

**CARCINOMA
DA TIREÓIDE**

.441-006.6
BC

JAYME RODRIGUES

CARCINOMA DA TIREÓIDE

Tese para concurso de Docência
Livre na Disciplina de Endocrinologia
do Departamento de Medicina Interna
da Faculdade de Medicina da Universi-
dade Federal do Rio de Janeiro.



JAYME RODRIGUES

ÍNDICE

- I — PREFÁCIO

- II — INTRODUÇÃO
 - PREVALÊNCIA E INCIDÊNCIA
 - FATORES DETERMINANTES OU DESENCADEANTES
 - CLASSIFICAÇÃO

- III — CARCINOMA PAPILÍFERO
 - ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS
 - ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA DE HASHIMOTO

- IV — CARCINOMA FOLICULAR
 - CARCINOMAS DE CÉLULAS DE HÜRTHLE

- V — CARCINOMA MEDULAR
 - ASSOCIAÇÃO DO CARCINOMA MEDULAR COM FEOCROMOCITOMA

- VI — CARCINOMAS INDIFERENCIADOS

- VII — TRATAMENTO

- VIII — REVISÃO HISTOPATOLÓGICA

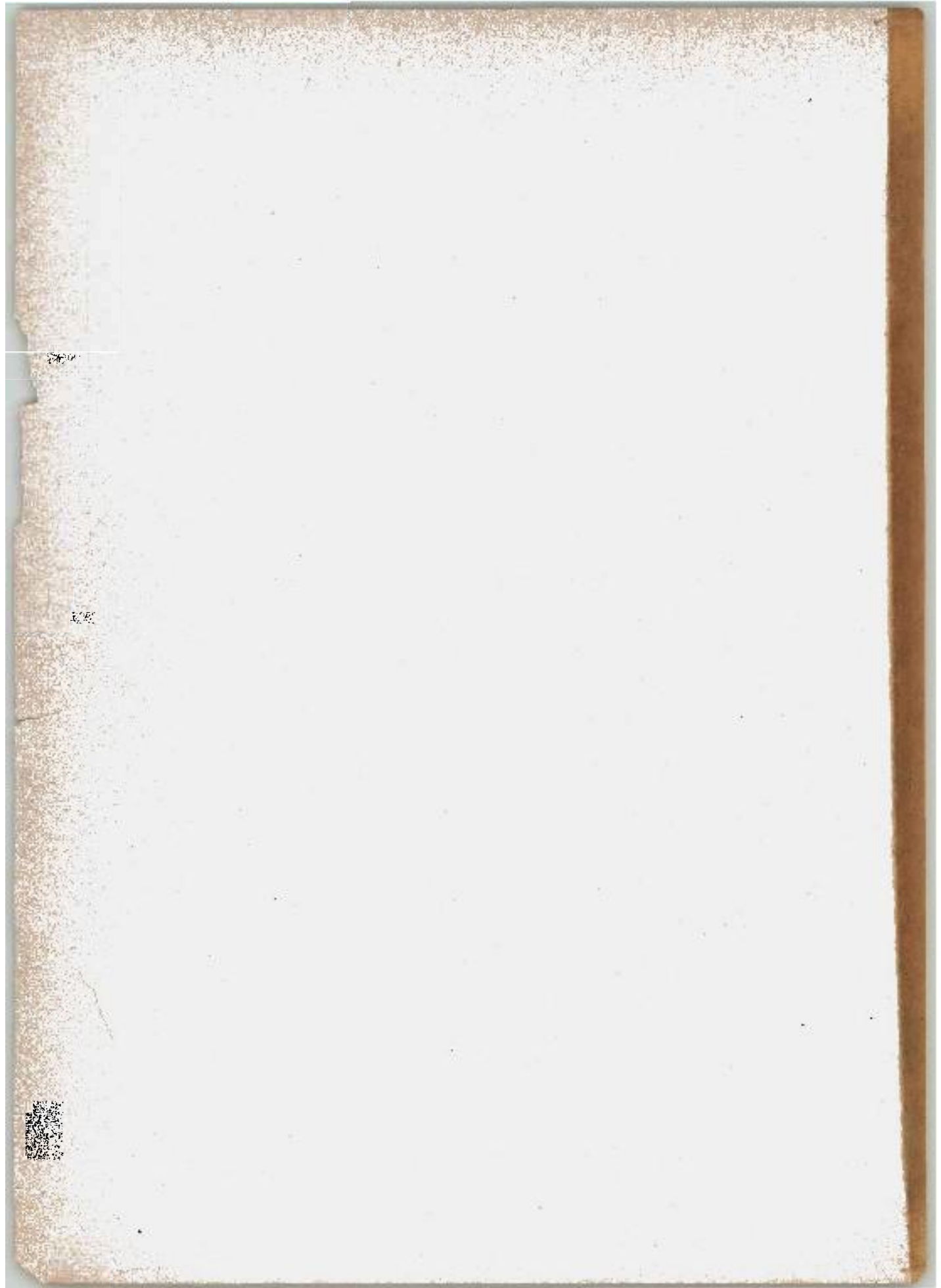
- IX — PESQUISAS LABORATORIAIS NO CARCINOMA DA TIREÓIDE

- X — CONCLUSÕES

- XI — BIBLIOGRAFIA

A minha espôsa
A meus filhos
A meu pai

Em memória de minha mãe



PREFÁCIO

A elaboração de uma tese sobre matéria clínica exige longo tempo de preparo. É por isso que a escolha do tema geralmente se fixa em assunto estudado através de longos anos de prática profissional, nem sempre programada com essa finalidade. É tarefa certamente difícil reunir, em nosso meio, um grupo significativo de casos e examiná-los de maneira uniforme para deles tirar conclusões válidas.

O objetivo deste trabalho é abordar o carcinoma da tireóide à luz de nossa experiência pessoal, aliada à de outros especialistas, cujo modo de encarar o problema em muito se assemelha ao nosso.

O interesse que em nós desperta o tema escolhido já é antigo: data de 1957, quando a Seção de Endocrinologia da 3.^a Disciplina do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal do Rio de Janeiro teve o privilégio de abrigar a Unidade Clínica de Radioisótopos do Instituto de Biofísica, àquela época confiada, pelo eminente Prof. Carlos Chagas Filho, à direção de nosso prezado colega e amigo Dr. Luiz Carlos Lôbo. De um trabalho de equipe, então iniciado, surgiram inúmeras pesquisas no terreno da tireoidologia, até hoje continuadas, com o mesmo afinho e dedicação. Atualmente a esse grupo de entidades se agregou o Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia — Luiz Capriglione.

Na presente tese, com a qual nos candidatamos à docência livre de endocrinologia, teremos oportunidade de apresentar a experiência clínica e terapêutica haurida em 100 casos comprovados de carcinoma da tireóide. Desses 100 casos, selecionados dentre 124 e estudados por equipes de clínicos e patologistas que seguem os mesmos critérios de diagnósticos, 17 provêm de nossa clínica particular; 17 nos foram gentilmente cedidos pelo Prof. José Schermann e se referem a pacientes atendidos em seu consultório; 12 provieram do Hospital da Lagoa (INPS) e foram fornecidos pelo Dr. Rogério F. de Oliveira, Chefe do Serviço de Endocrinologia desse hospital, e 5 se originaram do Hospital Silvestre, onde o Dr. Renato Bandeira, chefe de cirurgia, operou, não só esses 5 pacientes, como muitos outros da referida série. O Dr. Pedro Novellino, assistente da Disciplina de Clínica Cirúrgica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, praticou o ato cirúrgico em grande número de pacientes de nossa casuística. É de assinalar que esses dois cirurgiões adotam

orientação menos agressiva na cirurgia de câncer da tireóide, preferindo, na maioria dos casos, a tireoidectomia total como medida preventiva e de preparo de paciente para o uso de I^{131} .

Todos os demais casos foram examinados na Seção de Endocrinologia do Serviço do Prof. Luiz Feijó e Instituto Estadual de Diabetes e Endocrinologia — Luiz Capriglione.

Por serem ainda bastante controversos muitos aspectos do problema, daremos uma idéia dos principais pontos de vista, para, em seguida, sustentar o nosso. Constitui tarefa difícil e, em face do tempo disponível, quase impraticável, tentar uma revisão bibliográfica da matéria, mas, tanto quanto possível, iremos citar os autores que mais se destacaram no exame dos diversos aspectos da questão. Por fim, apresentaremos um achado de estudo enzimático do tumor, que, a nosso ver, é totalmente novo.

Seria ocioso afirmar a impraticabilidade da elaboração desta tese sem a preciosa ajuda de dedicados amigos. Antes, porém, de citá-los, desejamos render especial homenagem a três eminentes mestres, cujo auxílio foi precioso para nossa formação profissional.

Um desses tributos vai dirigido à saudosa memória do Prof. Luiz Capriglione, sob cuja direção, ainda acadêmico e depois médico recém-formado, tivemos o privilégio de trabalhar. A ele devemos a nossa orientação para o estudo da clínica médica e, muito particularmente, para o caminho da pesquisa clínica. Sua categoria de chefe de escola marcou época na medicina de nosso país e seus assistentes, conduzidos por uma personalidade marcante, se contam hoje, cada qual em sua especialidade, entre os mais destacados profissionais de nosso Estado.

O Prof. José Schermann, guia de nossos primeiros passos na especialidade, ainda ao tempo da "5.^a Cadeira", nos inculiu no espírito a compreensão da necessidade de disciplina no trabalho e sempre nos distinguiu com a sua amizade.

É ao Prof. Luiz Feijó que devemos a complementação de toda a nossa formação médica. Aliando a preocupação quase obsessiva de fazer justiça, a uma atitude verdadeiramente paternal e permitindo aos seus assistentes ampla liberdade de pensamento e expressão, o eminente mestre facilitou sobremaneira a criação e o desenvolvimento dos setores especializados de seu Serviço, nestes incluída a Endocrinologia. Somos-lhe particularmente devedores de numerosas demonstrações de amizade e confiança durante um convívio diário, que data de 15 anos, no curso dos quais aprendemos a respeitar e admirar sua inteligência e o constante carinho dispensado a quantos o cercam. Essa dívida de gratidão não é apenas nossa: é de toda a Faculdade de Medicina, pois ninguém tanto lutou pela ampliação dos recursos indispensáveis ao progresso do ensino médico.

Cumpre-nos agradecer ainda, de maneira especial, a dois diletos amigos, pois foi, em grande parte, graças a êles que conseguimos elaborar esta tese: o Prof. Helion Póvoa e o Dr. João Guilherme de Figueiredo. O primeiro, no laboratório de Bioquímica da Light — RR, e o segundo, no laboratório de Histo-patologia da 3.^a Disciplina de Clínica Médica, comprovaram mais uma vez sua capacidade profissional na realização de dosagens e nas preparações histológicas adiante apresentadas.

Estendemos o nosso reconhecimento aos integrantes da Unidade Clínica de Radioisótopos: Drs. Jacques Fridman, Doris Rosenthal e George Sadicoff, pela ajuda proporcionada na coleta da documentação isotópica. *

Aos Drs. Pedro Novellino e Renato Bandeira, a cuja competência técnica foi confiada a cirurgia na grande maioria de nossos casos, cabe também aqui consignar um registro de agradecimento. E não seria justo esquecer o Dr. Cláudio Lemos pela solicitude com que nos cedeu os blocos de material histopatológico para revisão microscópica.

A todos os-amigos que nos ajudaram: Dr. Raul Faria Jr., Dr. Henry C. Kayath, Maria Tereza Burlamaqui, Cleid Figueiredo, Luiz Queiroz, Yara Viana Garcia, Dr. Marcello Barcinski, Dr. Neidson Miranda, Dr. Maurício Barbosa Lima, Dr. Júlio Foster da Costa, Rosa Maria N. Tavares Cavalcanti, Ebe Guimarães, aos demais médicos e alunos que integram a Seção de Endocrinologia da 3.^a Disciplina de Clínica Médica, nosso profundo reconhecimento.

Não menor é o nosso agradecimento ao Sr. Roberto Irineu Marinho pelo excelente trabalho de impressão desta tese em prazo extremamente curto, na Rio Gráfica, cujo grupo chefia, com eficiência e dedicação.

Por fim, mais uma vez agradeço, fato que se tornou rotina em minha vida, o auxílio na revisão desta tese daquele que guiou meus passos desde a infância, forjou minha personalidade e imprimiu todo o gosto pelo estudo e pela busca incansável da verdade: meu pai.

* Os estudos isotópicos foram realizados graças ao auxílio prestado pela Comissão Nacional de Energia Nuclear.

INTRODUÇÃO

Prevalência e incidência

O carcinoma diferenciado da tireóide, sob vários aspectos, se afasta dos tumores malignos de outras estruturas do organismo. Histologicamente, foge às regras clássicas da oncologia, pois as alterações nucleares, tão significativas no diagnóstico da malignidade, como aumento de mitoses, pleomorfismo, alterações do aspecto e distribuição da cromatina, modificações do nucléolo, perda da polaridade celular, não constituem características marcantes da malignidade tireoidiana. Os grandes elementos conducentes à certeza diagnóstica do carcinoma diferenciado da tireóide residem, especialmente, na invasão de vasos sanguíneos e linfáticos, da cápsula ou tecido parenquimatoso circunvizinho.

Exceção feita dos tumores indiferenciados, que exibem tôdas as modificações inerentes à maioria dos malignos, os demais são, por vezes, de difícil diagnóstico, notadamente em cortes de congelação, como, diga-se de passagem, freqüentemente se espera do patologista, no curso de um ato cirúrgico, à vista do material enviado. Os mais experimentados conseguem, na maioria dos casos, chegar a uma definição histopatológica através da observação da citoarquitetura; outros, porém, principalmente em se tratando de tumores que apresentam estrutura folicular, só conseguem a certeza da benignidade ou malignidade da peça histológica após exame cuidadoso dos cortes em inclusão na parafina e apurada técnica de coloração.

Entretanto, não é apenas em função dos aspectos histológicos que o carcinoma da tireóide atrai a atenção de clínicos e de pesquisadores. A manutenção da hormônio-dependência de

certos casos, levando mesmo alguns autores a sugerir o tratamento inibidor da tireotropina como terapêutica única e assim obtendo até mesmo a regressão de metástases, não é o único na patologia do câncer, pois encontra paralelo em certos tumores da mama e próstata, também hormônio-dependentes, e se beneficiam com a administração de esteróides gonadais.

A capacidade de células tumorais das neoplasias diferenciadas captarem iodo, embora em teor reduzido, mas de maneira semelhante ao mecanismo das células normais, além de permitir um rastreamento das áreas metastáticas pelos isótopos do iodo, facilita o seu tratamento.

Por tudo isso, o estudo dos carcinomas da tireóide tem despertado o interesse de patologistas, endocrinologistas, cirurgiões e clínicos do mundo inteiro, que inundaram a literatura médica de um sem-número de publicações sobre o assunto, tornando impossível sequer tentar, a curto prazo, uma revisão bibliográfica completa.

O primeiro aspecto a ser abordado é o da incidência do tumor, que mereceu de Kaiser (1) a seguinte observação: "Do grande esforço de análise estatística registrada na literatura resultaram mais controvérsias que informações."

Como o nosso Serviço atende a um grupo já selecionado de pacientes, que nos são enviados sob suspeita de endocrinopatias, qualquer tentativa de análise de incidência geral pecaria por vício de amostragem. De qualquer forma, podemos dizer que, segundo nossa observação em hospital especializado, a incidência do câncer da tireóide ocorreu em cerca de 0,73% dos casos de endocrinopatias, incluindo o diabetes. Fugimos deliberadamente de estudar a incidência em bócios nodulares,

assunto tantas vezes abordado com grande discrepância nas conclusões.

