

---

# Carcinoma da Tireóide (1)

---

JOSÉ CARLOS DA ROSA (2)

ALBERTO R. FERRAZ (3)

JOÃO B. PIOVESAN (4)

JOSÉ SHNAIDER (5)

## I — IDÉIAS ATUAIS

Apesar dos recentes progressos adquiridos no campo experimental e clínico a respeito da glândula tireóide, especialmente à custa do iôdo radioativo (IRA), eletroforese, cromatografia, radioimunoensaio, etc, temos a impressão que nenhuma outra neoplasia maligna tem motivado tanta discussão, principalmente no que se refere à conduta terapêutica. No entretanto, até a presente data, todos os autores são concordes em indicar o tratamento cirúrgico como o de eleição, complementado ou não pelo IRA ou administração de hormônio tireoidiano (HT); eventualmente a radioterapia, associada ou não à quimioterapia, tem sido empregada.

No que tange aos aspectos cirúrgicos devemos considerar a ressecção glandular e a retirada de gânglios cervicais através de esvaziamento ganglionar cervical (EGC). A tireoidectomia segundo alguns, deve ser total (24, 26, 28, 31, 34, 35, 46, 47, 58, 72, 87, 109, 119, 128, 132, 136, 140, 144, 156); outros são de opinião que a ressecção poderá ser parcial (lo-

bectomia total acrescida ou não da retirada do istmo e de grande parte do outro lobo) (32, 41, 94, 111, 138). Em relação ao esvaziamento cervical, há os que o realizam sistematicamente mesmo nos casos em que, durante o ato operatório, não sejam encontrados, macroscopicamente, gânglios "contaminados" (esvaziamento "de princípio" ou "profilático") (33, 56, 77, 88, 93, 103); há os que apenas o indicam em presença de gânglios com metástases (esvaziamento "de necessidade") (20, 27, 31, 36, 47, 58, 72, 73, 142). Neste último caso, existem os que realizam o esvaziamento ganglionar

---

(1) Trabalho realizado na Seção de Cirurgia Endócrina do Serviço de Cirurgia Geral do Hospital do Servidor Público Estadual, S. Paulo.

(2) Prof. Titular da Faculdade de Medicina de Sorocaba da PUCSP. — Chefe da Seção de Cirurgia Endócrina do Hospital do Servidor Público Estadual, S. Paulo.

(3) Livre-Docente da FMUSP. — Médico Encarregado da Seção de Cirurgia Endócrina do Hospital Servidor Público Estadual, S. Paulo.

(4) Médico Encarregado da Seção de Cirurgia Endócrina do Hospital do Servidor Público Estadual, S. Paulo.

(5) Médico Chefe do Serviço de Radioisótopos do Hospital do Servidor Público Estadual, S. Paulo.

cervical radical segundo a técnica descrita entre nós por FAIRBANKS BARBOSA E COL. (\*), e os que o limitam, não retirando, rotineiramente o músculo esternocleidomastoideu e a veia jugular interna (24, 32, 34, 119, 147, 155); há também os que o estendem mais, ultrapassando inferiormente os limites da região cervical, retirando os gânglios mediastinais superiores (38, 40, 41).

Em relação ao tratamento complementar, no que se refere ao IRA, há os que sistematicamente "queimam" os eventuais restos de tecido tireoidiano, administrando-o após a tireoidectomia (27, 28, 46, 47, 72, 132, 140); outros não o fazem rotineiramente (69); os adeptos das ressecções parciais, muitas vezes, apenas complementam o tratamento indefinidamente, com terapêutica supressiva (hormônio tireoidiano) (6, 27, 28, 34, 38, 72, 132).

Eis, pois, alguns pontos ainda duvidosos referentes ao tratamento do câncer da tireóide (CT). Numa tentativa de justificar tantas condutas divergentes, vamos realçar algumas características próprias do carcinoma da tireóide. Assim:

1 — em certo número de casos, o CT caracteriza-se por uma evolução lenta, independentemente do tipo de tratamento adotado; isto, obviamente, dificulta a interpretação dos resultados obtidos, bem como o estabelecimento de uma conduta, principalmente a curto prazo.

2 — O emprego do IRA com finalidades terapêuticas ainda é relativamente recente, não sendo, pois, de uso rotineiro em todos os centros, o que vem dificultar e limitar a análise comparativa dos resultados.

3 — O critério de malignidade dos tumores tireoidianos continua a constituir um problema difícil quer para o clínico, o cirurgião ou o patologista. Segundo BEREGI (10), devemos isso ao fato de que na tireóide, a malignidade do tumor não é

apenas dependente de certas estruturas morfológicas mas, também, das propriedades das células tumorais. Assim, há casos em que o tumor primitivo permanece, durante muitos anos, sem indícios locais ou sistêmicos de malignidade; súbitamente, porém, aparecem metástases ósseas ou pulmonares; tais metástases, por sua vez, comportam-se também diferentemente de outras variedades histológicas tumorais nesses mesmos territórios; assim, poderão crescer muito lentamente, captar iôdo e serem destruídas pelo IRA.

Por outro lado, a interpretação histopatológica de malignidade das neoplasias tireoidianas é variável entre diversos grupos de patologistas (26, 41); isso, provavelmente, justifica a existência de diversas classificações anatomopatológicas e também, anatomoclínicas do CT. Em muitos casos, o padrão morfológico não está de acordo com o comportamento biológico de seu crescimento, e vice-versa.

A revisão da vasta literatura sobre o CT realçou esses pontos fundamentais controvertidos; por outro lado, pouquíssimas são as publicações nacionais a respeito do assunto (5, 59, 111, 112, 136). É por estas razões que apresentamos 92 casos de CT por nós acompanhados e documentados durante 10 anos consecutivos, desde o diagnóstico, a terapêutica e o seguimento por vários anos. Em 76 casos tentamos estabelecer uma conduta uniforme, planejada, para que num futuro próximo ou remoto, possamos, também, contribuir modestamente para a solução deste problema. Embora, no nosso meio, esse número de casos seja relativamente grande e tenha um seguimento razoável, o mesmo é pequeno quando comparado às grandes estatísticas

(\*) BARBOSA, J.F., ANDRADE SOBRINHO, J. & FACCIÓ, C.H. — Os Esvaziamentos Cervicais e seus problemas. Fundo Ed. Prociencx, S. Paulo, 1962.

mundiais de centenas de casos, acompanhados durante períodos de 20 a 30 anos (<sup>56, 138, 155</sup>).

Assim, nessas grandes casuísticas, são estudados, separadamente, os diversos tipos e subtipos de CT, classificados principalmente quanto ao seu potencial de malignidade; em seguida, estudam-se diversos aspectos de cada tipo, tais como diagnóstico, tratamento, evolução, etc. Ora, esse estudo mais minucioso proporciona, sem dúvida, resultados mais comparáveis, principalmente quanto ao prognóstico. Em virtude disto, na primeira parte deste trabalho, apresentamos dados em conjunto de todos os casos; na segunda parte, a partir da classificação que seguimos, analisamos pequenos grupos dos diferentes tipos histológicos de tumor. Em cada tópico que analisamos, procuramos confrontar os nossos dados com os da literatura e fazer um breve comentário acompanhado das conclusões.

Limitamos este estudo apenas aos tumores de origem epitelial, ou seja, aos carcinomas, pois os tumores de origem conjuntiva são bastante raros na tireóide (<sup>145</sup>).

## II — NOÇÕES GERAIS

### A) INCIDÊNCIA

É bastante variável na literatura, pois os dados apresentados são muito heterogêneos e de difícil comparação. Assim, as incidências são baseadas em distintos critérios seletivos, o que dificulta a comparação das mesmas, tornando-se, muitas vezes, divergentes. Também as estatísticas baseadas na mortalidade conseqüente ao CT são falhas, porque, como dissemos anteriormente, a evolução do mesmo é insidiosa e nem sempre leva o paciente ao êxito letal. Em serviços oncológicos encontramos incidências que se situam em torno de 1,6% (<sup>120</sup>).

É melhor, pois, neste tópico, analisarmos diversos itens, como:

**1 — INCIDÊNCIA NAS TIREOIDECTOMIAS** — Dentro de certos limites, os dados podem ser confrontados. Assim, WILLIAMS E COL. (<sup>152</sup>), em 1.330 tireoidectomias encontraram 7,7% de câncer; TOLEDO (<sup>136</sup>), num período de 16 anos, refere que 3,9% dos "bócios" operados eram malignos; WILLIS (<sup>153</sup>), em 3.590 tireoidectomias encontrou malignidade em 4,1% dos casos; BEREGI (<sup>10</sup>), em 14.122 tireoidectomias encontrou 0,9% de carcinomas. BEAHR (<sup>8</sup>), na "Mayo Clinic", em 3.247 tireoidectomias refere a presença de malignidade em 7,5% dos casos; KEMINGER (<sup>80</sup>), em 15.700 tireoidectomias menciona a existência de 2,5% de carcinomas; HUBER (<sup>75</sup>), em 15.065 tireoidectomias encontrou 1,5% de neoplasias (\*). Na nossa casuística, em 981 tireoidectomias realizadas, encontramos 92 casos de carcinoma de tireóide (9,4%). Na figura 1 estão contidos alguns dos dados comparativos que obtivemos com a revisão da literatura.

Embora, como já mencionamos, estes dados possam ser cotejados, algumas ressalvas devem ser feitas. Assim, os dados mais recentes, quando comparados aos de algumas décadas atrás, poderão deferir, devido à introdução do IRA no tratamento do hipertireoidismo, bem como a cintilografia dos nódulos o que de certo modo reduziu o número de casos encaminhados para a cirurgia; outro ponto a ser considerado, e que será adiante melhor analisado, prende-se ao fato de que a endemicidade regional concorre decisivamente para as flutuações da incidência do CT.

No nosso material, a grande maioria dos doentes foi encaminhada por médicos

(\*) **Obs.:** o termo **neoplasia**, no presente estudo, é empregado como sinônimo de **neoplasia maligna**.

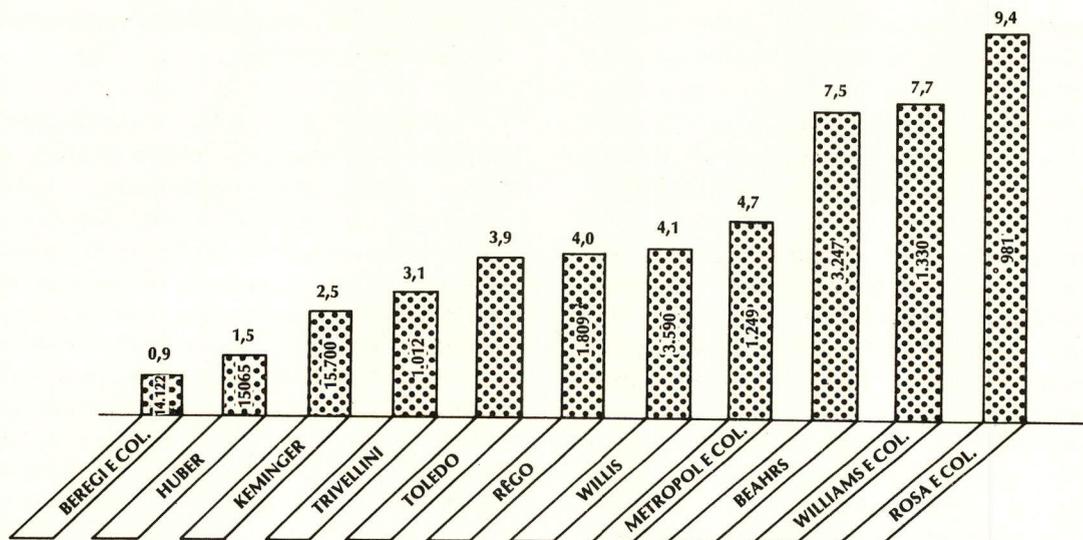


FIGURA 1 — Incidência percentual de carcinomas em tireoidectomias, segundo a experiência de diversos autores. — OBS: Os valores contidos nas colunas referem-se ao número de casos operados; as referências dos autores foi feita no texto.

especialistas (Endocrinologistas); são, pois, casos bem estudados e com indubitável indicação cirúrgica.

Não podemos explicar, seguramente, esta alta incidência de carcinoma nas nossas 981 tireoidectomias (9,4%), pois, praticamente, **em cada 10 casos ocorreu uma neoplasia**, o que contrasta nitidamente com os dados da Figura 1, no qual figuram incidências percentuais comparativamente bem mais baixas.

No entanto, pelo menos três fatores poderiam, eventualmente, ter contribuído para que esta elevada incidência fosse observada: **a)** pacientes triados por médicos especialistas; **b)** proximidade de áreas endêmicas, nas quais a incidência de neoplasia é maior<sup>(25, 146)</sup>; **c)** exame anatomopatológico minucioso da peça.

Outro fato que tem chamado a atenção, nos últimos anos, é o aumento da incidência percentual de CT, mormente em casuísticas cirúrgicas, como bem evidenciam os dados obtidos por WAGNER E COLCHER<sup>(143)</sup>, DUFFY<sup>(49)</sup>, MULLER E COL.<sup>(95)</sup>, bem como por TOLEDO E COL<sup>(136)</sup>.

Temos a impressão de que esse aumento é apenas aparente, devendo, pelo menos em parte, ser atribuído aos recentes progressos alcançados no diagnóstico das tireoidopatias, condicionando uma mais precisa indicação da cirurgia nos bócios. Enquanto, há décadas atrás, somente o critério clínico prevalecia, associou-se atualmente a este o critério laboratorial e é desse binômio, intimamente correlacionado, que se estriba a indicação terapêutica.

Outro fato que necessariamente deve ser realçado, já atrás mencionado, é que, com a crescente limitação da cirurgia nos bócios difusos, principalmente os tóxicos, devido ao emprego do IRA, ocorreu um aumento da prevalência de bócios nodulares nas estatísticas cirúrgicas e, em consequência, uma elevação aparente na incidência de carcinomas.

Nos nossos casos, não verificamos incremento significativo da incidência percentual, como podemos constatar na Tabela 1. Isto, provavelmente, deve-se aos métodos diagnósticos empregados que, nesse período caracterizaram-se pela uniformidade.

**TABELA 1 — Incidência de neoplasias malignas em tireoidectomias, em nossos casos, num período de 10 anos sucessivos (1963-72).**

ANO	Nº DE TIREOIDECTOMIAS	%CA
1963	55	9,1
1964	68	11,7
1965	87	13,7
1966	121	7,2
1967	97	9,0
1968	109	8,3
1969	111	6,7
1970	106	5,6
1971	112	11,6
1972	115	6,0
<b>Total</b>	<b>981</b>	<b>9,4*</b>

\* = Média.

**2 — Incidência em Relação ao Sexo** — A análise da incidência em relação ao sexo nos fornece dados de real interesse, pois, após a puberdade, as tireoidopatias são notoriamente mais freqüentes no sexo feminino, numa proporção aproximada de 7 mulheres para 1 homem<sup>(10)</sup>. Nos serviços cirúrgicos, esta proporção tem de modo geral, sido mantida, o que também foi por nós observado, pois, em 981 tireoidectomias realizadas, a incidência no sexo feminino foi cerca de 75%. Já a incidência do CT, embora continue mais freqüente no sexo feminino, apresentou uma proporção menor, como podemos verificar na Tabela 2, onde cotejamos a nossa incidência com as referidas por diversos autores.

Observa-se pois, segundo esses dados, que a incidência percentual do CT é maior no sexo masculino quando comparada a das demais tireoidopatias.

**3 — Incidência em Relação à Idade** — Um fato clínico importante que deve ser sempre considerado é o da ocorrência de incidência relativamente mais elevada do

CT em grupos etários mais baixos; ora, justamente o contrário ocorre com o câncer localizado em outros órgãos e sistemas, os quais são mais comuns em idades avançadas.

Existe o denominado câncer juvenil, de ocorrência mais freqüente antes dos 15 anos de idade<sup>(50)</sup>, correlacionável à puberdade. Já no adulto, a maior freqüência percentual situa-se entre 30 e 40 anos<sup>(147)</sup>. As estatísticas de RAUDIN<sup>(108)</sup>, de CATTEL E COLCOCK<sup>(24)</sup> mostram que 50% dos casos de CT incidiram em indivíduos com idade inferior a 45 anos. Na infância, as referências são raras em Serviços de Cirurgia Pediátrica.

**TABELA 2 — Proporção de carcinoma de tireóide em relação ao sexo, referida por diversos autores.**

**Obs.:** As referências dos AA estão contidas no texto.

AUTOR	PROPORÇÃO MASC/FEM
Burn e Col.	1:2,5
Bradbeer	1:4,0
Aldeheff e Col.	1:1,9
Behars e Col.	1:2,0
Sloan e Col.	1:4,0
Toledo e Col.	1:2,0
Hamburger e Col.	1:4,0
Metropol e Col.	1:3,0
Nossos casos	1:4,0

Essa maior incidência, em grupos etários mais baixos, tem sido objeto de numerosas especulações. Para alguns, estaria relacionada às irradiações feitas na infância, por motivos vários; para outros, estaria ligada a problemas hormonais da puberdade. São ainda especulações hipotéticas.

Na nossa casuística, mais de 50% dos casos ocorreram em idades abaixo dos 50 anos,

sendo as idades-limites, respectivamente, de 14 e 77 anos.

Analisando os grupos etários, verificamos uma maior incidência entre 31 e 60 anos (cerca de 70%); os grupos que apresentam maior número de casos são os compreendidos entre 31 e 50 anos (cerca de 50%).

**4 — Incidência Relacionada a Áreas Endêmicas** — Sabe-se que nas regiões endêmicas a incidência de CT é maior, sendo o fato geralmente relacionado com o maior número de bócio nodulares nessas regiões. Assim, CATZ<sup>(25)</sup> refere 6% BEREGI e COL.<sup>(10)</sup>, na Hungria, também referem taxas mais altas em zonas endêmicas; já em zonas não endêmicas as incidências se situam em torno de 2%<sup>(48)</sup>.

Muitos autores tentam justificar essa maior incidência nas zonas endêmicas, pelo aumento do TSH circulante; esta é, por exemplo, a opinião de WEGELIN<sup>(146)</sup>; corroborando seu ponto de vista, refere redução desta incidência após administração de sal iodado à população destas áreas.

## B) ASSOCIAÇÃO COM BÓCIO NODULAR

Sabe-se, há muito, que a ocorrência do CT é rara em casos de bócio tóxico, pouco freqüente em bócios difusos, mais encontrada em bócios nodulares e muito mais freqüente em nódulos únicos (solitários). Assim WILLIAMS e COL.<sup>(152)</sup> encontraram malignidade em 20% dos nódulos únicos e 10% dos bócios multinodulares; OSCHNER<sup>(101)</sup> refere 24% nos casos de nódulo único e 3,4-15% nos de bócios multinodulares. COLCOCK e SALZMAN<sup>(32)</sup> encontraram 10,8% em nódulo não tóxico e 1,8% em nódulo tóxico; RÊGO<sup>(112)</sup> refere a existência de 10% de neoplasias em nódulos únicos e 4,4% nos bócios multinodulares; KEMINGER<sup>(80)</sup>, em 9.675

tireoidectomias por bócio multinodular, encontrou 1,26% de carcinoma. Por outro lado, THIMAOKA<sup>(133)</sup> refere não ter achado incidências diferentes em bócios uni e multinodulares.

Em nossos casos, em 981 tireoidectomias realizadas, 89,3% o foram por bócios nodulares; considerando-se o número de casos de neoplasias a incidência percentual foi de 10,7% em bócios nodulares. Como todos os pacientes foram submetidos, pré-operatoriamente a uma rigorosa semiologia cervical, pudemos separar tais bócios nodulares em uni e multinodulares (66,4% e 33,4%, respectivamente). Dessa maneira, a incidência de carcinoma nos uninodulares foi de 8,6% (46 casos) e de 5,1% (17 casos) nos multinodulares.

