



Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro

AVALIAÇÃO DE LONGO PRAZO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE
CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREÓIDE

Fernanda Vaisman

Rio de Janeiro

Maio de 2010

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



AVALIAÇÃO DE LONGO PRAZO DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES PORTADORES DE
CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREÓIDE

Fernanda Vaisman

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação
Em Medicina (Endocrinologia) da Universidade Federal do Rio de
Janeiro, como requisito parcial para obtenção do título de
Mestre em Medicina (Endocrinologia)

Orientadores:

Prof. Dr Mario Vaisman

Prof^a Dr^a Rossana Corbo

Rio de Janeiro

Maio de 2010

Vaisman, Fernanda

Avaliação de longo prazo de crianças e adolescentes portadores de carcinoma diferenciado da tireóide/Fernanda Vaisman— Rio de Janeiro: UFRJ/Faculdade de Medicina, 2010

vii-66 f.

Orientadores: Mario Vaisman e Rossana Corbo

Dissertação (mestrado)-Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina, área Endocrinologia, 2010

1.Carcinoma de tireóide 2. Radioiodoterapia 3. Infância 4. Endocrinologia-Tese I- Vaisman, Mario II- Universidade Federal do Rio de Janeiro, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-graduação em Medicina, área Endocrinologia. III. Mestrado

Ao meu pai, amigo, fonte de inspiração e orientador,
não só deste trabalho, mas de toda uma vida.

Agradecimentos

À minha família, minha mãe Elza e meu irmão Gui, núcleo da minha vida, por todo apoio em todos os momentos da minha vida;

Ao meu amor, Marcio, por todo carinho e paciência;

Aos meus avós, Rachel e David, Gregório e Clara, que são um grande exemplo de vida para mim e que sempre valorizaram a vida acadêmica;

Ao Dr. Eduardo Rocha, sem o qual eu não teria enfrentado a pior fase da minha vida;

Ao Prof. Ricardo Carneiro, que me ensinou que ser médica é muito mais do que apenas conhecer sobre a doença;

Aos meus amigos, Cencita e Daniel, pela compreensão, força e ajuda para fazer este trabalho;

Ao meu querido amigo, Fabiano, companheiro de todas as horas, com quem eu aprendo muito todos os dias;

À Profa. Claudia Medina Coeli por todo carinho e ajuda na parte estatística, sem a qual nada disso seria possível;

À minha querida orientadora, Profa Rossana Corbo, pela oportunidade de trabalhar com um assunto tão apaixonante e pelo apoio de sempre;

Ao meu pai, Prof. Mario Vaisman, a quem eu admiro muito, mistura de ídolo e fã, que me inspira a seguir nesta vida todos os dias.

SUMÁRIO

<u>1.0-INTRODUÇÃO</u>	11
<u>2.0- REVISÃO DA LITERATURA</u>	13
2.1- <i>Epidemiologia da doença</i>	13
2.2- <i>Fatores de Risco</i>	14
2.3- <i>Forma de apresentação na infância</i>	16
2.4- <i>Prevalência de mutações e expressão de NIS</i>	18
2.5- <i>Prognóstico</i>	19
2.6- <i>Tratamento</i>	20
2.7- <i>Radioiodoterapia na infância e seus efeitos colaterais</i>	22
2.8- <i>Controvérsias</i>	24
<u>3.0- OBJETIVO</u>	25
<u>4.0 PACIENTES E MÉTODOS</u>	26
4.1- <i>Desenho do Estudo e Seleção dos pacientes</i>	26
4.2- <i>Dados coletados</i>	26
4.3- <i>Análise Estatística</i>	28
<u>5.0- RESULTADOS</u>	30
<u>6.0 DISCUSSÃO</u>	39
<u>7.0 CONCLUSÕES</u>	44
<u>8.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	45
<u>9.0 ANEXOS</u>	66

Resumo

Introdução: O carcinoma de Tireóide é o tumor endócrino mais comum na infância e adolescência. Apesar disto, é uma patologia rara nesta faixa etária sendo responsável por 1,5-3% de todos os carcinomas nesta faixa etária nos EUA e Europa. A apresentação costuma ser mais agressiva e a sobrevida bastante longa. O tratamento e o estadiamento são baseados em dados gerados a partir de estudos com adultos devido à escassez de trabalhos que contemplem esta população. Em decorrência disto, ainda persistem diversas controvérsias quando se trata de carcinoma diferenciado de tireóide na população pediátrica.

Objetivos: O objetivo deste estudo é avaliar a evolução de longo prazo de pacientes diagnosticados com carcinoma diferenciado da tireóide antes dos 20 anos de idade acompanhados em dois grandes centros de referência.

Desenho do estudo e pacientes: Realizado um estudo de coorte não concorrente no qual foram selecionados 65 pacientes acompanhados em média por 12,6 anos, matriculados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho-UFRJ ou no Instituto Nacional do Câncer-INCa, entre os anos de 1980 e 2005. Os dados foram coletados por meio de revisão dos prontuários. Todos foram estadiados de acordo com as classificações TNM, MACIS, AMES e ATA avaliando sua capacidade de predição do sucesso da ablação e da evolução no longo prazo.

Resultados: Foram avaliados 65 pacientes com idades de 4 a 20 anos (mediana de 14 anos). Dentre todas as variáveis analisadas, encontrou-se uma frequência de metástase linfonodal de 61,5%, sendo este um fator de pior prognóstico tanto para o sucesso da ablação quanto na sobrevida livre de doença ($p=0,014$ e $0,0008$ respectivamente). A presença de metástases à distância também foi um bom preditor de insucesso na ablação ($p=0,014$). Todos os sistemas de

estadiamento tiveram uma boa sensibilidade e um alto valor preditivo negativo para prever o sucesso da ablação, porém apenas a classificação da ATA se mostrou significativa no longo prazo ($p=0,02$).

Conclusões: A presença de metástases, seja linfonodal ou à distância, determina um pior prognóstico em relação ao sucesso da ablação, sendo que a presença de linfonodos aumenta o tempo que o paciente leva até tornar-se livre de doença. Todos os sistemas de estadiamento foram eficientes em determinar os pacientes de mau prognóstico, porém dentre os pacientes classificados com baixo risco, 49,2% não tiveram uma boa evolução. No longo prazo, apenas a classificação de ATA manteve uma boa correlação com o tempo para tornar-se livre de doença.

Palavras Chaves: 1. Carcinoma de tireóide 2. Infância 3. Radioiodoterapia 4. estadiamento

Abstract

Introduction: Thyroid cancer accounts for the most frequent tumors of endocrine glands in children and adolescents; generally, however, thyroid cancer in this population is rare (approximately 1,5 – 3% of all malignancies). Clinical presentation is usually more aggressive but the overall survival is very long. Therapeutic approaches in the pediatric population are based on data that come from studies performed in adults due to the lack of proper data in this population and still, controversies remain about how to treat these patients properly

Objectives: The aim of this study is to evaluate patients with differentiated thyroid carcinoma diagnosed before 20 years of age with a long-term follow up

Design and Patients: Data from 65 patients, treated in Universital Hospital Clementino Fraga Filho and in the National Cancer Institute of Rio de Janeiro between 1980 and 2005 were analyzed. The mean follow-up was 12,6 years. Information about the clinical presentation, the response to initial treatment and the outcome were analyzed and all the patients were risk stratified by TNM, MACIS , AMES systems and the one proposed by ATA.

Results: Age ranged from 4 to 20 years (median 14). From all the variables analyzed, the presence of lymph node metastasis was found in 61,5% and it was a significant factor of poor prognosis for the success of ablation and for disease-free survival ($p=0,014$ and $0,0008$ respectively). Also, distant metastasis was a predictor of unsuccessful ablation in these patients ($p=0,014$). All of the risk stratifying systems analyzed were good when it comes to high risk patients, with a good sensibility and a high negative predicting value in determination of a successful ablation but only ATA classification showed statistic significance in long term follow-up ($p=0,02$).

Conclusions: The presence of metastasis, either lymph nodal or distant metastasis, is an important predictor of poor prognosis in short and long term follow-up. All the risk stratifying systems were good in predicting unsuccessful ablation but only the ATA classification was able to do so in the long term follow-up in this study.

Key word: Thyroid cancer, Childhood, Radioactive-iodine, Staging systems

1.0-INTRODUÇÃO:

Nódulo tireoidiano palpável pode ser diagnosticado em 4 a 7% da população adulta. A Ultrassonografia de alta resolução detecta nódulos em torno de 19% da população adulta podendo chegar a 67% nas populações de maior risco como mulheres e idosos (Tan GH 1997). Quando se consideram séries de autópsia, essa prevalência pode chegar a 50%. Apesar de comuns, apenas 5% do total de nódulos é maligno (Hegedus 2004).

Os carcinomas tireoidianos são classificados em diferenciados (papilífero e folicular), não diferenciados (anaplásico) e medulares (Monaco 2003), sendo os carcinomas papilíferos os mais freqüentemente observados (80-90%), seguidos pelos foliculares (5-8%) (DeLellis 2004). Exceto pelos carcinomas anaplásicos, que apresentam alta letalidade, o prognóstico, em termos de sobrevida, é geralmente muito bom. Em 10 anos, estima-se uma sobrevivência global de 95% para carcinomas papilíferos, de 77% para carcinomas foliculares e de 85% para os carcinomas medulares com linfonodos negativos, porém de apenas 40% para aqueles que apresentam invasão ganglionar (DeLellis 2004).

O câncer de tireóide é uma patologia rara na infância e adolescência sendo responsável por 1,5-3% de todos os carcinomas nesta faixa etária nos EUA e Europa. (Greenlee 2001). Assim como em adultos, o carcinoma diferenciado da tireóide é o mais comumente encontrado, especialmente o carcinoma papilífero. Nesta faixa etária, a história familiar de doença tireoidiana e exposição à radiação são fatores muito importantes como já demonstrado em diversas séries (Mahoney 2004, Murbeth 2004, Parfitt 2004), especialmente após o acidente de Chernobyl, onde ficou evidenciado um substancial aumento na incidência de carcinoma tireoidiano nas crianças expostas a radiação. (Williams 2002)

O estadiamento do carcinoma de tireóide ainda é uma questão controversa. Para evitar um tratamento desproporcionalmente agressivo, um sistema de classificação de risco com a maior acurácia possível deve ser utilizado, visando identificar os pacientes que podem ser acompanhados de forma mais conservadora ou mais intensiva.

O tratamento recomendado ainda é a tireoidectomia total seguida de radioiodoterapia, baseado na boa resposta e alta taxa de cura nesta faixa etária. Entretanto muitos autores questionam a agressividade deste tratamento levando-se em conta a longa expectativa de vida destes pacientes e as complicações em longo prazo de altas doses de radioiodo.

A sialoadenite actínica é comum mas geralmente é reversível (Dinauer 2007). Um comprometimento transitório da espermatogênese (Dinauer 2007, Lazar 2009, Wichers 2000, Paccini 1994) é observado após a terapia ablativa com altas doses de iodo 131. Infertilidade permanente é possível com doses acumuladas elevadas (Raymond 1989). Em mulheres, um incremento do FSH e alterações menstruais reversíveis (Wichers 2000, Paccini 1994, Raymond 1989) e até mesmo infertilidade e menopausa precoce (Raymond JP 1989) podem ocorrer após altas doses de radioiodo.