Em princípio, é baixa a incidência de câncer de tireóide na população em geral, como provam os trabalhos oriundos de quase todas as regiões do mundo. Mas a principal diferença reside entre as estatísticas originadas em material de autópsia e as provenientes de peças cirúrgicas, como veremos adiante.

Em 1958, na Inglaterra e no País de Gales (2), 4 homens e 10 mulheres por milhão de habitantes morreram de câncer de tireóide, representando cerca de 0,2% e 0,5% de todas as mortes por neoplasia maligna.

No período de 1950 a 1961 (3), o número de mortes atribuídas ao câncer de tireóide variou de 316 a 385, sendo a frequência, entre 1940 e 1949, de 4,06 homens e 11,22 mulheres por milhão de habitantes e por ano. Entre 1950-1959, essas taxas pouco variaram, respectivamente, de 4,41 e 11,36.

Em 1955, nos Estados Unidos, a mortalidade pelo câncer de tireóide foi de 5 homens e 8 mulheres por milhão de habitantes (4).

Ainda nos Estados Unidos, Means e cols. admitem que o câncer da tireóide seja responsável, anualmente, por 0,4 de todos os falecimentos causados pelo câncer em geral e por 6 mortes em cada milhão de habitantes (5).

Certos estudos revelam o aumento de incidência do carcinoma da tireóide. Assim, segundo pesquisa realizada na cidade de Turku, sudoeste da Finlândia, em área de população aproximadamente de 400.000 habitantes, no período compreendido entre 1947 e 1957, entre 1.500 pacientes, havia 1,6% portadores de neoplasias malignas, ao passo que tal incidência se elevou a 6% a partir de 1958 (6).

Nos Estados Unidos da América

assinalam-se anualmente 25 novos casos por milhão de habitantes (7).

Conforme levantamentos efetuados em dados de autópsia, a frequência variou de 0,01 a 2% (8) (9) (10).

Silverberg e Vidone estudaram a tireóide em 300 casos não selecionados de autópsia e nêles encontraram 8 (2,7%) de câncer de tireóide, taxa muito superior à observada em autópsias rotineiras (0,08%) (11). Chamam, por isso, atenção para o número excessivamente baixo de incidência em casos de autópsia resultante da falta de exame sistemático da tireóide e observam que, em Boston, material provindo de 3 hospitais, somente 62,8% continham referência ao exame da tireóide (12).

No Tennessee (USA), desde 1925 a 1946, chegou-se a diagnóstico de câncer de tireóide em 2,2% de todo o material tireoidiano enviado para exame histopatológico e, de 1947 a 1957, 6% eram malignos. De 1958 a 1965, 10% dos exemplares continham carcinomas. Comentam os autores que o aumento verificado no período de 1947 a 1957, em relação ao encontrado entre 1925 a 1946, se deve principalmente à redução das operações realizadas em casos de hipertireoidismo e que a elevação para 10% no período de 1958 a 1965, resulta de métodos mais acurados de diagnóstico empregados pelos internistas (13).

Ainda em material de origem cirúrgica, em 677 tireoidectomias realizadas no Vancouver General Hospital, durante os anos de 1959 a 1963, foram encontrados 59 casos de carcinoma da tireóide (8,7%) (14).

A taxa de mortalidade por câncer de tireóide foi de 1,1/100.000 habitantes (mulheres) e 0,7/100.000 (homens). As taxas variaram de 0,2/100.000, em La Plata, a 2,3, em

Cali. Em São Paulo, nos anos de 1962-1964, entre as idades de 15 a 74 anos, registrou-se a incidência de morte atribuída ao câncer da tireóide na proporção de 0,33/100.000 habitantes. Acreditamos que esses dados, fornecidos em 1968 pela Organização Pan-Americana de Saúde (15), incorram no mesmo erro assinalado por Silverberg e Vidone (11).

Poderia parecer verdadeira a assertiva de Wegelin (16) ao apontar maior incidência de câncer da tireóide em áreas de bócio endêmico, mas estudos posteriores vieram pôr em dúvida tal hipótese.

Pendergrast e cols. (17) mostraram que as áreas bociógenas de Chicago e Detroit, pertencentes ao chamado cinturão de bócio em torno dos grandes lagos, possuíam a mesma incidência de câncer de tireóide que as cidades de Dallas, no Texas, ou Birmingham, no Alabama, cidades em que o bócio não se apresenta com caráter endêmico.

Scrimshaw (18) inclina-se a acreditar que haja, realmente, maior incidência nas áreas endêmicas, argumentando com a possibilidade de serem mais bem selecionados os dados obtidos nas estatísticas que afirmam tal relação. Leva ainda em conta o fato de a autópsia rotineira não analisar cuidadosamente as tireóides.

Lindsay (19), entre 1920 e 1954, levantou 293 casos de câncer de tireóide, observados e acompanhados na Universidade da Califórnia, e revela que o diagnóstico permanece relativamente constante, variando de 7 a 12% de todas as tireoidectomias.

Willis encontrou 15 casos em 15.100 necropsias, representando incidência de 0,1% (20). Tomando o número médio correspondente aos anos de 1955 a 1957, o câncer de tireóide

de foi responsável por 0,6% de todas as mortes por câncer na Irlanda do Norte. Em material cirúrgico, totalizando 3.590 amostras, foram anotados 149 carcinomas (4,1%).

Mc Gavack (21) registrou 0,01% de todas as admissões em hospitais gerais; 2,2% de todas as admissões por doença da tireóide e 6,6% dos ingressos por bócio nodular.

De acordo com estatísticas preparadas pela American Cancer Society, o câncer da tireóide responde por 0,4% das mortes por câncer em ambos os sexos (22).

Na Tailândia do Norte, entre 261 peças de origem cirúrgica, 6,1% eram carcinomas, papilíferos em sua maioria (23).

Fatores determinantes ou desencadeantes

Muito se discute, e as pesquisas se sucedem, em busca da etiologia do câncer em geral. São provavelmente diferentes os fatores determinantes do câncer de tireóide, conforme se trate de tumores de alta, média ou baixa malignidade.

Segundo os achados experimentais e clínicos, parece provável que os carcinomas diferenciados provenham de áreas de hiperplasia onde atua o TSH, ou de adenomas originariamente benignos transformados em malignos por motivos ignorados.

Temos a impressão de que a hiperplasia, isoladamente, não seja capaz de desencadear a malignização, pois os bócios difusos tóxicos, sede de grande hiperplasia e atividade funcional, provocados possivelmente pela ação do LATS*, oferecem os menores índices de carcinomas entre todos os tipos de bócio (24). Seria isso resultante do mecanismo imunológico defensor

do parênquima ou do bloqueio do TSH**? A dúvida persiste e talvez não se esclareça tão cedo.

Experimentalmente, Doniach (25) provocou, em ratos, carcinomas administrando antitireoidiano e iôdo radioativo. Nesse caso, a associação de hiperplasia com um agente cancerígeno (radiação) produziu a transformação maligna. Entretanto, Money e col. (26) obtiveram carcinomas com o uso isolado de tiuracil, sendo interessante o achado do tecido indiferenciado como parte do tecido adenomatoso, e Zimmerman conseguiu desencadear o tumor alternando hiperplasia e involução (27).

A administração isolada de I^{131} foi capaz de desenvolver carcinomas em ratos (28). Mas, em quase tôdas as experiências que provocam a formação de câncer em ratos, o agente reconhecidamente cancerígeno foi associado a outros capazes de promover hiperplasia da glândula através do TSH.

Existem certos elementos reconhecidamente desencadeadores do carcinoma da tireóide, ao passo que outros permanecem no terreno da suposição. Conforme assinalam muitas publicações, já não pairam grandes dúvidas quanto à ação da radioterapia na região do pescoço e da cabeça na carcinogênese da tireóide, em se tratando de indivíduos jovens.

Os primeiros a chamarem a atenção para tal efeito foram, incontestavelmente, Duffy e Fitzgerald (29) que, alertados para os efeitos cancerígenos das radiações, reconheceram, em 10 crianças de uma série de 28, o valor da história prévia de tratamento de hiperplasia do timo pela radioterapia, de baixa voltagem e curta duração.

Em 1955, Simpson e cols. (30) obtiveram informações de 1.400 das

1.722 pessoas, submetidas, na infância, a tratamento de aumento do timo pelo Raio X. Dêste numeroso grupo concluíram que era elevada a incidência de malignidade, principalmente em relação à leucemia e ao câncer de tireóide. Seis casos de neoplasia maligna de tireóide foram encontrados em indivíduos submetidos ao tratamento radioterápico, em contraste com a ausência de casos semelhantes entre os irmãos dêsses pacientes, que não se submeteram a qualquer terapêutica actínica.

A essas se seguiram outras publicações, acentuando a grande influência da radioterapia na gênese do câncer. (31) (32) (33) (34) (35) (36).

Rooney e cols. (37) admitem para os próximos anos uma redução na incidência do carcinoma da tireóide, em face da abolição da técnica radioterapêutica utilizada na infância.

Estudos realizados na Mayo Clinic (38) sôbre o câncer de tireóide em indivíduos abaixo de 15 anos, totalizando 59 pacientes, revelaram 30 casos com história de irradiação.

Hanford e cols. (39), no Presbyterian Hospital, descobriram 7 casos de carcinomas entre 458 pacientes irradiados pelas mais diversas causas, daí concluindo que as pequenas doses são provavelmente mais nocivas que as mais intensas e que o efeito cancerígeno da radiação é tanto maior quanto mais jovem fôr o paciente.

Num terceiro levantamento, referente aos 2.878 pacientes que receberam Raios X na infância, Hempelmann e cols. (40) revelaram que o número de tumores sofreu acréscimo em relação ao levantamento efetuado

* LATS — Long acting Thyroid Stimulator.

** TSH — Thyroid Stimulant Hormone — (Tireotropina).

há dez anos (34). Concluíram ainda que a dose de RX não pode ser correlacionada com o período latente entre a exposição e o aparecimento do tumor.

De grande interesse, sem dúvida, no concernente à ação carcinogénica das radiações ionizantes sobre a tireóide, são os trabalhos desenvolvidos nas cidades de Hiroshima e Nagasaki.

Em 1963, Socolow e cols. (41) estudaram 4 grupos selecionados de acordo com a distância que os separava do hipocentro da explosão nuclear. Em Hiroshima, a amostragem total foi ligeiramente superior a 13.000 pessoas e discretamente acima de 6.000, em Nagasaki. Os exames clínicos se realizaram com intervalo de 2 anos para cada grupo e demonstraram prevalência e incidência significativas de câncer de tireóide nos indivíduos que se achavam mais próximos do hipocentro.

Recentemente, (42) nova revisão acrescentou 12 casos nas cidades acima mencionadas e concluiu pela maior ocorrência de carcinoma de tireóide nas mulheres. Em se tratando, porém, de indivíduos menores de 20 anos à época da exploração, a incidência se igualava em ambos os sexos.

Goolden (35) informa sobre dois pacientes com carcinoma de tireóide que receberam irradiação sobre o pescoço durante a vida adulta.

André (43), em trabalho de revisão, assinala 26 casos de neoplasia da glândula em pacientes que foram expostos à radiação, como medida terapêutica, após os 15 anos de idade.

A glândula tireóide no adulto possui, sem sombra de dúvida, maior resistência à transformação maligna em consequência de exposição e radiações de baixa voltagem. Ora, sabemos que, na idade de 1 ano, a tireóide normal pesa 2 g e que, no adulto, se

situa acima de 17 g; assim, é na infância que as células sofrem divisões e a glândula se avoluma (44). Como a irradiação de baixa voltagem é capaz de atuar sobre a taxa de mitoses das células, em doses insuficientes para destruí-las, possivelmente provoca alterações cromossômicas cujas anormalidades surgirão nos produtos de suas divisões. Se tal hipótese é verdadeira, claro está que as grandes modificações se instalarão nos indivíduos de menor idade. Já no adulto, em que o número de mitoses é pequeno, os efeitos da radiação serão muito reduzidos, conforme pode ser observado pelo uso de altas doses empregadas no tratamento de hipertireoidismo através do iodo radioativo.

Entre nós, a prática da radioterapia para tratamento de hiperplasia do timo não foi muito difundida, motivo por que não encontramos história prévia de radiação, com esta finalidade, entre os casos que selecionamos.

A doente n.º 85 de nossa casuística havia sido irradiada face à presença de lesão cutânea considerada pré-cancerosa (e, apenas como curiosidade, lesão que a mãe também apresentou). Os aspectos da pele são os de seqüela de radiodermite, conforme ressalta André (43).

O caso n.º 44 recebeu radioterapia, 1 ano antes do aparecimento do carcinoma, para tratamento de um quelóide em área do pescoço. O tempo escasso decorrido entre a exposição e o surgimento do tumor não nos permite estabelecer nexos de causa e efeito.

É assunto de debate a origem de carcinomas em adenomas previamente existentes na tireóide.

O problema é saber se um nódulo é maligno desde o seu nascimento ou se um adenoma é capaz de se malignizar.

A Dra. Franz (45) argumenta contra a hipótese da malignização, confrontando a maior incidência de carcinomas papilíferos em relação aos foliculares com a predominância dos adenomas foliculares sobre os de estrutura papilíferas.

Parece-nos, no entanto, que tal argumento não é válido, pois nada impede ao tumor sofrer modificações em sua estrutura, fato, aliás, de grande frequência.

Mc Gavack (21), embora admitindo que as evidências sejam esmagadoras a favor da hipótese de cancerização do adenoma, levanta a hipótese de que o nódulo possa ser maligno desde o início.

Means e cols. (5) perguntam se um adenoma alguma vez se desenvolve em carcinoma e afirmam que nenhuma prova foi histologicamente obtida, no homem, da transformação gradativa do adenoma em carcinoma.

A presença de carcinomas desenvolvidos em pleno tecido adenomatoso faz parte dos achados histológicos de nossos casos, mas acreditamos que a maioria dos tumores da tireóide surja no tecido normal.

Despertou-nos interesse a revelação de alguns de nossos pacientes de ter o nódulo tireoidiano surgido na época da gravidez. Entretanto, a opinião de Lindsay (19) é de que, como o carcinoma incide, em grande parte, no período de vida fértil da mulher, não sendo a gravidez evento assim tão raro, a coincidência é apenas consequência do acaso. Aliás, trabalhos posteriores mostraram que gestações surgidas em pacientes com carcinomas da tireóide não aumentaram seu desenvolvimento ou sequer promoveram metástases quando comparadas com um grupo que não apresentou gravidez (46).

Não se pode esquecer, contudo, que

durante a gravidez é freqüente a observação do desenvolvimento de um bócio e que, portanto, estão em jogo os fatores de hiperplasia capazes de estimular o aparecimento do câncer (47) (21) (22).

Petite (48) lista, entre os fatores etiopatogênicos ou favorecedores, a gravidez, que surgiu, como possível causa, em 6 de seus casos.

Classificação:

Embora exaustivamente estudado, o câncer da tireóide continua alvo de discussões em muitos de seus aspectos. Diversos pontos controvertidos talvez resultem da multiplicidade das classificações adotadas e de minúcias de ordem histológica, que levam os patologistas a não entrar em acôrdo quanto à melhor forma de grupar os tumores da tireóide.

Foi Graham (49) quem, objetivando o caráter invasivo para os vasos sanguíneos, de certos tumores da tireóide simplificou os critérios básicos para as classificações, oferecendo a seguinte sugestão:

- 1 — adenoma maligno
- 2 — carcinoma papilífero
- 3 — adenocarcinoma
- 4 — carcinoma cirroso
- 5 — carcinoma sarcoma
- 6 — linfossarcoma
- 7 — fibrossarcoma
- 8 — outros tipos de sarcoma

S. Warren (50) impressionou-se com a lenta evolução dos tumores diferenciados e, na base do grau de malignidade, introduziu o critério evolutivo para grupar as diversas neoplasias, classificando, no entanto, tipos do mesmo tumor sob diferentes títulos. Assim, no grupo I, ainda faz referência ao adenoma com invasão de vasos

sanguíneos, hoje reconhecidamente ligado aos carcinomas foliculares, e a adenomas com invasão de cápsula ou vasos linfáticos, que, atualmente, se sabe pertencerem ao grupo dos tumores papilíferos. Alude, em seguida, aos grupos dos chamados adenocarcinomas, aí situando os tumores papilíferos e alveolares propriamente ditos.