Quando nos referirmos à cintilografia ainda voltaremos a abordar os aspectos da associação nódulo—câncer. Em relação a este aspecto, alguns pontos devem ser realçados no momento:

### 1 — Procedência de Áreas Endêmicas.

A incidência de CT em bócios nodulares (geralmente multi) provenientes de áreas endêmicas é maior do que os procedentes de regiões não endêmicas<sup>(25)</sup>; uma tentativa de justificação desta maior incidência já foi referida anteriormente.

### 2 — Correlação entre Semiologia Cervical e Achado Cirúrgico

Nos nossos casos, confrontando os dados semiológicos pré-operatórios com os encontrados durante a cirurgia, verificamos uma discordância bastante apreciável entre os mesmos. Assim, em 533 casos diagnosticados como bócio uninodular pré-operatoriamente, apenas em 301 foi encontrado um só nódulo, enquanto em 232, havia mais de um nódulo. Como, nos trabalhos apresentados, os autores não mencionam se a nodularidade foi caracterizada clinicamente ou durante a

cirurgia, torna-se difícil uma comparação de dados; isto pode, pelo menos em parte, explicar as divergências verificadas. Em nossa análise, cingimo-nos à caracterização clínica, pré-operatória, por acharmos ser a única realmente válida, e que nos permite inferir dados aplicáveis à prática clínica diária.

3 — Por outro lado, **essas grandes estatísticas** (milhares de casos) apresentadas por diversos autores, **são revisões provavelmente documentadas por muitos médicos**, estudantes, etc, durante sucessivas décadas. Nestes últimos anos, as indicações cirúrgicas não têm sido exatamente as mesmas de tempos anteriores; conseqüentemente, a relação difuso-nodular, em Serviços Cirúrgicos, também se alterou.

#### C) ASSOCIAÇÃO COM ADENOMAS

Sendo relativamente freqüente a associação do nódulo único com o câncer da tireóide, e também, a associação nódulo único-adenoma, têm-se procurado estabelecer uma correlação entre adenoma e câncer<sup>(51, 64)</sup> especialmente em seus aspectos evolutivos, ou seja, a "transformação" de um adenoma em carcinoma. Essa possível transformação não é, porém, admitida por todos os AA. Assim, MEISSNER e McMANUS<sup>(93)</sup> consideram o carcinoma como **neoplasia desde o início**. GOLDMAN<sup>(63)</sup> também espousa essa idéia. Nós não temos experiência morfo-evolutiva sobre o assunto, porém, podemos argumentar serem em nosso material, os adenomas foliculares muito mais freqüentes que os papilíferos, enquanto a maior parte dos autores realça ser o carcinoma papilífero muito mais freqüente que o alveolar.

Em três dos nossos casos, provavelmente, ocorreu essa associação:

a) Caso nº 8 — Paciente do sexo feminino, 37 anos de idade, com nódulo cervical há

10 anos; a imagem cintilográfica era de um nódulo único "frio". Operada, o exame anatomopatológico (AP) revelou tratar-se de carcinoma folicular originado de adenoma micro-folicular;

b) Caso nº 42 — Paciente com 54 anos de idade, sexo masculino, com nódulo há cerca de 23 anos; o mapeamento da tireóide revelou tratar-se de um nódulo "morno". Operado, o exame AP revelou tratar-se de um carcinoma folicular instalado em adenoma, com fibrose, hemorragia e transformação cística;

c) Caso nº 53 — Paciente com 51 anos, do sexo feminino e história de nódulo cervical há 1 ano; ao tireograma, notava-se a presença de um nódulo "quente". Submetida à cirurgia, o exame AP foi de carcinoma folicular da tiróide, em área microfocal adjacente à adenoma folicular.

#### D) RELAÇÃO COM IRRADIAÇÕES

Têm-se imputado o aparecimento de CT, principalmente do tipo papilífero, em jovens, a irradiações progressas feitas na infância por indicações diversas, tais como: hiperplasia tímica, adenopatias, etc.; outros negam essa possível associação carcinogénica das irradiações em virtude da dose ser muito pequena. HAYLES e COL.<sup>(71)</sup>, numa revisão de 59 casos de CT ocorridos na infância, verificaram que em 30 houve o emprego prévio de RX por causas diversas. WINSHIP e CHASE<sup>(151)</sup> revendo a literatura concluíram que havia evidências de irradiações progressas em 80% dos casos de CT em crianças e adultos. ROONEY e POWELL<sup>(114)</sup> afirmam que a irradiação foi empregada em 121 dos 357 casos de câncer tireoidiano juvenil revistos. SIMPSON e COL.<sup>(127)</sup> estudaram dois grupos de crianças: um de 1.052 casos que recebeu irradiação tímica; nesse grupo, o CT ocorreu em 1 caso. No outro grupo de 1.933 crianças que não receberam ir-

radiação, foi verificada a inexistência de qualquer caso de CT.

No adulto, essa correlação existe mas não é significativa. <sup>(43)</sup> No entanto, WILLIS <sup>(153)</sup> encontrou referências a tratamento pregresso com RX em 104 casos de CT. Em sua opinião, esses casos seriam suficientes para sugerir um papel carcinogenético das irradiações. BEREGI <sup>(10)</sup>, em 5 casos de CT entre 5 e 10 anos de idade e 4 casos entre 10 e 20 anos, não encontrou referências a irradiações cervicais anteriores, enquanto que em 9 casos de adultos encontrou referências a aplicações de raios X, alguns meses antes; no entanto, por ser curto o tempo de seguimento, nada pôde concluir. NISHIYAMA e COL. <sup>(100)</sup>, referem, em estudo recente, que a frequência dessa associação é diretamente proporcional à diligência do médico consultante.

Nos nossos casos encontramos apenas um caso em que pudemos constatar a existência de irradiação prévia (caso nº 1); tal paciente recebeu radioterapia para a cura de um carcinoma basocelular da asa do nariz, cerca de 10 anos antes do aparecimento do bócio. Nos demais, apesar da insistência nas indagações, não obtivemos nenhuma referência progressiva à actinoterapia. Quanto ao CT na infância, no nosso meio, ele é raro; em diversos Serviços de Cirurgia Pediátrica, cujo limite de idade é de 12 anos, não há referências a nenhum caso <sup>(137)</sup>.

#### E) RELAÇÃO COM AS TIREOIDITES

A correlação entre tireoidite crônica de Hashimoto e CT é extensivamente discutida na literatura. BEREGI e COL. <sup>(10)</sup> em 128 casos de CT refere um caso de tireoidite de Hashimoto.

Em nosso material, encontramos 4 casos (nºs 50, 61, 69 e 72) de tireoidite de Hashimoto associados a carcinoma papilífero. Num outro caso (caso nº 74), houve a

associação de estrumite lenhosa (Riedel) com transformação carcinomatosa. O primeiro caso (nº 50) era de uma paciente do sexo feminino, com 30 anos de idade, que apresentava, há 4 meses, crescimento na face anterior do pescoço, sem sinais flogísticos locais ou alterações da função tireoidiana. Um outro caso (nº 61) é representado por uma paciente do sexo feminino, com 42 anos de idade, que apresentava um nódulo no pescoço, há cerca de 6 meses, de crescimento progressivo e assintomático. O caso nº 69 é representado por uma paciente do sexo feminino, com 30 anos de idade, que apresentou um nódulo na face direita do pescoço, doloroso, há cerca de 1 ano, sem fenômenos flogísticos locais. O caso nº 72 é o de uma doente do sexo feminino, de 35 anos de idade, cujo nódulo foi detectado acidentalmente 3 meses antes, à propedêutica clínica (\*). Como vemos, não havia, nos quatro casos, dados anamnéticos que sugerissem ou mesmo fizessem apenas suspeitar da existência de tal patologia concomitantemente.

O derradeiro caso (caso nº 74) é configurado por uma paciente do sexo feminino, com 43 anos de idade, que já compareceu ao Serviço com o diagnóstico acima mencionado, resultado do exame AP feito alhures; nesse caso, apenas complementamos a tireoidectomia total. Em outros 6 dos nossos casos, o exame histopatológico revelou, além da neoplasia, infiltração linfocitária; desses 6 casos 4 eram foliculares, 1 anaplásico e 1 papilífero esclerosante (casos nºs. 40, 30, 51, 47, 9, 54),

#### F) RELAÇÃO COM O TAMANHO E DURAÇÃO DO BÓCIO

No que se refere ao tamanho e duração do bócio, apenas os carcinomas indiferencia-

(\*) Em todos esses 4 casos, a avaliação clínica e laboratorial não revelou indícios de hipofunção glandular (hipotireoidismo).

dos é que têm crescimento progressivo e geralmente rápido, algumas vezes, apenas de meses. Já o maior contingente das neoplasias, ou seja, o dos tumores diferenciados, apresenta crescimento, na maioria das vezes, insidioso e pouco progressivo, sendo o seu comportamento clínico semelhante ao do adenoma ou do bócio nodular. Assim, um "bócio" pode ter duração de décadas e, repentinamente, apresentar crescimento abrupto e tornar-se invasivo; nesses casos, suspeita-se que o mesmo sofreu "alterações histológicas para malignidade" (56).

Na Tabela 3 e na Figura 2, observamos, nos

nossos casos, a relação entre o tempo de aparecimento ou reconhecimento do tumor e o diagnóstico histológico do mesmo. Assim, verificamos que dos 17 casos de carcinoma indiferenciado, 11 (64%) tinham história de aparecimento de "bócio" bastante recente, ou seja, entre 1 e 12 meses; por outro lado, no grupo dos diferenciados, em 27 casos (40,9%) a história do crescimento cervical foi maior que 5 anos; esses dados são concordantes com a literatura. Em conclusão, a evolução clínica do carcinoma indiferenciado da tireóide é rápida, o que contrasta com a dos diferenciados, que é geralmente lenta.

TABELA 3 — Correlação entre o tipo de carcinoma e o tempo de aparecimento ou reconhecimento do bócio (1963-1972).

TEMPO DE APARECIMENTO OU RECONHECIMENTO DO BÓCIO (ANOS)	TIPO DE CARCINOMA					
	DIFERENCIADO				INDIFERENCIADO OU ANAPLAS.	NÃO DETERM.
	Folic.	Papil.	Hurthle	Total		
0 — 1	12	10	1	23	11	1
2 — 5	13	3	3	19	0	1*
6 — 10	6	6	0	12	0	0
11 — 15	5	2	1	8	2	0
ACIMA DE 15	10	1	0	11	4	0
<b>Total</b>	<b>46</b>	<b>22</b>	<b>5</b>	<b>73</b>	<b>17</b>	<b>2</b>

(\*) associado à estrumite lenhosa (tir. Riedel - caso nº 74).

### G) RELAÇÃO COM O HORMÔNIO TIREOTRÓFICO (TSH)

Tanto na patologia experimental como em diversos aspectos clínicos do CT, têm-se tentado correlacionar o nível do TSH circulante com a neoplasia. Assim, no campo experimental, BIELSCHDWSKY (11) refere, em animais, a produção de CT após a administração prolongada de dieta de REMINGTON (pobre em iodo), a qual produz aumento crônico do TSH endógeno. GREEN e Col. (67) descreveram crescimento tumoral em camundongos

após a administração prolongada de tiuracil. LAPIS e VEKERDI (84) referem formação de adenomas, experimentalmente, em resposta a dietas de baixo teor em iodo, ao metiltiuracil à acetilaminofluorence (AAF) e à tiouréia (96, 99, 107). Segundo MEANS e Col. (92), o CT pode ser induzido, experimentalmente por três métodos: deficiência iódica, doses excessivas de TSH e RX.

Em relação aos aspectos clínicos, alguns dados podem ser lembrados para realçar essa possível associação: a) Aumento da incidência de CT nos bócios multinodula-

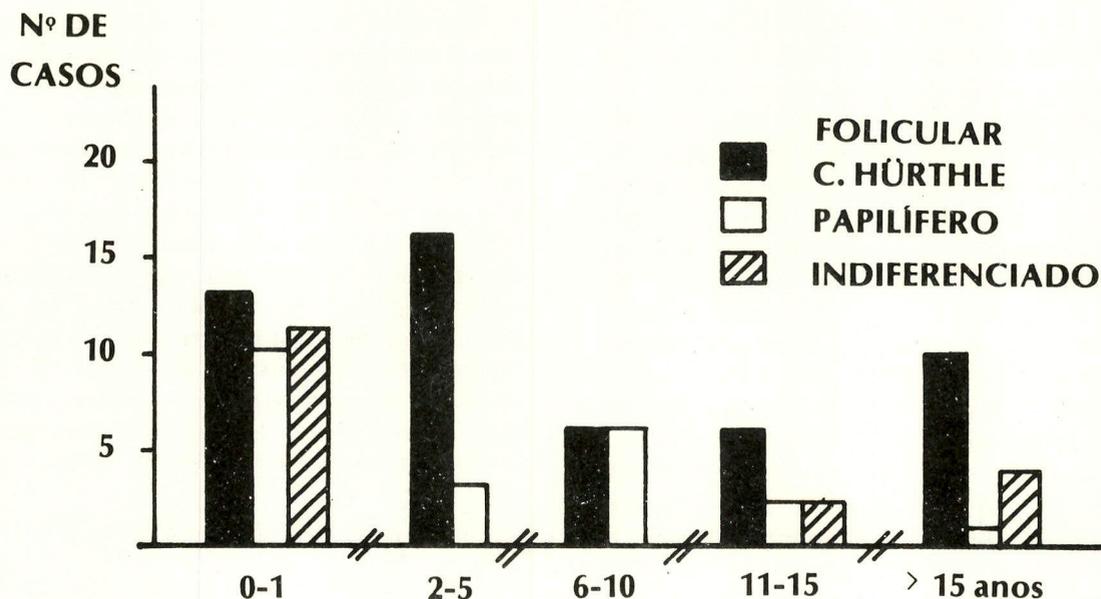


FIGURA 2 — Correlação entre o tipo de carcinoma e o tempo de aparecimento ou de reconhecimento do "Bócio". (1963-1972)

res de indivíduos pertencentes ou oriundos de zonas endêmicas; já nos referimos a esse fator anteriormente; **b)** Grande número de AA. enfatiza a hormônio-dependência (TSH) do CT, principalmente na sua forma papilífera, preconizando com ou sem outro tratamento, a administração de HT, indefinidamente, para bloquear o TSH e assim "curar" ou estacionar a evolução do CT. É o caso, por exemplo, de CRILE Jr. (38) e THOMAS Jr. (134).

Sem dúvida, o melhor conhecimento das relações entre a adenohipófise e certas áreas da eminência mediana do hipotálamo contribuirão para o melhor entendimento da fisiopatologia tireoidiana; o uso, cada vez mais difundido, do hormônio hipotalâmico estimulante da tireotrofina (TRH ou TSH-RH) já sintetizado, contribuirá para a elucidação de aspectos da patologia tireoidiana até agora desconhecidos. Nos últimos meses, também estamos usando o TRH (Lab. Roche) em algumas condições clínicas, à guisa de pesquisa.

### III — ANATOMIA PATOLÓGICA, PATOLOGIA E COMPORTAMENTO BIOLÓGICO

A classificação e a nomenclatura do CT é bastante discutida na Literatura e tem sido objeto de muitos debates. Muitas vezes, como já referimos atrás, para avaliação do grau de malignidade de uma dada neoplasia tireoidiana, faz-se mister considerar o seu comportamento biológico.

Os indícios histológicos de malignidade são bastante contraditórios entre os diversos autores. Assim, para LANGHANS (83) a invasão capsular e de áreas adjacentes são os sinais mais importantes, enquanto para WEGELIN e Col. (146), as metástases constituiriam o principal sinal de malignidade; para GRAHAM (65) o fato principal seria a invasão vascular; MORITZ E BAYLISS (98) consideravam a presença de mitoses como patognomônica para a malignidade. PEMBERTON (105) enfatiza o grau de diferenciação celular e a presença ou ausência de mitoses para avaliar a malignidade.

CATZ e STARR <sup>(26)</sup> e COLCOCK e CATTEL <sup>(33)</sup> afirmam que o CT, pelo menos o diferenciado, não é puro, sendo o diagnóstico firmado pela predominância de um ou de outro padrão histológico.

Como vemos, em sendo os critérios e opiniões tão variáveis e discutíveis, nos esquivaremos de entrar no mérito da questão.

A classificação que seguimos é a de FRANTZ <sup>(54)</sup>, baseada num critério anatomo-clínico, e não puramente morfológico. Acharmos bastante lógico a adoção deste critério misto, porque, já em diversos pontos deste trabalho, verificamos que o grau de malignidade do CT deve ser avaliado pelo padrão morfológico associado ao comportamento biológico, pois, em muitos casos, os dois parâmetros não são concordes. Assim, algumas vezes, as células são imaturas e o comportamento não é maligno, e outras vezes, apesar do tumor ter células imaturas, o mesmo dá metástases precocemente.

Segundo esta classificação, o CT pode ser dividido em 3 grupos: 1) tumores bem diferenciados com pequena malignidade clínica; 2) tumores bastante indiferenciados dotados de grande malignidade. No grupo 2, estão os tumores que, apesar de diferenciados, comportam-se clinicamente como os de alta malignidade e vice-versa.

**O grupo 1** compreende, morfológicamente, o carcinoma alveolar (ou folicular, ou trabecular, ou adenoma maligno), o papilífero, o misto (áreas papilíferas e alveolares em proporções variáveis) e o carcinoma de células de Hurthle (que é uma variedade do carcinoma folicular).

**O grupo 3** compreende os carcinomas anaplásicos, tais como os de células gigantes, sólidos, etc., muitas vezes tão indiferenciados que não se reconhece sua origem tireoidiana, levando mesmo à confusão com sarcomas.

Na literatura, ainda há referências aos linfo-

mas originados na tireóide ou comprometendo a glândula; no entanto, isto foge à nossa finalidade, pois, este estudo se limita aos carcinomas. Esta classificação não faz referência a 2 tipos de carcinoma: o medular ou sólido (que não deve ser confundido com o sólido anaplásico e por isso também é chamado sólido com substância amilóide), e o carcinoma papilífero esclerosante não encapsulado (carcinoma de Hazard — Crile). O primeiro destes tem sido referido na literatura <sup>(69)</sup> com certa frequência; é considerado indiferenciado, porém, não anaplásico, pois, embora sua estrutura seja indiferenciada, suas células são regulares. Atualmente, admite-se que o mesmo não se origina das células do epitélio folicular tireoidiano, porém das células parafoliculares secretoras de calcitonina; por isso, também é chamado de parafoliculoma <sup>(155)</sup>.

Na figura 3, bem como na Tabela 4, observamos a classificação dos nossos 92 casos, segundo o critério histopatológico. A alta incidência dos diferenciados (79,3%) está concordante com os dados da literatura; no entanto, a predominância acentuada dos carcinomas foliculares sobre os papilíferos, no grupo dos diferenciados, discorda da maioria dos autores <sup>(27, 41, 93, 128, 145)</sup>. Não encontramos ainda uma explicação satisfatória para essa ocorrência.

Como já foi acentuado no início, o sexo e principalmente, a idade são importantes para o diagnóstico e também para o prognóstico do CT.

Assim nos nossos 88 casos classificados (4 não o foram), verificamos: **a)** 71,5% dos casos ocorreram entre as idades de 31-60 anos; **b)** abaixo dos 50 anos, ocorreram 56,9% dos diferenciados (50 casos), sendo 43 casos do sexo feminino (86,0%) e 67 casos do sexo masculino (14%); **c)** acima dos 50 anos, ocorreram 73,3% dos indiferenciados (11 casos); **d)** abaixo dos 50 anos, a incidência no sexo feminino foi de 64,3% (47 casos); **e)** acima dos 50 anos, a incidência

no sexo feminino foi de 35,7% (26 casos). No tocante à idade e sexo, os nossos dados estão concordantes com a Literatura (10, 27, 69, 91), concluindo-se que em idade mais jovem predomina o carcinoma diferenciado no sexo feminino; já em grupos etários mais avançados, a incidência é mais ou menos igual no que se refere ao sexo, predominando o tipo indiferenciado.