Este estudo visa avaliar as consequências e a efetividade do tratamento oferecido a pacientes com carcinoma diferenciado da tireóide diagnosticados antes dos 20 anos de idade, acompanhados nos ambulatórios de câncer de tireóide do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho- UFRJ e no Instituto Nacional do Câncer (INCa).

2.REVISÃO DA LITERATURA:

2.1) Epidemiologia da doença:

A incidência de nódulos tireoidianos na infância detectadas por exame clínico é estimada em torno de 1 a 1,5%. Já em adolescentes, esta prevalência pode chegar a 13% (Josefson J 2008). Quando comparadas aos adultos, as crianças apresentam quatro vezes mais risco de malignidade no momento em que um nódulo tireoidiano é detectado. Nos EUA, em torno de 350 indivíduos com idade menor que 20 anos recebem o diagnóstico de carcinoma de tireóide anualmente (Bernstein & Gurney 1999), enquanto na Europa este número é formado apenas por casos esporádicos não sendo tão bem caracterizado (Storm & Plesko 2001). No Brasil, não há dados que contemplem apenas esta faixa etária.

O carcinoma diferenciado da tireóide é o tumor endócrino mais comum na faixa etária pediátrica, respondendo por cerca de 0,5-3% de todas as malignidades nesta população (Josefson J 2008). Além disso, a tireóide é um dos sítios mais comuns de um segundo tumor primário em crianças que receberam radioterapia para o tratamento de outras neoplasias.

A ocorrência de carcinoma de tireóide em crianças na primeira infância é muito rara. Na literatura encontram-se casos isolados de carcinoma diferenciado da tireóide em neonatos e crianças menores que 1 ano de idade (Harness et al. 1992, Newman et al. 1998). Em uma série com 235 crianças e adolescentes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireóide entre 1973 a 2002, com idade menor de 18 anos, do Maria Skłodowska Memorial Cancer Center and Institute of Oncology, de 2004, foi relatada a ocorrência de até 5% em menores de 6 anos, até 10% de 7-9 anos, aumentando substancialmente a partir dos 10 anos, sendo a diferença entre meninos e meninas marcada a partir dos 13-14 anos (Niedziela 2004). Registros mais recentes

da coorte SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) mostram um grupo de 1753 pacientes com idade menor que 20 anos confirmando a incidência maior em meninas (0,89 casos/100.000 para meninas X 0,2 casos/100.000 para meninos) porém com uma sobrevida melhor nas meninas (40 X 20 anos) (Hogan 2009) .

No entanto, a maioria dos autores concorda que de 1975 a 1995 a incidência permaneceu estável nos EUA, Reino Unido e Alemanha (Harach & Williams 1995, Bernstein & Gurney 1999, Farahati 2004) porém com alguma flutuação (Niedziela 2004, Leenhardt 2004).

2.2) *Fatores de Risco*

Nos últimos 60 anos, a incidência de carcinoma de tireóide na faixa etária pediátrica apresentou dois picos distintos. O primeiro ocorreu em torno de 1950 devido ao uso de radiação para o tratamento de condições comuns da infância como *Tinea capitis*, acne, tonsilite crônica e hiperplasia tímica (Ron 1995, Lubin 2004). Nestes casos, o carcinoma de tireóide foi diagnosticado em média 10-20 anos após a exposição, porém com risco persistindo até 40 anos depois. Quando a relação causal entre irradiação do pescoço e carcinoma de tireóide ficou estabelecida, tais práticas foram abandonadas levando a uma diminuição de incidência nesta população (Harness 1992). Estes dados levaram a aceitação da radiação ionizante como o fator de risco mais bem estabelecido para o desenvolvimento do câncer de tireóide (Catelinois 2004). Da mesma forma, radioterapia externa para tratamento de outras malignidades da infância também estaria associada a um aumento da incidência de carcinoma de tireóide nesta população (Blatt 1992, Black 1998, De Vathaire 1999, Acharya 2003, Gow 2003).

Um segundo pico de incidência ocorreu em meados da década de 90 em algumas regiões do Leste Europeu por conta do acidente nuclear ocorrido em Chernobyl em 1986 (Mahoney

2004, Murbeth 2004, Parfitt 2004). A ocorrência do carcinoma se deu aproximadamente 4-5 anos depois, principalmente em crianças menores de 5 anos no momento da exposição, sendo feito o diagnóstico antes dos 14 anos de idade (Farahati 1997, 2000, Tronko 1999, Mahoney 2004). O aparecimento relativamente rápido da doença nestas crianças do Leste Europeu poderia ser atribuído a uma exposição muito maior a radiação somada à relativa iododeficiência nesta região. (Ron 1995; Mahoney 2004). O acidente de Chernobyl confirmou a maior sensibilidade da população pediátrica, aos efeitos da radiação quando comparados aos adultos. (Michel & Donckier 2002).

Os efeitos da radiação ionizante sobre a tireóide continuam sendo de grande interesse da comunidade científica. O British Childhood Cancer Survivor Study (BCCSS) foi formado para acompanhar crianças sobreviventes de outras malignidades. Formou-se uma coorte de 17.980 pacientes acompanhados em média por 17,4 anos onde o principal objetivo foi determinar a ocorrência de um segundo tumor primário. Identificou-se 50 casos de tumores de tireóide sendo 31 papilíferos (62%), 15 foliculares (30%) e 4 de outros tipos histológicos (8%). Oitenta e oito por cento dos carcinomas de tireóide se desenvolveram em pacientes submetidos a radioterapia abrangendo a região cervical. O risco de carcinoma de tireóide foi maior nos pacientes tratados para Doença de Hodgkin (RR3,3- IC:1,1-10,1) e Linfoma não Hodgkin (RR 3,4- IC: 1,1-10,7) (Taylor 2009)

2.3) *Forma de apresentação na infância*

A forma de apresentação e evolução da doença em crianças e adolescentes parece diferir da forma adulta. Tal fato norteia a abordagem terapêutica especialmente em criança mais jovens. Em relação à forma de apresentação, algumas características são marcadamente diferentes na faixa etária pediátrica.

Primeiramente, o volume tumoral ao diagnóstico tende a ser maior em pacientes com menos de 20 anos de idade quando comparados aos pacientes diagnosticados entre 20-50 anos (Mazzaferri & Kloos 2001). Zimmerman et al. já mostravam, em 1988, que tumores recém diagnosticados eram maiores que 4cm em 36% das crianças x 15% dos adultos e menores que 1cm em 9% das crianças x 22% dos adultos. Em séries contemplando apenas pacientes com carcinoma papilífero, somente 1,5 e 3% dos tumores se apresentaram com menos de 1cm ao diagnóstico (Dottorini 1997, Chow 2004a, respectivamente).

Além disso, o fato do volume tireoidiano ser menor em crianças levaria a um envolvimento precoce da cápsula tireoidiana e dos tecidos vizinhos (Farahati 1999). Sendo assim, a categoria de microcarcinoma (compreendendo tumores com menos de 1cm) usada em adultos deve ser evitada em crianças, já que um tumor de 1cm constitui um achado muito importante nesta faixa etária (Jarzab 2005).

Em segundo lugar, a multicentricidade também ocorre com maior frequência na faixa etária pediátrica, especialmente no subtipo papilífero (Katoh 1992, Pasiaka 1992). Tais focos têm sido considerados como policlonais na maior parte dos casos (Sugg 1998). Isto se torna especialmente importante na medida em que pode ser usado como um argumento a favor da tireoidectomia total como abordagem cirúrgica primária preferencial.

No que diz respeito à extensão da doença ao diagnóstico, pacientes pediátricos apresentam maior probabilidade de metástases tanto para linfonodos cervicais como à distância (Farahati 1997, Robie 1998). Em uma série da Mayo Clinic com 1039 pacientes com carcinoma papilífero da tireóide, o envolvimento cervical linfonodal foi detectado em 90% e metástases à distância em aproximadamente 7% das crianças versus 35% de envolvimento cervical linfonodal e 2% de metástase à distância em adultos. (Zimmerman 1988). Com advento dos métodos diagnósticos, apresentação clínica do carcinoma diferenciado de tireóide na faixa etária pediátrica vem se alterando ao longo do tempo. Uma revisão realizada na Universidade de Michigan comparando pacientes diagnosticados entre 1936-1970 com aqueles diagnosticados entre 1971-1990, mostrou que estes últimos apresentavam uma menor incidência de comprometimento linfonodal (36% X 63%), menos invasão local (6% X 31%) e menor incidência de metástases pulmonares (6% X 19%), refletindo uma precocidade no diagnóstico ao longo das décadas, com um conseqüente melhor prognóstico, principalmente se após 10 anos de idade. (Lazar L 2009)

O sítio mais comum de metástase à distância em crianças é o pulmão com apenas alguns casos descritos de metástases ósseas (Schlumberger 1987, Newman 1998) e para o sistema nervoso central (Hay 1987, Newman 1998).

O subtipo histológico obedece a uma distribuição semelhante a dos adultos, sendo 90-95% papilífero e 5% folicular entre os carcinomas diferenciados da tireóide (Harach & Williams 1995, Hassoun 1997, Bernstein & Gurney 1999, Yusuf 2003). Tumores indiferenciados como insulares e anaplásicos são extremamente raros (Hassoun 1997).

2.4) Prevalência de mutações e expressão de NIS

Uma importante diferença entre o carcinoma de tireóide na faixa etária pediátrica e adulta está relacionada à alta prevalência da expressão do co-transportador sódio-iodeto (NIS) nas metástases funcionantes encontradas nas crianças. (Ringel 2001, Patel 2002, Faggiano 2004). Na ausência do estímulo do TSH, a expressão de NIS é indetectável em 65% dos tumores papilíferos e 56% dos foliculares em pacientes com menos de 20 anos (Patel 2002). Em contrapartida, a expressão de NIS é ausente ou desprezível em 90% dos carcinomas diferenciados em adultos, seja quando pesquisado por PCR com transcrição reversa (Ringel 2001) ou por imunohistoquímica (Mian 2001, Gerard 2003).

A maior expressão de NIS na população pediátrica implica numa maior responsividade a radioiodoterapia o que pode ser bem relevante para o prognóstico. Em pacientes jovens, o risco de recorrência aumenta naqueles que não expressam a proteína NIS quando comparados àqueles que têm NIS presente, mesmo com estadiamento inicial semelhante (Patel 2002). Sendo assim, o grau de expressão de NIS se correlaciona com a captação de radioiodo pelas metástases (Castro2001) e com a taxa de recorrência clínica (Min 2001).

Em relação à biologia molecular destes tumores, percebe-se uma diferença entre as faixas etárias. Mais comumente, os rearranjos RET-PTC ocorrem na infância (Dumont 2003). Sugere-se que uma mutação genética em particular poderia ter um papel prognóstico em carcinoma tireoidiano, por exemplo, adultos com rearranjos do gene RET geralmente desenvolvem microcarcinomas indolentes e raramente tumores anaplásicos (Nikiforov 1997 e Fagin 2004). Porém outros grupos não confirmaram esta relação entre a imunopositividade do RET e o prognóstico dos carcinomas papilíferos (Elisei 2001, Basolo2001).