Eis a classificação preconizada por Warren (50), em 1941:

Tumores

A — Benignos

- 1 — Adenoma
 - a) embrionário
 - b) fetal
 - c) simples (células de Hurthle)
 - d) colóide
- 2 — Cisto adenoma papilífero
 - a) originário da tireóide
 - b) originário da tireóide aberrante

B — Malignos

- Grupo I — De malignidade baixa ou potencial
 - 1 — adenoma com invasão de vasos sanguíneos
 - 2 — cisto adenoma papilífero com invasão de vaso
 - 3 — originário da tireóide
 - 4 — originário da tireóide aberrante
- Grupo II — De malignidade moderada
 - 1 — adenocarcinoma papilífero
 - 2 — adenocarcinoma alveolar
 - 3 — adenocarcinoma de células de Hürthle
- Grupo III — De malignidade elevada
 - 1 — carcinoma de células pequenas

- a) tipo compacto
- b) tipo difuso
- 2 — carcinoma de células gigantes
- 3 — carcinoma epidermóide
- 4 — fibrossarcoma
- 5 — linfoma

Incidindo no mesmo erro, o grupo da Lahey Clinic (51), em 1948, alvitrava a seguinte classificação:

Grupo I — Adenoma com invasão

- 1 — invasão de vaso sanguíneo
- 2 — invasão da cápsula ou de vasos linfáticos
- 3 — invasão da cápsula ou de vasos linfáticos com invasão de vasos sanguíneos

Grupo II — Adenocarcinoma

- 1 — tipo papilífero
- 2 — tipo alveolar

Grupo III — Carcinoma simplex

- 1 — tipo de células pequenas
- 2 — tipo de células gigantes

Diversos:

- 1 — tipo de células de Hürthle
- 2 — tipo de sarcoma
- 3 — linfoma
- 4 — epidermóide
- 5 — não classificados

A classificação sugerida por Crile (52), em 1948, parece fixar-se na idéia da grande incidência dos carcinomas papilíferos, pois a preponderância é de tal ordem que o autor chega a sugerir o grupamento de todos os tumores da tireóide em papilíferos e não papilíferos ou de tipos especiais. Decerto, a grande prevalência das formas papilíferas é capaz de ofuscar os demais tipos; na verdade, não é esse o melhor critério a adotar quando se estuda uma entidade nosológica.

Eis a classificação de Crile:

A — *Carcinomas*

I — Carcinoma papilífero

II — Carcinoma não papilífero

a) adenomas angioinvasivos

b) adenocarcinomas

III — Tipos especiais

a) tumor esclerosante não encapsulado

b) carcinoma de células escamosas

c) carcinoma metastático

B — *Sarcomas*

I — Linfomas

II — Sarcoma de células fusiformes

Hare e Salzman (53) voltaram a considerar, em 1950, o grupo miscelânea, onde enquadram carcinomas do tipo células de Hürthle, fibrossarcomas e linfomas, que são, na realidade, de origens diferentes.

É a seguinte a proposição dos autores:

Grupo I — Adenomas com invasão

1 — adenoma alveolar (fetal)

2 — adenocistoma papilífero

Grupo II — Adenocarcinomas

1 — tipo papilífero

2 — tipo alveolar

Grupo III — Carcinoma simplex

1 — tipo de células pequenas

2 — tipo de células gigantes

Diversos:

1 — tumor de células de Hürthle

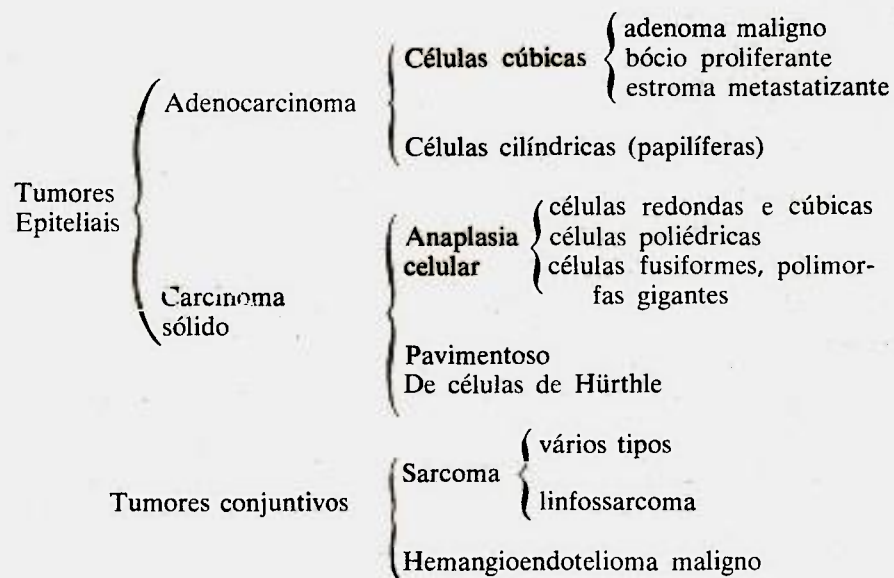
2 — fibrossarcoma

3 — linfoma

4 — carcinoma epidermóide

5 — não classificados

A classificação de Picco (54), na Itália, aborda o problema sob o prisma da morfologia celular, critério que, a nosso ver, oferece ao patologista maior segurança na interpretação do diagnóstico. Eis o que propõe:



Assinalamos a classificação de Cabanne (55), apenas a título de referência para demonstrar as minúcias a que desce a escola francesa ao lidar com o assunto em tela. Os critérios adotados são essencialmente morfológicos, introduzindo as discutidas formas dos carcinomas hoje incluídos nos carcinomas indiferenciados, principalmente os de células fusiformes e destacando os trabeculares, que apenas constituem variedade de carcinomas papilíferos ou foliculares. Eis a classificação em aprêço:

Carcinomas:

- I — Carcinomas vesiculares
 - a) carcinoma adenomorfológico
 - b) adenocarcinoma vesicular propriamente dito
- II — Carcinomas papilíferos
- III — Carcinomas trabeculares
 - a) carcinoma trabecular puro
 - b) carcinoma trabeculo-vesicular
 - c) estroma proliferante de Langhans
 - d) carcinoma de células de Hürthle
- IV — Carcinomas maciços anaplásicos
 - a) carcinoma de células polimorfos (medular)
 - b) carcinoma de células gigantes
 - c) carcinoma de pequenas células monomorfos
 - d) carcinoma de células fusiformes
- V — Carcinomas malpighianos metaplásicos

Sarcomas:

- I — Linfossarcoma e reticulosarcoma
- II — Fibrossarcoma
- III — Hemangio-endoteliossarcoma
- IV — Sarcomas osteogênicos

Carcinossarcomas

O grande passo no sentido da simplificação do problema foi dado por Warren e Meissner (56), que separaram em dois grandes grupos os carcinomas com comportamento biológico sensivelmente diverso, ou seja, os diferenciados e os indiferenciados. Entre os diferenciados, gruparam os de estrutura folicular e os papilíferos e acentuaram que, embora ambas as estruturas possam aparecer no mesmo tumor, a classificação deve ser feita de acordo com a estrutura predominante.

A classificação proposta é a seguinte:

I — Carcinomas diferenciados:

A — Carcinomas foliculares

- a) carcinomas localizados em adenomas foliculares
- b) adenocarcinoma folicular

B — Carcinomas papilíferos

- a) carcinoma localizado em adenoma papilífero
- b) adenocarcinoma papilífero

II — Carcinomas indiferenciados

- a) carcinomas de células pequenas
- b) carcinomas de células gigantes

Lindsay (19) aceita, em linhas gerais, a classificação de Warren (56), valorizando, porém, a morfologia celular, não relacionando as formas mistas e considerando apenas o diagnóstico baseado no tipo e aspecto da célula. Considera, assim, a existência de uma forma alveolar do carcinoma papilífero.

I — Carcinoma diferenciado

A — Carcinomas foliculares

- 1 — variante folicular do carcinoma papilífero
- 2 — carcinoma folicular localizado (adenoma invasivo)

B — Carcinoma papilífero

II — Carcinomas anaplásicos

O referido autor emprega a terminologia de tumores anaplásicos para englobar todos os outros tumores e não como sinônimo de indiferenciados, conforme sugere Warren (56).

Em março de 1968, por proposta do presidente do Colégio Americano de Patologistas (57), constituiu-se uma comissão para uniformizar a nomenclatura das doenças da tireóide. No que diz respeito aos tumores da glândula, foi a seguinte a classificação proposta pela comissão:

Tumores tireoidianos malignos:

Carcinomas

- a) adenomas papilíferos
- b) adenocarcinoma papilífero puro

- c) adenocarcinoma misto, papilífero e folicular

Carcinoma folicular

- a) carcinoma folicular puro
- b) carcinoma de células claras
- c) carcinoma de células oxifílicas

Carcinoma medular

Carcinoma indiferenciado

- a) células pequenas
- b) células gigantes

Carcinoma epidermóide

Outros tumores malignos

- a) linfomas
- b) sarcomas
- c) tumores secundários

Embora subscrita por nomes altamente respeitados no domínio da tireoidologia, a proposta, a nosso ver, envolve um retrocesso; foi abandonado o critério morfológico celular, para identificar os tumores papilíferos, e voltou-se à valorização dos aspectos estruturais, fazendo, novamente, menção às formas puras e mistas dos carcinomas diferenciados.

Retornaram, assim, as dúvidas quanto à predominância desta ou daquela estrutura e perderam valor as características bem estabelecidas por Lindsay (19).

Fundados na experiência adquirida durante anos de estudo do assunto, efetuado juntamente com o Dr. João Guilherme de Figueiredo, propomos para o nosso trabalho a seguinte classificação:

A — Baixa malignidade

- a) papilífero própriamente dito
- variedade trabecular
- variedade folicular
- variedade células de Hürthle
- b) folicular
- variedade células de Hürthle

B — Média malignidade

sólido com estroma amilóide (medular)

C — Elevada malignidade

a) anaplásicos

- 1 — de células pequenas
- 2 — de células gigantes
- 3 — de células fusiformes

b) epidermóides

Parece-nos que, grupando os tipos de câncer sob o aspecto da evolução da doença, como fêz Warren em 1941, (50) estamos reunindo os tumores, que, de certa forma, apresentam características biológicas semelhantes. Entre os de baixa malignidade, reside a maioria dos tumores da tireóide e, por outro lado, também os que captam iodo, ou seja, os que exibem funcionamento glandular e permanecem sob a influência dos estímulos hormonais.

Localizam-se no extremo oposto os de elevada malignidade, que reúnem os carcinomas anaplásicos de poder invasivo somente encontrado nas formas mais malignas de câncer de outras estruturas, mas incluem, outrossim, os tumores epidermóides, surgidos das metaplasias escamosas, encontradas, quer nos tumores de baixa malignidade, quer em formas de tireoidite de Riedel. Os tumores anaplásicos não captam iodo, nem tampouco obedecem a qualquer estímulo hormonal.

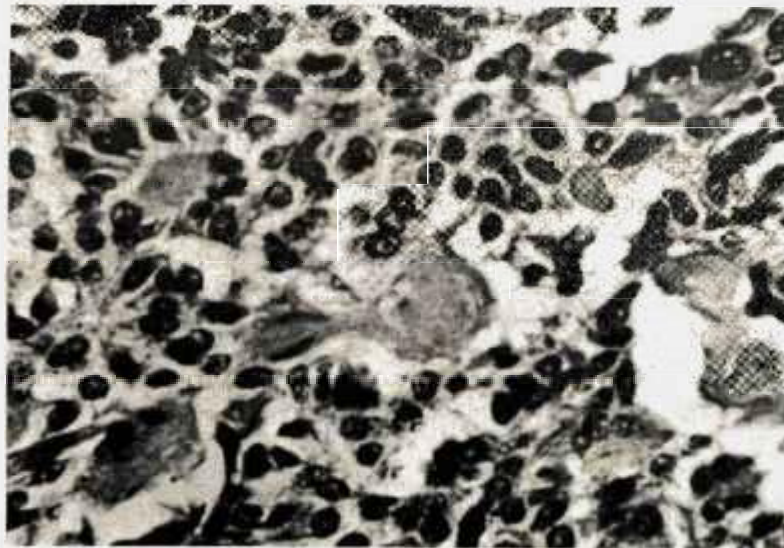


Fig. 1 — *Ca. medular — (S.L.) caso nº 8 — 450 aumentos — Vermelho-Congo — Detalhe dos depósitos amilóides no estroma tumoral*

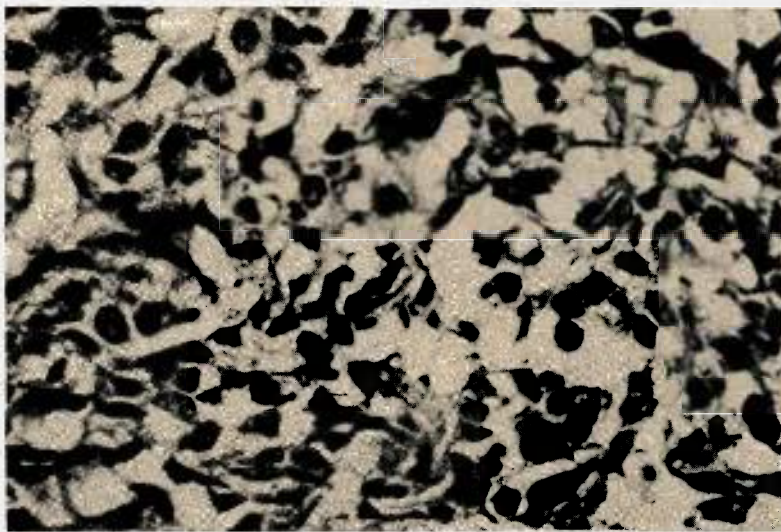


Fig. 2 — *Ca. medular*. — (S.L.) caso nº 8 — 450 aumentos — Hematoxilina Eosina — As células tumorais são do tipo indiferenciado, algumas fusiformes, outras estreladas e os núcleos exibem acentuado pleomorfismo

Situam-se entre ambos os carcinomas sólidos com estroma amilóide (medular), (fig. 1), os quais, se de um lado mostram características morfológicas dos cânceres de elevada malignidade (fig. 2) e ausência quase total de captação de I^{131} , de outro, permitem uma sobrevida ao paciente, senão semelhante aos de baixa malignidade, ao menos muito próxima e certamente muito distante dos de forma anaplásica. A tal ponto é isto verdade que, hoje, suspeitamos do diagnóstico de tumor indiferenciado quando a sobrevida é mais prolongada.

O segundo critério passa então a ser exclusivamente morfológico e os carcinomas papilíferos se identificam, não pelo tipo de estrutura, mas pela forma de suas células cilíndricas altas, com citoplasma abundante, claro e intensamente vacuolado, núcleo vesiculoso com nucléolo evidente, mais raramente hiper cromáticos que nos carcinomas alveolares.

Os carcinomas foliculares mostram

células de menor porte, com núcleos redondos ou ovais (fig. 3) mais densamente preenchidos de cromatina e figuras de mitose mais frequentes que no carcinoma papilífero. Constituem-se foliculos com ou sem formação de colóide, de pequeno tamanho (fig. 4).

A variedade trabecular do carcinoma papilífero mostra, além das células de aspecto típico (fig. 5), um estroma delgado por entre as colunas de células compactadas em pequeno espaço (fig. 6). Aqui e ali, onde o tumor não sofre pressões, a estrutura papilar se define com suas características próprias.