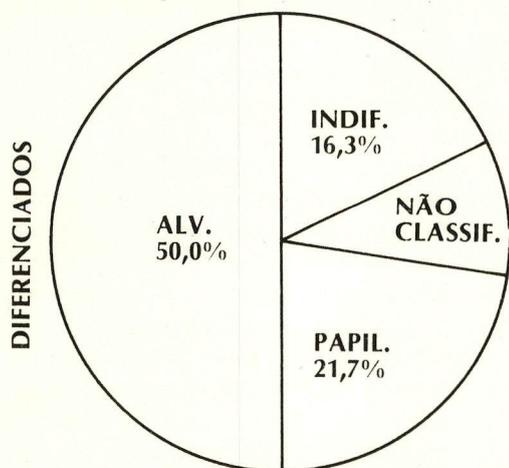


FIGURA 3 — Apresentação gráfica dos nossos 92 casos de carcinoma tireoidiano segundo o tipo histopatológico (1963-72)

TABELA 4 — Classificação anatomopatológica dos nossos 92 casos de CT.

TIPO DE CARCINOMA		Nº	%
Diferenc. 73 casos (79,3%)	Alveolar	46	50
	Cél. Hürthle	5	5,4
	Papilífero	20	21,7
	Hazard-Crile	2	2,2
Indiferenciado (16,3%) (Anaplásico)		15	16,3
Metástases de CA na Tireóide		2	2,2
Não classificados		2	2,2
<b>Total</b>		<b>92</b>	<b>100,0</b>

#### IV — RELAÇÃO ENTRE PATOLOGIA E EVOLUÇÃO CLÍNICA

Uma das características do CT é ter evolução e comportamento clínico variáveis, conforme o tipo histopatológico; já nos outros órgãos como estômago, cólon, etc., a evolução e a disseminação metastática dos tumores é geralmente semelhante, independentemente de seu padrão morfológico.

##### A) TUMORES DO GRUPO I

###### 1. Carcinoma Folicular

Geralmente se apresenta como nódulo solitário, cintilograficamente "frio" e dá metástases, mais comumente, por via sangüínea, comprometendo principalmente os ossos (crânio, bacia, coluna e ossos longos) e os pulmões (119). O crescimento intratireoidiano geralmente é lento, exteriorizando-se por pequeno nódulo sem características semiológicas de malignidade; muitas vezes, apesar desse comportamento local aparentemente benigno, aparecem, precocemente, metástases ósseas e pulmonares. Algumas vezes, o nódulo único é muito pequeno, sem tradução semiológica evidente e a **primeira manifestação da moléstia** é uma fratura óssea patológica (no fêmur, tíbia, etc.). A biópsia óssea ao nível da fratura revela carcinoma alveolar tireoidiano metastático; a atenção é então polarizada para a tireóide, podendo-se ou não encontrar evidências semiológicas de um nódulo ou nodulações. Mesmo que nada se encontre, indica-se a tireoidectomia, porque, geralmente trata-se de um microcâncer de diagnóstico puramente histopatológico.

Dos nossos 46 casos de carcinoma alveolar, a idade média dos pacientes foi 46,6 anos, com limites entre 14 e 74 anos, sendo 34 mulheres e 12 homens; a duração média da moléstia antes do diagnóstico e trata-

mento foi de cerca de 12 anos; em 29 desses pacientes, encontrou-se, no exame clínico pré-operatório, um único nódulo (nódulo solitário), em 12, mais de um nódulo; e 5 casos eram de bócio difuso, sem nódulo. Em 7 casos (16,2%) ocorreram metástases, sendo em um caso apenas nos gânglios cervicais e, em outros 6, as metástases foram ósseas, pulmonares e infiltrativas locais.

Como vemos, houve a detecção de metástases em 7 casos cujo resumo passamos a relatar:

**a) Caso nº 10** — Paciente do sexo masculino, com 59 anos de idade. Cerca de 5 anos antes de comparecer ao nosso Serviço foi tireoidectomizado; o exame AP diagnosticou adenoma. Foi reoperado no nosso Serviço porque tinha um tumor na região parotídea. O laudo histopatológico revelou tratar-se de "uma metástase de carcinoma folicular da tireóide". Foi, então, submetido à tireoidectomia total, após a qual as metástases "ativaram-se" e captaram IRA. Apesar de o paciente ter recebido diversas doses terapêuticas de IRA, o mesmo faleceu.

**Comentários** — Tratava-se, pois, de um adenocarcinoma alveolar da tireóide, no qual a primeira manifestação clínica da moléstia foi um único nódulo, cujo exame anatomopatológico revelou adenoma. Cinco anos após, surgiram metástases de adenocarcinoma alveolar de origem tireoidiana; tais metástases eram IRA-Captantes (Fig. 4).

**b) Caso nº 13** — Paciente do sexo feminino, com 68 anos de idade, queixando-se de "crescimento da bochecha e tumor no couro cabeludo"; uma biópsia revelou tratar-se de um adenocarcinoma metastático. O cintilograma mostrou áreas captantes nas regiões occipital e ramo ascendente esquerdo da mandíbula. A paciente foi en-

tão submetida à tireoidectomia total, cujo exame anatomopatológico revelou adenocarcinoma folicular. Recebeu 5 doses terapêuticas de IRA para a destruição das metástases, e está evoluindo bem até o momento (anos após o início do tratamento).

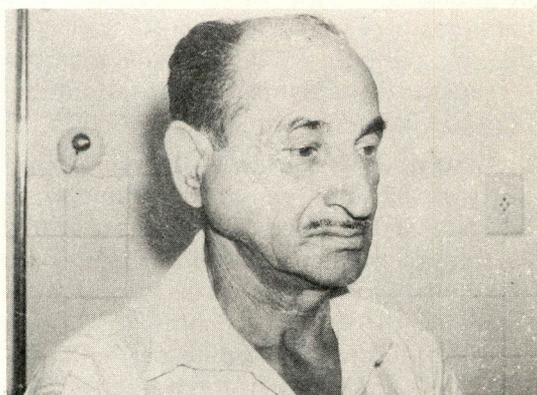


FIGURA 4 — Paciente do caso nº 10, podendo se notar a tumoração na região parotídea D. que motivou a consulta.

**Comentários** — A primeira manifestação clínica da moléstia foram as metástases. Realizada a tireoidectomia e "queimadas" as metástases com IRA, a paciente evoluiu bem durante 10 anos (até o momento 1973).

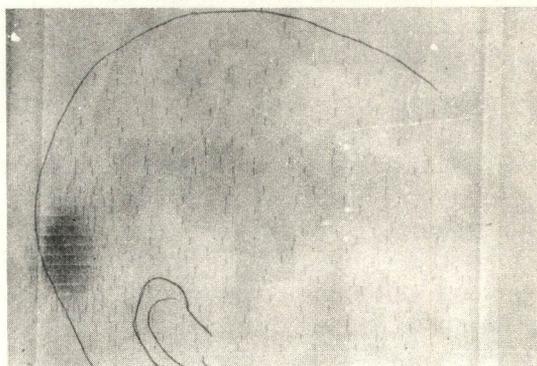


FIGURA 5 — Metástase radioiodocaptante na região occipital. (Caso nº 13)

**c) Caso nº 16** — Paciente do sexo masculino, com 67 anos de idade, tireoidectomizado em 1959. Compareceu ao nosso Serviço com massas radioiodocaptantes e radiolo-

gicamente detectáveis em ambos os campos pleuropulmonares. Recebeu uma dose terapêutica de IRA com finalidade de destruir tais metástases; porém a evolução foi má, tendo o óbito ocorrido logo após.

**Comentários** — Desconhecemos o início da moléstia, o tipo de cirurgia feita e a patologia pregressa. No entanto, tratava-se de um carcinoma tireoidiano cujas metástases, apesar de captantes, não responderam bem ao tratamento com IRA.

**d) Caso nº 38** — Paciente do sexo feminino, com 55 anos de idade, submetida à lobectomia total direita, cujo exame anatomopatológico revelou ser um "adenoma com invasão da cápsula". A paciente foi reoperada somente 2 anos após (por motivos de ordem pessoal), ocasião em que o exame histopatológico revelou tratar-se de carcinoma folicular da tireóide. Nessa época, verificaram-se metástases pulmonares disseminadas e áreas osteolíticas na base do crânio. Recebeu duas doses terapêuticas de IRA. Alguns meses após a paciente faleceu (Fig. 6).

**Comentários** — Trata-se de um caso em que a terapêutica aconselhada para o tumor, a tireoidectomia total (TT) só foi feita 2 anos após o diagnóstico.

**e) Caso nº 15** — Paciente do sexo feminino, com 40 anos de idade, submetida à biópsia de gânglio cervical, com o resultado histopatológico de adenocarcinoma metastático em tecido conjuntivo denso. Um mês após, o exame clínico e cintilográfico da tireóide revelou-se normal. Apesar disso, foi submetida à TT, cuja "congelamento" revelou malignidade; juntamente com a TT foi realizado EGC, constatando-se comprometimento neoplásico dos gânglios de nível II, III, IV, V. Evoluiu bem durante 4 anos. Em junho de 1972, numa reinternação de controle, em virtude de

quadro radiológico pulmonar sugestivo de metástases linfáticas disseminadas, não radioiodocaptantes, praticou-se biópsia de pulmão, encontrando-se adenocarcinoma infiltrando parênquima pulmonar. A paciente encontra-se viva até hoje (1973).

**Comentários** — Excepcionalmente esse é um caso de adenocarcinoma alveolar com metástases ganglionares cervicais. Sua evolução, no entretanto, acha-se de acordo com a natureza histológica do tumor.

Outro ponto a considerar é que realizamos a tireoidectomia, unicamente, baseados no exame AP, pois, clinicamente e cintilograficamente a glândula era normal.

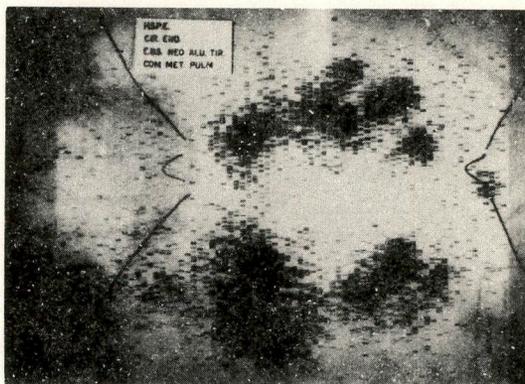


FIGURA 6 — Mapeamento pulmonar do caso nº 38, evidenciando metástases disseminadas em ambos os campos pleuropulmonares.

**f) Caso nº 59** — Paciente do sexo feminino, com 65 anos de idade, tireoidectomizada. Nove anos após, compareceu ao nosso Serviço com metástases captantes no terço superior do fêmur D e 6º e 7º arcos costais direitos. Uma punção external revelou "Ca em medula óssea". Submetida a TT o exame anatomopatológico revelou adenocarcinoma folicular. Apesar de receber dose terapêutica de IRA a mesma faleceu logo após o tratamento.

**Comentários** — Trata-se de outro caso cuja evolução, após a detecção das metástases, foi má.

Obs.: É necessário assinalar que o principal fator que nos motivou a procurar o tumor primitivo, nesse caso, bem como no anterior (nº 15), na glândula tireóide, foi a orientação do Serviço de Anatomia Patológica, que assinalou elementos sugestivos, nas metástases, de tecido tireoidiano.

**g) Caso nº 79** — Paciente do sexo feminino, com 56 anos de idade, com queixas de algias na coluna lombo-sacra, com prejuízo da deambulação. Internada no Serviço de Neurologia, e tendo como diagnóstico "tumoração intradural extramedular", a mesma foi submetida à laminectomia dorsal em T<sup>9</sup> e T<sup>10</sup>, tendo o exame anatomopatológico revelado "adenocarcinoma infiltrando tecido conjuntivo e ósseo". À propedêutica cervical, notava-se nódulo duro, de aparecimento recente, na tireóide. Submetida à TT, o diagnóstico foi de carcinoma folicular de tireóide.

**Comentários** — Trata-se de mais um caso em que a sintomatologia metastática foi uma vez mais a motivadora da consulta inicial. Infere-se também, que o mecanismo de "competição" tissular é uma realidade, pois, apesar da cintilografia de corpo inteiro a que foi submetida a paciente, não houve significativa fixação do radioiodo na metástase à distância, na presença de tecido tireoidiano tóxico.

## 2. Carcinoma Papilífero

O carcinoma papilífero, também denominado "papiloma maligno" geralmente se apresenta com caráter multifocal na glândula (13, 27, 31, 34, 41, 58 e 128), discutindo-se ainda hoje se essa multicentricidade é atribuível à disseminação linfática intraglandular ou deve-se a diversos focos iniciais. CRILE Jr. (41) por exemplo, tem este último ponto de vista, baseado em experiência própria, pois, em casos de agenesia ístmica (não havendo, pois, possibilidade de drenagem linfática de um lobo para outro),

encontrou focos em ambos os lados. Evidentemente, pelo menos nestes casos, o carcinoma era multicêntrico em sua origem.

Dos nossos 20 casos de carcinoma papilífero, em 13 reoperações, encontramos comprometimento de ambos os lobos em 5 casos (25,0%).

Do mesmo modo que o carcinoma alveolar, o papilífero geralmente incide em jovens, após a puberdade, e tem evolução lenta. No entanto, diferentemente do alveolar, sua propagação ocorre principalmente por via linfática (109), comprometendo precoce ou tardiamente os gânglios das cadeias linfáticas cervicais, principalmente a da veia jugular interna, podendo também comprometer os gânglios das cadeias espinais e mediastinais altas. Eventualmente dá metástases pulmonares e, mais raramente, ósseas.

A lesão tireoidiana (tumor primitivo ou primário) poderá ser configurada por um nódulo único, algumas vezes mesmo não evidenciável semiologicamente e a **primeira manifestação da moléstia é o aparecimento de um ou mais gânglios cervicais laterais** (33 e 155); a biópsia desse gânglio mostra tratar-se de neoplasia papilífera tireoidiana metastática em gânglios linfáticos; esse achado tem sido descrito como "tireóide lateral aberrante" ou "bócio benigno metastatizante de CONHEIM" (126). Atualmente, a tendência é considerar os casos de tireóide lateral aberrante como metástases cervicais de carcinoma papilífero da tireóide (138) e, conseqüentemente, procurar cirurgicamente o tumor primitivo na tireóide, **mesmo sem evidência semiológica de formação nodular**.

Em nossos 20 casos de carcinoma papilífero, a idade média foi aproximadamente de 38,2 anos; 16 eram mulheres e 4 homens; a história em média da moléstia foi de 4,5 anos; em 4 casos, ocorreram metástases em

gânglios cervicais. Desses 4, em três (n<sup>os</sup> 32, 62 e 75) o diagnóstico de carcinoma papilífero foi previamente estabelecido por biópsia ganglionar cervical. O caso n<sup>o</sup> 75 teve o diagnóstico pré-operatório de cisto bronquial. O outro caso (n<sup>o</sup> 44) é representado por uma paciente que foi submetida à tireoidectomia total complementar (pois já tinha sido operada alhures há cerca de 6 meses), quando não foram constatados gânglios infartados à inspecção cirúrgica. Submetida a controles periódicos de seguimento, cuja sistemática vai adiante exposta, foram, cerca de 1 ano após, semiologicamente identificados gânglios cervicais à direita, razão pela qual a paciente foi reoperada, realizando-se o EGC.

Nos carcinomas papilíferos são incluídos os carcinomas esclerosantes não encapsulados (já referidos anteriormente) considerados micrôcânceres de pouca malignidade e geralmente encontrados acidentalmente nas tireoidectomias por bócios difusos ou nodulares.

Em nossos 20 casos de carcinoma papilífero, encontramos 2 casos de carcinoma esclerosante não encapsulado. Um caso (n<sup>o</sup> 54) é representado por uma paciente do sexo feminino com 39 anos de idade referindo crescimento do pescoço há 3 anos. Operada com diagnóstico de bócio nodular, o exame anatomopatológico revelou "carcinoma papilífero esclerosante + bócio colóide multinodular". Submetida à tireoidectomia total não se encontrou foco residual de neoplasia. A paciente teve boa evolução, encontrando-se bem até o momento (cerca de 5 anos). O outro caso (n<sup>o</sup> 68) corresponde a uma paciente do sexo feminino com 42 anos de idade, portadora de um bócio, clinicamente multinodular simples de duração de apenas 2 meses; submetida à cirurgia, constatou-se tratar de mais um caso com este diagnósti-

co. Não foi reoperada, e está evoluindo igualmente bem, há cerca de 3,5 anos.

### 3. Carcinoma de células de Hürthle

Em relação ao carcinoma das células de Hürthle, em nossa casuística, encontramos 5 casos de tal carcinoma, representando 5,4% do total. O primeiro caso (n<sup>o</sup> 1) é representado por uma paciente do sexo feminino, de 54 anos de idade, com história de crescimento do pescoço há cerca de 3 anos. Foi feita TT em 2 tempos, encontrando-se neoplasia remanescente na segunda operação. Vem evoluindo bem. O segundo caso (n<sup>o</sup> 3) é o de uma paciente do sexo feminino, de 49 anos de idade, com tumoração no pescoço há cerca de um ano e meio, com queixas de disfagia e dispnéia progressivas; submetida à istmectomia, encontrou-se adenocarcinoma de células de Hürthle; na reoperação, não houve reencontro de neoplasia; vem evoluindo bem. O terceiro caso (n<sup>o</sup> 15) é o de uma paciente do sexo feminino, de 30 anos de idade, com história de crescimento do pescoço há 5 anos. A TT foi realizada num só tempo operatório, em virtude da malignidade revelada pelo exame AP na congelação. Vem evoluindo bem até o momento. Outro caso (n<sup>o</sup> 58) representado por uma paciente do sexo feminino, de 41 anos de idade, com história de aumento de volume do pescoço há 10 anos. Submetida à TT em 2 tempos operatórios, encontrou-se focos de neoplasia em ambas as operações. Igualmente aos anteriores, vem evoluindo de forma satisfatória até o presente momento.

O derradeiro caso (n<sup>o</sup> 89) acha-se representado por uma doente com apenas 16 anos de idade, que refere crescimento em volume do pescoço, progressivo, há cerca de 2 anos. O diagnóstico pré-operatório foi de bócio multinodular simples, tendo a mesma sido tireoidectomizada em 3 tempos

operatórios, pois o exame de congelação intra-operatório revelou-se benigno. Na complementação da conduta (2º e 3º tempos cirúrgicos), não foram encontrados focos residuais de neoplasia. A evolução pós-operatória, até o momento, é excelente.

#### 4. Diversidade de comportamento clínico

No entanto, sabe-se que apesar do comportamento relativamente benigno desses tumores, quando os mesmos aparecem ou evoluem em pessoas idosas o seu comportamento clínico é mais grave, podendo mesmo comportar-se como os carcinomas do grupo III, ou seja, anaplásicos. Admite-se, nesses casos, uma "transformação" dos tumores do grupo I para os do grupo III (26).

Em nossa casuística, em dois casos (nº 38 e 46) comprovamos pelo comportamento clínico e ou pelo exame histopatológico essa "transformação". O primeiro caso (nº 38) é o de uma paciente do sexo feminino, com 55 anos de idade, que apesar de ser portadora de um carcinoma folicular da tireóide, teve evolução de 2,5 anos, ocorrendo óbito em virtude de metástases generalizadas; ora, essa história não condiz com o tipo histológico do tumor. O outro caso (nº 46) é representado por paciente do sexo feminino, com 67 anos de idade, que foi tireoidectomizada em outro hospital há 8 anos; o resultado do exame AP foi adenocarcinoma da tireóide; evoluiu bem durante 7 anos, quando foi por nós reoperada, sendo o diagnóstico AP de "carcinoma indiferenciado da tireóide"; a paciente faleceu cerca de 2 meses após esta última cirurgia.