Nesta mesma linha, outros grupos sugerem a superexpressão de MET associada à alta taxa de recorrência em crianças e adolescentes (Ramirez 2000), além da superexpressão de fatores de crescimento do endotélio vascular (Fenton 2000a) e de telomerase, porém sem conclusões definitivas (Straight 2002).

No caso de carcinomas foliculares, os dois genes mais freqüentemente envolvidos seriam o RAS e o PPAR Gama, cujo rearranjo serviria como gatilho para a transformação de adenoma para carcinoma (Nikiforova 2003). Entretanto, pouco se sabe sobre seu papel no prognóstico de tais neoplasias.

2.5) *Prognóstico*

O prognóstico destes tumores na infância é uma questão bastante interessante. Apesar da maior taxa de recorrência quando comparados aos adultos, a sobrevida parece ser melhor (Mazzaferri & Massoll 2002).

Mazzaferri et al, em uma série com 16.6 anos de seguimento, encontraram taxa de recorrência, em pacientes com menos de 20 anos, aproximando-se de 40%, enquanto naqueles com mais de 20 anos foi de 20%. (Mazzaferri & Kloos 2001). Em contrapartida, a sobrevida é maior que nos adultos. Em um estudo realizado em Minsk, com uma grande coorte de 741 pacientes, a taxa de sobrevida foi de 99,3% em 5 anos e 98,5% em 10 anos (Demidchik YE 2006) .

Apesar da idade abaixo de 45 anos ser um fator de bom prognóstico em pacientes com carcinoma diferenciado de tireóide, observa-se um comportamento diferente quando divide-se por faixa etária. Lazar et al, demonstraram que pacientes com menos de 10 anos, principalmente pré-púberes, tinham um pior prognóstico do que os mais velhos e em estágios puberais mais avançados.

2.6) Tratamento:

Independente das diferenças encontradas na biologia dos tumores folicular e papilífero, o tratamento é bastante similar para os dois tipos de tumores (Newman 1998, Mazzaferri & Massoll 2002, Ringel & Ladenson 2004). Assim como nos adultos, o tratamento do carcinoma diferenciado da tireóide baseia-se na combinação de três modalidades terapêuticas: cirurgia, radioiodoterapia e reposição hormonal com levotiroxina. A cirurgia pode variar de lobectomia à tireoidectomia total acompanhada de linfadenectomia cervical das mais variadas formas. As diretrizes mais recentes recomendam tireoidectomia total, principalmente para tumores maiores de 1 cm, (Mazzaferri & Kloos 2001, Paccini 2006 Maia 2007) acompanhada de dissecação do compartimento central cervical em bloco, com a retirada de linfonodos e tecidos adjacentes. A dissecação cervical lateral modificada estaria indicada em casos de metástases para linfonodos laterais. As principais complicações cirúrgicas incluem hipoparatiroidismo persistente e lesão do nervo laringeo recorrente, podendo causar desde rouquidão até o fechamento completo das cordas vocais, com necessidade de traqueostomia definitiva (van Santen 2004, Schneider 2004).

Após uma tireoidectomia dita total ou quase total, o volume de glândula remanescente deve ser menor que 2ml à ultrassonografia cervical realizada até 1 mês após a cirurgia (Maxon 1999, Mazzaferri & Massoll 2002).

Mesmo após a retirada total da tireóide e uma ultrassonografia que não mostra restos tireoidianos, há captação de radioiodo no leito tireoidiano, particularmente se o estudo cintilográfico for feito com uma atividade maior do que a usada em cintilografias diagnósticas (Zidan 2004). Geralmente, este fenômeno é atribuído a células tireoidianas remanescentes. Entretanto, como a multifocalidade e a metastatização é mais comum na faixa etária pediátrica, a

possibilidade de tais focos captantes serem ainda células malignas não pode ser descartada. Sendo assim, a maioria das sociedades recomenda a ablação de restos teciduais captantes na grande maioria dos pacientes (Mazzaferri & Massoll 2002, Haugen 2004, Paccini 2006, Maia 2007). Contudo, a radioiodoterapia deve ser utilizada para completar, e não substituir, a tireoidectomia total. O sucesso da ablação é significativamente menor em pacientes que foram submetidos a cirurgias menos extensas, sendo crianças ou adultos (Maxon 1999, Mazzaferri & Kloos 2001, Jarzab 2005).

O sucesso da ablação geralmente é definido por ausência de captação ou captação menor que 0,1-1% na cintilografia de corpo total realizada 6 a 12 meses após o procedimento (Leung 1992, van Wyngaarden & McDougall 1996, Pacini 2002, Zidan 2004) associada a uma dosagem de tireoglobulina, sob estímulo de TSH, marcadamente diminuída ou indetectável no mesmo momento (van Wyngaarden & McDougall 1996, Reynolds & Robbins 1997, Mazzaferri & Kloos 2002, Mazzaferri & Massoll 2002).

Na maioria dos casos, uma dose de radioiodoterapia é capaz de atingir tais objetivos (Zidan 2004) porém o procedimento pode ter que ser repetido geralmente 6-12 meses após o primeiro (Leung 1992, van Wyngaarden & McDougall 1996, Pacini 2002). A ablação também deve ser seguida de uma cintilografia de corpo total (rastreamento pós dose terapêutica- RPDT) realizada aproximadamente 5-7 dias após a administração do radioiodo, com a finalidade de detectar ou confirmar a presença de metástases funcionais.

A terceira modalidade de tratamento é a reposição de hormônio tireoidiano feita através do uso oral de levotiroxina. Esta modalidade recebe o nome de terapia supressiva com hormônio tireoidiano quando usa-se uma dose suprafisiológica do mesmo no intuito de manter os níveis séricos de TSH abaixo do limite inferior de referência, reduzindo o risco de crescimento ou

proliferação tumoral induzido por TSH (Mazzaferri & Jhiang 1994b, Pujol 1996). Em crianças e adolescentes ainda em fase de crescimento existem vários estudos que garantem a eficácia e segurança deste tipo de reposição, particularmente no que diz respeito a estatura final destes, desde que esta seja cuidadosamente controlada (Mazzaferri & Massoll 2002, Barbaro 2003, Schlumberger 2004a,b).

Possíveis efeitos colaterais da terapia supressiva de longo prazo incluem osteoporose (Schneider & Reiners 2003) e doença cardiovascular, especialmente hipertrofia de ventrículo esquerdo (Biondi 1993, Fazio 1995, Matuszewska 2001), tais efeitos documentados em adultos.

2.7) Radioiodoterapia na infância e seus efeitos colaterais

A radioiodoterapia na faixa etária pediátrica deve ser preferencialmente administrada na forma de cápsula, com especial preocupação para a associação de medicação antiemética, na tentativa de garantir que a atividade administrada tenha sido totalmente ingerida.

A terapia com iodo ¹³¹ pode levar a uma queda temporária do fluxo salivar e alteração do paladar em até 30% dos casos (Van Santen 2004). Entretanto, xerostomia permanente é bem mais raro. O efeito colateral mais grave da radioiodoterapia é a leucemia induzida pela radiação, o que acontece em aproximadamente 1% das crianças e adolescentes. Naqueles com metástases pulmonares difusas pode ocorrer fibrose pulmonar em até 1% dos casos, todos ocorrendo em pacientes com doses acima de 600mCi (Van Santen et al, 2004).

A sialoadenite actínica é comum mas geralmente é reversível (Dinauer 2007). Esta complicação é mais freqüente na ausência de metástases captantes e com restos tireoidianos discretos, situações com maior disponibilização de radioiodo às glândulas salivares (Dinauer

2007,Lazar 2009). Um comprometimento transitório da espermatogênese (Dinauer 2007,Lazar L2009,Wichers M 2000 , Paccini F1994) é observado após a terapia ablativa com altas doses de iodo 131. Infertilidade permanente é possível com doses acumuladas elevadas (Raymond JP 1989). Geralmente a produção de testosterona é preservada (Wichers M 2000 , Paccini F1994, Raymond JP 1989), ainda que uma elevação do LH possa ocorrer (Raymond JP 1989). Em mulheres, um incremento do FSH e alterações menstruais reversíveis (Wichers M 2000 , Paccini F1994, Raymond JP 1989) e até mesmo infertilidade e menopausa precoce (Raymond JP 1989) podem ocorrer após altas doses de radioiodo.

Considerando a dose máxima absorvida pelas gônadas de 5mGy/mCi, Maxon inferiu que infertilidade permanente não ocorre em mulheres com dose de até 300mCi de iodo-131 e aconteceria em <10% dos homens com esta mesma dose. Com doses de 800mCi ou mais, infertilidade ocorreria em até 60% das mulheres e mais de 90% dos homens (Raymond 1989, Vini 2002).

Em meninos adolescentes, o radioiodo também pode causar uma diminuição da quantidade e afetar a qualidade do esperma levando a infertilidade, podendo ser uma alteração transitória ou permanente (Krassas 2005)

2.8) *Controvérsias*

Mesmo com todo conhecimento adquirido nos dias de hoje, permanece a discussão em torno da abordagem ideal destes pacientes. A escassez de estudos que provem o real benefício na sobrevida global deste pacientes comparando as diferentes modalidades terapêuticas contribui para esta discussão. (Cady1998, Landau 2000, Mazzaferri & Kloos 2001, Ringel & Levine 2003).

Grupos como o da Mayo Clinic, advogam um tratamento conservador (tireoidectomia parcial sem iodoterapia adjuvante) usando como argumento a observação de 1,7% de mortalidade após 28 anos de acompanhamento e 3,4% de recorrência em 30 anos em 58 pacientes com menos de 17 anos ao diagnóstico, sendo que 90% tinha metástase linfonodal ao diagnóstico e apenas 38% fora submetido a tireoidectomia total e 17% a radioiodoterapia adjuvante, ou seja, uma boa evolução mesmo sem o tratamento intensivo tradicionalmente recomendado (Zimmerman 1988).

Os principais argumentos daqueles que defendem uma abordagem inicial mais agressiva são baseados em estudos com longo período de seguimento analisando a sobrevida livre de doença e a taxa de recorrência. Por exemplo, numa publicação baseada num grupo de 60 pacientes foi avaliado o benefício específico relacionada ao procedimento. Chow et al (2004^a), nesta análise univariada, demonstraram que a taxa de recorrência local foi reduzida em crianças de 42% para 6,3% quando foi feita radioiodoterapia adjuvante ($p=0,0001$).

A estratificação de risco, utilizando os sistemas tradicionais também não resolve estas questões quando se trata da população pediátrica (Sherman 1998, Voutilainen 2003), principalmente porque levam em consideração a taxa de sobrevida global ao invés de sobrevida livre de doença, que seria o mais apropriado destes pacientes (Mazzaferri & Massoll 2002).

3.0- OBJETIVO

Este estudo se propõe a analisar retrospectivamente crianças e adolescentes tratados em dois centros de referência na cidade do Rio de Janeiro, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho-UFRJ e Instituto Nacional do Câncer (INCa), tentando contribuir para elucidação da melhor abordagem e seguimento destes pacientes.