A variedade folicular do carcinoma papilífero, como o nome indica, é formada por estruturas alveolares com células que exibem características dos tumores papilíferos, invadem a cápsula e se disseminam, também, por via linfática em maior percentagem que nos carcinomas foliculares propriamente ditos (figs. 7 e 8).

Em alguns tumores papilíferos, as

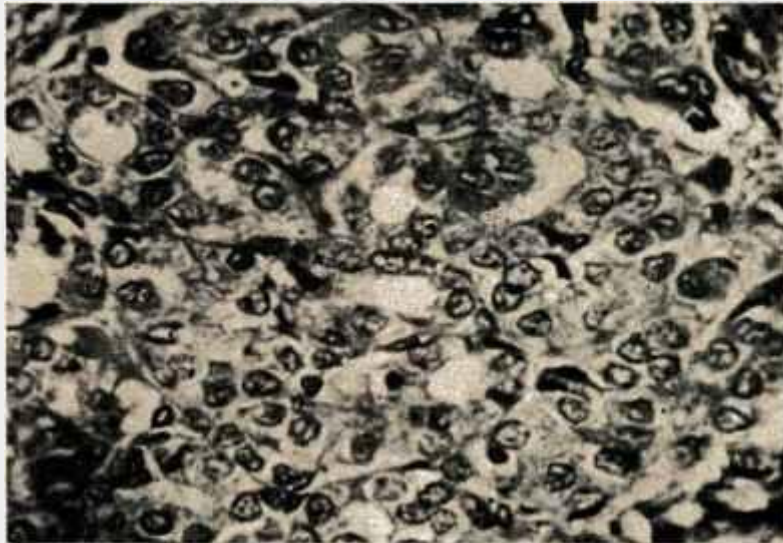


Fig. 3 — *Ca. follicular* — (M.L.S.) caso nº 28 — 450 aumentos — Hematoxilina Eosina — As células são cúbicas e os núcleos arredondados, alguns vesiculosos, outros hiper cromáticos



Fig. 4 — *Ca. follicular* — (M.L.S.) caso nº 28 — 100 aumentos — Hematoxilina Eosina. O tumor é constituído por folículos de pequeno diâmetro, desprovidos de colóide

células oxifílicas, chamadas oncocitárias pelos autores franceses, porém mais conhecidas como células de Hürthle, podem constituir-se em elemento

tão importante, que chegam a formar a terceira variedade do tumor. Sabe-se, hoje, que tais células são extremamente ricas em mitocôndrias e podem

decorrer de processos degenerativos nos bócios de longa duração.

CARCINOMA PAPILÍFERO

Discordam as estatísticas quanto à incidência do carcinoma papilífero entre os tumores da tireóide em geral. Isso decorre das múltiplas classificações adotadas pelos diferentes autores, seguindo cada um seus próprios critérios para agrupar os tumores e, assim, impedindo o confronto das incidências observadas, pois os títulos englobam tumores diferentes.

A grande divergência, no entanto, se verifica entre as escolas européia e americana.

Petite (48), em Genebra, em 120 casos de tumores tireoidianos, assinala apenas 25% de carcinoma papilífero; Savoie e cols., (58), 25,5% dentre 145 casos; Mottura e Biressi (59), na Itália, em 213 casos de carcinoma, classificaram 35 (16,43%) como carcinomas papilíferos.

Nos Estados Unidos da América, os valores são bem mais elevados. Means e cols (5), por exemplo, re-

ferem que, no adulto, cerca de 50% dos tumores da tireóide são do tipo papilífero, enquanto, na criança, a incidência se eleva para 70%. Acredita Hayles (60) que, na infância, tais índices possam atingir 88,4%.

Merecem citação experiências de vários autores. Lindsay (19), em 293 casos, observou 180 de carcinomas papilíferos, o que equivale a 61,5% do total dos tumores, cumprindo ressaltar que 25% desses 180 pacientes eram portadores de carcinomas exclusivamente constituídos de estrutura papilífera. Woolner e cols. (61), em revisão de 885 pacientes, tratados, entre 1926 e 1959, na Mayo Clinic, como portadores de câncer de tireóide, mostraram uma incidência de 61,1% de carcinoma papilífero.

Crile, em 60 casos, encontrou 56%. Frazell e Foote (62), nos anos de 1930 a 1946, levantaram 301 casos do Memorial Hospital e classificaram 46% de tais casos como carcinoma papilífero. No Massachusetts General Hospital (63), foi observada uma incidência de 46,8. Russell e cols. (64)

QUADRO I

Incidência dos diversos tipos de carcinoma da tireóide

	WOOLNER e cols. (61)		LINDSAY (19)		RUSSELL (64)		MEISSNER e MAC MA- NUS (66)		MCDER- MOTT e cols. (63)		SAVOIE (58)		PRESENTE SÉRIE	
	nº caso	%	nº caso	%	nº caso	%	nº caso	%	nº caso	%	nº caso	%	nº caso	%
Papilífero ...	541	61,1	178	61,6	43	53,8	100	50	89	46,8	37	25,5	64	64
Folicular	157	17,7	86	29,7	23	28	54	27	45	23,7	78	54	24	24
Sólido	57	6,5	—	—	8	10	—	—	—	—	—	—	4	4
Indiferenciado	130	14,7	25	8,7	5	6,25	—	—	45	23,7	21	14,5	8	8
Outros	—	—	—	—	1	1,25	46	23	11	5,8	9	6	—	—
TOTAL	885	—	289	—	80	—	200	—	190	—	145	—	100	—

assinalaram o achado de apenas 22% de carcinomas com estrutura papilífera pura em cortes seriados de 80 glândulas e, acrescentando a esses ca-

sos os de forma mista, predominantemente papilíferos, a percentagem se eleva para 53,7%. Em Singapura (65), de 150 casos, 84 eram papilí-

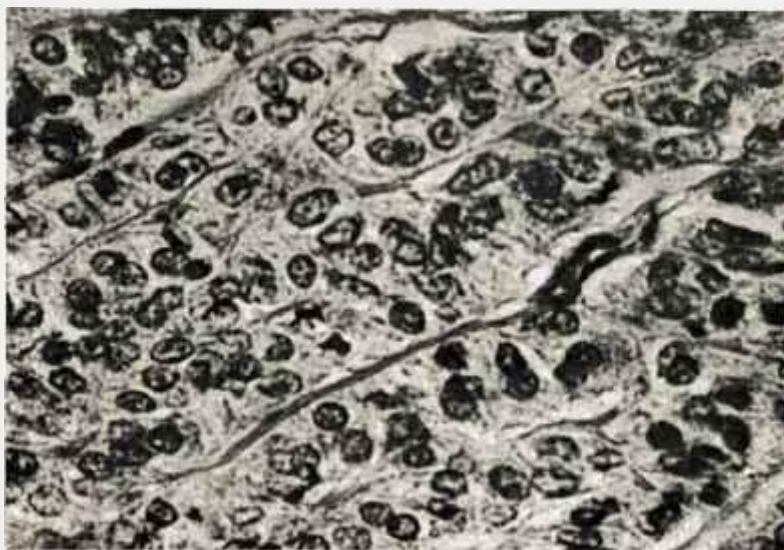


Fig. 5 — *Ca. papilífero* — (D.T.B.) caso nº 11 — 450 Aumentos — Hematoxilina Eosina. Detalhe do tumor, notando-se células com citoplasma claro e nucleosovóides vesiculares

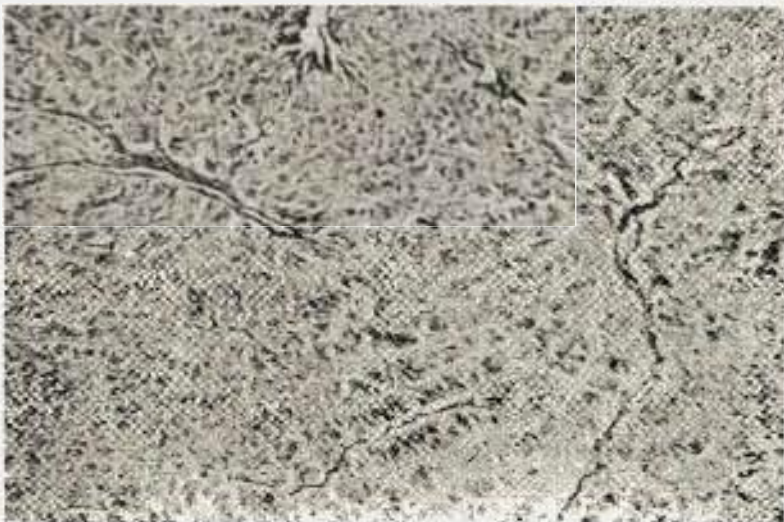


Fig. 6 — *Ca. papilífero* — (D.T.B.) caso nº 11 — 100 aumentos — Hematoxilina Eosina — As células tumorais são cilíndricas com citoplasma claro, dispostas compactamente em cordões delimitados por delgadas trabéculas conjuntivas

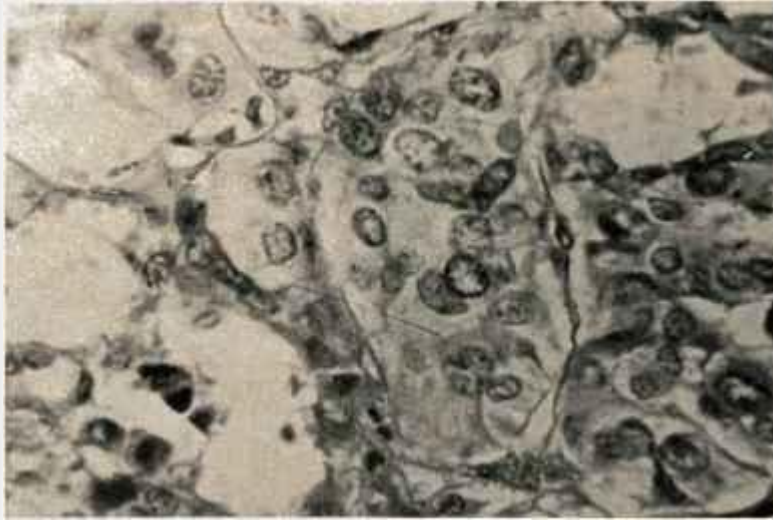


Fig. 7 — *Ca. papilifero — var. follicular — (L.C.R.) caso nº 65*
— *Estruturas alveolares. Células cilíndricas altas com citoplasma claro e núcleo vesiculoso*

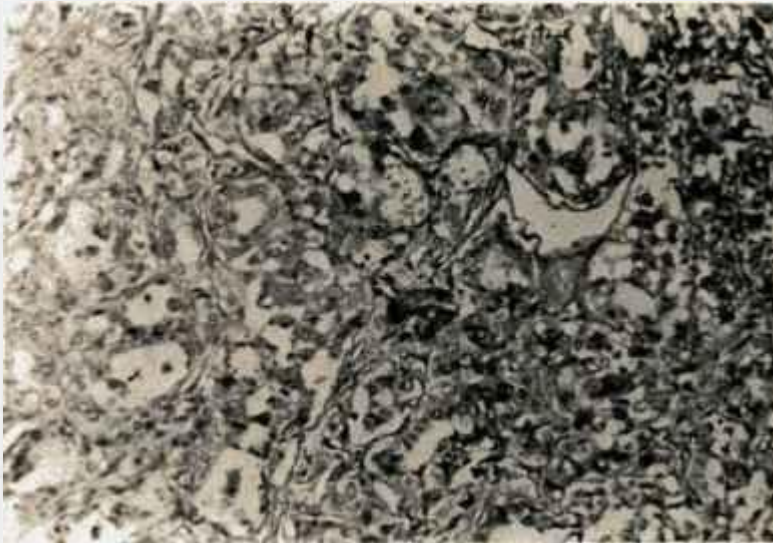


Fig. 8 — *Ca. papilifero — var. follicular — (L.C.R.) caso nº 65*
— *Estruturas alveolares. Células cilíndricas altas com citoplasma claro e núcleo vesiculoso*

JAYME RODRIGUES



Fig. 9 — *Ca. follicular* — (M.L.S.) caso nº 28 — Plano de corte mostrando a infiltração do carcinoma no tecido adenomatoso, atingindo em alguns pontos a cápsula



Fig. 10 — *Ca. follicular* (M.L.S.) caso nº 28 — Outro plano de corte mostrando a infiltração do carcinoma no tecido adenomatoso, atingindo em alguns pontos a cápsula

INSTITUTO DE ENERGIA ATÔMICA

feros (56%). Meissner e cols. (66) nos Estados Unidos da América, encontraram cifras semelhantes (50%) ao estudarem 200 casos de carcinomas.

Em nossos 100 casos (quadros 1, 2 e 3) observamos a incidência de 64% de carcinomas papilíferos, taxa muito próxima à dos autores americanos, principalmente Lindsay (19), cujo critério de identificação desse tipo de tumor é o seguido em nosso Serviço. O quadro I mostra a incidência segundo vários autores.

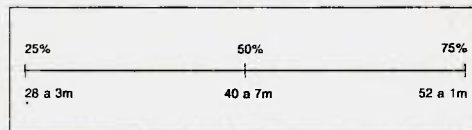
Dois de nossos casos se apresentaram no interior de adenomas (figs. 9 e 10), dando a impressão de constituírem degenerações de tumor benigno. Três exibiam estrutura alveolar e, a despeito deste fato, foram classificados como variedade folicular do carcinoma papilífero, em face de a característica de suas células, cilíndricas, altas, com núcleo vesiculoso, corresponder ao tipo celular do tumor papilífero. Os trabeculares foram em número de 10 e, em muitos, quando o tumor invadia zonas císticas, surgiam típicas estruturas papilares. Em sua maior parte, as células se reuniam em grupos compactos, separados por delicado estroma conjuntivo.

A idade média de nossos pacientes de carcinoma papilífero, no momento do exame clínico, foi de 39 anos e 7 meses, sendo que 50% dos casos se distribuíam até 40 anos e 7 meses (mediana).

A idade média dos nossos casos de câncer de tireóide em geral foi de 40 anos e 9 meses, discretamente superior à encontrada para os carcinomas papilíferos, porém sem qualquer significação estatística.

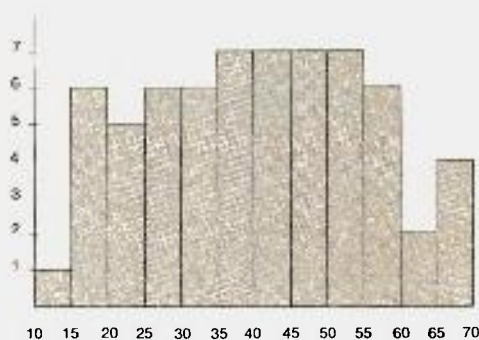
Woolner e cols. (61), em sua revisão, estabeleceram a idade média de 42,1 anos, com os limites de 5 e 86 anos, enquanto no Massachusetts General Hospital (63) a média foi ligeiramente superior a 44,7 anos, com os limites de 11 e 76 anos. Semelhante a este foi o resultado obtido por Motura e Biressi (59), com idade média de 44,12 anos, e Hare e Salzman (53), com 44,8 anos de média e limites de 13 e 80 anos. Em Cali, os carcinomas papilíferos tiveram como média de idade 42 anos (67) e Meissner e Adler (68) estabeleceram os limites de 14 e 86 anos, com a mediana de 42 anos.

MEDIANA PARA OS CASOS DE Ca. PAPILÍFERO



DISTRIBUIÇÃO DOS CASOS POR IDADE

Carcinoma papilífero



A distribuição de sexo em nossos casos de carcinoma papilífero se fez com predominância do feminino, na proporção de 4,81 : 1, compreendendo 11 homens e 53 mulheres (Quadros 1, 2 e 3).