#### B) CARCINOMAS DO GRUPO III

São carcinomas altamente indiferenciados, anaplásicos, já referidos anteriormente neste trabalho. Incidem, geralmente, em pessoas de idade avançada. Em nossos casos, a idade média foi de 57,8 anos. São alta-

mente invasivos de evolução rápida (geralmente menos de um ano); disseminam-se a custa de metástases em quase todos os órgãos e também invadem os órgãos vizinhos da tireóide (119). Geralmente, são tumores fixos à palpação, de consistência dura, até mesmo pétrea, comprimindo as estruturas nervosas e vasculares do pescoço bem como das vias aéreas e digestivas. São considerados como neoplasias de alta malignidade, devendo ser tratados o mais agressivamente possível, na cirurgia (58). Dos nossos 15 casos, 9 pertenciam ao sexo feminino e 6 eram masculinos; em 8 casos havia história pregressa de nódulo duro e em 6 havia quadro compressivo. A duração da moléstia foi, em média, de 7,3 anos antes do tratamento. Obs.: À primeira vista esta duração "média" da moléstia anterior ao diagnóstico poderá contradizer o que foi mencionado sobre estes tipos de tumores. No entanto, a observação da tabela 3 nos mostra que em 11 casos a história pregressa foi de 1 a 12 meses; nos restantes 4 casos é que tiveram a história longa, elevando, destarte, a média.

Apesar de, na maioria das vezes, sua história ser a acima descrita, a evolução pós-cirurgia foi diferente, em 4 casos. Um deles (caso nº 57) está com uma sobrevida de 4 anos após o estabelecimento de diagnóstico e tratamento; 2 outros (casos nº 5 e 9) estão com 7 anos de evolução; o último, em que também se realizou EGC (caso nº 11) tem 7,5 anos decorridos desde a intervenção radical.

#### V — DADOS PARA O DIAGNÓSTICO

Apesar de o exame anatomopatológico constituir o único diagnóstico seguro do CT e mesmo de ser este algumas vezes passível de diversas interpretações, lembramos, baseados principalmente em experiência pessoal, os principais elementos que nos têm servido de orientação.

## A) DIAGNÓSTICO CLÍNICO

É baseado na história e no exame físico.

**1) História** — Inicialmente, é necessário realçar que a história clássica de tumor maligno: "crescimento rápido, invasivo, comprometendo as estruturas vizinhas, disseminação metastática em diversos órgãos, consistência dura, freqüentemente pétrea, etc.", quadro que sugere impossibilidade de cirurgia radical e a denominação de "tumor inoperável", não é a história comum do câncer tireoidiano. Esse quadro acima, cujo diagnóstico clínico é geralmente firmado apenas pela história e exame físico e com incidência prevalente em grupos etários mais avançados, representa cerca de 20% dos casos de CT; refere-se aos carcinomas indiferenciados.

Em nossos casos os carcinomas indiferenciados (17 casos), constituíram 16,3% do total dos cânceres (92 casos). O tempo médio da moléstia foi de 59 anos (essa longa duração média, deve-se a 6 casos cuja história de "bócio" era muito longa; nos demais ela foi muito curta, na maioria das vezes, de meses); em relação ao sexo, 10 eram femininos e 7 pertenciam ao sexo masculino. Desses casos, 7 apresentam sintomas e sinais compressivos destacando-se, principalmente, dispnéia e disfagia; tais sinais foram fundamentalmente confirmados pela radiologia (5 casos) que revelou desvios traqueais e compressão extrínseca do esôfago; num caso houve compressão circular da traquéia (Fig. 7). Em 8 casos, o diagnóstico foi feito à custa dos dados clínicos (n<sup>os</sup> 4, 7, 20, 29, 31, 17, 34 e 60) baseados na existência de vários sintomas e sinais dos acima descritos. Em três casos (n<sup>os</sup> 14, 43 e 46) o diagnóstico foi firmado por biópsia ganglionar prévia. Em seis casos, o diagnóstico de suspeição não foi estabelecido porque a história associada ao exame físico não revelou nenhum dado sugestivo de malignidade.

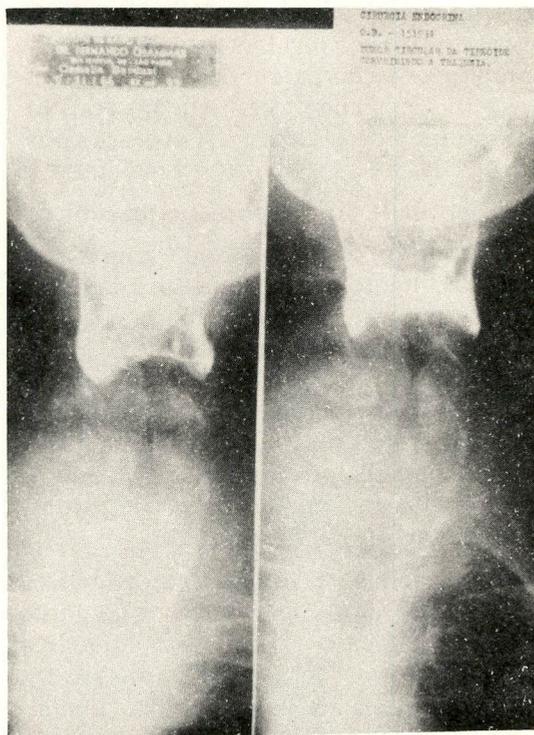


FIGURA 7 — Estudo radiológico da região cervical, evidenciando compressão circular da traquéia.

Já nos carcinomas do grupo I (diferenciados), o diagnóstico, à custa da história, é bastante difícil. Os principais dados que devem ser lembrados são:

**a) Presença de nódulo único** — No entanto, nem sempre quando o doente refere o aparecimento de nódulo único, existe, realmente, um nódulo solitário; em nossos casos de carcinoma diferenciado, em 37 casos, o paciente referia a existência de um nódulo único; no entanto, em 5 vezes (casos n<sup>os</sup> 12, 24, 36, 44 e 84), não se tratava efetivamente de um nódulo único. Na realidade, tratava-se de um bócio multinodular conforme verificou-se durante o ato cirúrgico. METROPOL e MYES<sup>(94)</sup> em 59 casos de CT, encontrou: em 69% dos casos, nódulo único, em 15% dos casos, bócio multinodular, em 11% dos casos, bócio difuso e em 2 casos de carcinoma anaplási-

co não havia, progressivamente, bócio difuso ou nodular.

Naturalmente, o nódulo único de crescimento rápido (meses) é mais sugestivo de neoplasia do que o de evolução lenta. Em nossos 49 casos, a história do nódulo foi bastante longa, conforme podemos observar na Tabela 5.

**TABELA 5 — Duração da moléstia em 49 casos com diagnóstico clínico de Bócio Uni-nodular.**

Duração da Moléstia (anos)	Nº casos
1 — 3	27
3 — 5	10
5 — 10	6
10 — 15	4
+ 15	2
<b>Total</b>	<b>49</b>

**b) Incidência em indivíduos jovens** — Os carcinomas do grupo I incidem, geralmente, em indivíduos jovens, tendo crescimento lento. Na nossa casuística, a incidência etária média dos tumores papilíferos situou-se em 38,2 anos e a do alveolar em 46,6 anos. É, pois, uma incidência em idade diferente do que ocorre com os tumores do grupo III, cuja idade média foi de 57,8 anos.

**c) Irradiações progressas** — (principalmente na infância) — Já nos referimos a essa possível associação que sempre deve ser lembrada como uma possível gênese dos carcinomas do grupo I.

**2) Exame Físico** — Após uma anamnese detalhada e orientada, o exame físico, acompanhado por acurada semiologia cervical, completa o diagnóstico clínico que, como já vimos, é muitas vezes,

confirmado pelo exame AP como ocorreu em muitos dos nossos casos do grupo III, principalmente naqueles em que havia compressão das vias aerodigestivas superiores.

Entretanto tal achado não é patognomônico de malignidade; no bócio compressivo (não maligno), geralmente a história tem longa duração e a localização do bócio é intratorácica ou retroesternal. No entanto, como esses casos são tributários da terapêutica cirúrgica, o diagnóstico poderá ser esclarecido, **a posteriori** pelo exame AP.

Já nos carcinomas do grupo I, o achado mais freqüente é um nódulo único, solitário, sem indícios clínicos de malignidade. Em nossos 73 casos, de carcinoma do grupo I, à semiologia, encontramos em 47 casos um nódulo único, em 20 mais de um (multinodular) e em 6, a glândula era normal.

As características físicas do nódulo ou dos nódulos (tais como consistência dura, imobilidade à deglutição, etc.), também auxiliam o diagnóstico clínico. Por outro lado, a consistência dura, pétérea, pode ocorrer também nas calcificações e tireoidites.

O critério de malignidade em estágios, usado pelos cancerologistas, é dificilmente seguido pelos tireoidologistas. Ele teria valor, na nossa opinião, já nos graus mais avançados. O sistema T.N.M., proposto pela Organização Mundial da Saúde, embora empregado com êxito a outros numerosos territórios da economia, ainda não está devidamente equacionado em relação ao Câncer da Tireóide. JACOBSON<sup>(76)</sup> divide o câncer da tireóide em 4 estágios:

I — Tumor primário móvel ou pouco aderente, sem comprometimento ganglionar.

II — Tumor primário móvel ou pouco aderente com gânglios cervicais palpáveis.

III — Tumor primário fixo: gânglios cervicais palpáveis, algumas vezes, bilateralmente.

IV — Tumor primário fixo com extensas metástases.

É necessário salientar, também, que o quadro compressivo, por si só não é patognômico de carcinoma. Como já afirmamos anteriormente, o bócio, à medida que cresce, principalmente no sexo masculino, pode levar a um quadro compressivo, de maneira gradual e progressiva. Assim, ocorrem compressão e desvio da traquéia produzindo distúrbios respiratórios e de fonação, compressão do esôfago cervical e eventualmente do hipofarínge, levando à disfagia e odinofagia; compressão das veias cervicais levando a estase jugular, e compressão dos nervos laríngicos recorrentes ocasionando parestesia ou paralisia da ou das cordas vocais. O comprometimento do nervo recorrente com consequente parestesia ou paralisia da corda vocal, na ausência de bócios de grandes dimensões, é bem sugestivo de neoplasia, sendo indicativo de **invasão** do nervo (e não **compressão**).<sup>4</sup>

Por outro lado, cumpre salientar ser muito rara a compressão do nervo, porque seu diâmetro pequeno e sua situação topográfica<sup>(15)</sup> dificilmente permitem uma compressão com possível repercussão sobre a corda vocal.

Em nossos casos, em 13, houve quadro clínico progressivo de compressão; dentre esses casos, 7 eram de neoplasia indiferenciada e 6 eram de neoplasia diferenciada. Em relação ao sexo, 8 eram masculinos e 5 femininos; em três casos, houve paralisia de uma corda vocal pré-operatória; nesses casos o achado cirúrgico justificou o achado endoscópico.

#### B) EXAMES COMPLEMENTARES

No que se refere aos exames que avaliam apenas quantitativamente a função

tireoidiana, devemos acentuar que, na maioria das vezes, os mesmos se situam dentro da faixa de variação da normalidade, pois, raras vezes, ocorre associação entre carcinoma e disfunção tireoidiana. Analisemos as seguintes eventualidades:

a) **Associação com hipofunção:** possivelmente, só nas fases avançadas, em carcinomas multicêntricos atingindo ambos os lobos com grande crescimento invasivo. Não tivemos nenhum caso em nosso material. Vale a pena mostrar o mapeamento do caso nº 13 (carcinoma folicular) no qual apesar de o tumor destruir quase todo o parênquima glandular (Fig. 8), a paciente apresentava-se clínica e laboratorialmente eutireoidiana.

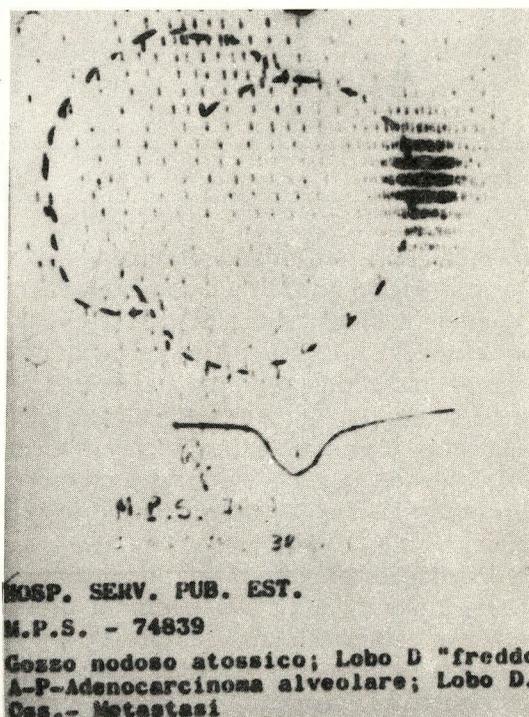


FIGURA 8 — Cintilograma do caso nº 13.

b) Nos raros casos da **associação carcinoma papilífero com tireoidite crônica de Hashimoto** de longa duração poderá haver

hipofunção, não devida à neoplasia, porém, decorrente da auto-agressão tissular.

**c) Associação com hipertireoidismo ou com nódulo hipercaptante é bastante rara** (22, 33, 42, 57, 66, 68, 91, 94, 106 e 158).

Nos nossos casos, a Associação ocorreu em 4 casos (4,3%). Esses 4 pacientes apresentavam quadro clínico e laboratorial de hipertireoidismo; foram preparados com drogas antitireoidianas e operados por bócio tóxico. O exame AP em parafina é que revelou malignidade. (Fig. 9).

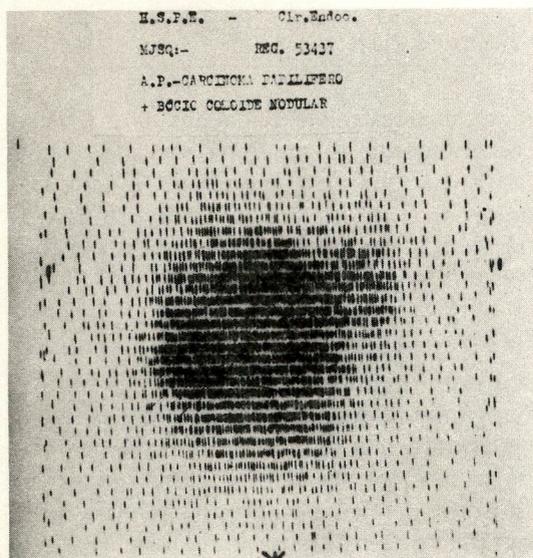
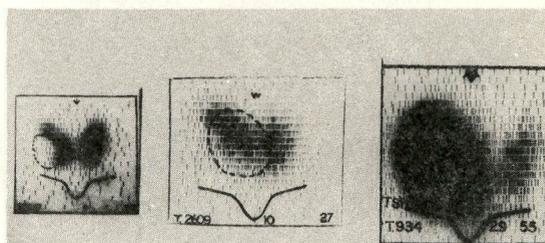


FIGURA 9 — Nódulo "quente" de tireóide; A-2: carcinoma papilífero + bócio colóide nodular (caso nº 12).

**1 — Eletroforese:** Em 1956, ROBBINS e COL. (113) demonstraram eletroforéticamente, uma proteína específica no soro de doentes portadores de CT, diferente dos compostos iodados tireoidianos habituais; postulou-se, então, que a presença dessa proteína seria conseqüência da anormalidade da glândula devido ao carcinoma. Tem-se referido, também à custa de pesquisas com IRA, maior quantidade de iodo-tirosinas no soro de doentes portadores de carcinoma (10) bem como um

composto identificado eletroforéticamente.

**2 — Cintilografia** — (mapeamento) — Constitui um método auxiliar e atual para o diagnóstico das neoplasias tireoidianas. É principalmente indicado nos bócios nodulares; à cintilografia, o nódulo tireoidiano é classificado em: "frio" (não captante ou hipocaptante), "morno" (normocaptante) e "quente" (hipercaptante) sempre em relação à concentração radioisotópica relativa do parênquima circunjacente. Nas Figuras 10 A, B, C podemos observar os três tipos cintilográficos de nódulo.



FIGURAS 10 A, B, C — Nódulos "Frio" "morno" e "quente", respectivamente.

A literatura, bem como nossa experiência pessoal, mostram que o CT está muito mais freqüentemente associado ao nódulo "frio" que aos nódulos "mornos" e "quentes" (16, 22, 33, 44, 81, 90, 92, 125 e 146) nos bócios uninodulares. No caso dos bócios multinodulares, a incidência de malignidade é maior quando existem área ou áreas "frias" (33). No entanto, é necessário salientar que **nem todo nódulo "frio" é igual a carcinoma**; por outro lado, é possível o encontro de carcinoma em nódulo "morno" ou "quente" (90).

Em relação ao primeiro aspecto, em 376 nódulos "frios" nos quais estudamos, o exame AP revelou os resultados relatados na Tabela 6.

Nos nossos casos, pois, a incidência de CT em nódulo único, "frio", foi de 8,3%. Estes

dados são bem inferiores aos referidos pela literatura conforme podemos observar na Tabela 7.

**TABELA 6 — Substrato morfológico de 376 casos de nódulos únicos ao exame clínico e "frios" à cintilografia tireoidiana.**

Adenoma	Tipo Hist.	"Frio"
	Folicular	91
Papilífero	3	
Hürthle	9	
<b>Total</b>	<b>103 (26,3%)</b>	

Boc. Colóide		
	Uninod.	53
Multinod.	176	
Difuso	4	
<b>Total</b>	<b>233 (58,9%)</b>	

Carcinoma		
	Folicular	21
Hürthle	4	
Papilífero	5	
Indiferenc.	3	
<b>Total</b>	<b>33(8,3%)</b>	

Tir. crônica	24 (6,0%)
--------------	-----------

Tir. subaguda	1 (0,2%)
---------------	----------

Adenoma paratir.	1 (0,2%)
------------------	----------

**TABELA 7 — Incidência de carcinoma em nódulo "frio", referida por diversos autores.**

Autores	Nº de casos de Nódulo Único "Frio"	% de Malignidade
Groesbeck (68)	94	14,5
Shimaoka e col. (125)	20	15
Dobyns (47)	?	14 — 24
Meadows e col. (90)	67	23
Perlmutter e col. (106)	?	24
Johnson e col. (79)	?	25
Dingledine (45)	?	17 — 28
Campos e col. (22)	47	32
Bonnard e col. (16)	23	34,8

Uma das possíveis explicações para a baixa percentagem de malignidade da nossa casuística, quando comparada às citadas, pode ser atribuída à alta incidência de bócio colóide em nosso meio. Assim, conforme vemos na Tabela 6, em 58,9% dos nódulos "frios" o substrato histopatológico encontrado foi bócio colóide.

Dos nossos casos de CT, em 87 foi feito o mapeamento pré-operatório. Desses, em 3 a glândula era semiologicamente normal. Em outros 3 a imagem sugeria um bócio difuso e 81 eram nodulares. O achado cintilográfico está condensado na Tabela 8.

CIR. END. (HSPE-FMO)  
CA DE TIREÓIDE  
(jul 62 a dez 72)

ASPECTO SEMIOLÓGICO	ASPECTO CINTILOGRÁFICO						TOTAL
	NÓDULO(S) OU		ÁREA(S)		DENSIDA-DE CINTIL.	NORMAL	
	FRIO	MORNO	QUENTE	FRIO+1 QUENTE			
NÓDULO ÚNICO	40	8	3	—	—	—	51
MULTINODULAR	12	3	0	1	14	—	30
BÓCIO DIFUSO	—	—	—	—	—	—	3
TIR. NORMAL	—	—	—	—	—	3	3
<b>TOTAL</b>	<b>52</b>	<b>11</b>	<b>3*</b>	<b>1</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>87</b>

\* nos 3 casos a neoplasia situava-se fora do nódulo.

