.; KAPLAN, E.L.; SHUKLA, M.S.; SALT, G.; STRAUS, F.H- Morbidity and mortality in follicular thyroid cancer. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **80**:2946-2953, 1995.

FRANCESCHI, S.; BOYLE, P.; MAISSONNEUVE P.; La VECCHIA, C.; BURT, AD.; KERR, DJ.; Mc FARLANE, GJ.- The epidemiology of thyroid carcinoma. **Critical Reviews in Oncogenesis** **4**: 25, 1993.

FILETTI, S.; BELFIORE, A.; AMIR, SM.; DANIELS, GH.; IPPOLITO O, VIGNERI, R.; INGBAR, SH.- The role of thyroid-stimulating antibodies of Graves' disease in differentiated thyroid cancer. **N Engl J Med** **318**:753-759, 1988.

GHARIB, H.- Changing concepts in the diagnosis and management of thyroid nodules. **Endocrinol Metab. Clin. North Am**: **26**: 777-800, 1997.

GREENSPAN, FS.- Thyroid nodules and thyroid cancer. **West Med.****122**: 359-365. 1974

GREENSPAN, FS.; LOWENTEN, JM.; WEST, MN.; OKERLUND, MD. - Immunoreactive material to bovine TSH in plasma from patients with thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** **35**:795-798, 1972.

GOODING GA.; MASS, AA. - High resolution ultrasonography and computed tomography of thyroid lesions. **Surgery** **94**: 863-868.

HADJIEVA T.- Scoring patients risk in differentiated thyroid cancer. **Onkologie** **24**: 561-568.

KOLONEL, LN.; HONKIN JH, JH.; WILKENS, LR.; FUKUNAVA, FH.; HINDS, MW.-An epidemiologic studies of thyroid cancer in hawaii. **Cancer Causes Control** **3**: 223-234, 1990.

MAZZAFERRI, EL.- Thyroid cancer and Graves disease. **J Clin Endocrinol Metab** **70**:826-829, 1990.

MAZZAFERRI, EL.; JHIANG SM.- Long term of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. **Am J Med** 97 : 418-428

MAZZAFERRI, EL. – Thyroid cancer and Graves disease the controversy ten years later. **Endocr Pract** 5: 221-225, 2000.

MORTENSEN, JD.; WOOLNER, LB.; BENNETT, WA. - Gross and microscopic findings in clinically normal thyroid glands. **J Clin Endocrinol Metab** 15:1270, 1955.

NIKIFOROV, YE.; ROWLAND, JM.; BOVE, KE.; MONFORTE- MUNOZ, H.; FAGIN, JA.- Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation induced and sporadic thyroid papillary carcinoma in children. **Cancer Res** 57: 1690-1694.

PACINI F.; MARIOTTI S.; FORMICA N.; EIISEI, R.; ANELLI, S.; CAPOTARTI, E.; PINCHERA, A. Thyroid autoantibodies in thyroid cancer induce and relationship with tumour outcome. **Acta Endocrinol (copenh)** 119: 373-380.

PACINI F & De GROOT L.- Thyroid Manager: Thyroid cancer in: The thyroid and its diseases. 2001.

PELLEGRITI, G.; BELFIORE, A.; GIUFFRIDA, D.; LUPO, L.; VIGNERI, R.- Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. **J Clin Endocrinol Metab** 83: 2805-2809, 1998.

SHAHA, AR.; SHAH, JP.; LOREE, TR. - Patterns of failure in differentiated carcinoma of the thyroid based on risk groups. **Head&Neck**; 20: 26-30, 1998

SILVERBERG, SG.; VIDONE, RA. - Carcinoma of the thyroid in surgical and postmortem material. **Ann Surg** 164: 291, 1966.

SHAPIRO, SJ.; FRIEDMAN, NB.; PERZIK, SL.; CATZ, B. - Incidence of thyroid carcinoma in Graves' disease. **Cancer** 26:1261, 1970.

VALENTA, L.; LEMARCHAND-BERAUD, T.; NEMEC, J.; GRIESSEN, M.; BEDNAR, J. Metastatic thyroid carcinoma provoking hyperthyroidism, with elevated circulating thyrostimulators. *Am J Med* **48**:72, 1970.

WARD LS. Carcinoma diferenciado da tiróide: fatores de risco clínicos X fatores de risco genéticos. *Endo News* **2**: 3-6,2001

WARD LS. Nódulo da Tiróide. em *Manual de Medicina Ambulatorial do Adulto*. Guariento ME e Ward LS (editoras), Editora Rocca 2002– no prelo

WARD, L.S.; CARNEIRO, M.C.O.; TOLEDO, A.J.O.; FURLANETTO, R.P.; MACIEL, R.M.B. A citologia do material obtido por punção aspirativa da tiróide como método único indicativo de cirurgia: análise de Custo-benefício. *Arq Bras Endo Metab*, **37**: 18-22, 1993.

WARD LS. “Bases moleculares para o diagnóstico e terapêutica do câncer da tiróide” em *Temas de Clínica Médica*. Antonio Carlos Lopes (editor). MEDSI Editora Médica e Científica, Rio de Janeiro, RJ 2002, sessão X, cap 60, pág 475-480.

WITTE J, GORETZKI PE, DIEKEN J, SIMON D, ROHER HD. Importance of lymph node metastases in follicular thyroid