A proporção por nós encontrada é bem superior à observada, na Colômbia, por Wahner e cols. (67), assinalando uma relação de 2,4 : 1, taxa que se repetiu na amostragem de Mc Dermott (63). Burn e Taylor (69), na Inglaterra, obtiveram a proporção de 2 : 1 e Woolner de 2,6 : 1, enquanto Dargent e cols. verificaram a relação de 2,87 : 1. Não achamos explicação para tal diferença, ocorrendo-nos apenas o fato de que os hospitais a serviço das classes sociais menos favorecidas são procurados com enorme preponderância por mulheres.

Os carcinomas papilíferos manifestaram-se, em nossa experiência, através de um nódulo tireoidiano, notado pelo próprio paciente ou por terceiros em 86% dos casos (quadros 1, 2 e 3). Como se trata de tumor de crescimento lento, mesmo em suas metástases, predominantemente linfáticas, o nódulo tireoidiano pode, em alguns casos, passar despercebido por longo tempo. De outra forma, embora notado, vários anos decorrem antes que o paciente procure qualquer esclarecimento de diagnóstico, principalmente porque a tumoração, totalmente assintomática, não lhe causa qualquer perturbação.

Lindsay (19), em seus pacientes de carcinoma papilífero, encontrou bócio em 96,6% dos casos como queixa inicial da doença, registrando ainda, em 29,8%, pressão sobre a região cervical; em 47,1%, crescimento tumoral recente, o que provavelmente inclui a presença de gânglios metastáticos como primeiro sinal; rouquidão, em

16%, e dor ou maior sensibilidade local, em 7,1%.

Walti (70) admite que, em casos de carcinoma papilífero, o primeiro sintoma haja sido a adenopatia cervical em 6,4% de 138 pacientes.

Na experiência de Woolner (61), o bócio de duração variável foi o sintoma fundamental; mas, em 10%, nenhum bócio foi anotado, achando-se presente apenas a adenopatia cervical.

Petite (48) revela que o nódulo tireoidiano é geralmente sinal revelador da doença, mas, em 9 dentre 84 casos, a adenopatia cervical metastática constituiu a chave do diagnóstico e apenas em 2 casos a atenção foi inicialmente despertada pela paralisia do recorrente. Frazell e Foote (62), revendo 139 casos de carcinoma papilífero, verificaram que, em 36 pacientes, se chegara ao diagnóstico após a metástase, em 74% havia história de bócio e em 36% o reconhecimento deste datava de menos de 1 ano, enquanto 21% revelaram saber de sua existência em períodos que variaram de 6 a 20 anos. Oitenta (58%) mostravam, no momento da admissão, comprometimento ganglionar e, em 13%, a invasão linfática era bilateral.

Em nossa experiência, além dos 55 casos de bócio nodular, observamos que o motivo da consulta foi a metástase ganglionar cervical em 5 casos, ou seja, 7,9% dos pacientes com carcinoma papilífero. Outras queixas iniciais menos frequentes eram rouquidão, em 2 casos (3,1%); disfagia, em 1 caso (1,5%), e dor ao nível da tireóide, em 1 caso.

Dos 9 pacientes que procuraram assistência médica por outras causas que não bócio, foi este, entretanto, encontrado em 6 casos (9,3%) durante o exame clínico.

Quadro 4
LOCALIZAÇÃO DO NÓDULO NA TIREÓIDE

Localização	Carcinoma Papilífero		Carcinoma Folicular		Carcinoma Medular		Carcinoma Indiferenciado	
	Nº Casos	%	Nº Casos	%	Nº Casos	%	Nº Casos	%
Lobo direito	27	42,2	10	41,7	4	100	2	25
Lobo esquerdo	15	23,4	4	16,7			2	25
Lobos direito e esquerdo	3	4,7	3	12,5			2	25
Lobo esquerdo e istmo	4	6,2	1	4,1				
Istmo	5	7,8	3	12,5				
Sem nódulo	9	14,1	3	12,5			2	25
Mergulhante	1	1,5						

O bócio, em sua grande maioria, era do tipo nodular em 56 casos, sendo uninodular em 48 (84,3%) e multinodular em 8 (12,5%) (quadros 1, 2 e 3).

O quadro 4 demonstra a localização dos nódulos na tireóide.

O bócio não foi palpado em 2 casos, nos quais se diagnosticou carcinoma por meio de biópsia do gânglio, reveladora de tumor primário no respectivo exame histopatológico (caso n.º 5).

O caso n.º 7 (quadro 1), com história de aumento do pescoço por bócio há 30 anos, mostrava uma área mergulhante e, clinicamente, a glândula, embora de consistência muito aumentada, não evidenciava nódulo.

O bócio se apresentava difuso, de consistência quase pétreca, nos casos n.ºs 44, 57 e 97 de nossa casuística (quadros 1, 2 e 3).

Um dos elementos de suspeita do maior valor para o diagnóstico do câncer de tireóide é a presença do nódulo. Aumenta de muito o grau de sus-

peita quando o nódulo é único, principalmente em indivíduos com menos de 40 anos, e, acima de tudo, quando apresenta consistência dura e crescimento rápido, não reduzindo de volume com a administração de hormônio tireoidiano. Em nossos casos, praticamente todos possuíam nódulos com essas características, exceto 8, dos quais 3 apresentavam consistência cística.

Não temos a intenção de analisar os bóciós nodulares, mas faremos apenas algumas referências a trabalhos sobre o assunto atendendo à elevada incidência de câncer em tais formações. (71) (72) (73) (74) (75) (76) (77) (78) (79) (80).

A rotina de nosso Serviço determina que, após verificação e estudo clínico da tireóide, cada paciente seja submetido a provas pelo emprêgo de I^{131} . Como os resultados de tais provas foram sempre normais, correspondendo aos achados de diversos autores, não nos deteremos na análise desses dados.

O mapeamento da tireóide é, de fato, o exame que norteia a orientação terapêutica a ser seguida nos pacientes portadores de bócio.

A presença de nódulo frio, de acordo com o critério estabelecido por Pelmutter e Slater, deve sugerir ao clínico a possibilidade da existência de tumor maligno, pois as estatísticas dão ênfase a essa alta incidência. (82) (83) (84) (85) (86) (87) (72). Em trabalho apresentado no Colóquio Sobre a Tireóide, realizado no Rio de Janeiro, em outubro de 1961, acentuávamos que, em 3 dos 10 casos estudados, a suspeita clínica de neoplasia apenas se estabeleceu pelo exame do tireograma (71).

Nem sempre, entretanto, é fácil a determinação do grau de funcionamento de um nódulo pela incapacidade de

discriminação da aparelhagem em razão do reduzido volume de tal nódulo.

Best e col. (88) chamam atenção para o fato de que pequenos nódulos frios, por motivo de sua localização superficial, podem erroneamente interpretar-se como mornos e o aspecto não funcionante encobrir-se pela radioatividade do tecido subjacente.

Nossa experiência revelou que, dos 45 casos submetidos a tireograma pré-operatório, apenas 2 evidenciaram nódulos mornos, enquanto os demais demarcavam áreas hipofuncionantes ou claramente exibiam nódulo frio.

Aspectos Histopatológicos

O carcinoma papilífero varia muito de tamanho e se apresenta ao corte com coloração fôska, acinzentada ou esbranquiçada, áreas avermelhadas, quando na presença de focos hemorrágicos, e amarelas, nas de necrose. A consistência ora é firme, ora cística. O tumor é de forma irregular, em geral sem cápsula, ou, eventualmente, encapsulado; pode alojar-se dentro de um cisto, em algum recanto, de onde se projeta para o interior do espaço vazio.

As células tumorais são cilíndricas, mais raramente cubóides com citoplasma claro, abundante, vacuolado, contendo núcleos aumentados, arredondados ou ovóides, localizados na porção basal, de aspecto vesiculoso característico, abrigando nucléolo central nítido, com raras variações de forma. A cromatina intranuclear é esparsa e delicada. Dobras e denteadões da membrana nuclear são apenas observadas em microscopia de fase. Gray e Doniach (89) acrescentam a presença de pseudo-inclusões do citoplasma e sugerem a possibilidade de redução de viscosidade

do conteúdo nuclear, admitindo que sua cromatina seja mais hidratada durante a interfase. Tonietti e cols. (90), em estudos de microscopia eletrônica, observam escassas cisternas retículo endoplasmáticas; número ribossomos livres, dispostos isoladamente ou em grumos; acentuado aumento no número das mitocôndrias, tomando às vezes, aspectos bizarros. São escassos os glândulos secretórios.

O estroma moderado em quantidade, denso, com muito colágeno, distribui-se em forma arborescente e acompanha as formações papilíferas.

São raríssimas as células em mitose.

Tal estrutura é possivelmente resultante da hiperplasia do tecido tireoideano, talvez servindo de transição entre o normal e o maligno. Essa hipótese seria quiçá reforçada pelo encontro, que, de fato, se verifica, de formações papilíferas, nas formas hiperplásticas da síndrome de Basedow. O que não se sabe é qual o fator determinante da transformação dos tecidos em carcinomas com propriedades invasivas e metastatizantes.

Com o mesmo tipo celular, a estrutura pode não se exibir sob o aspecto clássico de formação papilífera, mas adotar, à semelhança do carcinoma folicular, um padrão alveolar. Nesse caso, o estroma é menos abundante que na forma papilífera clássica, pobre em colágeno, e circunda os alvéolos. Tal variedade não foi reconhecida senão por Lindsay (19) e nas classificações, em geral, era incluída nas formas mistas foliculares e papilíferas ou mesmo nas formas foliculares predominantes. A evolução dos casos e os estudos de ultramicroscopia (98) vieram dar razão a Lindsay (19), pois demonstraram que tais tumores oferecem o mesmo tipo celular, e principalmente nuclear, e promovem, com

maior frequência, metástases por via linfática.

Uma terceira variedade parece existir na dependência do espaço disponível para o crescimento do tumor. Formada por colunas compactas de células, em geral duas camadas separadas por estroma conjuntivo delgado, evidencia, tão logo surge um espaço cístico, a estrutura papilífera clássica, que também se exterioriza nas metástases ganglionares. No interior do estroma dos tumores papilíferos, primários ou metastáticos mais na forma papilífera clássica, menos na alveolar e nunca na trabecular surgem calcificações, em camadas laminadas, concêntricas, denominadas psamomas. Sua origem é desconhecida, mas a presença nas variedades onde o estroma é mais abundante sugere que provenham, após processo de hialinização, das travess fibrovasculares (68) que acompanham as papilas.

O achado de psamomas (fig. 11) é praticamente diagnóstico de tumor papilífero da tireóide, uma vez que somente também se encontram em certos tumores do ovário e de meninges. Identificamo-los, por vezes, repousando no meio do parênquima normal, servindo como sinal de que a glândula, em algum lugar, abriga um carcinoma papilífero. É freqüente encontrarem-se psamomas nas metástases ganglionares, sem os achar no tumor primitivo. O contrário, entretanto, não é descrito na literatura.

Deparam-se nos psamomas em 32,3% dos casos revistos, sendo a frequência de 39% admitida por Meisner e Adler (68) e de 26%, por Lindsay (19).

As alterações do estroma constituídas por hemorragia, fibrose e hialinização, soma-se a calcificação, que não se deve confundir com os psamomas. São

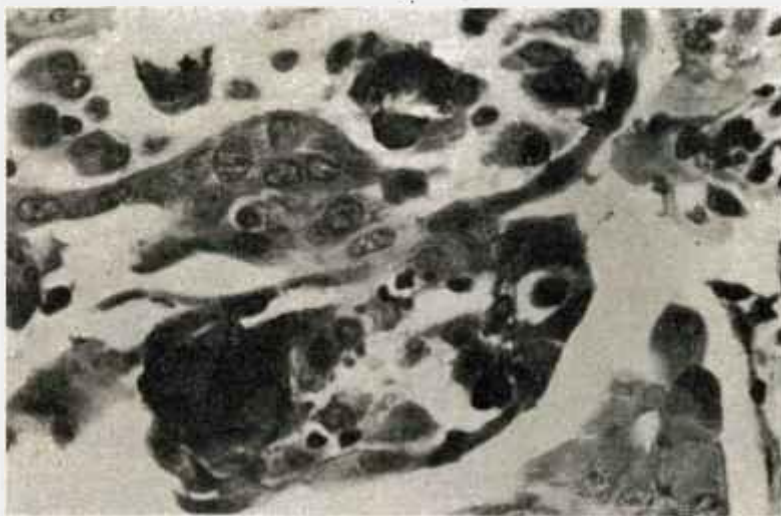


Fig. 11 — *Ca. papilífero* — *D. Hashimoto* — (H.C.S.) caso nº 4 —
Detalhe de formação papilar com psamomas no estroma

pequenos depósitos de cálcio, sem a forma laminar concêntrica dos psamomas, mas semelhantes aos existentes em tumores desmoplásticos de crescimento lento de outros tecidos e resultantes de sua degeneração, não sendo achado característico do câncer de tireóide (91).

A infiltração linfocitária é observação comum nos tumores papilíferos, assinalada em 75% dos casos, apresentando distribuição bastante difusa e, por vezes, mais conspícua em tórno dos limites do tumor (92). Em outras circunstâncias, mostram-se em conglomerados que substituem o parênquima em certas áreas. Tal infiltração possivelmente reflete uma tentativa de defesa do organismo, por processo imunológico, à invasão do tecido parenquimatoso pelo tumor. Foi assinalada em 75% dos casos.

A invasão da cápsula (fig. 12) é muito freqüente e se constitui em um dos elementos de diferenciação entre tumores benignos e malignos. As cé-

lulas tumorais em grumos se dispõem entre os feixes conjuntivos da cápsula, mas, em certas ocasiões, rompem a barreira fibrosa e se expandem pelo tecido circunvizinho.

A invasão de vasos sanguíneos não é muito freqüente, como na forma alveolar, mas, em determinadas ocasiões, causam verdadeiros trombos carcinomatosos em seu interior.

No tumor papilífero, sem sombra de dúvida, é a invasão linfática que se mostra de maior valor pela freqüência e precocidade.

A tireóide possui uma rede de vasos linfáticos que se originam entre os folículos, se anastomosam livremente e penetram na cápsula, para, na superfície da glândula, se lançarem em pequenos gânglios linfáticos, que, com os vasos, constituem uma rede em tórno da tireóide (64).

É através dessa rede intraglandular de linfáticos que a disseminação se faz precocemente e as metástases, freqüentemente pequenas, se dispõem, à

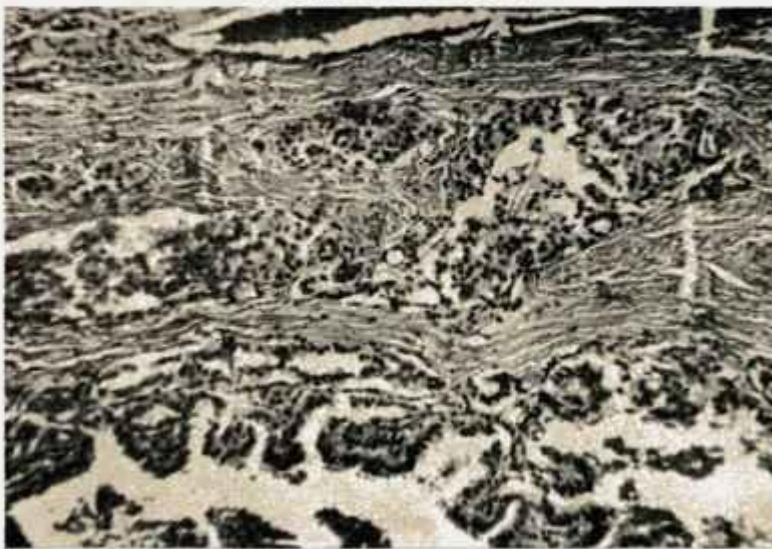


Fig. 12 — *Ca. papilífero* — (R.M.J.L.) caso nº 34 — 100 aumentos — Hematoxilina Eosina — Área de invasão e dissociação da cápsula por tecido neoplásico



Fig. 13 — *Ca. papilífero* — (A.M.O.) caso nº 27 — Tireoidectomia total com esvaziamento ganglionar

distância do tumor, no lobo controlateral; as metástases se esclerosam, formando pequenos focos de carcinoma esclerosante. Aliás, o núcleo inicial do

tumor pode ser identificado pelo processo de esclerose que o envolve.