**TABELA 8 — Aspecto cintilográfico de 87 casos de carcinoma tireoidiano, dos quais, clinicamente, 81 eram nodulares.**

Observamos, pois, que dos 81 casos de CT em que havia um ou mais nódulos, em 52 o

mapeamento revelou área ou nódulo "frio"; limitando esses resultados para os casos de nódulo único (51 casos), vemos que o tireograma revelou nódulo "frio" em 40 casos. Não devemos, pois confundir esses dados em que **partimos da neoplasia** e encontramos alta porcentagem de nódulo "frio" com os anteriores nos quais **partimos de nódulo "frio"** e procuramos a porcentagem de carcinoma. Segundo dados da literatura (47, 87) só os carcinomas alveolares são captantes; a eventual captação encontrada no papilífero deve-se a áreas alveolares de permeio com o mesmo (misto); também, os carcinomas de células de Hürthle bem como os medulares e os anaplásicos não captam iôdo radioativo. Concluimos afirmando que embora exista uma correlação estreita entre nódulo "frio" e CT, também é verdade que **a maior parte dos nódulos hipofuncionantes ou "frio" é benigna** (116 e 69).

Também, pela apreciação do quadro vemos que em alguns casos de câncer o nódulo único não era "frio", porém "morno" em 8 vezes e "quente" em 3 casos. Não podemos, no entanto, asseverar que o carcinoma estava localizado no nódulo hipercaptante; provavelmente o mesmo estava situado fora do nódulo, ocorrendo, destarte, uma coexistência de 2 processos. Há autores como DOBYNS (46), que afirmam categoricamente não existir câncer em nódulo ou massa hiperfuncionante. Outros como SCAZZIGA e BÈRAUD (121) referem o encontro de neoplasia em nódulo "morno".

Concluimos que a cintilografia é um elemento auxiliar diagnóstico de grande valia, devendo, sempre que possível ser feita, principalmente, nos casos de bócio nodular.

Mesmo nos carcinomas diferenciados, o nódulo carcinomatoso é "frio" (embora potencialmente funcionante) porque o tecido normal tem muito maior atividade

funcional, decorrente de sua maior diferenciação histológica. O mesmo pode ocorrer com as metástases desses tumores. Somente após a exérese ou à destruição actínica da glândula é que tais metástases passam a captar iôdo radioativo de maneira significativa.

**3 — Exame radiológico:** Tem pequeno valor diagnóstico. No que se refere à compressão das vias aéreas e digestivas, podemos encontrar esse quadro, com maior frequência nos carcinomas indiferenciados. Assim, nos nossos 15 casos de carcinomas indiferenciados em 7 encontramos quadro radiológico compressivo. (Fig. 11) Nos diferenciados, em 3 casos encontramos quadro radiológico de compressão. (Fig. 12)

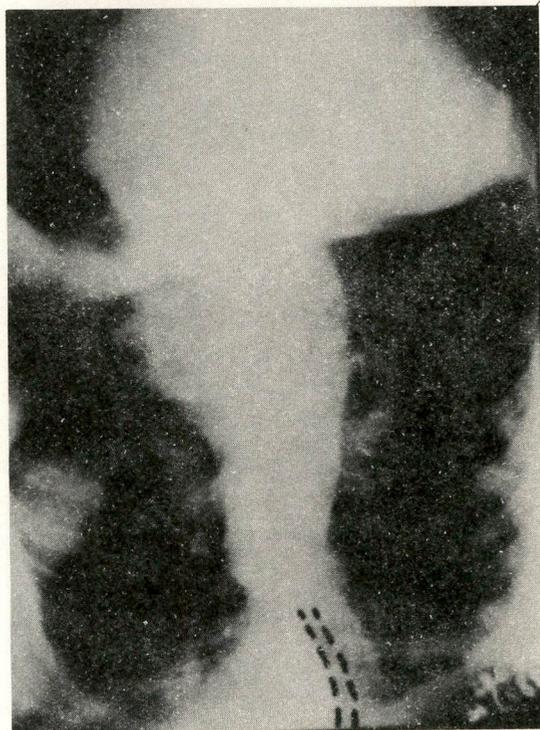


FIGURA 11 — R-X de tórax, em caso de neoplasia indiferenciada, podendo-se apreciar o desvio traqueal para a D.

No entanto, encontramos também quadro

compressivo radiológico em cerca de 18% das tireoidectomias cujo diagnóstico não era de carcinoma.

Outro ponto citado na literatura é a associação entre carcinoma e calcificação. Há autores<sup>(62, 74, 82, 122, 126 e 150)</sup> que correlacionam os achados de micro-calcificações radiológicas pré-operatórias com o encontro do carcinoma, referindo-se principalmente aos corpos psammomatosos encontrados no carcinoma papilífero.

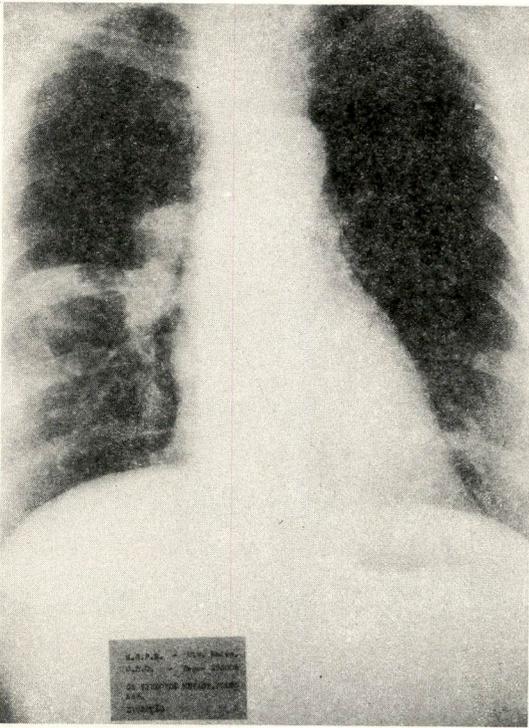


FIGURA 12 — Radiografia de tórax em caso de neoplasma diferenciada, onde se nota desvio traqueal para a E.

Nos nossos casos, em 5 foi feito exame radiológico cervical; encontramos calcificações radiológicas em 1 caso (caso nº 34); por outro lado, nesse caso, em que fizemos radiologia cervical a patologia cirúrgica foi de um carcinoma indiferenciado da tireóide.

Não conseguimos, pois, estabelecer esta associação, possivelmente porque julga-

mos que a maior parte dos nossos doentes procede de áreas endêmicas; ora, nessas áreas, os bócios nodulares de longa evolução, sofrem processos regressivos e degenerativos, hemorrágicos, etc., e frequentemente apresentam, radiológica, clínica e anatomopatologicamente, áreas calcificadas.

**4 — Arteriografia:** BOBBIO e BEZZI<sup>(15)</sup> dão ênfase à arteriografia (feita através das aa. subclávias) para o diagnóstico diferencial do carcinoma com outras tireopatias. Não temos experiências com este método que não é usado em nosso meio.

**5 — Cromatografia:** Ao lado da eletroforese, a cromatografia em camada fina ou coluna tem sido usada para a identificação de compostos orgânicos iodados diferentes dos habituais, eventualmente encontrados no soro de pacientes portadores de CT. Nos nossos casos, estamos justamente iniciando essa nova modalidade de exame, em camada fina, através de cromatoplaças recobertas com celulose, com resultados ainda imaturos.

**6 — Biópsia por aspiração ou com agulha rotatória:** Ambos os métodos têm sido descritos com resultados variáveis. Por dois motivos principais não empregamos esse método:

- a) perigo de implantação tumoral nos tecidos superficiais<sup>(36, 69, 112 e 128)</sup>;
- b) a agulha poderá atingir tecido não neoplásico apesar de existir área ou áreas neoplásicas na glândula e assim proporcionar um falso resultado. Não realizamos esse exame rotineiramente. Já realizamos em diversos casos a biópsia por aspiração com resultados nem sempre concordantes com exame AP por inclusão parafínica.

**7 — Exame anatomopatológico por congelação:** Esse exame é feito de rotina no nosso Serviço e dentro de suas limitações tem nos auxiliado. Assim, dos 92 casos

de CT, em 58 deles foi feito esse exame. Em 21 casos o resultado foi benigno. O confronto desses resultados com os obtidos pelo exame feito em inclusão parafínica está resumido na Tabela 9. Como podemos inferir, pela atenta análise dessa Tabela, obtivemos 36,2% de resultados de "falsos negativos" e 0% de "falsos positivos".

Fazendo-se agora uma análise crítica da associação do diagnóstico clínico com o laboratorial, vemos que o diagnóstico do CT depende de um conjunto de dados que devem ser interpretados com bastante critério pelo médico, lembrando sempre que o raciocínio clínico deve ser supremo, auxiliado e não baseado unicamente em achados laboratoriais. Encerrando essas considerações sobre o diagnóstico, constatamos que a **única prova de certeza** é o exame AP por inclusão parafínica; no entanto, mesmo essa prova morfológica, algumas vezes, oferece algumas dificuldades de interpretação.

CIR. END. (HSPE-FMO)  
CA DE TIREÓIDE  
(jul 62 a dez 72)

CONGELAÇÃO	PARAFINA				TOTAL	%
	FOLIC	PAPIL	CHURTHLE	ANAPLAS		
BENIGNO	15	4	1	1	21	36,2*
INCONCLUSIVO	15	6	3	2	26	44,8
MALIGNO	4	3	0	4	11	18,9

\* 36,2% de "falso negativo"  
0% de "falso positivo"

TABELA 9 — Confronto entre o exame anatomopatológico feito por congelação e em inclusão parafínica, em 58 casos de carcinoma da tireóide.

O exame AP por "congelação" não pode esclarecer todos os casos como vimos neste material, o que também já tem sido mencionado na literatura<sup>(10, 14 e 116)</sup>.

Outro ponto que deve ser referido é o encontro de nódulo no exame AP. Muitas vezes, o diagnóstico clínico é de nódulo único e o cirúrgico também o confirma.

No entanto, o corte da peça, durante o exame AP, revela a existência de mais de um nódulo; outras vezes, o exame revela a presença de um único nódulo; neste último caso, a possibilidade de malignidade é maior<sup>(33)</sup>.

## VI — TERAPÊUTICA

A terapêutica dos tumores tireoidianos também constitui um ponto bastante discutido na literatura; julgamos bastante importante este tópico, senão talvez o de maior significação, do ponto de vista prático, uma vez estabelecido o diagnóstico.

Na grande maioria dos casos (73 casos), adotamos em **19 casos, uma conduta uniforme, padronizada, de tratamento**; nos outros, devido principalmente ao estado avançado da moléstia, o tratamento teve finalidade diagnóstica e/ou descompressiva (Tabela 10).

CIR. END. (HSPE-FMO)  
CA DE TIREÓIDE  
(jul 62 a dez 72)

	Nº DE CASOS	%
SUBMETIDOS À TIREOIDECTOMIA TOTAL	73	79,3
NÃO SUBMETIDOS À TIREOIDECTOMIA TOTAL	19*	20,7
Nº TOTAL DE CASOS	92	100,0

NÚMERO DE CASOS SUBMETIDOS À TIREOIDECTOMIA TOTAL

(\* incluem-se aqui os casos que recusaram a reoperação, e os em que a mesma teve apenas finalidade diagnóstica e/ou descompressiva.

TABELA 10 — Número de casos submetidos à tireoidectomia total.

Dos 19 casos deste grupo, 2 casos eram na verdade de carcinoma metastático na tireóide cujo tumor primitivo situava-se em outra parte do organismo.

O primeiro caso (caso nº 17) era de um paciente com 66 anos de idade, internado com quadro pulmonar sugestivo de neo-

plasia; à palpação da tireóide, individualizavam-se 2 nódulos de consistência dura, situados no lobo D. O paciente faleceu a seguir. A necrópsia revelou tratar-se de "carcinoma mucoepidermóide de brônquio principal esquerdo, com metástases na tireóide, além de outros órgãos".

O segundo caso (caso nº 14) é representado por uma paciente de 72 anos, internada com derrame no hemitórax direito. Como apresentasse nódulo no istmo da tireóide, de consistência dura e um gânglio cervical esquerdo, este foi biopsiado, com o resultado de "adenocarcinoma metastático em gânglio linfático". Como as condições gerais da doente não permitissem cirurgia mais ampla foi feita biópsia de tireóide, com o diagnóstico anatomopatológico de "carcinoma indiferenciado infiltrando tecido tireoidiano; não houve evidências histológicas que permitissem assegurar a origem tireoidiana ou metastática da neoplasia".

Como em outros 2 casos, a classificação histopatológica não foi possível, restam-nos 15 casos, todos de tumores primários da tireóide. Desses, 4 eram foliculares (26,6%) e 11 eram indiferenciados ou anaplásicos (73,4%). Dos 4 pacientes portadores de carcinoma folicular, 3 eram do sexo feminino; a idade média foi de 58 anos, e a média de duração da moléstia foi cerca de 7 anos; dos 11 indiferenciados, 6 pertenciam ao sexo masculino e 5 eram do sexo feminino; a idade média foi de cerca de 60 anos e a média da duração da moléstia foi de 10,3 anos. Em todos os casos, devido principalmente às más condições locais e gerais, foi feita uma tireoidectomia parcial descompressiva (10 casos) ou unicamente para biópsia (5 casos).

Desses 15 casos, 1 está sem controle (indiferenciado) (caso nº 60); outro caso está com boa evolução há 10 anos (caso nº 19) (recusou a reoperação); os 13 restantes

faleceram entre 1 dia e 5,5 anos após a cirurgia; o óbito pôde ser imputado diretamente ao tumor em 11 casos (geralmente por metástases pulmonares), e em 2 casos, a **causa mortis** permaneceu duvidosa.

Desses 15 casos, o diagnóstico pré-operatório foi feito em 9 casos. Desses 9 casos, 2 tinham diagnóstico prévio de carcinoma (operação pregressa e biópsia ganglionar). 2 eram suspeitos em virtude do quadro sugestivo de metástases pulmonares e ósseas, e em 5, o diagnóstico de suspeição foi atribuível à anamnese e ao exame físico. Em 3 desses casos (nºs 7, 39 e 59) cujo mapeamento revelou alguma captação, administramos IRA em dose terapêutica na tentativa de destruição da área captante que concentrava IRA perto da lesão primária (69). No entanto, o resultado não foi bom, pois, os três pacientes faleceram num período de 6 meses e 2 anos após a administração.

Como já referimos, pudemos submeter um grupo de 73 casos a um esquema de tratamento padronizado; assim, representam a maioria dos 92 casos apresentados.

Desses 73 casos, dois não fizeram tireograma (uma estava grávida) (caso nº 18) e a outra "contaminada" com iodo (caso nº 38); ambas eram portadoras de nódulo único; em 3 casos não havia nódulos palpáveis, sendo a indicação cirúrgica estribada no laudo AP de biópsias ou operações realizadas fora deste Hospital (casos nºs 28, 51 e 55). Em outros 2 casos (nºs 62 e 66), os diagnósticos pré-operatórios foram respectivamente de metástase cervical questionável e de cisto tireoglossos; em ambos os casos, a tireóide apresentava-se com características normais.

Resta-nos mencionar que, no material analisado, foram observados 2 casos de associação entre hipertireoidismo e neoplasia; um era um caso de bócio multinodular

tóxico recidivado (caso nº 44) e o outro de um adenoma tóxico (caso nº 22); nos dois casos o resultado do exame AP foi de carcinoma papilífero (um associado com tireoidite crônica e outro com bócio, colóide nodular).

O esquema de tratamento que temos seguido, nos casos que denominamos como tendo sido submetido à **conduta uniforme**, é o seguinte:

1. Tireoidectomia total em todos os pacientes (em um ou mais tempos operatórios).
2. Esvaziamento ganglionar cervical radical nos casos em que existem gânglios cervicais "contaminados".
3. Destruição, pelo IRA, das metástases ósseas e pulmonares bem como de restos cervicais de tecidos tireoidianos.
4. Em alguns casos, radioterapia após a cirurgia.

A fim de expor melhor os resultados, subdividimos o tratamento em cirúrgico e complementar.

#### A) TRATAMENTO CIRÚRGICO

Esse tratamento é baseado fundamentalmente na tireoidectomia, complementada ou não com o EGC bem como com o IRA.

1 — **tireoidectomia total:** — Dos 92 pacientes, em 73 (79,3% dos casos) foi realizada a TT. Em 14 casos, a operação foi realizada num só tempo; em 55, em dois tempos; e em 4, em três tempos operatórios. Vê-se por esses dados que o denominador comum do tratamento do carcinoma da tireóide foi a TT. Só não foi realizada em dois dos nossos casos (nºs 68 e 69), por tratar-se, o primeiro, do denominado carcinoma papilífero esclerosante, também denominado de Hazard-Crile, e o segundo, porque o paciente recusou a reoperação. Em relação ao primeiro caso, dado o caráter bastante benigno do mes-

mo, a conduta foi não reoperá-lo, aguardando seu seguimento evolutivo.

A tireoidectomia total, principalmente no carcinoma papilífero, não é aceita por todos<sup>(32, 41, 94, 111, 138)</sup>. Justificamo-la apoiados em grande número de autores<sup>(27, 28, 31, 34, 35, 46, 47, 58, 109, 119, 128, 132, 136, 140, 144, 156)</sup> principalmente por dois fatores: **a)** possibilidade ulterior de tratamento das eventuais metástases com IRA<sup>(66, 70, 86, 109, 130)</sup>, o que ocorreu nos casos nºs 10, 13, 38 e 59, cuja documentação foi exposta já neste trabalho em páginas anteriores; **b)** pela multicentricidade do carcinoma na glândula, quer por disseminação metastática intratireoidiana, ou quiçá, por múltiplos focos de origem. RUSSEL e COLS.<sup>(120)</sup> num estudo anatomoclínico sistematizado verificaram que, em 87% dos casos, o carcinoma ultrapassava o lobo que continha o tumor primitivo.

Assim em 48 casos de CT reoperados, em 20 (41,6% dos casos), encontramos focos neoplásicos "residuais" no outro lobo.

Esta percentagem reflete um dado médio, pois, pela observação da Tabela 11, vere-

#### CIR. END. (HSPE-FMO)

#### CA DE TIREÓIDE

(jul 62 a dez 72)

TIPO HISTOLÓGICO	CASOS REOPER.	ENCONTRO DE CARC.	
		Nº DE CASOS	%
FOLICULAR	29	13	44,8
PAPILÍFERO	13	5	38,4
CÉL. HÜRTHLE	5	2	40,0
INDIFERENCIADO	1	0	0,0
TOTAL	48	20	41,6

TABELA 11 — Casos reoperados, nos quais encontrou-se neoplasia "residual" do outro lado.

mos que tal fato foi constatado em 44,8% dos foliculares, em 38,4% dos papilíferos e em 40,0% dos carcinomas de células de Hurthle.

Tal fato, em nosso entender, por si só, já justifica a adoção da tireoidectomia total como a conduta terapêutica mínima a ser adotada frente a um carcinoma de tireóide, pelo menos em nosso meio.

No que se refere à realização da TT, dos 73 casos, apenas em 14 casos executamo-la num só tempo operatório. Em 55, realizamos em 2 tempos e em 4, a mesma foi feita em 3 tempos cirúrgicos porque nos baseamos, principalmente, no resultado do exame anatomopatológico por congelação intra-operatória, o que foi feito em 58 casos.

Nos restantes, tal procedimento não foi adotado, por tratar-se de bócio tóxico, nódulo quente, por já ter sido feito o diagnóstico alhures em operação prévia, ou pela sua inexequibilidade. Nesses 58 casos, o resultado do exame anatomopatológico por congelação foi: maligno em 11 casos; benigno em 21 e inconclusivos em 26 casos. Tais resultados, bem como sua tradução percentual, acham-se consignados na Tabela 9.

É óbvio que somente no caso em que o resultado foi maligno é que completamos, num primeiro tempo, a tireoidectomia total. Nos casos em que o resultado do exame anatomopatológico não revelou malignidade, (benignos e inconclusivos), bem como nos que não havia suspeita pré-operatória de neoplasia (não tendo sido, conseqüentemente realizada a biópsia por congelação), a TT foi realizada em dois tempos, num total de 55 casos, como foi assinalado. Em 4 casos, no entanto, após essa segunda cirurgia a cintilografia revelou restos significativos de tecido tireoidiano. Assim sendo, realizamos uma terceira inter-

venção cirúrgica completando-se, pois, a TT em três tempos operatórios.