3.0- PACIENTES E MÉTODOS

3.1) Desenho de Estudo e Seleção de Pacientes:

Foi realizado um estudo de coorte não concorrente no qual foram selecionados 73 pacientes acompanhados em média por 12,6 anos, diagnosticados com carcinoma de tireóide antes dos 20 anos de idade, matriculados no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho-UFRJ ou no Instituto Nacional do Câncer-INCa, entre os anos de 1980 e 2005. Os dados foram coletados por meio de revisão dos prontuários adotando os seguintes critérios de inclusão: (1) Diagnóstico histo ou citológico de carcinoma diferenciado da tireóide antes de 20 anos de idade, (2) acompanhamento de no mínimo 5 anos até o momento da coleta dos dados. Como critérios de exclusão: (1) Histopatológico compatível com carcinoma medular, anaplásico ou linfoma de tireóide, (2) Idade ao diagnóstico maior que 20 anos e (3) acompanhamento por menos de 5 anos nas Instituições citadas ou tratados em outras instituições.

3.2) *Dados coletados:*

Da amostra selecionada foram coletadas as seguintes variáveis:

- a) Idade ao diagnóstico;
- b) Tamanho do tumor;
- c) Tipo histopatológico levando em conta a classificação da OMS (Pasioka JL 1993);
- d) Ocorrência de multicentricidade;
- e) Ocorrência de metástases linfonodais ao diagnóstico;
- f) Ocorrência de invasão local;
- g) Ocorrência de metástases à distância ao diagnóstico;
- h) Dados sobre a cirurgia: tipo de Tireoidectomia: divididas em Tireoidectomia Total (quando o paciente foi submetido à ressecção total ou quase total da glândula), Tireoidectomia total em 2 tempos (esta foi considerada quando o paciente foi submetido a Tireoidectomia parcial com posterior totalização) e Tireoidectomia parcial (quando apenas uma parte da tireóide foi retirada);
- i) Tipo de Linfadenectomia: divididos em: não realizado, ressecção ipsilateral ao tumor e ressecção bilateral cervical;
- j) Complicações cirúrgicas sendo de principal interesse a ocorrência de hipoparatiroidismo pós operatório e as complicações decorrentes das lesões nervosas;
- k) Estadiamento dos pacientes de acordo com as classificações: TNM, AMES, MACIS e ATA 2009 (anexo 1);
- l) Dados sobre o tratamento adjuvante: Radioiodoterapia (dose inicial, dose total);
- m) Complicações precoces e tardias da Radioiodoterapia;

- n) Evolução do paciente: sucesso da ablação (definido como rastreamento com I131 ou I123 negativos em 6 a 12 meses associados a tireoglobulina estimulada com TSH menor que o limite inferior detectável pelo método utilizado na ocasião); taxa de recidiva cervical (definido como aparecimento de doença maligna no leito tireoidiano e/ou linfonodos cervicais após mais de 1 ano da cirurgia e da radioiodoterapia); taxa de persistência (inclui os pacientes que não tiveram sucesso na ablação e/ou que apresentaram doença maligna em qualquer sítio com menos de 1 ano do tratamento inicial).

3.3) *Análise Estatística:*

As análises foram realizadas empregando-se o programa Stata 9.0 (STATA CORPORATION, 2005). Os resultados foram apresentados por meio dos valores de mediana e demais quartis das distribuições das variáveis contínuas, enquanto que as variáveis categoriais foram apresentadas como proporções.

A proporção de cura (ficar livre de doença) após a ablação e respectivo intervalo de confiança de 95% foi calculada tanto globalmente, quanto para os estratos das variáveis explicativas. Para avaliar a associação entre as variáveis explicativas e ficar livre de doença após a ablação, foram calculados riscos relativos e respectivos intervalos de confiança de 95%, sendo a significância estatística avaliada por meio do teste exato de Fisher. O desempenho dos diferentes sistemas de classificação para a predição de atingir o estado livre de doença após a ablação foi calculado as medidas de acurácia, sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo, juntamente com os respectivos intervalos de confiança de 95%. Nessa análise, consideramos como “teste

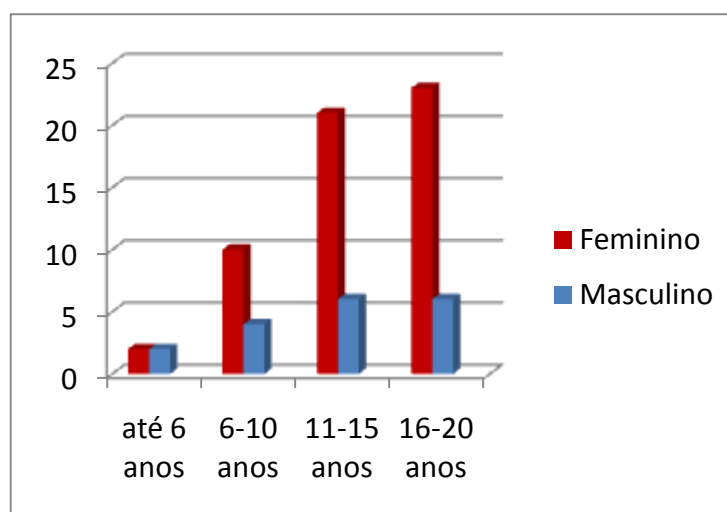
positivo” para a predição de atingir o estado livre de doença o nível de menor risco (estadio I) das diferentes classificações.

Adicionalmente, buscou-se avaliar a associação entre as variáveis explicativas e ficar livre de doença em qualquer momento do seguimento dos pacientes. Para a estimativa da sobrevida, considerou-se o tempo desde o tratamento (cirurgia e ablação) até o momento em que o paciente, pela primeira vez, atingiu o estado livre de doença. Foram considerados como casos censurados os pacientes que permaneceram com doença ao final do período de observação. Empregou-se o método de Kaplan-Meier para a estimativa da probabilidade cumulativa de atingir o estado livre de doença no tempo segundo os estratos de cada variável de interesse. Para as comparações entre as diversas curvas foi utilizado o teste de log-rank.

4.0- RESULTADOS:

A população estudada inicialmente incluiu 73 crianças e adolescentes que foram diagnosticados com carcinoma diferenciado de tireóide. Oito foram excluídas devido à realização de tireoidectomia parcial, sendo o principal motivo da não totalização dificuldade técnica devido ao tamanho dos pacientes e conseqüentemente da região cervical. Os 65 pacientes estudados apresentavam idade entre 4 e 20 anos de idade mediana 14 anos) acompanhados por em média 12,6 anos (variando de 5 a 32 anos), sendo 48 meninas (73,8%) e 17 meninos (26,1%). A proporção de meninas em relação aos meninos se altera de acordo com a faixa etária, sendo esta 1:1 nos menores de 6 anos chegando a 3,9:1 na faixa de 16 a 20 anos (Fig 1)

Fig1: Distribuição do sexo de acordo com idade ao diagnóstico



Em relação ao tamanho do tumor, a média foi de 2,99 cm no seu maior diâmetro, variando de 0,8 a 5,5cm. O tipo histológico mais comum foi o carcinoma papilífero clássico, responsável por 69,2% (45 pacientes), seguido do carcinoma papilífero variante folicular 18,5% (12 pacientes), papilífero moderadamente diferenciado 6,2% (4

pacientes), carcinoma de células de Hurthle 2,7% (2 pacientes) e 2,7% folicular (2 pacientes). A ocorrência de multicentricidade foi de 26,2 % (17 pacientes), metástase linfonodal ao diagnóstico em 61,5% e invasão local em 39,5%. Em relação à doença metastática ao diagnóstico, 29,2% apresentavam metástases à distância, sendo todas elas nos pulmões.

Sessenta e quatro por cento foram submetidos a tireoidectomia total ou quase total e 26% a tireoidectomia parcial com posterior totalização, sendo o tempo entre as duas cirurgias menor que 1 ano em todos os casos. A ressecção linfonodal não foi necessária em 45,9% dos pacientes, feita bilateralmente em 37,8% e isilateralmente ao tumor em 16,2%.

As complicações cirúrgicas foram: hipoparatiroidismo pós operatório permanente em 32,4% dos casos e apenas 1 paciente necessitou de reintervenção cirúrgica devido a um abscesso no local da cirurgia. (Tabela 1)

Tabela 1: Apresentação e tratamento inicial da doença

<i>Característica</i>	<i>N</i>	<i>%</i>
Invasão local	30	39,5
Multicentricidade	17	26,2
MTX à distância	19	29,2
MTX ganglionar	40	61,5
Tireoidectomia Total	48	73,8
Tireoidectomia total em 2 tempos	17	26,2
Ressecção linfonodal	35	54,1
Hipoparatiroidismo	21	32,4

Neste ponto, os pacientes foram estadiados utilizando 4 sistemas de classificação que de alguma forma contemplam pacientes abaixo de 45 anos:

TNM (Tamanho tumoral, N-linfonodos comprometidos e M-metástases); AMES (*Age, Metastasis, Extracapsular tumor and Size*); MACIS (*distant metastasis, age, completeness of primary tumor resection, local invasion, tumor size*), e a classificação de risco proposta pela ATA (*American Thyroid Association*) em 2009 (Anexo 1).

No grupo estudado, 70,77% (46 pacientes) foram classificados com estágio I e 29,23% como estágio II na classificação TNM. Da mesma forma, o sistema AMES manteve as mesmas proporções para o que classifica como baixo risco (70,77%) e alto risco (29,23%). O sistema MACIS de estadiamento classificou a população estudada em menor que 6 pontos, 72,31% dos pacientes, entre 6 e 6,99 pontos, 0%, entre 7 e 7,99 pontos, 10,77% e finalmente acima de 8 pontos, 16,92%. Ao utilizar-se a classificação mais recentemente proposta pela ATA tem-se: baixo risco 21,54% (14 pacientes), risco intermediário 52,31 % (34 pacientes) e alto risco 26,15% (17 pacientes).

Na sequência, analisou-se a terapia adjuvante realizada nestes casos. Apenas 2 pacientes não foram submetidos à radioiodoterapia com I131 como tratamento complementar, por conta de o estudo cintilográfico realizado antes da administração do radiofármaco ter dado negativo, indicando a falta de remanescentes captantes de iodo após a cirurgia. A atividade média administrada a estes pacientes foi de 132 mCi (488,4 MBq) variando de 50 a 200 mCi.

O sucesso da ablação, definido como rastreamento de corpo inteiro negativo associado a dosagem plasmática de tireoglobulina estimulada menor que o limite inferior

detectável pelo método utilizado na ocasião, em 6 a 12 meses, foi alcançado em somente 26,15% dos pacientes. No grupo que não obteve sucesso na ablação após a primeira dose de radioiodoterapia, foram feitas novas doses subseqüentes com intervalo mínimo de 6 meses entre elas. A atividade total de radiofármaco administrada foi em média 333 mCi(1232,1MBq) variando de 100 a 1150 mCi de atividade total. Observou-se leucopenia transitória em 2 pacientes sem relação com a dose de iodo, revertidas em 8 meses, anemia transitória em 1 tendo tomado 1150 mCi no total com recuperação 1 mês após a última dose, cistite actínica em 1 e alteração na prova de função respiratória em 1 que tinha este exame normal antes do início da terapia. Este foi exposto há 6 doses de radioiodo totalizando 1000mCi e já possuía metástases pulmonares difusas. Ainda observou-se 1 paciente que evoluiu com adenoma de parótida benigno que teve que ser ressecado cirurgicamente. Todos evoluíram com desenvolvimento puberal normal, altura final dentro do esperado pelo alvo genético, a menarca entre 10-13 anos, sem registro de menopausa precoce.