Fácil parece a explicação das precoces metástases ganglionares regionais, se levarmos em conta que, em 40% de 80 glândulas, havia comprometimento de gânglios linfáticos pericapsulares, do lado oposto ao do tumor primitivo (64).

Em nossa experiência, a metástase linfática foi assinalada macroscopicamente em 20 dos 64 casos de carcinoma papilífero. Em 5, foi o sinal que levou ao diagnóstico pelo estudo histopatológico do gânglio. O paciente cuja observação resumimos abaixo é um exemplo dos casos citados.

Caso nº 27 (quadro 1) A. M. O. — masculino, branco, 17 anos, natural de Sta. Catarina. Procurou o Serviço 9 dias após ser submetido à tireoidectomia parcial. Sua história data de 1 ano quando notou tumoração no lado direito do pescoço, indolor e sem provocar qualquer sintomatologia local, fazendo bloco com a cadeia ganglionar. Retirada a tumoração e enviada a exame histopatológico, foi registrado o diagnóstico

de metástase ganglionar de carcinoma papilífero da tireóide.

Não há na família referência a outras tireoidopatias.

Ao exame da tireóide, o istmo e o lobo esquerdo não eram palpáveis e a palpação do lobo direito fôra prejudicada pela recente intervenção. Encaminhado ao cirurgião, este realizou uma cirurgia radical de pescoço à direita e tireoidectomia total, em face do comprometimento neoplásico da cadeia ganglionar direita profunda, desde a fúrcula esternal até a mastóide (fig. 13). A cadeia, do lado esquerdo, não mostrou sinais de

metástases. Medicado com triiodotironina em doses de 100 mcg. Fêz várias doses terapêuticas de iôdo radioativo para eliminar áreas funcionantes no pescoço (figs. 14, 15, 16 e 17). Atualmente, 8 anos após a primeira intervenção, continua o paciente livre de sinais de metástases (figs. 18, 19, e 20).

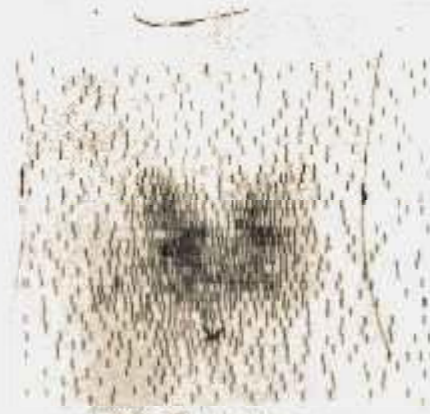


Fig. 14 — *Ca. papilífero* — (A.M.O.) caso nº 27 — 14-8-62 — Captação 44,6%

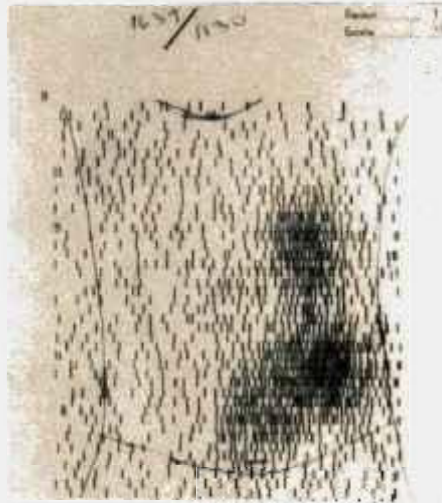


Fig. 15 — *Ca. papilífero* — (A.M.O.) caso nº 27 — 13-11-62 — Captação 43%, após cirurgia

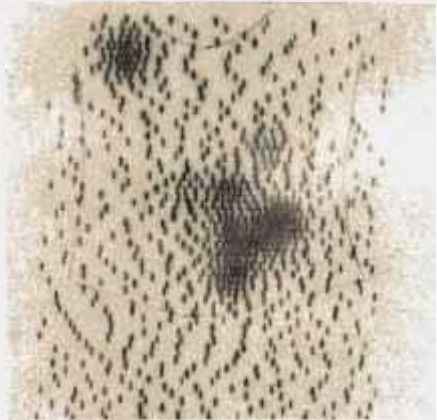


Fig. 16 — *Ca. papilífero* — (A.M.O.) caso nº 27 — 9-9-63 — Após dose terapêutica área funcionante, possivelmente em gânglio

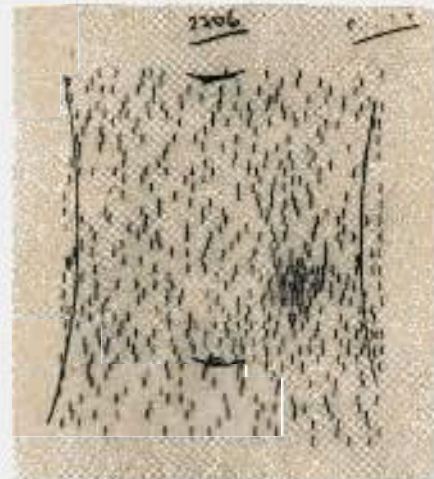


Fig. 17 — *Ca. papilífero* — (A.M.O.) caso nº 27 — 1-6-64 — Após dose terapêutica



Fig. 18 — *Ca. papilífero* — (A.M.O.)
caso nº 27 — 8-8-66 — Captação 0



Fig. 19 — *Ca. papilífero* — (A.M.O.)
caso nº 27 — Ausência de metástases
pulmonares



Fig. 20 — *Ca. papilífero* — (A.M.O.)
caso nº 27 — 7-10-69 — Captação
0,59%



Fig. 21 — *Ca. papilífero* — (P.C.K.N.)
caso nº 5 — Após cirurgia

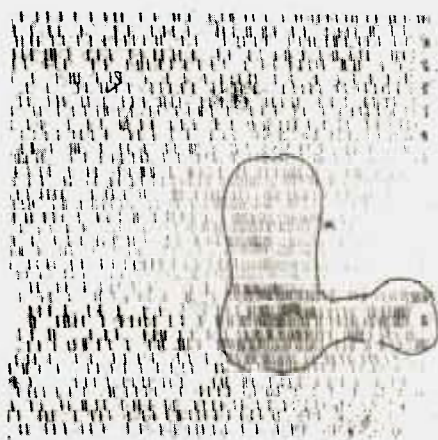


Fig. 22 — *Ca. papilífero* — (P.C.K.N.)
caso nº 5 — 10-8-57

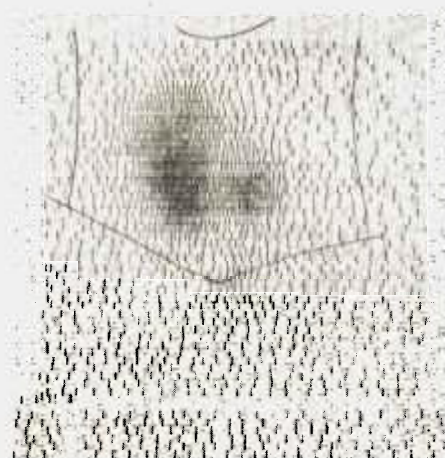


Fig. 23 — *Ca. papilífero* — (P.C.K.N.)
Caso nº 5 — 31-5-61



Fig. 24 — *Ca. papilífero* — (P.C.K.N.)
caso nº 5 — 19-6-61

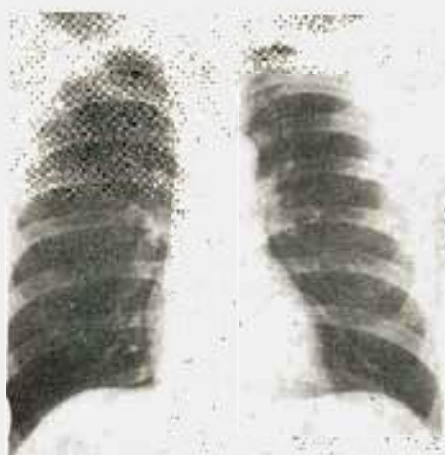


Fig. 25 — *Ca. papilífero* — (P.C.K.N.)
caso nº 5 — 7-2-70 — Radiografia de
tórax AP — Ausência de metástases
visíveis

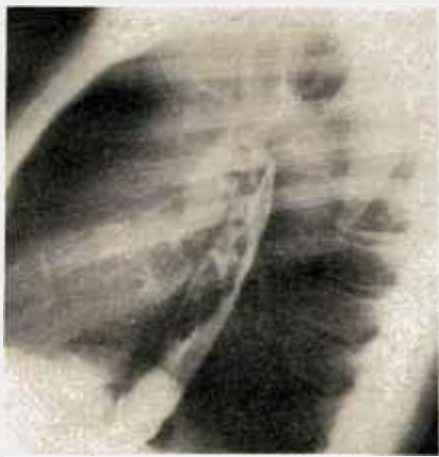


Fig. 26 — *Ca. papilífero* — (P.C.K.N.)
caso nº 5 — 7-2-70 — Radiografia de
tórax (perfil) — Ausência de metástases
visíveis



Fig. 27 — *Ca. papilífero* — (P.C.K.N.)
caso nº 5 — 2-2-70 — Captação em
tórax (frente) — Áreas captantes dis-
seminadas



Fig. 28 — *Ca. papilífero* — (P.C.K.N.)
caso nº 5 — 2-2-70 — Captação em
dorso — Áreas captantes disseminadas



Fig. 30 — *Ca. papilífero* — (A.P.T.)
caso nº 13 — Após cirurgia



Fig. 70 — *Ca. papilífero* — D. Hashimoto — (H.C.S.) caso nº 4 — Após a cirurgia

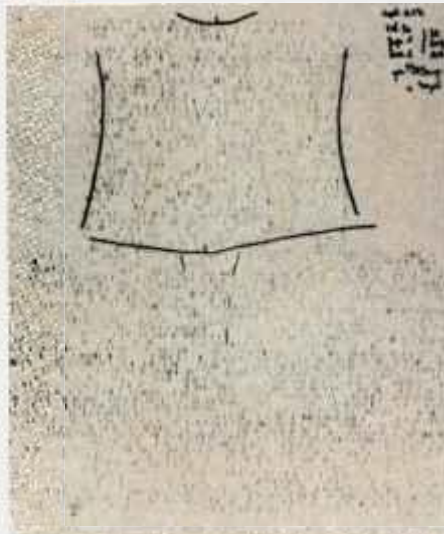


Fig. 71 — *Ca. papilífero* — D. Hashimoto — (H.C.S.) caso nº 4 — 6-11-69 — Após T.S.H. — Captação 0,2%

CARCINOMA FOLICULAR

Usamos a terminologia de carcinoma folicular como sinônimo de alveolar, sendo ambas as designações utilizadas, no texto, com referência ao mesmo tumor.

De tamanho maior que os papilíferos em geral, tais carcinomas, macroscopicamente, assumem coloração que varia do amarelo ao castanho, e, ao corte, revelam um brilho dependente do tamanho dos folículos e da quantidade do colóide.

Limitam-se por uma cápsula conjuntiva, bem nítida, sendo ovóide ou arredondados.

Sua estrutura é semelhante à do tecido normal, variando quanto ao diâmetro dos folículos, que são, em geral, de pequeno volume e semelhantes aos encontrados nos adenomas fetais, tornando, por vezes, difícil o diagnóstico diferencial. Não raro tais estru-

turas foliculares são substituídas por faixas celulares.

Woolner (61) divide os achados dos carcinomas foliculares em:

- a) não invasivos, nos quais a cápsula se mantém na íntegra e o diagnóstico é feito através do tipo celular;
- b) com discreta invasão capsular ou vascular, sempre em pequeno grau;
- c) com invasão moderada ou acentuada, que compromete a tireóide adjacente.

O caráter invasivo para vasos sanguíneos (veias) confere a esses tumores a capacidade precoce de se metastatizar à distância; por vezes, nos carcinomas microscópicos, a metástase se faz presente e domina o quadro clínico.

A célula tumoral é de tamanho menor que a do tipo papilífero, incluindo a variedade folicular; assume forma cubóide, com citoplasma homogêneo,

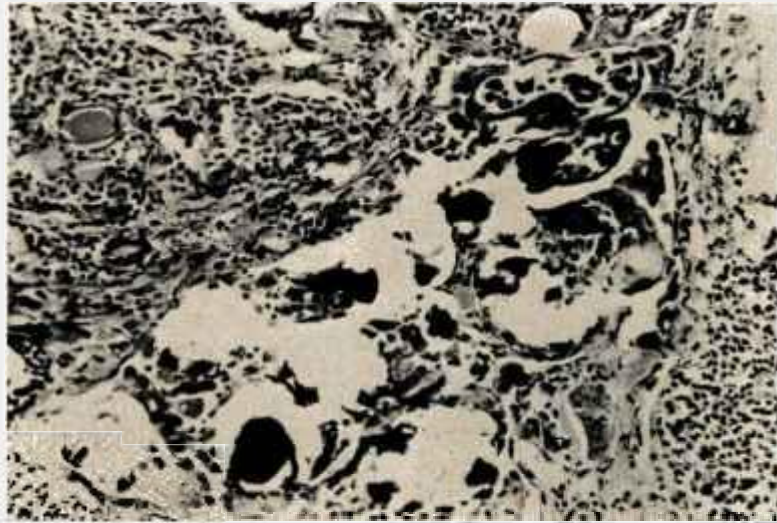


Fig. 68 — *Ca. papilifero* — *D. Hashimoto* — (H.C.S.) caso nº 4
— *Detalhe do tumor onde se notam estroma papilar e numerosos psamomas*



Fig. 69 — *Ca. papilifero* — *D. Hashimoto* — (H.C.S.) caso nº 4
— *Área de tireoidite de Hashimoto caracterizada por intensa infiltração linfocitária intersticial e atrofia do parênquima*

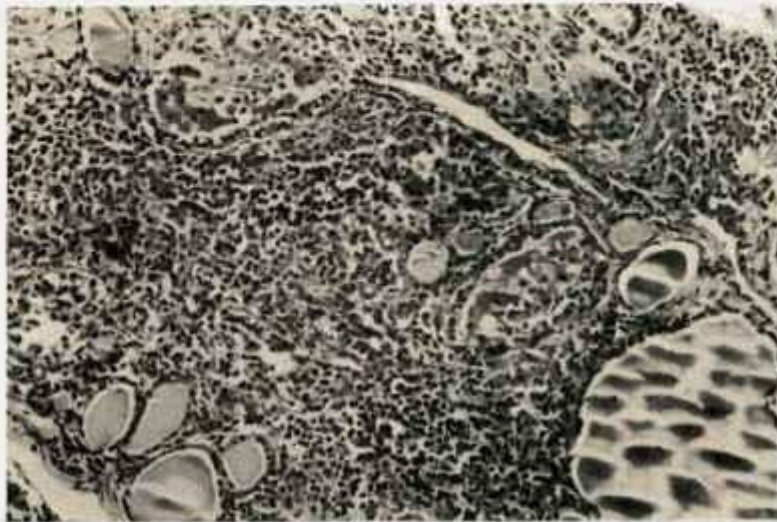


Fig. 66 — *Ca. papilífero* — *D. Hashimoto* — (H.C.S.) caso nº 4
— *Detalhe da infiltração linfocitária intersticial com alterações degenerativas dos folículos*

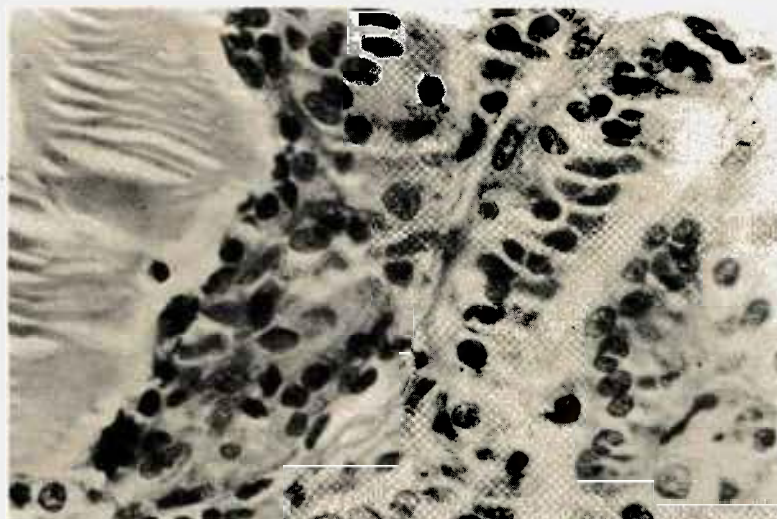


Fig. 67 — *Ca. papilífero* — *D. Hashimoto* — (H.C.S.) caso nº 4
— *Células epiteliais com degeneração oxifílica (células de Askanasi)*

Caso 4 (quadro 1) — H. C. S. — 32 anos, (fig. 61) procurou a Seção de Endocrinologia do Serviço do Prof. Feijó, com história, há 1 ano, de nódulo na região lateral do pescoço, duro, indolor e móvel com a deglutição. Tratava-se de gânglio extraído e examinado histopatologicamente, sendo firmado o diagnóstico de metástase ganglionar de carcinoma papilífero de tireóide.