O esvaziamento ganglionar radical foi empregado unicamente nos casos em que, intra ou pós-operatoriamente, foram encontrados gânglios "contaminados" ou seja, sede de metástases, diagnosticados pela biópsia de congelação ou pelo exame histopatológico em inclusão parafínica. Em nenhum caso fizemos o esvaziamento "de princípio", preconizado por muitos A<sup>a</sup> (33, 56, 77, 88, 97, 103). Tal procedimento foi por nós empregado em 6 casos; em 5, durante o ato cirúrgico, encontramos gânglios "contaminados" e as biópsias por congelação da glândula e do gânglio revelaram malignidade. Nesses casos, realizamos a tireoidectomia total acrescida do EGC ou vice-versa, isto é, EGC e tireoidectomia total em monobloco dirigindo-se para o tumor.

Em 1 caso (caso nº 44), 9 meses após a cirurgia, apareceram gânglios cervicais e a biópsia revelou metástases de CT. Nesse caso, foi realizado somente o EGC, pois a tireóide já tinha sido retirada totalmente numa sessão operatória anterior.

Como já acentuamos anteriormente, após a retirada total da glândula (tireoidectomia total), temos a possibilidade de identificar, isotopicamente, e também de "queimar" com IRA, eventuais metástases funcionantes de carcinomas diferenciados, principalmente o folicular, na nossa experiência.

Assim em 4 casos detectamos metástases ósseas; em 2 desses casos (nºs 10, 13) as metástases eram ósseas e pulmonares. Em 1 caso (caso nº 38), as metástases eram exclusivamente pulmonares.

Após a retirada completa da tireóide tentamos destruir as metástases com IRA. Em 2 desses casos (casos nºs 38, 10) os óbitos ocorreram, respectivamente aos 6 meses e 1 ano após a realização da TT. O outro

caso (caso nº 13), vem evoluindo bem, há cerca de 10 anos.

### Conceito de tireoidectomia total

A realização de uma tireoidectomia total por carcinoma implica em alguns problemas de ordem técnica, pois, para ser **total**, ou seja, não deixar nenhum resto de tecido tireoidiano, ela deve ser extra capsular, nessa situação, devem ser identificados os nervos laríngicos e as glândulas paratireóides, o que nem sempre é possível; por outro lado, em algumas vezes, a extensão do tumor e sua infiltração local nos obriga ao sacrifício dessas estruturas nobres, a fim de não perdermos a radicalidade da operação.

O controle da exérese de todo o tecido tireoidiano é realizado, em nosso Serviço, com auxílio de dados clínicos. Dentre estes últimos, evidencia-se a importância da cintilografia com IRA, feita cerca de 6 semanas após a cirurgia, como preconizam HAMBURGER<sup>(63)</sup> e CATZ<sup>(27)</sup>. Não deve ser feita em tempo inferior porque antes desse tempo, devido a diversos fatores<sup>(117)</sup> o tireograma, bem como os níveis de captação do radioisótopo não se revestem de fidelidade suficiente<sup>(117)</sup>.

Nos nossos 73 casos em que foi realizada a TT, o exame cintilográfico feito após a cirurgia revelou os seguintes resultados:

a) Ausência completa de tecido tireoidiano em 26 casos (38,8%). Um exemplo poderá ser observado na Figura 13.

b) Presença de tecido tireoidiano quantitativamente significativo em 41 casos. Portanto, de 67 TT, em 41 (61,2%), necessitamos complementá-las com IRA; CATZ e COLS.<sup>(28)</sup> complementaram-nas em 96% dos casos.

Nesses últimos casos, dependendo da massa do tecido restante (calculada em função da captação de IRA em 24h) podemos

reintervir cirurgicamente ou administrar uma dose elevada de IRA para "queimar" esses restos. Em nossos casos, apesar de planificarmos uma tireoidectomia total, em 41 casos, a cintilografia pós-operatória revelou tecido residual funcional. (Fig. 14). Esses restos foram retirados cirurgicamente sendo o ato cirúrgico orientado pelo contador de IRA intra-operatório. Quarenta e um foram "queimados" com IRA à custa de 1 ou mais doses, sem necessidade de mais um tempo cirúrgico.

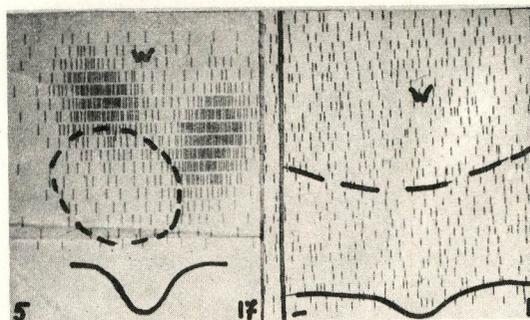


FIGURA 13 — Tireogramas pré e pós-operatório, evidenciando a realização de uma tireoidectomia total, em um só tempo operatório.

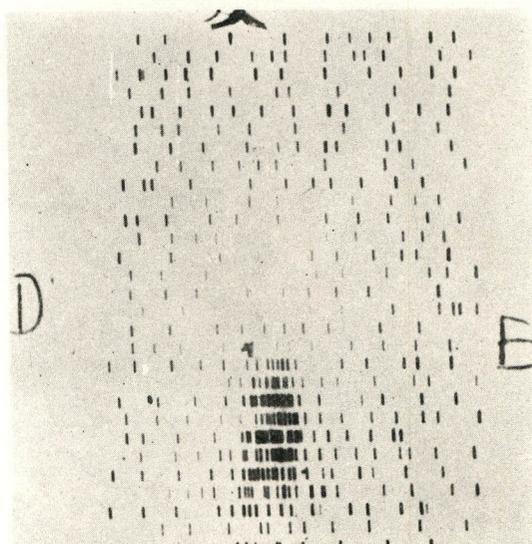


FIGURA 14 — Cintilografia tireoidiana, evidenciando pirâmide residual, após a realização da tireoidectomia total.

Esse controle cintilográfico aprimorou consideravelmente o conceito de **tireoidectomia total**. Há alguns anos atrás, quando inexistia esse tipo de exame, muitos casos considerados cirurgicamente, como tireoidectomias totais eram, na verdade, tireoidectomias subtotais.

Seria preciso, pois, para um adequado confronto de resultados que os diferentes autores mencionassem se a TT foi ou não "controlada" pelo mapeamento, pois, como vimos em nossos casos, a TT nem sempre é anatomicamente completa; SILVER<sup>(126)</sup> afirma que raramente a mesma é completa. Um método prático e indireto de controle para os que não dispõem desse exame é a própria evolução clínica desses pacientes, pois, após a realização de uma TT "completa" os mesmos entram em mixedema num período variável entre 30-40 dias. (Fig. 15).



FIGURA 15 — Facies mixedematosa.

Para incrementar a captação desse eventual tecido glandular residual localizado na loja tireoidiana, bem como para "ativar" eventuais metástases utilizam-se, na prática, diversos métodos, todos visando um aumento da taxa de TSH circulante; destarte, temos:

**a)** Após a TT, durante as 6 semanas necessárias para a cintilografia não administramos terapêutica supletiva (hormônio tireoidiano)<sup>(109, 110)</sup>; como esse período ultrapassa a vida média dos hormônios tireoidianos, o paciente entra em mixedema, caso a tireoidectomia tenha sido realmente total.

Ora a sensível queda ou desaparecimento dos hormônios tireoidianos periféricos acarretam um aumento endógeno de TSH circulante que estimula os eventuais restos de tecido na loja tireoidiana bem como eventuais metástases funcionantes.

**b)** Associadamente ou não ao item **a** pode-se administrar 3 ou 5 ampolas de TSH exógeno com a mesma finalidade; em seguida, após uma dose de IRA, procede-se à cintilografia<sup>(29,9)</sup> (teste de estímulo).

**c)** Administração de propil-tiuracil para aumentar a captação de IRA. Pelo eventual tecido tireoidiano residual, quer na loja tireoidiana, quer em localizações metastáticas<sup>(110, 118, 123, 126, 139)</sup>.

**d)** Recentemente, tem-se preconizado a depleção de iodetos plasmáticos<sup>(7, 70, 102, 126, 129)</sup> à custa de dieta carente em iodo, manitol, etc, para aumentar ainda mais o TSH endógeno circulante. Ainda não temos todavia, experiência com esse método.

Em nossos casos, em 26 pacientes ocorreu mixedema após a TT, num período médio de 48 dias.

A média dos resultados de alguns dos parâmetros laboratoriais, utilizados para

caracterizar a função tireoidiana nesses casos, está consignada na Tabela 12.

CIR. END ( HSPE-FMO )  
CA DE TIREÓIDE  
( jul 62 a dez 72 )

NATUREZA DO EXAME	MÉDIA	UNIDADE
COLEST. TOTAL	328	MG/100 ml
P. B. I.	1,6	MCG/100ml
I. P. T.	2,6	MCG/100ml
CAPTAÇÃO COM TSH ( 2 H )	1,9	% DOSE
CAPTAÇÃO COM TSH ( 24 H )	1,7	% DOSE
REFLEXOGRAMA	380	mS

TABELA 12 — Média dos valores dos principais parâmetros de função tireoidiana dos pacientes que entraram em mixe-dema clínico. Num tempo médio de 48 dias, após a realização da tireoidectomia total.

Em 41 casos (61,2% do total), houve necessidade de "completar" a radicalidade da tireoidectomia com administração de IRA, sendo que em 38 casos uma única dose foi suficiente; em 3, houve necessidade do fornecimento de duas doses terapêuticas. O valor médio das doses administradas foi de 100mCi, aproximando-se dos dados fornecidos por SILVER (126). (Tabela 13).

A primeira dose deve ser máxima porque a irradiação eventualmente oriunda do IRA, obviamente, altera a estrutura do tecido neoplásico e sua capacidade funcional (10); nestas condições, as células não captarão ou captarão muito pouco na segunda dose.

## B) RESULTADOS

Dos 73 casos submetidos a tireoidectomia total, em épocas diversas, tivemos os seguintes resultados:

1 — **Em Seguimento** — Permanecem vivos até o momento, 70 casos, o que representa uma incidência percentual de 76,1%; entretanto permanecem em controle sistematizado em nosso Ambulatório 66 casos, representando 71,7% dos casos.

CIR. END. ( HSPE-FMO )  
CA DE TIREÓIDE  
( jul 62 a dez 72 )

NECESSIDADE DE DOSE TERAPÊUTICA DE <sup>131</sup> I	Nº DE CASOS	%
SEM NECESS. DOSE TERAPÊUTICA	26	38,8
TOMARAM DOSE TERAPÊUTICA UMA SÓ DOSE.....38 CASOS DUAS DOSES.....3 CASOS	41	61,2
TOTAL	67	100,0

OBS: a média das doses administradas foi de 100mCi.

TABELA 13 — Classificação de 67 casos de câncer da tireóide submetidos à tireoidectomia total, quanto à administração de dose terapêutica de <sup>131</sup>I para a "destruição de restos" tireoidianos.

Os períodos de seguimento após a tireoidectomia total, segundo os diversos padrões histológicos, estão representados na Tabela 14.

CIR. END. ( HSPE-FMO )  
CA DE TIREÓIDE  
( jul 62 a dez 72 )

TEMPO DE SEGUIMENTO ( ANOS )	TIPO. HISTOLÓGICO									Nº TOTAL DE CASOS
	FOLIC.		PAPILIF.		C. HÜRTHLE		ANAPLÁSICO		NÃO DETER.	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	
0 — 1	3	7,7	2	11,8	1	20,0	0	0,0	0	6
1 — 2	8	20,5	1	5,8	0	0,0	0	0,0	1*	10
2 — 3	2	5,2	5	29,5	0	0,0	0	0,0	0	7
3 — 4	6	15,4	3	17,6	1	20,0	1	25,0	0	11
4 — 5	7	17,9	1	5,8	0	0,0	0	0,0	0	8
5 — 10	13	33,3	5	29,5	3	60,0	3	75,0	0	24
TOTAL	39	100,0	17	100,0	5	100,0	4	100,0	1	66

OBS: 1) o caso mais antigo foi operado há 10 anos  
2) \* assoc. à tireoidite de riedel.

TABELA 14 — Período de seguimento após a tireoidectomia total, segundo os diversos padrões histológicos.

O período de seguimento após a tireoidectomia total, em 6 casos de carcinomas diferenciados, poderá ser observado na Figura 16.

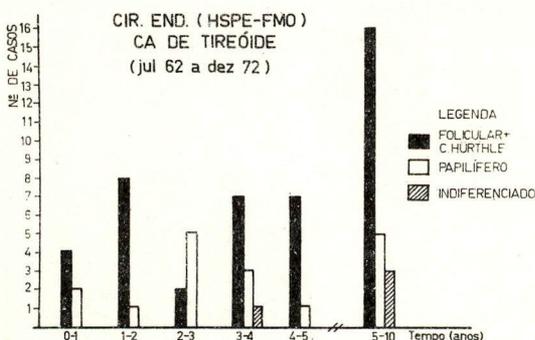


FIGURA 16 — Período de seguimento, após a tireoidectomia total, segundo os diversos padrões histológicos.

2 — **Óbitos** — Três pacientes faleceram, todos portadores de carcinoma folicular da tireoide.

O primeiro ocorreu 6 meses após a realização da TT. A paciente havia sido operada (lobectomia) e somente retornou ao nosso controle 2 anos depois, época em que foi reoperada, já portadora de intensa sintomatologia pulmonar causada pela presença de inúmeras metástases disseminadas em ambos os campos pleuro-pulmonares.

3 — **Morbilidade** — As complicações cirúrgicas que tivemos estão reunidas na Tabela 15.

No que se refere ao IRA, embora diversos AA (64, 123, 78, 85, 10, 83) mencionem distúrbios na hematopoiese, caracterizados por redução da taxa de glóbulos vermelhos, brancos ou plaquetas, aplasia medular, leucemias, etc, bem como, pneumonites, aumento do volume da glândula parótida, xerostomia, sialoadenite, etc, não tivemos a oportunidade de observar nenhuma complicação das referidas acima, atribuíveis ao IRA, embora, em todos os pacientes, tenhamos feito controles

hematológicos seriados. Isso talvez possa ser atribuído ao fato de empregarmos doses relativamente menores que as dos autores supracitados.

CIR. END. (HSPE-FMO)  
CA DE TIREÓIDE  
(jul 62 a dez 72)

TIPO DE COMPLICAÇÃO	Nº DE CASOS	%
HIOPARAT. DEFINITIVO	3	4,3
HIOPARAT. TRANSITÓRIO	1	1,4
PARALISIA DE UMA CORDA VOCAL	2	2,8
FÍSTULA DE ESÔFAGO CERVICAL	1	1,4
SUPURAÇÃO	2	2,8

TABELA 15 — Complicações cirúrgicas de 69 casos de tireoidectomia total.

As doses do IRA administradas para destruir restos de tecido captante na loja tireoidiana foram, em média, de 100mCi.

Estas foram administradas a 41 pacientes, 38 dos quais tomaram uma só dose, enquanto que os 3 restantes receberam 2 doses terapêuticas de IRA.

Essas doses foram sempre administradas estando os pacientes internados, isolados durante um período de 5 dias e com toda a vigilância, pela possibilidade de edema da região cervical ocasionando quadro obstrutivo das vias aéreas superiores, podendo mesmo necessitar de uma traqueostomia; outro motivo que nos levou a proceder dessa forma foi o de reduzir ao máximo o contacto dos pacientes irradiados com outras pessoas, especialmente com indivíduos jovens. Não tivemos também a oportunidade de observar, em nenhum caso, edema local semiologicamente caracterizável.

Um outro aspecto que, pela sua relevância, merece ser abordado, é o que se refere ao emprego de dose terapêutica de IRA e

eventuais problemas obstétricos, uma vez que, nesses pacientes, a gravidez é por nós sistematicamente contra-indicada.

Como tal objetivo não é sempre atingido, pudemos relacionar 2 casos em que a prenhez sobreveio após tal administração. Num dos casos (nº 8) a paciente teve 2 gestações que culminaram com o aparecimento de criança aparentemente sem anormalidades. No outro caso (nº 26), a paciente teve 4 abortos espontâneos e deu à luz a um prematuro com malformação (ônfalocelo).

#### C) TRATAMENTO DAS METÁSTASES COM IRA

Em 3 casos de metástases de carcinoma folicular, administramos IRA em doses terapêuticas, com uma dose média de 134mCi. A idade média desses pacientes foi de 60 anos e as metástases eram pulmonares, num caso, parotidiana no outro e óssea no terceiro.

Desses casos, dois faleceram como já foi referido anteriormente. O outro caso (nº 13) é o de uma paciente que recebeu 4 doses de IRA, respectivamente de 133, 150, 100 e 99 milicuries para tratamento de metástases ósseas (mandíbula e occipital); a mesma vem evoluindo satisfatoriamente há 8 anos.

#### D) TRATAMENTO HORMONAL

A base fundamental desse tratamento é a suposição da existência de alguns tumores TSH-dependentes. Já em 1937 DUNHILL<sup>(51)</sup> afirmava que certas neoplasias diferenciadas tireoidianas estavam sob controle da ADENOHIPOFISE e que o HT poderia deter o crescimento desses tumores; posteriormente inúmeros autores têm administrado o HT no tratamento do CT após a cirurgia complementada ou não com IRA ou mesmo nos casos considera-

dos inoperáveis<sup>(131, 42, 126, 6, 134, 135, 39)</sup>. Crile<sup>(39)</sup> administrou HT em 19 pacientes com CT e metástases; em 12 casos, a sobrevida foi de 5 a 16 anos e, em 7, o tratamento foi considerado ineficaz. Porém, como já acentuamos diversas vezes neste trabalho, como o comportamento clínico do CT é duvidoso, torna-se difícil a interpretação desses resultados.

Administramos, rotineiramente, hormônios tireoidianos (triiodotironina ou tri + tetraiodotironina) após a realização da tireoidectomia total, com um duplo objetivo, quais sejam: o de manter o paciente em eutireoidismo, evitando-se assim o mixedema e, mercê da inibição hipotalâmico — hipofisária, impedir o crescimento de metástases ou mesmo o aparecimento de novos focos de disseminação.

Já nos carcinomas indiferenciados, os resultados não são animadores. No entretanto, mesmo nesses casos, desde que se pratique uma TT, impõe-se a administração de HT, o que por nós foi realizado em 4 casos.

#### E) RADIOTERAPIA E QUIMIOTERAPIA

A irradiação, no tratamento do CT, pode ser feita antes da cirurgia ou após a mesma. Em relação ao primeiro aspecto, não temos experiência. No que se refere à radioterapia após a cirurgia, devemos considerar dois aspectos. A mesma é indicada nos tumores avançados, anaplásicos, sem possibilidades de cirurgia radical embora os resultados não sejam animadores<sup>(104)</sup>, e os tumores geralmente sejam radio-resistentes<sup>(58)</sup>. Em 8 dos nossos casos de tumores indiferenciados, considerados irressecáveis, foi instituído esse tratamento com uma dose média de 4.000 rads.

Por vezes, a radioterapia é empregada após a realização da TT, nos casos em que houver infiltração local (traquéia, esôfago, etc

11), ou em alguns submetidos ao EGC em que não foi possível a irradiação total da massa glândular.

No que tange a **quimioterapia**, a mesma foi empregada em seis casos, sendo todos de carcinoma anaplásico. As substâncias usadas foram: oncotiopepa, enduxan e dicloren.

Nas Tabelas 16 e 17 está sintetizada a ocorrência de metástases nos casos em seguimento (14,3%) e nos 22 casos de óbitos verificados no material (59,0% de metástases), bem como os tratamentos instituídos, usando-se o tipo histológico como fator discriminativo.