O seguimento longo destes pacientes mostrou que apesar de múltiplas doses de radioiodo, 49,2% dos pacientes foram classificados, ao final do período de observação, como ainda apresentando evidência de doença, progressiva e estável, e 50,8% obtiveram os critérios de ausência de doença após a repetição da radioiodoterapia. Dois pacientes apresentaram recorrência linfonodal tendo que sofrer uma nova intervenção cirúrgica, 2 recorrência no leito tireoidiano e 2 recidivas com metástases à distância, em ambos os casos, metástases pulmonares.

Na análise dos fatores que influenciaram o sucesso da ablação, aqueles que apresentaram associação com pior prognóstico foram a presença de metástase linfonodal

e a presença de metástase à distância. Pacientes com metástase linfonodal tem um risco 66% maior de não obter sucesso na ablação com apenas uma dose de radioiodo e aqueles com metástase à distância tem 85% de não curar, quando comparados aos pacientes sem metástases. Os outros fatores estudados não foram estatisticamente significativos nesta coorte (tabela 2).

Tabela 2: Características ao diagnóstico associadas ao sucesso da ablação

		N	RR (IC 95%)	P-valor
Idade	>10	56	1	0,328
	<10	9	0,38 (0,05-2,5)	
Sexo	F	48	1	0,188
	M	16	0,4 (0,1-1,5)	
Tamanho	>2cm	57	1	0,372
	<2cm	18	0,63(0,23-1,73)	
Metástase Linfonodal	S	40	1	<u>0,014</u>
	N	25	0,34 (0,14-0,8)	
Multicentricidade	S	17	1	0,719
	N	48	1,17 (0,48-2,84)	
Metástase à distância	S	19	1	<u>0,014</u>
	N	46	0,15 (0,02-0,96)	

S=presente; N=ausente; p<0,05=significância estatística; IC: Intervalo de confiança; RR: risco relativo

Em relação aos sistemas de estadiamento utilizados, todos foram capazes de identificar aqueles indivíduos que não teriam sucesso na ablação, sendo a classificação da ATA discretamente melhor que as demais, ou seja, quanto maior o estágio, maior o risco do paciente não curar com apenas 1 dose (tabela 3)

Tabela 3: Sistemas de estadiamento e o sucesso na ablação.

		I	II	III	IV	P-valor
TNM	SED	16	1			0,014
	Persistência	30	18			
MACIS	SED	16	0	1	3	0,019
	Persistência	31		7	7	
AMES	SED	16	1			0,014
	Persistência	30	18			
ATA	SED	9	7	1		0,001
	Persistência	5	27	16		

SED=sem evidencia de doença; Persistência: PCI positivo e/ou tireoglubulina >0,2ng/dl após 6 meses; p<0,05=significância estatística.

Na tabela 4 são apresentados os valores de medidas de acurácia para a predição da cura após a ablação pelos diferentes sistemas de classificação de estadiamento. Apesar das categorias dos sistemas de estadiamento terem demonstrado associação com a cura após a ablação, a acurácia preditiva dos mesmos para uso clínico foi, de modo geral, ruim. Considerando como teste positivo a classificação em nível de baixo risco (nível I de cada sistema), os sistemas de estadiamento foram pouco acurados para determinar os pacientes que ficariam livres de doença (valor preditivo positivo baixo), porém tendo um bom desempenho para prever quem teria uma evolução desfavorável

(valor preditivo negativo elevado), isto é, entre aqueles que apresentaram estadiamento superior a nível I, a quase totalidade não apresentou cura após a ablação.

Tabela 4: acurácia dos diferentes sistemas de estadiamento

<u>Medidas</u>	<u>TNM%(IC 95%)</u>	<u>MACIS%(IC 95%)</u>	<u>AMES% (IC 95%)</u>	<u>ATA% (IC 95%)</u>
<u>Sensibilidade</u>	94,12 (71.31- 99.85)	94,12 (71.31- 99.85)	94,12 (71.31- 99.85)	94,12 (71.31- 99.85)
<u>Especificidade</u>	37,5 (23.95- 52.65)	35,42 (22.16- 50.54)	37,5 (23.95- 52.65)	33,33 (20.40-48.41)
<u>Valor preditivo positivo</u>	34,78 (21.35- 50.25)	34,04 (20.86- 49.31)	34,78 (21.35-50.25)	33,33 (20.40- 48.41)
<u>Valor preditivo negativo</u>	94,74 (73.97- 99.87)	94,44 (72.71- 99.86)	94,74 (73.97- 99.87)	94,12 (71.31- 99.85)

Na análise de longo prazo, apenas 10% dos pacientes ficam livres de doença em um ano, 25% em 2 anos e 45% em 8 anos. Os sistemas de estadiamento, quando projetados para o longo prazo, não foram capazes de prever o desfecho (ficar livre de doença) (teste do log-rank $p > 0,05$) exceto o da ATA, (teste do logrank $p = 0,02$). Nesse último estadiamento os pacientes classificados como baixo risco pela ATA alcançaram o estado livre de doença em maior proporção e em menor tempo do que aqueles classificados como risco intermediário e alto risco. (Figura 1). Como fator isolado, a presença de metástases linfonodais foi identificada como fator de pior prognóstico nesta população, (teste log-rank $p = 0,0008$) (Figura 2).

Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier de estado livre de doença em pacientes jovens com carcinoma papilar de tireóide após o primeiro tratamento, segundo estadiamento pelo sistema ATA.

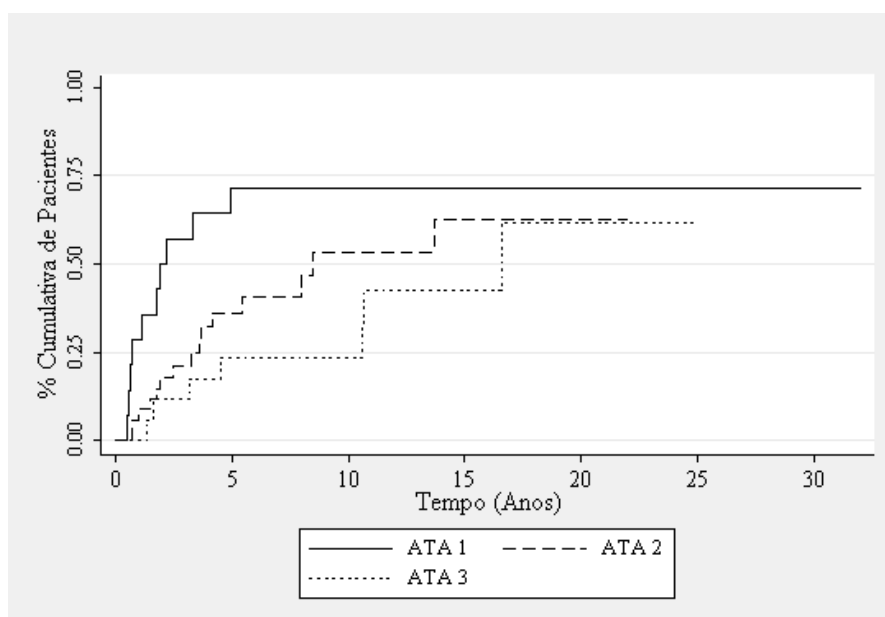
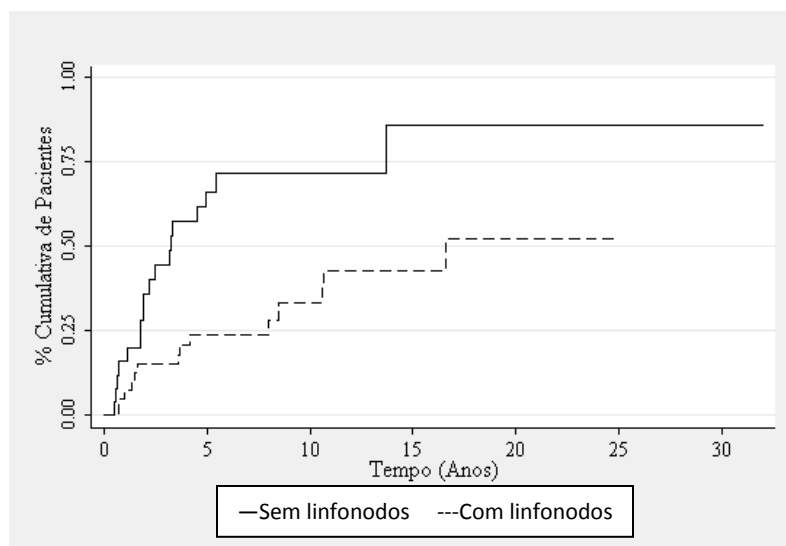


Figura 2 – Curva de Kaplan-Meier de estado livre de doença em pacientes jovens com carcinoma papilar de tireóide após o primeiro tratamento, segundo presença de metástases linfonodais ao diagnóstico.



Os pacientes que apresentaram doença progressiva apesar do tratamento intensivo estão arrolados na tabela 5

Tabela 5: perfil dos pacientes que apresentaram doença progressiva ao final do período de observação

	Idade	Sexo	Follow-up	Histologia	Dose total (I131)	TNM	MACIS	AMES	ATA
1	18	M	12 anos	Ca papilífero variante folicular	900	I	I	I	II
2	12	F	6 anos	Ca papilífero clássico	1000	II	III	II	III
3	17	F	11 anos	Ca papilífero clássico	600	II	III	II	III
4	4	F	6 anos	Ca papilífero clássico	150	I	I	I	II
5	17	F	14 anos	Ca papilífero clássico	1150	II	IV	II	II
6	13	M	21 anos	Ca papilífero clássico	450	I	I	I	II

5.0-DISCUSSÃO:

Carcinoma de tireóide não é uma patologia comum na infância e adolescência. Porém trata-se do tumor endócrino mais comum nesta faixa etária (Niedziela 2004). Este estudo relata uma coorte retrospectiva de 65 pacientes diagnosticados antes de 20 anos de idade com carcinoma diferenciado da tireóide (CDT), encaminhados para dois grandes centros de referência para o tratamento de tal doença.

Como já descrito em outras casuísticas, a prevalência do CDT aumenta com a idade e sofre claramente alguma influencia do estrogênio uma vez que ao iniciar a puberdade, a proporção de meninas acometidas cresce exponencialmente em relação aos meninos (Niedziela 2004, Vivaqua 2006). No presente estudo, foi possível identificar o mesmo comportamento com uma prevalência de 1:1 em pacientes abaixo de 6 anos chegando a 3,9:1 em paciente mais velhos. Porém tal fator parece não influenciar na evolução e no prognóstico dos pacientes. A idade não foi um fator prognóstico, uma vez que os dados dos pacientes menores que 10 anos não foram estatisticamente diferentes do grupo acima desta idade. Deve-se considerar que por tratar-se de uma patologia rara na primeira infância, apenas 13 pacientes tinham menos de 10 anos e eram impúberes, o que provavelmente prejudicou tal análise.