Não havia qualquer outra queixa, a não ser que se encontrava em tratamento de tuberculose pulmonar. Em sua família, refere 1 irmã com doença tireoidiana.

Ao exame clínico, a tireóide era de volume normal, com lobo direito palpável, configurando nódulo, consistência elástica, sensibilidade, superfície e mobilidade normais (figs. 62 e 63).

Operado pelo Dr. Renato Bandeira, foi realizada tireoidectomia total (fig. 64) e retirada dos gânglios adjacentes.

O exame histopatológico revelou área de doença de Hashimoto limitando um carcinoma papilífero (figs. 65, 66, 67, 68 e 69), que abrangia todo um lobo. Seis meses após dose terapêutica de 40,64 mC, o cintilograma mostrava área captante na região lateral direita do pescoço. Administrou-se nova dose de 100,5 mC e, passado um ano e meio, o quadro se manteve inalterado, quando outra dose foi administrada.

Durante toda a evolução o paciente se manteve em uso de 100 mcg de triiodotironina.

A última reavaliação, em princípios de 1970, não revelou presença de gânglios palpáveis (fig. 70); a radiografia de tórax não evidenciou imagens suspeitas de metástases e o cintilograma já se encontrava sem área captante (fig. 71).

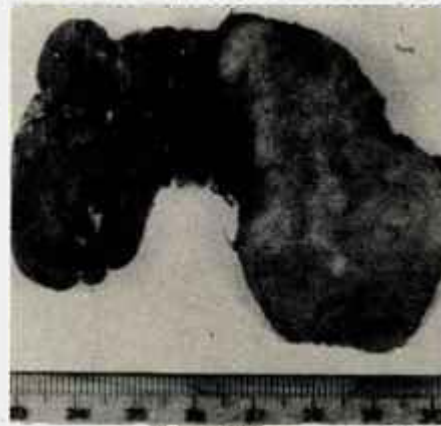


Fig. 64 — *Ca. papilífero* — *D. Hashimoto* — (H.C.S.) caso nº 4 — Peça cirúrgica

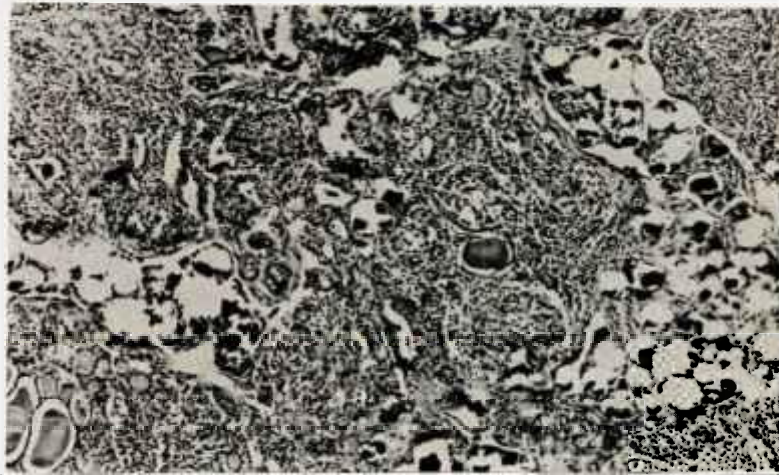


Fig. 65 — *Ca. papilífero* — *D. Hashimoto* — (H.C.S.) caso nº 4 — Aspecto panorâmico da glândula comprometida pela tireoidite e pelo *Ca. papilífero*

meio para o desenvolvimento e a degeneração celular. Se bem que o próprio diagnóstico de linfoma primário da tireóide seja considerado raro pelos patologistas, a autoridade nos nomes que assinam o diagnóstico nos obriga a lembrar tal possibilidade, jamais por nós verificada em um único caso.

A evolução dos tumores associados à tireoidite de Hashimoto é sempre muito favorável e a sobrevida, longa. Em alguns casos, como o que a seguir iremos relatar, o tumor parecia ter sua capacidade invasiva bloqueada pela tireoidite, verdadeira barreira limitante do crescimento do carcinoma.

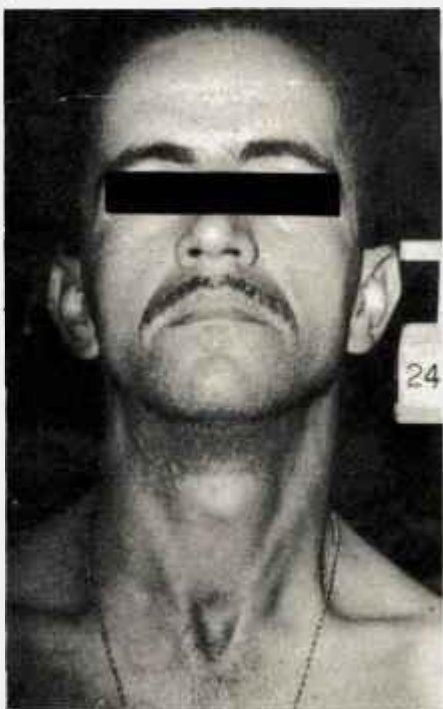


Fig. 61 — *Ca. papilífero* — *D. Hashimoto* — (H.C.S.) caso nº 4 — Antes da cirurgia



Fig. 62 — *Ca. papilífero* — *D. Hashimoto* — (H.C.S.) caso nº 4 — Antes da cirurgia — Captação 47,5%

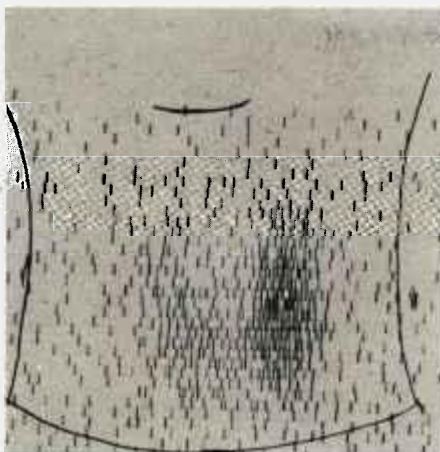


Fig. 63 — *Ca. papilífero* — *D. Hashimoto* — (H.C.S.) caso nº 4 — Antes da cirurgia — Após T.S. — Captação 1,45%

câncer em doença de Hashimoto se situa acima da verificada em glândulas não nodulares e abaixo das cifras admitidas para as tireóides com nódulos.

Argumentam ainda Means e cols. (5) que talvez os critérios de diagnóstico da tireoidite de Hashimoto não fossem os mesmos. No entanto, os utilizados por Woolner foram a presença de infiltração linfocitária, alterações degenerativas e regenerativas do epitélio folicular e fibrose, seja sob forma difusa, seja em processo focal (97).

Doniach (98) acredita que a associação das duas doenças seja, de fato, rara, embora alguns cânceres de tireóide possam ser circundados por área de tireoidites multifocais, com títulos de anticorpos em taxas muito pequenas, em cerca de 45% dos casos.

Lindsay (19) verificou que, de 335 casos de Doença de Hashimoto, 70, ou seja 20%, apresentavam carcinoma de tireóide, enquanto que, em 7.423 casos sem doença de Hashimoto, o câncer se manifestou em apenas 3%.

Hirabayashi e cols. (99) reviram 9.287 tireoidectomias no Hospital da Universidade da Califórnia e acharam 436 casos de carcinoma (4,6%); em 752 pacientes com tireoidite crônica, 1969 (22,4%) apresentavam câncer, em contraste com os 201 (2,3%) de tumores malignos observados em 8.469 doentes sem tireoidite.

Shands (100), em 400 tireoidectomias, encontrou 24 carcinomas, sendo 16 papilíferos e, no mesmo período, 44 tireoidites de Hashimoto, das quais 3 se associavam ao carcinoma.

Entre 1682 tireoidectomias, 103 casos de doença de Hashimoto foram diagnosticados por Schlicke e cols. (101). Apresentavam carcinoma 8,7%

de todos os pacientes com Hashimoto enquanto 8,1% dos doentes operados de carcinoma mostravam características de doença de Hashimoto.

Na Cleveland Clinic (102), entre os anos de 1946 e 1960, foi feito o diagnóstico de doença de Hashimoto em 239 pacientes, dos quais 119 observados de 1 a 13 anos. Todos receberam tireóide dessecada e surgiu apenas um caso de sarcoma.

Crile (102) admite que se possa esperar maior incidência de adenomas e carcinomas em glândulas com tireoidite de Hashimoto, pois a insuficiência da função tireoidiana libera o TSH, que resulta em hiperplasia e formação de neoplasias.

Hirabayashi e Lindsay (99) admitem tal hipótese para certos casos, pois em algumas glândulas se observam proliferações epiteliais anômalas, assumindo aspectos de transição entre a tireoidite e o carcinoma. Em relação a outros casos, no entanto, sugerem que o carcinoma possa liberar antígenos, seja das próprias células cancerosas, seja do tecido tireoidiano invadido pelo tumor. Como a associação é, quase totalmente, constituída por tumores papilíferos, os autores sugerem, como hipótese mais viável, a da origem tumoral do antígeno, pois, se assim não fosse, a incidência de tireoidite deveria ser igual à dos outros tipos de tumores, que também invadem o tecido normal circunvizinho.

Para a validade de tal hipótese é necessário que os tumores papilíferos sejam, praticamente, os únicos a produzirem antígenos.

A tireoidite de Hashimoto é sede e, provavelmente, a principal causa dos linfomas da tireóide (96) (103) (104) (105) (106).

A infiltração linfocitária com formação de folículos linfóides oferece o

esquerda, palpava-se massa, medindo aproximadamente 4 x 4, dura, dolorosa, aderente aos planos profundos (fig. 51 e 52). Na região tireóidea, a glândula era discretamente palpável, aumentada de volume, superfície irregular e consistência firme.

A ausculta pulmonar revelava estertores crepitantes disseminados em ambos os hemitórax.

A radiografia de tórax mostrava presença de múltiplos pequenos nódulos, de aspecto miliar (fig. 53).

Foi submetido a tireoidectomia total, com cirurgia radical do pescoço, porque o esternocleidomastóideo se encontrava infiltrado por tecido esbranquiçado de consistência firme.

A histopatologia revelou a existência de carcinoma papilífero na glândula com metástases para gânglios de ambos os lados e infiltração do músculo esternocleidomastóideo (figs. 54, 55 e 56).

Fêz várias doses terapêuticas de I¹³¹, (figs. 57, 58, 59 e 60), com as quais melhorou do quadro pulmonar. Foi seguido durante dois anos sem evidência radioisotópica ou radiológica da presença do tumor, perdendo-se, então, daí por diante, notícia da evolução.

Somente o paciente do caso 97 apresentava sintomatologia à ausculta pulmonar, enquanto todos os demais não referiam queixas ligadas ao aparelho respiratório.

Em apenas 1 caso foi diagnosticada metástase óssea em paciente portadora de carcinoma papilífero, variedade trabecular, que faleceu dois anos após a tireoidectomia.

É longa a sobrevida em nossos casos de carcinoma papilífero e isso corresponde à experiência da maioria dos autores. Alguns elementos observados ao exame agravam, no entanto, o prognóstico: mencionaremos a existência de metástases à distância, tumor volumoso comprometendo estruturas adjacentes (traquéia, nervo recorrente) e persistência por longo tempo de áreas metastáticas ganglionares.

ASSOCIAÇÃO COM A DOENÇA DE HASHIMOTO

Dailey e cols. (95), estudando a associação de neoplasias malignas da tireóide com a doença de Hashimoto, encontraram 17,7% de cânceres em glândulas com tireoidite, percentagem que se achava acima do esperado se a associação fôsse apenas determinada pela casualidade. Means e cols. (5), no entanto, contestam tal achado, afirmando que, em sua experiência, a associação não é inferior àquela ditada pelo acaso e sugerindo que o critério acima adotado possivelmente abrangesse casos de tireoidite focal. Citam, para corroborar a assertiva, o trabalho de Woolner e cols. (96), que reviram 605 casos de tireoidites crônicas, ocorridos em 27 anos na Mayo Clinic. Esses autores, no entanto, incluem a tireoidite focal em suas observações (360 casos) e sublinham o fato de que a classificação da tireoidite focal sob outra designação é tarefa extremamente difícil, pois os achados sugerem, fortemente, estágios de uma mesma doença. Por outro lado, em função da associação do carcinoma com tireoidite crônica, apenas afirmam que a presença de pequenos carcinomas papilíferos é freqüente em qualquer tireóide, incluindo as normais e as afetadas pela tireoidite, mas sugerem estudos posteriores.

Ao revermos os dados de Woolner e cols. (96), verificamos que esses autores encontraram 18 casos de associação da tireoidite crônica com carcinoma, o que corresponde a 2,9%, e 12 casos com linfossarcoma (1,9). Ora, em estudos de autópsia, que abrangeram a tireóide, o carcinoma foi encontrado em 0,4% dos casos e, em glândulas nodulares, 4,5%. (12). Vê-se, portanto, que a incidência de

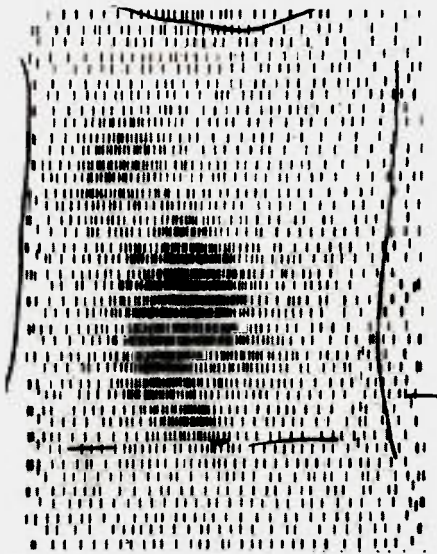


Fig. 59 — *Ca. papilífero* — (A. D. S.)
caso nº 97 — 21-6-64



Fig. 60 — *Ca. papilífero* — (A. D. S.)
caso nº 97 — 16-9-64

Os dois casos seguintes apresentam como curiosidade o fato de pertencerem ao grupo mais jovem de nossa casuística e exibirem, precocemente, o quadro pulmonar, talvez antecedendo o ato cirúrgico, no caso 34, e certamente existindo ao tempo do primeiro exame no caso 97.