CIR. END. ( HSPE-FMO )  
CA DE TIREÓIDE  
( jul 62 a dez 72 )

TIPO HISTOLÓGICO	Nº DE CASOS	LOCALIZAÇÃO			TRATAMENTOS
		ÓSSEA	PULMON	GÂNGL. CERVIC.	
FOLICULAR	4	3	0	1	CIRÚRGICO COBALTOTERAPIA DOSE TERAP <sup>131</sup> I
PAPILÍFERO	5	0	0	5	CIRÚRGICO COBALTOTERAPIA
INDIFERENCIADO	1	0	0	1	CIRÚRGICO COBALTOTERAPIA
TOTAL	10	3	0	7	—

**TABELA 16 — Ocorrência de metástases (14,3%). Localização e tratamentos feitos, em 70 casos de carcinoma de tireóide em seguimento segundo o tipo histológico.**

CIR. END. ( HSPE-FMO )  
CA DE TIREÓIDE  
( jul 62 a dez 72 )

TIPO HISTOLÓGICO	Nº DE CASOS	LOCALIZAÇÃO				TRATAMENTOS
		ÓSSEA	PULMON	GÂNGL. CERVIC.	INFILTR. LOCAL	
FOLICULAR	4	3	3	0	2	CIRÚRGICO COBALTOTERAPIA DOSE TERAP <sup>131</sup> I
PAPILÍFERO	1	0	0	1	0	CIRÚRGICO COBALTOTERAPIA
INDIFERENCIADO	8	5	6	0	5	CIRÚRGICO (DESCOMPR. COBALTOTERAPIA QUIMIOTERAPIA
TOTAL	13	8	9	1	7	—

**TABELA 17 — Ocorrência de metástases (59,0%), localização e tratamentos empregados em 22 casos de óbitos ocorridos nos portadores de carcinoma da tireóide, segundo o tipo histológico.**

## VII — RESUMO DO TRATAMENTO

Em síntese, a orientação que seguimos foi a seguinte:

1 — **Ablação completa da glândula** em um ou mais tempos cirúrgicos.

2 — **Permanência, durante seis semanas**, (após a ou as operações) — sem administração de hormônio tireoidiano. Não havendo restos de tecido tireoidiano ativo, o paciente entra em mixedema. Nos nossos casos, os valores médios dos parâmetros laboratoriais foram: PBI: 1,6mcg/100 ml; IPT: 2,6mcg/100ml; colesterolemia total: 328mg/100ml. Nesses casos, o mapeamento não revelou nenhum resto de tecido tireoidiano ativo na loja da tireóide, ou o resto era tão pequeno que tornou-se desprezível, mesmo feito com "tape" 2 que é o de maior capacidade resolutive. Nesses casos, a captação de IRA em 24h foi em média 1,7%. Em todos esses casos tentou-se ativar eventual tecido "apagado" à custa da administração de TSH exógeno, na dose de 3 a 5 ampolas (30 a 50 Ui), dadas por via intramuscular nos 3 ou 5 dias imediatamente anteriores ao início do novo mapeamento.

A média dos valores principais parâmetros de função tireoidiana dos pacientes que entraram em mixedema clínico, o que aconteceu num tempo médio de 48 dias, acha-se representada na Tabela 12.

Por outro lado, existindo restos tireoidianos, o paciente não entra em franco hipotireoidismo após seis semanas. Os valores médios de tais casos acham-se configurados na Tabela 18.

Esses restos têm dupla interpretação. Poderá ser tecido normal que sob a ação do TSH aumenta a captação ou poderá ser tecido neoplásico, também, TSH dependente em franco crescimento. É por isso que, rotineiramente, destruimos esse tecido com IRA com doses médias de 100mCi,

após 6 semanas de controle, como foi referido anteriormente.

**CIR. END. (HSPE-FMO)  
CA DE TIREÓIDE  
( jul 62 a dez 72 )**

NATUREZA DO EXAME	MÉDIA	UNIDADE
COLEST. TOTAL	310	MG/100ml
P. B. I.	3,2	MCG/100ml
I. P. T.	4,9	MCG/100ml
CAPTAÇÃO COM TSH ( 2 h )	6,0	% DOSE
CAPTAÇÃO COM TSH ( 24 h )	12,6	% DOSE
REFLEXOGRAMA	353	m seg

TABELA 18 — Médias dos valores dos principais parâmetros de função tireoidiana dos pacientes que não entraram em mixedema (clínico), após a realização da tireoidectomia total.

**3 — Controle tardio:** Após a retirada total da glândula com ou sem dose "destruído-ra" de IRA, o paciente tem sido seguido permanentemente no ambulatório com uma dose adequada de hormônio tireoidiano, de preferência o T3 (tri-iodotironina, cuja meia vida é menor que a do T4). Nos nossos casos, a dose média de T3 foi de 110mcg por dia. Essa dose é aproximadamente a dose fisiológica necessária para inibir o TSH endógeno<sup>(60)</sup> e também para manter o paciente eutireoidiano, embora autores como THOMAS (134) usem doses diárias de 200 a 300mcg de T3 para deprimir o TSH endógeno.

Esse controle permanente é necessário quer para detectar recidivas locais e metástases, bem como para manter os pacientes em eutireoidismo, pois, não são raros os desajustes para o lado de hiper ou hipotireoidismo. Semestralmente, suspendemos o T3 por duas semanas e submetemos o paciente a controle com IRA após administração do TSH. O mapeamento de todo o corpo é feito e a dose de IRA administrada é conferida na urina. Nos

nossos casos, a média de eliminação urinária de IRA foi de 90,1% em 48h o que corresponde, praticamente, a eliminação de todo o IRA administrado, mostrando, pois, não haver tecido tireoidiano captante no paciente. Esse esquema de tratamento é também seguido por CATZ e cols<sup>(28)</sup>; à custa dessa rotina evitamos o mixedema crônico e, também, semestralmente, podemos confirmar ou não, com IRA, a presença de tecido tireoidiano ativo.

**4 — Tratamento das metástases de aparecimento tardio:**

**a) Cervicais:** (ganglionares). Essas metástases geralmente características dos carcinomas papilíferos ocorrem nas cadeias ganglionares cervicais, principalmente na parte alta da cadeia da veia jugular interna. Elas ocorreram em um dos nossos casos (nº 44). Tratava-se de um paciente com 39 anos de idade, portador de carcinoma papilífero que foi submetido à TT. Nesse caso, não houve captação de IRA após a TT; foi submetido à EGC. (Fig. 17).

**b) Outras metástases:** Na maioria das vezes, são ósseas e pulmonares. São tratadas com doses terapêuticas de IRA, sendo o isótopo empregado, o <sup>131</sup>I. No nosso material, isto ocorreu em dois casos (nº 38 e 55); em ambos, o tipo histológico era folicular e as metástases ocorreram nos pulmões e ossos do crânio. As doses administradas de IRA, terapêuticamente foram de 155 mCi; nos dois casos ocorreu o óbito após 6 meses.

**VIII — CONCLUSÕES**

1 — O câncer tireoidiano ocorreu em 9% das nossas tireoidectomias; essa incidência é bastante elevada quando comparada com a da literatura.

2 — Não observamos aumento da incidência do carcinoma da tireóide nos últimos anos, como tem sido mencionado por diversos autores.



FIGURA 17 — Pós-operatório evidenciando a cicatriz utilizada em caso de tireoidectomia total com esvaziamento cervical direito.

3 — O câncer tireoidiano é mais freqüente no sexo feminino, ocorre, muitas vezes, em idades jovens; é muito mais freqüente no nódulo único, porém, também é encontrado nos bócios multinodulares.

4 — Em dois casos, possivelmente, ocorreu transformação de adenoma em carcinoma.

5 — Em apenas um de nossos casos houve referências a irradiações prévias.

6 — Cerca de 75% dos tumores malignos eram diferenciados o que concorda com a literatura. Dos diferenciados, o mais comum foi o alveolar o que discorda da literatura.

7 — A incidência dos carcinomas diferenciados, abaixo dos 50 anos de idade foi de

cerca de 70%, enquanto a dos indiferenciados, acima dos 50 anos, foi de 75%.

8 — Em 4 casos ocorreu associação do câncer com nódulo "quente" e ou hipertireoidismo, fato esse que não é freqüente.

9 — Correlacionando o nódulo único "frio" com o carcinoma, a incidência deste último foi de 9,2% em 271 nódulos "frios" estudados.

10 — Correlacionando o carcinoma com nódulo "frio" verificamos que de 39 casos de carcinoma cuja semiologia revelou a presença de nódulo único (solitário) 31 eram portadores de nódulo "frio".

11 — Em 41 casos foi realizado o exame AP por congelação o qual em 7, revelou malignidade; nos demais, o resultado foi inconclusivo ou benigno.

12 — A ocorrência de metástases foi mais freqüente nos carcinomas alveolares e indiferenciados e menos freqüente nos papilíferos.

13 — Dos 50 casos que foram submetidos a uma conduta padronizada, num período compreendido entre alguns meses e 9 anos, três faleceram, 12 têm um período de evolução maior que 5 anos e os demais estão vivos num período menor que cinco anos. Dos casos de tumores indiferenciados, existem quatro pacientes vivos, sendo que a sobrevivida de um deles ultrapassa 5 anos, de dois ultrapassa 4 anos e de 1, ultrapassa 1 ano.

14 — Nesses 50 casos, ocorreram 3 hipoparatiroidismo crônico (6%), um transitório (2%), um caso de paralisia unilateral de corda vocal (2%) e uma paresia de corda vocal (2%).

15 — O iodo radiativo constituiu um excelente elemento para controle da tireoidectomia total, auxiliou o estabelecimento do diagnóstico e em alguns casos "queimou" tecido metastático captante.

16 — Atualmente, o melhor tratamento para o carcinoma da tireóide é o cirúrgico (preferentemente a tireoidectomia total) complementada ou não pelo iodo radioativo. Foi o que realizamos em 50 dos nossos casos.

### IX — RESUMO

Os autores apresentam um estudo pré, intra e pós-operatório precoce e tardio sobre 69 casos de carcinoma da glândula tireóide, acompanhados e ocorridos num período de 9 anos. Tais tumores ocorreram em 745 tireoidectomias realizadas nesse período.

Numa primeira parte, é estudada a incidência em múltiplos aspectos; a seguir, os autores comentam a patologia, comportamento clínico e diagnóstico. Na segunda parte, analisam diversos aspectos do tratamento, dividindo os casos em dois grupos; um que não teve planificação sistematizada (17 casos) por motivos vários. Outro grupo (52 casos) teve orientação terapêutica planificada e sistematizada. Neste último grupo, os autores analisam o tratamento cirúrgico, o actínico, o hormo-

nal e o quimioterápico. Em todos os tópicos comparam a experiência obtida com a revista na literatura.

### SUMMARY

The authors present a study during the pre operative period surgical procedure an immediate and late postoperative period, during 9 years, about 69 cases of thyroid carcinoma occurring in 745 thyroidectomies performed during that time. In the first part the incidence is studied in multiples aspects; immediately after the authors make comments about pathology, clinical behavior and diagnosis. In the second part, they analyze the treatment, dividing the cases into two groups: a group without systematic planification, caused by various reasons (17 cases). The other group (52 cases) has undergone planified treatment; in this group of cases the authors analyze the treatment concerning to the surgical, radioactive, hormonal aspects as well as chemotherapy. In all topics the authors make a comparison of their experience with that of world literature.

### X — BIBLIOGRAFIA

1. ABBATT, J. D.; BROWN, W. M. C. & FARRAN, H. E. — Radiation sickness in man following the administration of therapeutic radioiodine; relationship between latent period, dose-rate and body-size. *Brit. J. Radiol.*, **28**: 358, 1955.
2. AGAFONOV, F. A. — *Khirurgiya*, **5**: 30, 1960. In BEREGI, E., p. 69, ref. 10.
3. ALDAHEFF, R.; SCOTT, F. & TAYLOR, S. — *Brit. J. Surg.*, **43**: 617, 1956. In BEREGI, E. p. 9, ref. 10.
4. AMROMIN, G. B. — *Arch. Surg.*, **60**: 1183, 1950. In BEREGI, E., p. 22, ref. 10.
5. ANDRADE, J. SOBR. — Câncer da tireóide. *Rev. Bras. Cir.*, **35**: 179, 1958.
6. BALME, H. W. — Metastatic carcinoma of the thyroid successfully treated with thyroxine. *Lancet*, **1**: 812, 1954.
7. BARAKAT, R. M. & INGBAR, S. H. — The effect of acute iodine depletion on the thyroid function in man. *J. Clin. invest.*, **44**: 1117, 1965.
8. BEAHRS, O. H.; PEMBERTON, J. J. & BLACK, B. M. — Nodular goiter and malignant lesion of the thyroid gland. *J. Clin. Endocr.*, **11**: 1157, 1951.
9. BENUA, R. S.; SONNENBERG, M., LEEPER, R. D. & RAWSON, R. W. — An 18 year study of the use of beef thyrotropin to increase I<sup>131</sup> uptake in metastatic thyroid cancer. *J. Nucl. Med.*, **5**: 796, 1964.
10. BEREGI, E.; JANKOVICS, R. & BRASCH, Z. — Malignant tumours of the thyroid gland. *Akadémiai Kiadó, Budapest*, 1967, p. 1.
11. BIELSCHOWSKY, F. — *Acta Un. Int. Cancr.*, **16**: 133, 1960. In BEREGI, E., p. 19, ref. 10.
12. BLACK, M. A.; MILLER, M. & BRUSH, B. E. — Place of radical neck surgery in thyroid carcinoma. *Arch. Surg.*, **78**: 706, 1959.
13. BLACK, B. M.; YADEAU, R. A. & WOOLNER, L. B. — Surgical treatment of thyroidal carcinomas. *Arch. Surg.*, **88**: 610, 1964.
14. BLOCK, M. A.; BRUSH, B. E. & HORN, R. C. — The incidental carcinoma found in surgery for thyroid nodules. *Arch. Surg.*, **80**: 715, 1960.

15. BOBBIO, A. & BEZZI, E. — Boll. Soc. Med. Chir. Remont., **26**: 435, 1956. In BEREGI, E., p. 12, ref. 10.
16. BONNARD, G. & LEROUX — A few reflections on the contribution of scintigraphy in the diagnosis of thyroid cancers. Bull. Ass. Franc. Cancer, **50**: 371, 1963.
17. BONTE, F. J. — Radioiodine and child with thyroid cancer. Amer. J. Roentgen., **95**, 1, 1965.
18. BRADBEER, J. W. — Med. J. S. — W., **73**: 15, 1958. In BEREGI p. 9, ref. 10.
19. BUCKWALTER, J. A. — Childhood thyroid carcinoma; pathologic considerations and their therapeutic implications J. Clin. Endocr., **15**: 1437, 1955.
20. BUCKWALTER, J. A.; SOPER, R. T.; MADARAS, J. S. & MASON, E. E. — The effectiveness of treatment of well differentiated thyroid carcinoma. Surg. Gynec. Obst., **113**: 427, 1961.
21. BURN, J. I. & TAYLOR, S. F. — Natural history of thyroid carcinoma — A study of 152 treated patients. Brit. Med. J. **5314**: 1218, 1962.
22. CAMPOS, P. C.; GARCIA, A. M.; HERRILENO, E. G. & CLEMENTE, A. O. — Thyroid scintiscanning of thyroid nodules. Acta. Med. Philip., **16**: 131, 1960.
23. CATTEL, R. B. — Aberrant thiroid. J. A. M. A., **97**: 1761, 1931.
24. CATTEL, R. B. & COLCOCK, B. P. — The present day problems of cancer of thyroid. J. Clin. Endocrin., **13**: 1408, 1953.
25. CATZ, B. — Comunicação — VII Congresso Panamericano de Endocrinologia — São Paulo — Brasil — Agosto 1970.
26. CATZ, B. & STARR, P. — Cancer of thyroid gland; program for medical treatment. Univ. South Calif. M. Bull., **7**: 17, 1955.
27. CATZ, B. & STARR, P. — Cancer of thyroid with metastasis to lungs; condition shown by scintigram in absence of definite X-ray findings. J. A. M. A., **160**: 1046, 1956.
28. CATZ, B.; PETIT, D. W.; SCHWARTZ, H.; DAVIS, F.; McCAMMON, C. & STARR, P. — Treatment of cancer of thyroid postoperatively with suppressive thyroid medication, radioactive iodine and thyroid-stimulating hormone. Cancer, **12**: 371, 1959.
29. CATZ, B.; PETIT, D. W. & STARR, P. — The diagnostic and therapeutic value of thyrotropic hormone and heavy-dosage scintigrams for the demonstration of thyroid cancer metastasis. Ameri J. Med. Sci., **237**: 158, 1959.
30. CLARK, D. F. — Association of irradiation with cancer of the thyroid children and adolescent. J. A. M. A., **159**: 1007, 1955.
31. CLARK, R. L. Jr.; WHITE, E. C. & RUSSEL, W. O. — Total thyroidectomy for cancer of thyroid; significance of intraglandular dissemination. Ann. Surg., **149**: 858, 1959.
32. COLCOCK, B. P. & SALZMAN, F. A. — Treatment of carcinoma of thyroid. Surg. Clin. North Amer., **39**: 637, 1959.
33. COLCOCK, B. P. & CATTEL, R. B. — Carcinoma of thyroid. Surg. Clin. North Amer., **42**: 687, 1962.
34. COLE, W. H.; MAJARAKIS, J. D. & SLAUGHTER, D. P. — Incidence of carcinoma of the thyroid in nodular goiter. J. Clin. Endocr., **9**: 1007, 1949.
35. COLLIN, G. T. — Hormonal treatment of thyroid cancer. J. Clin. Endocr., **17**: 232, 1957.
36. CRILE, G. — Pratical aspects of thyroid disease. Saunders W. B. Co. Philadelphia, London.
37. CRILE, G. Jr. — Carcinoma of the thyroid and associated hyperthyroidism. Surg. Gynec. Obstet., **63**: 995, 1936.
38. CRILE, G., Jr. — Treatment of cancer of thyroid with desiccated thyroid. Clev. Clin. Quart., **22**: 161, 1955.
39. CRILE, G., Jr. — The endocrine dependency of certain thyroid cancers and the danger that hypothyroidism may stimulate their growth. Cancer, **10**: 1119, 1957.
40. CRILE, G. Jr. — The fallacy of the conventional radical neck dissection for papillary carcinoma of the thyroid. Ann. Surg., **145**: 317, 1967.
41. CRILE, G. Jr. — Treatment of carcinoma of thyroid. In Thyroid Neoplasia, Young, S. & Inman, C. R. — Academic Press, London and New York, 1968.
42. CRILE, G. Jr. and WILSON, D. H. — Transformation of a low grade papillary carcinoma of the thyroid to an anaplastic carcinoma after treatment with radioiodine. Surg. Gynec. Obstet., **108**: 357, 1959.
43. DE WITT, S.; DE LAWTER, W. — Cancer, **16**: 1027, 1963. In BEREGI p., ref 10.
44. DI MATTEO, G.; GENNARELLI, L.; MARCHEGIANNI, C. & MAMMUCARI, R. — Diagnostic value of scintiligraphy in nodules thyroid diagnostic. The "cold" nodule anathomoclinical and surgical considerations. Ann. Ital. Chir. **42**: 291, 1965.
45. DINGLEDINE : In CAMPOS p. ref 22.
46. DOBYNS, B. M. — Cancer of thyroid: radical surgery, radiation or hormonal suppression thrapy. Surg. Clin. N. A., **42**: 481, 1953.
47. DOBYNS, B. M. & MALDOF, F. — The study and treatment of 119 cases of carcinoma of the thyroid with radioactive iodine. J. Clin. Endocr., **11**: 1323, 1951.
48. DORN, H. F. & CUTTLER, S. J. — Publ. Hth. Monogr., **56**: 189, 1959. In BEREGI p., ref 10.
49. DUFFY, Jr. B. J. — J. Clin. Endocr. **17**: 1383, 1957. In BEREGI p. ref 10.