No que tange a apresentação inicial da doença, estudos anteriores sugerem que os tumores na infância são maiores e mais invasivos quando comparados aos adultos. Nesta casuística, o tamanho médio dos tumores foi de 2,99 cm sendo que 16,9% apresentavam tumores maiores de 4 cm e apenas 3,07% pacientes com tumores menores de 1 cm, resultado que encontra-se em consonância com a literatura. Em uma série relatada por Zimmerman et al, a proporção de adultos com tumores menores que 1 cm foi de 22% vs 9% nas crianças.(Zimmerman 1988).

A histologia mais comum foi a de carcinoma papilífero clássico, assim como encontrada nos adultos e esta não teve influência, de forma isolada, no prognóstico destes pacientes. A ocorrência de metástases linfonodais foi de 61,54% dos pacientes e representou, isoladamente, um fator de mau prognóstico. Pacientes com metástases linfonodais ao diagnóstico apresentaram 66% mais risco de persistir com a doença após a primeira abordagem terapêutica do que aqueles que não apresentavam linfonodos comprometido ($p=0,014$). Da mesma forma, a ocorrência de metástases à distância foi mais comum, ocorrendo somente nos pulmões, conferindo um risco relativo de 0,15, com significância estatística ($p=0,014$). Handkiewicz-Junak et al., mostraram que a presença de metástases linfonodais ao diagnóstico representa um fator de mau prognóstico ($p=0,027$), em uma série de 274 pacientes com idade menor que 27 anos (Handkiewicz-Junak et al. 2001). Em relação as metástases à distância, autores sugerem que esta seja realmente mais comum na faixa etária pediátrica, tendo esta incidência 2 picos: o primeiro na infância e o segundo, acima dos sessenta anos de idade. (Mazzaferri & Jhiang 1994b).

Os efeitos colaterais da radioiodoterapia foram discretos e todos reversíveis. Todas as crianças apresentaram desenvolvimento puberal normal, estatura final compatível com alvo genético, independente da dose total administrada. Apesar do alto índice de persistência de doença após abordagem inicial adequada (tireoidectomia total seguida de ablação com ^{131}I), a administração de sucessivas doses naqueles que permaneceram com tecido iodo captante, diminuiu esta taxa de 73,85 para 50,8%, sem um aumento considerável de risco para os pacientes.

A aplicação do sistema de estadiamento criado pela International Union against Cancer (AJCC=UICC) baseada no TNM e idade é recomendada para todos os tipos de tumores inclusive os de tireóide (Loh KC 1997), numa tentativa de uniformizar a descrição da extensão tumoral

(Wittekind C 2002) (anexo 1). Esta classificação também é usada nos centro de câncer e em estudos epidemiológicos. Porém no carcinoma de tireóide, o estadiamento TNM não leva em consideração vários fatores adicionais que influenciam na evolução e no prognóstico e por isso tem uma limitada capacidade de predição de desfecho em alguns casos. Sendo assim, vários outros sistemas de classificação vêm sendo propostos na tentativa de atingir uma melhor acurácia, entre eles: CAEORTC, AGES, AMES, MACIS e ATA. (Mazzaferri EL, 1994, Hay ID, 1993, Hay 2002, DeGroot LJ, 1990, Byar DP, 1979, Cady B, 1988, Shaha AR, 1995, Sherman SI, 1998). Estes sistemas levam em consideração fatores identificados como prognósticos para desfechos de análises multivariadas em estudos retrospectivos, geralmente levando em consideração a presença de metástases, a idade do paciente e a extensão local do tumor. Estes e os outros fatores de risco têm pesos diferentes nos diversos sistemas de estratificação de risco. Cada um destes permite uma boa acurácia na identificação da maioria dos pacientes de baixo risco para mortalidade, o que permite um seguimento e manejo menos agressivo destes pacientes e os de alto risco para mortalidade, que requerem terapia muito mais agressiva (Sherman SI, 1998). Entretanto, eles foram desenvolvidos para prever mortalidade câncer-específica, nenhum dos sistemas foi desenvolvido para prever recorrência (Sherman SI, 1998)

Sendo assim, estadiamento dos pacientes com CDT permanece uma grande controvérsia, principalmente quando se trata da população pediátrica. Estes pacientes geralmente são agrupados com os menores de 45 anos o que pode ser responsável pela baixa acurácia de todos os sistemas vigentes para pacientes até 20 anos.

Os mais utilizados e que contemplam este tipo de população foram analisados no presente estudo e se mostraram úteis para determinar os pacientes de alto risco, ou seja, aqueles

que não obtiveram sucesso na ablação e ainda permaneceram, ao final do período longo de observação, com evidência de doença. Entretanto, na determinação de quem realmente pertence ao grupo de baixo risco, nenhum deles mostrou-se efetivo. Isto é, pacientes classificados como de baixo risco por qualquer um dos sistemas utilizados obtiveram uma taxa de cura muito aquém da esperada.

Entretanto, dentre os sistemas de estadiamento analisados, o proposto pela ATA em 2009 mostrou-se discretamente melhor que os demais ($p=0,014$ para TNM, $p=0,019$ para MACIS, $p=0,014$ para AMES e $p=0,001$ para ATA). Esta diferença provavelmente é explicada pela valorização da metástase linfonodal, maior na classificação da ATA do que nas demais. Na classificação TNM, a mais amplamente utilizada, para pacientes abaixo de 45 anos, apenas a presença de metástases à distância confere ao paciente um estágio II. Kuo et al propuseram uma mudança para pacientes abaixo de 2 anos na qual eles dividiram em T1 ou T2 N0 M0 como baixo risco e T3 ou T4, qualquer T, N1 M0 ou N2 ou M1 como alto risco e desta forma a classificação TNM tornou-se uma ferramenta mais útil na predição de baixo risco.(Kuo 2008). Na classificação da ATA (anexo 1), com a inclusão do estágio intermediário, onde a presença de metástases linfonodais ganha um peso maior, houve um sensível aumento na especificidade e conseqüentemente no valor preditivo positivo, o que significa dizer que tem uma melhor capacidade de predizer aqueles que terão pior evolução. Além disso, a classificação proposta pela ATA, leva em consideração o tipo histológico e ainda a extensão da ressecção tumoral, fatores que para a classificação TNM não mudaria o estágio final do paciente com menos de 45 anos.

Já para o alto risco há uma boa correlação do estadiamento inicial com o desfecho em todos os sistemas analisados. Isto porque a presença de metástases à distância é contemplada em

todas as classificações com igual importância bastando a sua presença para ser classificado como alto risco. No presente estudo, inclusive, mostra-se que a presença de metástases à distância é um fator de mau prognóstico isolado. Percebe-se, portanto, que todos os sistemas de estadiamento analisados apresentam uma boa sensibilidade e um alto valor preditivo negativo.

Quando avaliamos no longo prazo, apenas a classificação da ATA manteve-se significativa e o fator que mais influenciou no tempo até a cura foi à presença ou não de metástases linfonodais ($p=0,02$ e $p=0,0008$ respectivamente). Os pacientes com metástase à distância freqüentemente não se curam em momento algum (57,8%) sendo, portanto censurados desta análise. Nesta avaliação de longo prazo, a classificação da ATA torna-se especialmente útil uma vez que é a única que contempla a resposta inicial ao tratamento, levando em conta se há ou não captação além do leito tireoidiano no rastreamento após a dose terapêutica, o que identificaria a presença de tecido iodocaptante em outras localizações (Cooper 2009).

Diversos estudos mostram a excelente sobrevida nesta população (Samuel 1991 e Shapiro 2005) e a mesma aparente contradição encontrada no presente estudo: apesar da apresentação clínica mais agressiva, da maior dificuldade de ficar livre de doença, a sobrevida é muito maior quando comparada a população adulta. No presente estudo, a mortalidade foi zero, mesmo após 32 anos de follow-up.

6.0 CONCLUSÕES:

Após a análise dos resultados podemos concluir que:

- ✓ A apresentação do carcinoma diferenciado de tireóide na infância e adolescência é usualmente mais agressiva
- ✓ A ocorrência de metástases linfonodais é mais freqüente e é um fator de pior prognóstico tanto para o sucesso da ablação quanto para o paciente tornar-se livre de doença no longo prazo
- ✓ A presença de metástases à distancia ao diagnóstico também foi um importante fator de pior prognóstico
- ✓ Todos os escores utilizados foram capazes de predizer o insucesso da ablação. Em relação ao sucesso da mesma, nenhum deles foi eficaz, sendo a classificação proposta pela ATA discretamente superior às demais.
- ✓ No acompanhamento de longo prazo, apenas a classificação da ATA identificou os pacientes que ficariam livres de doença em menos tempo.

7.0-REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

Acharya S, Sarafoglou K, LaQuaglia M, Lindsley S, Gerald W, Wollner N, Tan C & Sklar C 2003 Thyroid neoplasms after therapeutic radiation for malignancies during childhood or adolescence. *Cancer* 97 2397–2403.

Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, Pasquini C, Piazza F, Caciagli M & Mariani G 2003 Radioiodine treatment with 30 mCi after recombinant human thyrotropin stimulation in thyroid cancer: effectiveness for postsurgical remnants ablation and possible role of iodine content in L-thyroxine in the outcome of ablation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 4110–4115.

Basolo F, Molinaro E, Agate L, Pinchera A, Pollina L, Chiappetta G, Monaco C, Santoro M, Fusco A, Miccoli P 2001 RET protein expression has no prognostic impact on the long-term outcome of papillary thyroid carcinoma. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 145 599–604.

Bernstein L & Gurney J 1999 Carcinomas and other malignant epithelial neoplasms. In *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*, pp 139–148. Cancer Statistics Branch, National Cancer Institute, Bethesda, MD.

Biondi B, Fazio S, Carella C, Amato G, Cittadini A, Lupoli G, Sacca L, Bellastella A & Lombardi G 1993 Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 77 334–338.

Black P, Straaten A & Gutjahr P 1998 Secondary thyroid carcinoma after treatment for childhood cancer. *Medical and Pediatric Oncology* 31 91–95.

Blatt J, Olshan A, Gula MJ, Dickman PS & Zaranek B 1992 Second malignancies in very-long-term survivors of childhood cancer. *American Journal of Medicine* 93 57–60.

Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, van Glabbeke M 1979 A prognostic index for thyroid carcinoma. A study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *European Journal of Cancer* 15:1033–1041.

Cady B 1998 Presidential address: beyond risk groups—a new look at differentiated thyroid cancer. *Surgery* 124 947–957.

Castro MR, Bergert ER, Goellner JR, Hay ID & Morris JC 2001 Immunohistochemical analysis of sodium iodide symporter expression in metastatic differentiated thyroid cancer: correlation with radioiodine uptake. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 5627–5632.

Catelinois O, Verger P, Colonna M, Rogel A, Hemon D & Tirmarche M 2004 Projecting the time trend of thyroid cancers: its impact on assessment of radiation-induced cancer risks. *Health Physics* 87 606–614.

Chow SM, Law SC, Mendenhall WM, Au SK, Yau S, Mang O & Lau WH 2004a Differentiated thyroid carcinoma in childhood and adolescence-clinical course and role of radioiodine. *Pediatric Blood and Cancer* 42 176–183.

Chow SM, Yau S, Lee SH, Leung WM & Law SC 2004b Pregnancy outcome after diagnosis of differentiated thyroid carcinoma: no deleterious effect after radioactive iodine treatment. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 59 992–1000

DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH 1990 Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 71:414–424.

DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds) 2004. Pathology and genetics of tumors of the endocrine organs. Series: IARC/World Health Organization Classification of Tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer

Demidchik YE, Demidchik EP, Reiners C 2006 Comprehensive Clinical Assessment of 741 Operated Pediatric Thyroid Cancer Cases in Belarus. *Annals of Surgery* 243:525-532.

De Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, Campbell S, Grimaud E, Hawkins M, Raquin M, Oberlin O, Diallo I, Zucker JM 1999 Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Archives of Internal Medicine* 159 2713–2719.

De Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, Francese C, Challeton C, de la GE, Meunier F, Parmentier C, Hill C & Sancho-Garnier H 1997 Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *British Journal of Cancer* 75 734–739.

Dinauer C, Francis G L 2007. Thyroid Cancer in Children ; *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 36, 3, 779-806

Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, Lomuscio G & Colombo L 1997 Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: a 37-year experience in 85 patients. *Journal of Nuclear Medicine* 38 669–675.

Elisei R, Romei C, Vorontsova T, Cosci B, Veremeychik V, Kuchinskaya E, Basolo F, Demidchik EP, Miccoli P, Pinchera A 2001 RET/PTC rearrangements in thyroid nodules: studies in irradiated and not irradiated, malignant and benign thyroid lesions in children and adults. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 3211–3216.

Faggiano A, Coulot J, Bellon N, Talbot M, Caillou B, Ricard M, Bidart JM & Schlumberger M 2004 Age dependent variation of follicular size and expression of iodine transporters in human thyroid tissue. *Journal of Nuclear Medicine* 45 232–237.

Fagin JA 2004 Challenging dogma in thyroid cancer molecular genetics – role of RET/PTC and BRAF in tumor initiation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89 4264–4266.

Farahati J, Bucsky P, Parlowsky T, Mader U & Reiners C 1997 Characteristics of differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents with respect to age, gender, and histology. *Cancer* 80 2156–2162.

Farahati J, Demidchik EP, Biko J & Reiners C 2000 Inverse association between age at the time of radiation exposure and extent of disease in cases of radiation-induced childhood thyroid carcinoma in Belarus. *Cancer* 88 1470–1476.

Farahati J, Geling M, Mader U, Mortl M, Luster M, Muller JG, Flentje M & Reiners C 2004 Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981–1995. *Thyroid* 14 141–147.

Farahati J, Reiners C & Demidchik EP 1999 Is the UICC/AJCC Classification of primary tumor in childhood thyroid carcinoma valid? *Journal of Nuclear Medicine* 40 2125.

Fazio S, Biondi B, Carella C, Sabatini D, Cittadini A, Panza N, Lombardi G & Sacca L 1995 Diastolic dysfunction in patients on thyroid-stimulating hormone suppressive therapy with levothyroxine: beneficial effect of beta-blockade. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 80: 2222–2226.

Fenton C, Patel A, Dinauer C, Robie DK, Tuttle RM & Francis GL 2000a The expression of vascular endothelial growth factor and the type 1 vascular endothelial growth factor receptor correlate with the size of papillary thyroid carcinoma in children and young adults. *Thyroid* 10: 349–357.

Gerard AC, Daumerie C, Mestdagh C, Gohy S, De Burbure C, Costagliola S, Miot F, Nollevaux MC, Denef JF, Rahier J 2003 Correlation between the loss of thyroglobulin iodination and the expression of thyroid specific proteins involved in iodine metabolism in thyroid carcinomas. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 4977–4983.

Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M, Cancer statistics 2001, *Cancer Journal for Clinicians* 51:15-36

Harach HR & Williams ED 1995 Childhood thyroid cancer in England and Wales. *British Journal of Cancer* 72 777–783.

Harness JK, Thompson NW, McLeod MK, Pasiaka JL & Fukuuchi A 1992 Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents. *World Journal of Surgery* 16 547–553.

Hassoun AA, Hay ID, Goellner JR & Zimmerman D 1997 Insular thyroid carcinoma in adolescents: a potentially lethal endocrine malignancy. *Cancer* 79 1044–1048.

Haugen BR 2004 Patients with differentiated thyroid carcinoma benefit from radioiodine remnant ablation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 89 3665–3667.

Hay ID 1987 Brain metastases from papillary thyroid carcinoma. Archives of Internal Medicine 147 607, 611.

Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS 1993 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 114:1050–1057; discussion 1057–1058.

Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR 2002 Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. World Journal of Surgery 26:879–885.

Hegedus L. 2004 Clinical practice. The thyroid nodule. New England Journal of Medicine 351:1764-71.

Hogan AR, Zhuge Y, Perez EA, Koniaris LG, Lew JI, Sola JE. 2009 The incidence of pediatric thyroid cancer is increasing and is higher in girls than in boys and may have an adverse outcome. Journal of Surgery Research 156:167-172

Josefson J, Zimmerman D. 2008 Thyroid Nodules and Cancers in children. Pediatric Endocrinology Review. Sep;6(1):14-23

Kato R, Sasaki J, Kurihara H, Suzuki K, Iida Y & Kawaoi A 1992 Multiple thyroid involvement (intraglandular metastasis) in papillary thyroid carcinoma. A clinicopathologic study of 105 consecutive patients. *Cancer* 70 1585–1590.

Krassas GE , Pontikides N, 2005 Gonadal effect of radiation from ¹³¹I in male patients with thyroid carcinoma. *Archives of Andrology* 51: 171-175.

Kuo SF, Chao TC, Chang HY, Hsueh C, Chang YC, Yang CH, Lin JD. 2009 The role of radioactive iodine therapy in young patients with papillary thyroid cancer. *Clinical Nuclear Medicine*. 34(1):4-6.

Kuo SF, Chao TC, Hsueh C, Chuang WY, Yang CH, Lin JD 2008 Prognosis and Risk Stratification in Young Papillary Thyroid Carcinoma Patients. *Endocrine Journal* 55:26-275

Landau D, Vini L, A'Hern R & Harmer C 2000 Thyroid cancer in children: the Royal Marsden Hospital experience. *European Journal of Cancer* 36 214–220.

Lazar L, Lebenthal Y, Steinmetz A, Yackobovitch-Gavan M, Phillip M. 2009 Differentiated thyroid carcinoma in pediatric patients: comparison of presentation and course between pre-pubertal children and adolescents. *Journal of Pediatrics* 154(5):708-14.

Leenhardt L, Grosclaude P & Cherie-Challine L 2004 Increased incidence of thyroid carcinoma in France: a true epidemic or thyroid nodule management effects? Report from the French Thyroid Cancer Committee. *Thyroid* 14 1056–1060.

Leung SF, Law MW & Ho SK 1992 Efficacy of low-dose iodine-131 ablation of post-operative thyroid remnants: a study of 69 cases. *British Journal of Radiology* 65 905–909.

Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PP 1997 Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3553– 3562.

Lubin JH, Schafer DW, Ron E, Stovall M & Carroll RJ 2004 A reanalysis of thyroid neoplasms in the Israeli tinea capitis study accounting for dose uncertainties. *Radiation Research* 161 359–368.

Mahoney MC, Lawvere S, Falkner KL, Averkin YI, Ostapenko VA, Michalek AM, Moysich KB & McCarthy PL 2004 Thyroid cancer incidence trends in Belarus: examining the impact of Chernobyl. *International Journal of Epidemiology* 33 1025–1033.

Maia AL, Ward LS, Carvalho GA, Graf H, Maciel RMB, Maciel LMZ, Rosário PW, Vaisman M 2007 Nódulos de Tireóide e Câncer Diferenciado de Tireóide: Consenso Brasileiro *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 51/5:867-893

Matuszewska G, Roskosz J, Włoch J, Jurecka-Tuleja B, Hasse-Lazar K, Kowalczyk P & Jarzab B 2001 Evaluation of effects of L-thyroxine therapy in differentiated thyroid carcinoma on the cardiovascular system – prospective study. *Wiadomosci Lekarskie* 54 (suppl 1) 373–377.

Maxon HR 1999 Quantitative radioiodine therapy in the treatment of differentiated thyroid cancer. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine* 43 313–323.

Mazzaferri EL & Jhiang SM 1994a Differentiated thyroid cancer long-term impact of initial therapy. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association* 106 151–168.

Mazzaferri EL & Jhiang SM 1994b Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *American Journal of Medicine* 97 418–428.

Mazzaferri EL & Kloos RT 2001 Clinical review 128: Current approaches to primary therapy for papillary and follicular thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 86 1447–1463.

Mazzaferri EL & Massoll N 2002 Management of papillary and follicular (differentiated) thyroid cancer: new paradigms using recombinant human thyrotropin. *Endocrine Related Cancer* 9 227–247.

Mian C, Lacroix L, Alzieu L, Nocera M, Talbot M, Bidart JM, Schlumberger M & Caillou B 2001 Sodium iodide symporter and pendrin expression in human thyroid tissues. *Thyroid* 11 825–830.

Michel LA & Donckier JE 2002 Thyroid cancer 15 years after Chernobyl. *Lancet* 359 1947.

Min JJ, Chung JK, Lee YJ, Jeong JM, Lee DS, Jang JJ, Lee MC & Cho BY 2001 Relationship between expression of the sodium/iodide symporter and ¹³¹I uptake in recurrent lesions of differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine* 28 639–645.

Monaco F.2003 Classification of thyroid diseases: suggestions for a revision. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88:1428-32.

Newman KD, Black T, Heller G, Azizkhan RG, Holcomb GW, III, Sklar C, Vlamis V, Haase GM & La Quaglia MP 1998 Differentiated thyroid cancer: determinants of disease progression in patients <21 years of age at diagnosis: a report from the Surgical Discipline Committee of the Children's Cancer Group. *Annals of Surgery* 227 533–541.

Niedziela M, Korman E, Breborowicz D, Trejster E, Harasymczuk J, Warzywoda M, Rolski M & Breborowicz J 2004 A prospective study of thyroid nodular disease in children and adolescents in western Poland from 1996 to 2000 and the incidence of thyroid carcinoma

relative to iodine deficiency and the Chernobyl disaster. *Pediatric Blood and Cancer* 42 84–92.

Nikiforov YE, Rowland JM, Bove KE, Monforte-Munoz H & Fagin JA 1997 Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children. *Cancer Research* 57 1690–1694.

Nikiforova MN, Lynch RA, Biddinger PW, Alexander EK, Dorn GW, Tallini G, Kroll TG & Nikiforov YE 2003 RAS point mutations and PAX8-PPAR gamma rearrangement in thyroid tumors: evidence for distinct molecular pathways in thyroid follicular carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88 2318–2326.

Pacini F, Gasperi M, Fugazzola L, Ceccarelli C, Lippi F, Centoni R, Martino E, Pinchera A. 1994 Testicular function in patients with differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *Journal of Nuclear Medicine* 35:1418–22.

Pacini F, Molinaro E, Castagna MG, Lippi F, Ceccarelli C, Agate L, Elisei R & Pinchera A 2002 Ablation of thyroid residues with 30 mCi (¹³¹I): a comparison in thyroid cancer patients prepared with recombinant human TSH or thyroid hormone withdrawal. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 4063–4068.

Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W and the European Thyroid Cancer Taskforce 2006 European consensus for the management of patients with

differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium *European Journal of Endocrinology* 154 787–803

Parfitt T 2004 Chernobyl's legacy. 20 years after the power station exploded, new cases of thyroid cancer are still rising, say experts. *Lancet* 363 1534.

Pasieka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE & Macha M 1992 The incidence of bilateral well differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World Journal of Surgery* 16 711–716.

Pasieka JL, Rotstein LE Consensus conference on well-differentiated thyroid cancer: a summary. *Canadian Journal Surgery* 1993; 36:298-301.

Patel A, Jhiang S, Dogra S, Terrell R, Powers PA, Fenton C, Dinanuer CA, Tuttle RM & Francis GL 2002 Differentiated thyroid carcinoma that express sodium-iodide symporter have a lower risk of recurrence for children and adolescents. *Pediatric Research* 52 737–744.

Pujol P, Daures JP, Nsakala N, Baldet L, Bringer J & Jaffiol C 1996 Degree of thyrotropin suppression as a prognostic determinant in differentiated thyroid cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81 4318–4323.

Ramirez R, Hsu D, Patel A, Fenton C, Dinanuer C, Tuttle RM & Francis GL 2000 Over-expression of hepatocyte growth factor/scatter factor (HGF/SF) and the HGF/SFreceptor

(cMET) are associated with a high risk of metastasis and recurrence for children and young adults with papillary thyroid carcinoma. *Clinical Endocrinology* 53 635–644.

Raymond JP, Izembart M, Marliac V, Dagousset F, Merceron RE, Vulpillat M 1989 Temporary ovarian failure in thyroid cancer patients after thyroid remnant ablation with radioactive iodine. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 69:186-90.

Ringel MD, Anderson J, Souza SL, Burch HB, Tambascia M, Shriver CD & Tuttle RM 2001 Expression of the sodium iodide symporter and thyroglobulin genes are reduced in papillary thyroid cancer. *Modern Pathology* 14 289–296.

Ringel MD & Levine MA 2003 Current therapy for childhood thyroid cancer: optimal surgery and the legacy of King Pyrrhus. *Annals of Surgical Oncology* 10 4–6.

Ringel MD & Ladenson PW 2004 Controversies in the follow-up and management of well-differentiated thyroid cancer. *Endocrine Related Cancer* 11 97–116.

Robie DK, Dinanuer CW, Tuttle RM, Ward DT, Parry R, McClellan D, Svec R, Adair C & Francis G 1998 The impact of initial surgical management on outcome in young patients with differentiated thyroid cancer. *Journal of Pediatric Surgery* 33 1134–1138.

Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA & Boice JD Jr 1995 Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiation Research* 141 259–277.

Samuel AM, Sharma SM 1991 Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents *Cancer* 67:2186-2190

van Santen HM, Aronson DC, Vulsma T, Tummers RF, Geenen MM, de Vijlder JJ & van den Bos C 2004 Frequent adverse events after treatment for childhood-onset differentiated thyroid carcinoma: a single institute experience. *European Journal of Cancer* 40 1743–1751.

Schlumberger M, De Vathaire F, Travagli JP, Vassal G, Lemerle J, Parmentier C & Tubiana M 1987 Differentiated thyroid carcinoma in childhood: long term follow-up of 72 patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 65 1088–1094.

Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C 2004a Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 150 105–112.

Schlumberger M, Pacini F, Wiersinga WM, Toft A, Smit JW, Sanchez FF, Lind P, Limbert E, Jarzab B, Jamar F 2004b Follow-up and management of differentiated thyroid carcinoma:

a European perspective in clinical practice. *European Journal of Endocrinology/European Federation of Endocrine Societies* 151 539–548.

Schneider R & Reiners C 2003 The effect of levothyroxine therapy on bone mineral density: a systematic review of the literature. *Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes* 111 455–470.

Shaha AR, Loree TR, Shah JP 1995 Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 118:1131–1136; discussion 1136–1138.

Shapiro NL, Bhattacharyya N 2005 Population-based outcomes for pediatric thyroid carcinoma *Laryngoscope* 115: 337-240

Sherman SI, Brierley JD, Sperling M, Ain KB, Bigos ST, Cooper DS, Haugen BR, Ho M, Klein I, Ladenson PW 1998 Prospective multicenter study of thyroid carcinoma treatment: initial analysis of staging and outcome. *National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Registry Group. Cancer* 83 1012–1021.

Storm HH & Plesko I 2001 Survival of children with thyroid cancer in Europe 1978–1989. *European Journal of Cancer* 37 775–779.

Straight AM, Patel A, Fenton C, Dinanuer C, Tuttle RM & Francis GL 2002 Thyroid carcinomas that express telomerase follow a more aggressive clinical course in children and adolescents. *Journal of Endocrinological Investigation* 25 302–308.

Sugg SL, Zheng L, Rosen IB, Freeman JL, Ezzat S & Asa SL 1996 ret/PTC-1, -2, and -3 oncogene rearrangements in human thyroid carcinomas: implications for metastatic potential? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 81 3360–3365.

Tan GH, Gharib H 1997 Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Annals of Internal Medicine* 126:226–231

Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, Winter DL, Reulen RC, Stiller CA, Stevens MC, Hawkins MM. 2009 Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer: results from the British Childhood Cancer Survivor Study. *International Journal of Cancer*. 15;125(10):2400-5

Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, Epstein OV, Oliynyk V, Kovalenko A, Likhtarev IA, Kairo I, Peters SB & LiVolsi VA 1999 Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics. *Cancer* 86 149–156.

Voutilainen PE, Siironen P, Franssila KO, Sivula A, Haapiainen RK & Haglund CH 2003
 AMES, MACIS and TNM prognostic classifications in papillary thyroid carcinoma.
 Anticancer Research 23 4283–4288.

Vini L, Hyer S, Al-Saadi A, Pratt B, Harmer C. 2002 Prognostic for fertility and ovarian
 function after treatment with radioiodine for thyroid cancer. Postgraduate Medical Journal
 78:92-3

Vivacqua A., Bonofiglio D., Albanito L, Madeo A , RagoV, Carpino A.,Musti AM, Picard D,
 Ando S, Maggiolini M 2006 17-beta estradiol, genistein and 4-hydroxytamoxifen induce the
 proliferation of thyroid cancer cells through the g protein coupled receptor GPR30.
 Molecular Pharmacology 70: 1414-1423

Watkinson JC 2004 The British Thyroid Association guidelines for the management of
 thyroid cancer in adults. Nuclear Medicine Communications 25 897–900.

Wichers M, Benz E, Palmedo H, Biersack HJ, Grunwald F, Klingmuller D 2000. Testicular
 function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. European Journal of Nuclear
 Medicine 27:503-7.

Wittekind C, Compton CC, Greene FL, Sobin LH 2002 TNM residual tumor classification
 revisited. Cancer 94:2511–2516.

Williams ED 2002, Cancer after nuclear fallout: lessons from Chernobyl accident. *Nature Reviews* 2:543-549

Williams ED 1995 Mechanisms and pathogenesis of thyroid cancer in animals and man. *Mutation Research* 333 123–129.

van Wyngaarden M & McDougall IR 1996 What is the role of 1100 MBq (<30 mCi) radioiodine ¹³¹I in the treatment of patients with differentiated thyroid cancer? *Nuclear Medicine Communications* 17 199–207.

Yusuf K, Reyes-Mugica M & Carpenter TO 2003 Insular carcinoma of the thyroid in an adolescent: a case report and review of the literature. *Current Opinion in Pediatrics* 15 512–515.

Zidan J, Hefer E, Iosilevski G, Drumea K, Stein ME, Kuten A & Israel O 2004 Efficacy of ¹³¹I ablation therapy using different doses as determined by postoperative thyroid scan uptake in patients with differentiated thyroid cancer. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 59 1330–1336.

Zimmerman D, Hay ID, Gough IR, Goellner JR, Ryan JJ, Grant CS & McConahey WM 1988 Papillary thyroid carcinoma in children and adults: long-term follow-up of 1039 patients conservatively treated at one institution during three decades. *Surgery* 104 1157–1166.

8.0- Anexo: Classificações de risco para carcinoma diferenciado de Tireóide

ATA- Estratificação de risco de recorrência

- Baixo Risco (deve ter todas as seguintes características):
 - (1) sem metástases locais ou à distância;
 - (2) ressecção completa do tumor;
 - (3) Sem invasão locorregional ou de estruturas vizinhas;
 - (4) Tumor que não tenha histologia agressiva (ex. Células altas, insular, células colunares, células de Hurthle ou carcinoma folicular)
 - (5) Sem invasão vascular;
 - (6) Se tiver feito ^{131}I , não deve haver captação de ^{131}I fora do leito tireoidiano no primeiro rastreamento pós tratamento
- Risco Intermediário (deve ter pelo menos uma das seguintes características)
 - (1) Invasão microscópica do tumor para tecido peritireoidianos na cirurgia inicial;
 - (2) Metástases para linfonodos cervicais ou captação de ^{131}I fora do leito tireoidiano no primeiro rastreamento pós tratamento;
 - (3) Tumor com histologia agressiva (ex. Células altas, insular, células colunares, células de Hurthle ou carcinoma folicular)
- Alto Risco:
 - (1) Invasão macroscópica
 - (2) ressecção incompleta
 - (3) Metástases à distância
 - (4) Tireoglobulina desproporcionalmente alta para o que foi visto no rastreamento pós dose inicial.

Classificação TNM- TNM AAJC-UICC(revisão de 2002)

Carcinoma Papilífero, Folicular

T Tumor primário

Tx- Tumor primário não pode ser avaliado

T0- Não há evidência de tumor primário

T1- Tumor até 2 cm, intratireóideo

T2- Tumor de 2 até 4 cm, intratireóideo

T3- Tumor > 4 cm ou invasão mínima(músculos pré-tireóideo)

T4a- Tumor invade estruturas adjacentes(subcutâneo, laringe, traquéia, esôfago, nervo Laríngeo recorrente)

T4b- Tumor invade estruturas adjacentes (fascia pré-vertebral, vasos mediastino, carótida)

N Linfonodos regionais

N0- Ausência de linfonodos palpáveis

N1a- Linfonodos paratraqueais

N1b- Linfonodos em todos os outros níveis(incluindo mediastino superior) ipsilateral ou contralateral

M Metástase à distância

M0- Ausência de metástase `distância

M1- Presença de metástase à distância

Estadiamento Clínico

Papilífero ou Folicular < 45 anos

Estádio I	qualquer T	qualquer N	M0
Estádio II	qualquer T	qualquer N	M1

MACIS

Score= 3,1(idade <40 anos) ou 0,08 (idade >ou=40 anos)

+0,3x tamanho do tumor

+1 (se ressecção incompleta)

+1 (se localmente invasivo)

+3 (se metástase à distância)

AMES

Baixo Risco: Pacientes jovens (homens <40 anos e mulheres<50) sem metástases

Pacientes mais velhos (papilífero intratireoidiano ou folicular com invasão mínima)

Tumores primários <5 cm

Sem metástases à distância

Alto risco: Todos os pacientes com metástases à distância

Carcinoma papilífero extratireoidiano ou folicular com macroinvasão

Tumores maiores que 5cm em pacientes mais velhos

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)