50. DUFFY, Jr. B. J. & FITZGERALD, P. J. — Thyroid cancer in childhood and adolescent. Report of 28 cases. *Cancer*, **3**: 1018, 1950.
51. DUNHILL. — In REGO p., ref 122.
52. FALCÃO, P. — Adenocarcinoma tireoidiano aberrante subcutâneo cervical anterior. *Rev. Paul. Med.*, **39**: 61, 1951.
53. FITZGERALD, P. J.; FOOTE, Jr., F. W. & HILL, R. F. — Concentration of  $I^{131}$  in thyroid cancer shown by radioautography: A study of 100 consecutive cases showing the relation of histological structure to the function of thyroid carcinoma. *Cancer*, **3**: 86, 1950.
54. FRANZ, V. K. — Pathology of the thyroid. In WERNER, S. C. — *The Thyroid: a fundamental and clinical text*, p. 273, ref 149.
55. FRAZELL, E. L. & FOOTE, F. W. — Papillary thyroid carcinoma: pathological findings in cases with and without clinical evidence of cervical node involvement. *Cancer*, **8**: 1164, 1955.
56. FRAZELL, E. L. & FOOTE, F. W. — Papillary cancer of the thyroid. A review of 25 years of experience. *Cancer*, **11**: 895, 1958.
57. FRIEDEL, MT. — Radioactive iodine in management of solitary thyroid nodule. *Trans. Am. Goiter Ass.*, **165**: 1953.
58. FRY, J. W.; ONEAL, R. M.; SCHMIDT, R. W. & BEWESE, M. S. — Cancer of the thyroid. *Surg. Clin. N. A.*, **41**, 1191, 1961.
59. FRY, W.; FREITAS, P. A. & REGO, S. M. — Tumores malignos da tireóide; considerações em torno de dezoito casos. *Rev. Med. Cir. S. P.*, **13**: 445, 1953.
60. GANONG, W. F. — *Review of Medical Physiology*. Lange Medical Publications, California, 2th ed., 1955 p. 256.
61. GARLAND, L. H. — Cancer of the thyroid and previous irradiation. *Surg. Gynec. & Obstet.*, **112**: 564, 1961.
62. GASQUET, C.; GERARD-MARCHANT, R.; MARKOVITS, P. & TUBIANA, M. — Interêt respectif du radio-diagnostic et de la gammagraphie pour les diagnostic des cancers thyroïdiens. *Bull. Ass. Franç. Cancer*, **58**: 347, 1963.
63. GOLDMAN, L. B. — Early cancer. London. Churchill Ltd. 94-98, 1963. In BEREGI p. ref 10.
64. GOOLDEN, A. W. G.; MALLARD, J. R. & FARRAN, H. E. A. — Radiation sialitis following radioiodine therapy. *Brit. J. Radiol.*, **30**: 210, 1957.
65. GRAHAM, A. — Malignant tumours of thyroid; epithelial types. *Ann. Surg.*, **82**: 30, 1925.
66. GRAHAM, A. — Thyroid gland in hyperthyroidism. *Surg. Clin. N. A.*, **21**: 1331, 1941.
67. GREEN, C. D. — *J. Clin. Endocr.*, **11**: 1281, 1951. In BEREGI p. ref 10.
68. GROESBECK, H. P. — Evaluation of routine scintiscanning of nontoxic thyroid carcinoma. *Cancer*, **12**: 1, 1959.
69. HAMBURGER, J. L. — *Diagnosis and management of common thyroid problems*. Charles C. Thomas, Springfield, Il, 1969, p. 141.
70. HAMBURGER, J. L. & DESAI, P. — Mannitol augmentation of  $I^{131}$  uptake in the treatment of thyroid carcinoma. *Metab.*, **15**: 1055, 1966.
71. HAYLES, A. B.; KENNEDY, R. L. J.; BEARHS, O. H. & WOOLNER, L. B. — Management of child with thyroid carcinoma. *J. Amer. Med. Ass.*, **173**: 21, 1960.
72. HAYNIE, T. P.; NOFAL, M. M. & BEIERWALTES, W. H. — Treatment of thyroid carcinoma with  $I^{131}$ . *J. A.M.A.*, **183**: 303, 1963.
73. HOAGLAND, P. W.; BOYSEN, A.M.; FOUNTAIN, E.B.; NICHOL, W. W. & BOWERS, W. F. — Carcinoma of the thyroid: rational course of therapy and results in 75 patients. *Am. J. Sug.*, **99**: 908, 1960.
74. HOLTZ, S. & POWERS, W. E. — Calcification in papillary carcinoma of the thyroid. *Amer. J. Roentgenol.*, **80**: 997, 1958.
75. HUBER, P. — Strahlentherapie, **99**: Suppl. **34**: 100, 1956. In BEREGI p. 7, ref 10.
76. JACOBSON, F. — *Acta Radiol.*, **43**: 423, 1958. In BEREGI p. 70, ref 10.
77. JAMES, A. G. — The management of papillary carcinoma of the thyroid gland. *Surgery*, **43**: 423, 1958.
78. JELLIFFE, A. M. & JONES, K. M. — Leukemia after  $I^{131}$  therapy for thyroid cancer. *Clin. Radiol.*, **11**: 134, 1960.
79. JOHNSON & BEIERWALTER — In CAMPOS p. ref 22.
80. KEMINGER, K. — *Klin. Med. (Wien)* **12/6**: 233, 1957. In BEREGI p. 7, ref 10.
81. KIEFFER, J.; PIERONI, R. R.; TOLEDO, A. C. & ROSA, J. C. — Cintilograma em câncer tireoidiano. *II Jorn. Bras. Canc.*, Guanabara, 1961.
82. KLINCK, G. H. & WINSHIP, T. — Psammoma bodies and thyroid cancer. *Cancer*, **12**: 656, 1959.
83. LANGHANS, Th. — *Virchows Arch. Path. Anat.*, **206**: 419, 1911. In BEREGI p. ref. 10.
84. LAPIS, K. & VEKERDI, L. — *Acta Morph. Acad. Sci. Hung.*, **11**: 267, 1962. In BEREGI p. ref. 10.
85. LEWALLEN, C. G. — Some observations on radiation dose to bone marrow during  $I^{131}$  therapy of thyroid cancer. *Amer. J. Roentgen.*, **89**: 618, 1963.
86. MALOOF, F.; VICKER, A. L. & RAPP, B. — An evaluation of various factors influencing the treatment of metastatic thyroid carcinoma with  $I^{131}$ . *J. Clin. Endocr.*, **16**: 1, 1956.

87. MARINELLI, L. D.; FOOTE, F. W.; HILL, R. & HOCKER, A. — Retention of radioactive iodine in thyroid carcinoma; histologic and radioautographic studies. *Am. J. Roentgenol.*, **58**: 17, 1947.
88. MARTIN, H. — The case for prophylatic neck dissection. *Cancer*, **4**: 92, 1951.
89. MARTIN, H. — The surgery of thyroid tumours. *Cancer* **7**: 1063, 1954.
90. MEADOWS, P. M. — Scintillation scanning in the management of the clinically single thyroid nodule. *J. A. M. A.*, **177**: 229, 1961.
91. MEENS, J. H. — The thyroid and its diseases. Philadelphia, J. B. Lippincott Co., p. 482, 1937.
92. MEANS, J. H.; DEGROOT, J. L. & STAMBURY, J. B. — The thyroid and its diseases. McGraw-Hill Book Company, Inc., 3th ed., 1963, New York.
93. MEISSNER, W. A. & MCMANUS, R. G. — A comparison of the histologic pattern of benign and malignant thyroid tumours. *Clin. Endocr. and Metab.*, **12**: 1474, 1952.
94. METROPOL, H. J. & MYERS, R. T. — Cancer of thyroid. *Surg. Gynec. Obst.*, **113**: 425, 1961.
95. MILLER, J. M.; HORN, R. C. & BLOCK, M. A. — The increasing incidence of carcinoma of the thyroid in a surgical practice. *J. Amer. Med. Ass.*, **171**: 1176, 1959.
96. MONEY, W. L.; GODWIN, J. T. & RAWSON, R. W. — Experimental production on the thyroid tumours in the rat by administration of sodium-5-iodo-2-thyuracil. *Cancer*, **10**: 690, 1957.
97. MORFIT, H. M. & REINERS, W. L. — The emergency of standardization in the treatment of thyroid cancer. *Surgery*, **40**: 1131, 1956.
98. MORITZ, A. K. & BAYLISS, B. — *Amer. J. Path.*, **7**: 675, 1931. In BEREGI p. ref. 10.
99. MORRIS, H. P.; DALTON, A. J. & GREEN, C. D. — Malignant thyroid tumours occurring in the mouse after prolonged hormonal imbalance during the ingestion of thyuracil. *J. Clin. Endocr.*, **11**: 1281, 1951.
100. NISHIYAMA, R. H.; SCHMIDT, R. W. & BATSAKIS, J. G. — Carcinoma of the thyroid gland in children and adolescents. *J. A. M. A.*, **181**: 1034, 1962.
101. OCHSNER, A.; BRALLIAR, M. B. & CARRERA, G. M. — *Tex. St. J. Med.* **51/11**: 737, 1955. In BEREGI, p. ref. 10.
102. PAABY, P. — Iodine deficiency and measurements of thyroid function with  $I^{131}$ . *Nord. Med.*, **74**: 1109, 1965.
103. PACK, G. T., & ARIEL, I. M. — Tumours of the head and neck. 2nd. ed., Paul B. Heeber, Inc., New York, 1959. In TRIVELLINI ref. 133.
104. PEERAS, J. A. V. — Tratamento radioterápico dos tumores da tireóide em *Cancerologia Prática*, 1ª ed., 1967, 2ª vol., capt 74. Fundo Ed. Prociex.
105. PEMBERTON, J. de J. — Malignant lesions of the thyroid gland: a review of 774 cases. *Surg. Gynec. Obstet.*, **69**: 417, 1939.
106. PERLMUTTER, M. & SLATER, S. L. — Which nodular goiters should be removed?. *New England J. Med.*, **255**: 65, 1956.
107. PURVES, H. D.; & GRIESBACH, W. E. — Studies on experimental goiter. VIII. Thyroid tumours in rats treated with thiourea. *Brit. J. Exper. Path.*, **28**: 46, 1947.
108. RAUDIN, R. G. — *Amer. J. Med. Sci.*, **227**: 201, 1954. In BEREGI p. 21, ref. 10.
109. RAWSON, R. W.; MARINELLI, L. D.; SKANSE, B. M.; TRUNELL, J. & FLUHARTY, R. G. — Effect of total thyroidectomy on the function of metastatic thyroid cancer. *J. Clin. Endocr.* **8**: 826, 1948.
110. RAWSON, R. W.; RALL, S. E.; & ROBBINS, Jr. — Uses and misuses of radioactive iodine in treatment of cancer of thyroid. *Arch. Into. Medicine*, sept. (A. M. A.), 1953.
111. RÊGO, A. M. — Orientação terapêutica no câncer da tireóide. *Rev. Bras. Cir.*, **29**: 30, 1955.
112. RÊGO, A. M. — Estado atual do tratamento do câncer tireoidiano. *Rev. Bras. Cir.*, **43**: 236, 1962.
113. ROBBINS, J.; RALL, J. E. & RAWSON, R. W. — An unusual instance of thyroxine-binding of human serum globulin. *J. Clin. Endocr.*, **16**: 537, 1956.
114. ROONEY, D. R., & POWELL, R. W. — Carcinoma of the thyroid in children after X-ray therapy in early childhood. *J. A. M. A.*, **169**: 1, 1959.
115. ROSA, J. C. — Contribuição para o estudo anatómico das relações do nervo laríngeo recorrente com a artéria tireoidiana inferior. Tese de Doutorado, F. M. U. S. P., 1961.
116. ROSA, J. C.; OKUMURA, Y.; ROCHA, S. V.; FERRAZ, A. R. & SOUTO, M. — Considerações sobre os bóciós nodulares, com referência especial aos nódulos "frios". *Rev. A. M. B.*, **15**: 343, 1969.
117. ROSA, J. C.; SCHNEIDER, J.; FERRAZ, A. R.; ROCHA, S. V.; BRITO NETO, A. J. & LARA, P. F. — Aspectos cintilográficos da glândula tireóide após tireoidectomia; resultados durante o período pós-operatório imediato e tardio. VII Congresso Panamericano de Endocrinologia, 1970, São Paulo, Brasil.
118. ROSE, R. G. & KELSEU, M. P. — Radioactive iodine in the diagnosis and treatment of thyroid cancer. *Cancer*, **16**: 896, 1963.
119. RUNDLE, F. F. & BASSER, A. G. — Stump recurrence and total thyroidectomy in papillary thyroid cancer. *Cancer* **9**: 692, 1956.
120. RUSSEL, W. O.; IBANEZ, M. L.; CLARK, R. L. & WHITE, E. C. — Thyroid carcinoma. Classification, intraglandular dissemination and clinico-pathological study

- based upon whole organ section of 80 glands. *Cancer*, **16**: 1425, 1963.
121. SCAZZIGA, B. R. & LEMARCHAND- BÉRAUD, T. — Fisiopatologia del tiroides. R. J. Geigy S. A., Basle, 1967.
122. SEGAL, R. L.; ZUCKERMANN, H. & FRIEDMAN, E. W. — J. Amer. Med. Ass., **173**: 1890, 1960. In BEREGI p. ref 10.
123. SEIDLIN, S. M.; SIEGEL, E.; MELAMED, S. & YALOW, A. A. — Occurrence of myeloid leukemia in patients with metastatic thyroid carcinoma following prolonged massive radiiodine therapy. *Bull. New York Acad. Med.*, **31**: 410, 1955.
124. SHELINE, G. E. & MILLER, R. R. — Studies with radiiodine; VI, evaluation of radiiodine treatment of carcinoma of thyroid bases on experience at University of California from 1938 to 1954. *Radiology*, **69**: 527, 1957.
125. SHIMAOKA, K. & SOKAL, J. E. — Differentiation of benign and malignant thyroid nodules by scintiscan. *Arch. Int. Med.*, **114**: 36, 1964.
126. SILVER, S. — Radioactive Nuclides in Medicine and Biology. 3th. ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1968, p. 218, 224, 226, 228.
127. SIMPSON, C. L.; HEMPLEMANN, L. H. & FULLER, L. M. — Neoplasia in children treated with X-ray in infancy for thymic enlargement. *Radiology*, **64**: 840, 1955.
128. SLOAN, L. W. & FRANTZ, V. K. — Thyroid cancer: Clinical aspects and treatment. In WERBER, S. C. p. 375, ref. 149.
129. SOLOMON, D. H. — Factors affecting the fractional rate of release of radiiodine from the thyroid gland. *Metabolism*, **5**: 667, 1956.
130. SONNEMBERG, M. & RALL, J. E. — The use of radioactive iodine in cancer of the thyroid. *Med. Clin. North Amer.*, **40**: 821, 1956.
131. STARR, P. — Pulmonary metastasis of papillary cancer of the thyroid gland. *J. A. M. A.*, **180**: 979, 1962.
132. STURGEON, C. T.; DAVIS, F. E.; CATZ, B.; PETIT, D. & STARR, P. — Treatment of thyroid cancer metastasis with TSH and  $^{131}$ I during thyroid hormone medication. *J. Clin. Endocrin. Metab.*, **13**: 1391, 1953.
133. THIMAOKA, K.; BADILLO, J.; SOKAL, J. E. & MARCHETTA, F. C. — J. Amer. Med. Ass., **127**: 883, 1945. In BEREGI, p. ref. 10.
134. THOMAS, C. C. Jr. — The use of l-triiodothyronine as a pituitary depressant in the management of thyroid cancer. *Surg. Gynec. Obstet.*, **106**: 137, 1958.
135. THOMAS, C. C.; Jr. & JENKINS, S. G., Jr. — Medical management of thyroid cancer. *Ann. Surg.*, **157**: 960, 1963.
136. TORNEO, A. C.; ROCHA, P.; LIMA, M. L. M. T. & ROSA, J. C. — Tratamento cirúrgico do câncer da glândula tireóide. *Rev. Hosp. Clin.*, **15**: 277, 1960.
137. TOLOSA, E. M. C. — Comunicação Pessoal.
138. TRIVELLINI, A. — Terapia chirurgica dei tumori della tiroide. *Atti. Soc. It. Canc.*, **5**: 311, 1964.
139. TRUNNEL, J. B. — Iodine therapy in thyroid carcinoma. *Radioisotopes in Medicine*. Sept. 1953. (Course given by The Oak Ridge Institute of Nuclear Studies). In NOBRE, M. D. R. & JUNQUEIRA, A. C. C. — *Cancerologia Prática 1ª ed.*, 1967, 2ª vol., cap. 74. Tratamento radioterápico dos tumores da tireóide. Fun do Ed. Prociex.
140. TRUNNER, J. B.; MARINELLI, L. D.; DUFFY, B. J.; HILL, R.; PEACOCK, W. & RAWSON, R. W. — Treatment of metastatic thyroid cancer by radioactive iodine. *J. Clin. Endocr.*, **9**: 1138, 1949.
141. UHLMANN, E. M. — Cancer of thyroid and irradiation. *J. A. M. A.*, **161**: 504, 1956.
142. UNDERWOOD, C. R.; ACKERMANN, L. V.; & ECKERT, C. — Papillary carcinoma of the thyroid. An evaluation of surgical therapy. *Surg.*, **43**: 610, 1958.
143. WAGNER, F. B. & COLCHER, R. E. — Surgery, **39**: 252, In BEREGI, p. 3, ref. 10.
144. WARD, C. E. — Tumours of the thyroid. *Am. J. Surg.*, **95**: 385, 1958.
145. WARREN, S. & MEISSNER, W. A. — Tumours of the thyroid gland. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D. C., 1953. In TOLEDO, A. C. — Tumores malignos da tireóide: generalidades e cirurgia. In *Cancerologia Prática*. NOBRE, M. O. R. & JUNQUEIRA, A. C. C. — Fundo Editorial Prociex, S. Paulo, 1967, p. 861.
146. WEGELIN, C.; HENKE, F. & LUBARSCH, O. — *Handbuch der Anatomie und Histologie*. VIII. Berlin, 1926. In BEREGI, p. 4, ref. 10.
147. WELCH, J. W.; CHESKY, V. E. & HELLNIE, C. A. — *Arch. Surg.*, **81**: 14, 1960. The malignant thyroid adenoma; treatment and results.
148. WELTI, H. — Enlarged surgery in thyroid cancers. In tumours of the thyroid gland. In ANDRADE SOBRINHO.
149. WERNER, S. C. — The thyroid; A fundamental and clinical text. Heeber-Harper, 2th. ed., 1957.
150. WEXLER, J. & VASCONCELOS, E. — Neoplasias da tireóide; importância dos exames complementares. *Rev. Paul. Med.*, **70**: 1, 1967.
151. WHINSHIP, T. & CHASE, W. W. — The thyroid carcinoma in children. *Surg. Gynec. Obstet.*, **101**: 217, 1955.
152. WILLIAMS, A. C.; DAVIS, J. M. & KIELY, A. A. — Thyroid cancer in 1330 cases of surgical goiter. *Amor. J. Surg.*, **104**: 672, 1962.
153. WILLIS, J. — Incidence and actiology of thyroid carcinoma. *Brit. Med. J.*, **1**: 1646, 1961.

154. WOOLNER, L. B.; LEMMON, M. L.; BEAHR, O. H.; BLACK, B. M. & KEATING, F. R. Jr. — J. Clin. Endocr. Metab., **20**: 89, 1960.
155. WOOLNER, L. B.; BEAHR, O. H.; BLACK, B. M.; MCCONAHEE, W. M. & KEATING, F. R. Jr. — Classification, and prognosis of thyroid carcinoma. A study of 885 cases observed in a thirty year period. Am. J. Surg., **102**: 354, 1961.
156. YOUNG, W. P. — Carcinoma of the thyroid. Surg. Clin. N. Amer. — **38**: 1007, 1958.
157. ZACHAREWITZ, F. A. — Management of single and multinodular goiter. The Med. Clin. of N. Amer., **52**: 409, 1968.
158. ZILLOTTO, D.; CONTE, N. & CANDELARI, C. — L'adenoma tossico della tiroide. Folia Endoc., **19**: 76, 1966.