Caso nº 34 (quadro 1) — R. M. J. L. — 16 anos, feminino. Em junho de 1968 com queixa única há 1 ano, de "caroço no pescoço", sem história familiar, procurou a Seção de Endocrinologia. Ao exame local, verificou-se, de fato, a presença de um nódulo, duro, liso, do tamanho de uma azeitona pequena, localizado no lobo direito, permanecendo o restante da glândula apenas palpável. Ausência de gânglios palpáveis na região. A captação de I^{131} ao nível do pescoço, foi de 21,3% (fig. 37) e o tireograma revelou um nódulo frio.

Encaminhada à cirurgia, foi, em biópsia de congelação, comprovado o diagnóstico de carcinoma papilífero. A cirurgia consistiu de tireoidectomia total, com ressecção da musculatura esterno-tireoidiana, juntamente com os gânglios adjacentes (figs. 38, 39, 40, 41 e 42).

Iniciado o tratamento substitutivo com

100 mcg de triiodotironina, assim permaneceu até 5 meses mais tarde, quando radiografia de tórax revelou pequena imagem nodular no terço superior do pulmão direito, e, possivelmente, esparsas no pulmão esquerdo.

Um cintilograma (fig. 43) mostrou que, além da área captante no pescoço, também no tórax existiam áreas semelhantes. Administrado iodo radioativo terapêutico, na dose de 70 mC (fig. 44) 5 meses mais tarde, novo cintilograma ainda mostrava as mesmas áreas captantes (figs. 45 e 46). Dois meses após, foi-lhe administrada nova dose terapêutica de 96, 93 mC (figs. 47 e 48).

Aproximadamente quatro meses depois não havia área captante (fig. 49) e o paciente continuava no uso diário de 100 mcg de triiodotironina.

Caso nº 97 — (quadro 3) — A. D. S. — 17 anos, masculino, pardo, natural da Guanabara.

Há 9 meses notou aumento de volume no pescoço, com dor na região lateral. Recentemente, a sintomatologia foi acrescida de rouquidão e disfagia. O exame local revelou a presença de massas fusionadas na região submandibular direita, duras, aderentes aos planos profundos e discretamente dolorosas (fig. 50). Na região carotídea

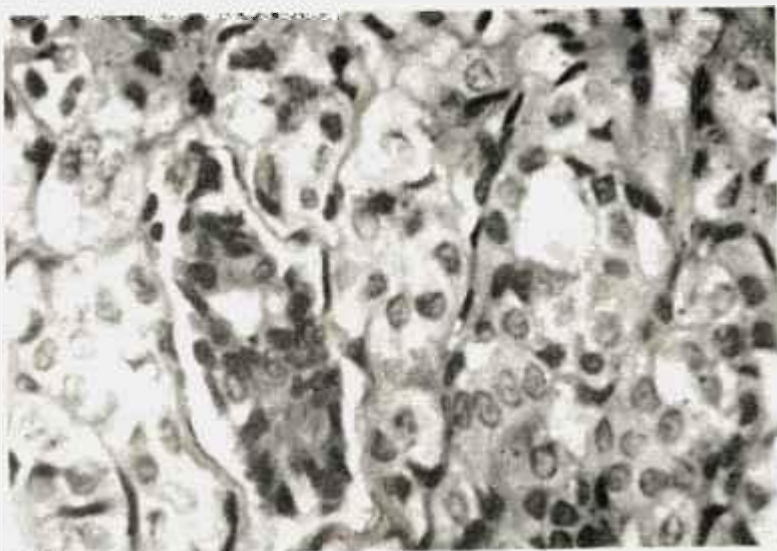


Fig. 56 — *Ca. papilífero* — 450 aumentos — Hematoxilina Eosina
— Invasão tumoral de vaso linfático em área folicular

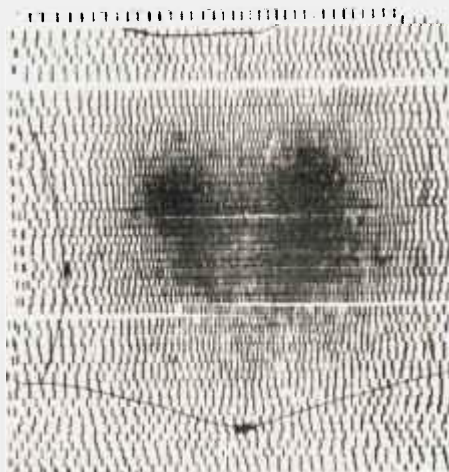


Fig. 57 — *Ca. papilífero* — (A.D.S.)
caso nº 97 — 10-6-63 — Após dose
terapêutica



Fig. 58 — *Ca. papilífero* — (A.D.S.)
caso nº 97 — 27-5-64



Fig. 54 — *Ca. papilífero* — 100 aumentos — Hematoxilina Eosina
— Área do tumor onde há franca predominância de estruturas foliculares. As células são cilíndricas, com citoplasma claro

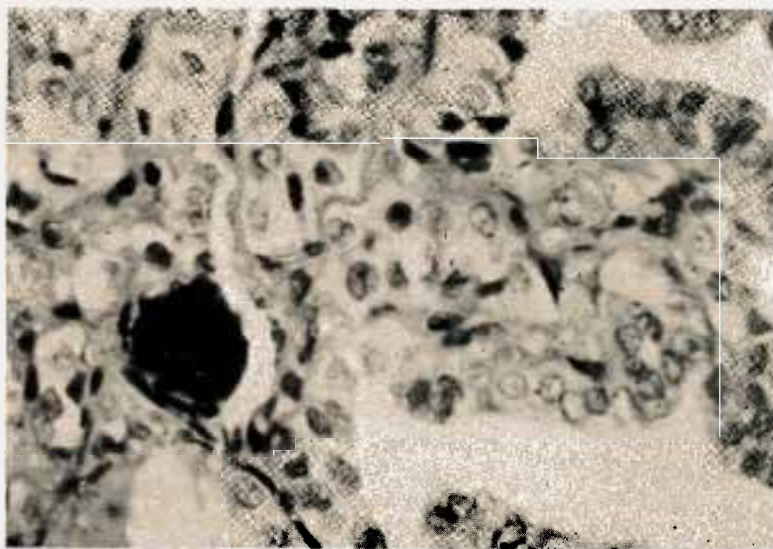


Fig. 55 — *Ca. papilífero* — 450 aumentos — Hematoxilina Eosina
— Área papilar do tumor, notando-se psamoma no estroma



Fig. 50 — *Ca. papilífero* — (A.D.S.)
caso nº 97



Fig. 51 — *Cap. papilífero* — (A.D.S.)
caso nº 97

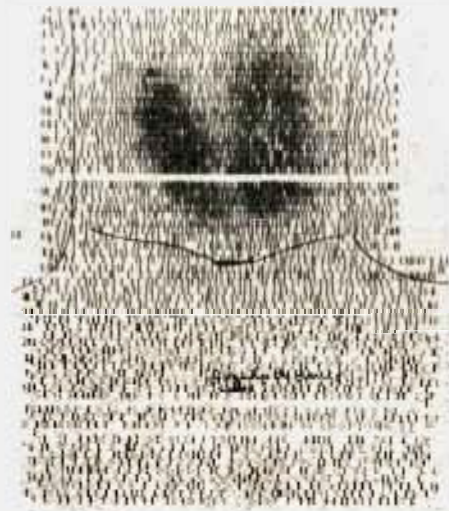


Fig. 52 — *Ca. papilífero* — (A.D.S.)
caso nº 97 — 29-11-62

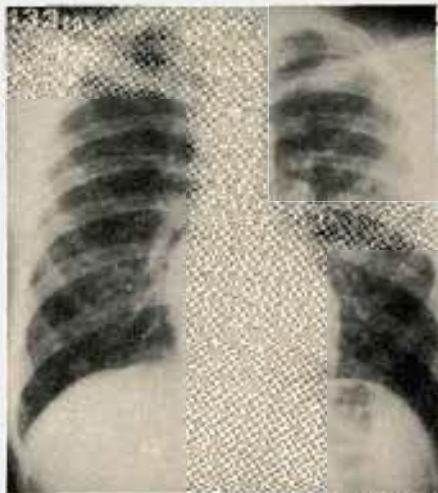


Fig. 53 — *Ca. papilífero* — (A.D.S.)
caso nº 97 — *Metástases pulmonares*

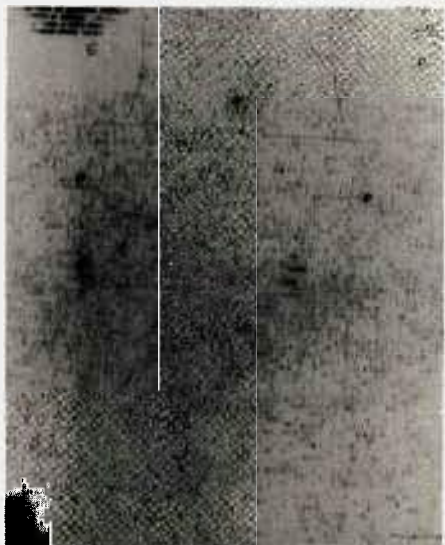


Fig. 46 — *Ca. papilífero* — (R.M.J.L.) caso nº 34 — 16-7-69 — Cinco meses após a dose terapêutica — Captação 1,2% — Áreas captantes no tórax (dorso) — Metástases pulmonares



Fig. 47 — *Ca. papilífero* — (R.M.J.L.) caso nº 34 — 29-8-69 — Oito dias após nova dose terapêutica de 93,93 millicuries — Áreas captantes no tórax (frente) — Metástases pulmonares

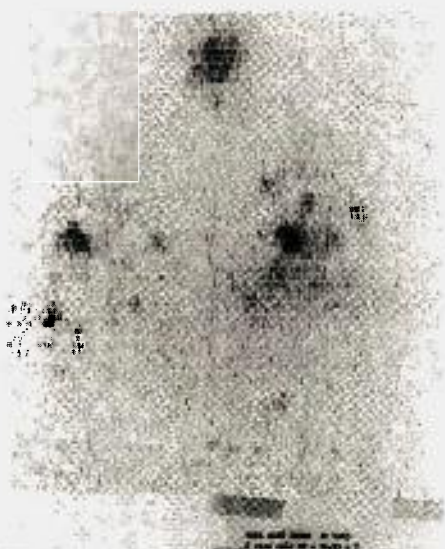


Fig. 48 — *Ca. papilífero* — (R.M.J.L.) caso nº 34 — 29-8-69 — Oito dias após nova dose terapêutica de 93,93 millicuries — Áreas captantes no tórax (dorso) — Metástases pulmonares



Fig. 49 — *Ca. papilífero* — (R.M.J.L.) caso nº 34 — 1969 — Ausência de áreas captantes no tórax (frente)

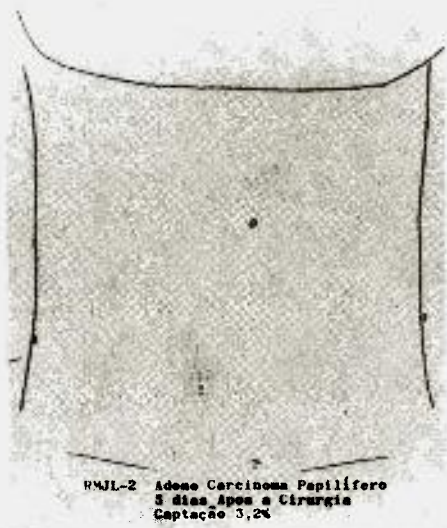


Fig. 42 — *Ca. papilífero* — (R.M.J.L.)
caso nº 34 — Cinco dias após a cirurgia — Captação 3,2%

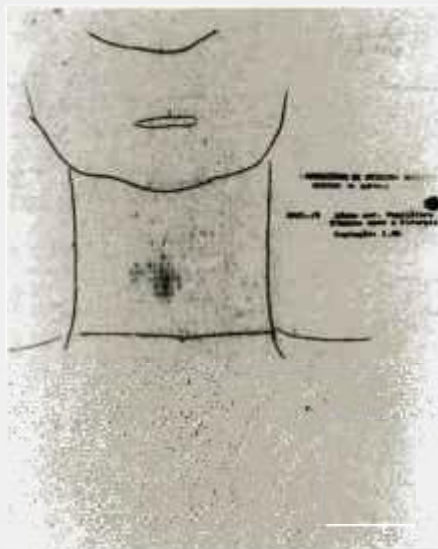


Fig. 43 — *Ca. papilífero* — (R.M.J.L.)
caso nº 34 — 22-11-68 — Três meses após a cirurgia — Captação 1,8%

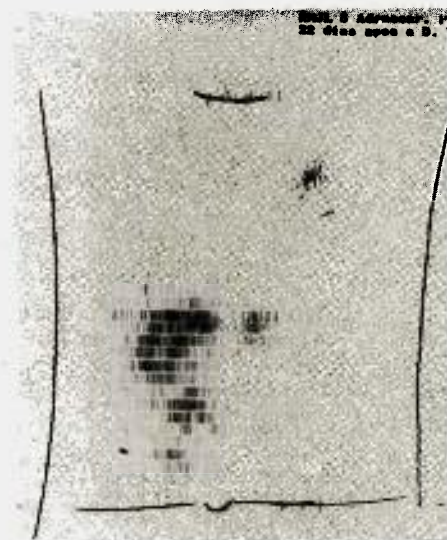


Fig. 44 — *Ca. papilífero* — (R.M.J.L.)
caso nº 34 — 21-3-69 — 22 dias após a dose terapêutica de 70 millicuries



Fig. 45 — *Ca. papilífero* — (R.M.J.L.)
caso nº 34 — 16-7-69 — Cinco meses após a dose terapêutica — Captação 1,2% — Áreas captantes no tórax (frente) — Metástases pulmonares



Fig. 40 — Ca. papilífero — (R.M.J.L.) caso nº 34 — 100 aumentos — Hematoxilina Eosina — Invasão de vaso linfático intracapsular

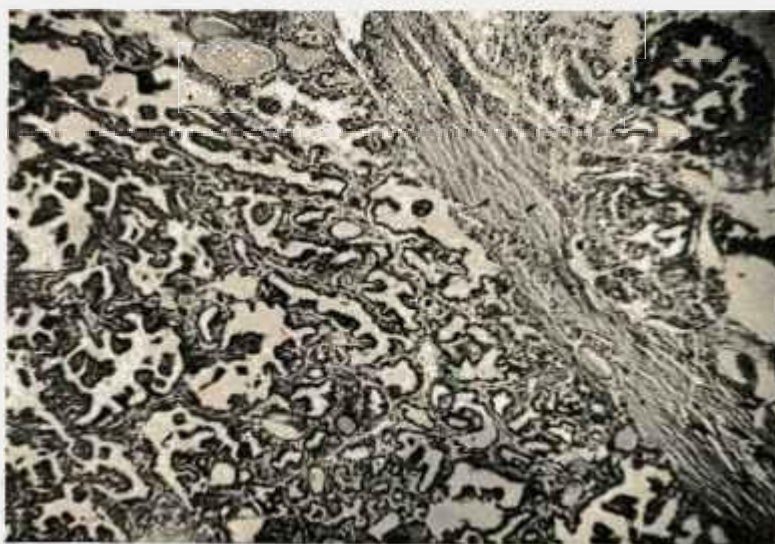


Fig. 41 — Ca. papilífero (R.M.J.L.) caso nº 34 — 35 aumentos — Hematoxilina Eosina — Tumor papilífero revestido por cápsula fibrosa, notando-se, em cima, à direita, dois focos tumorais extracapsulares



Fig. 38 — *Ca. papilífero* — (R.M.J.L.)
caso nº 34

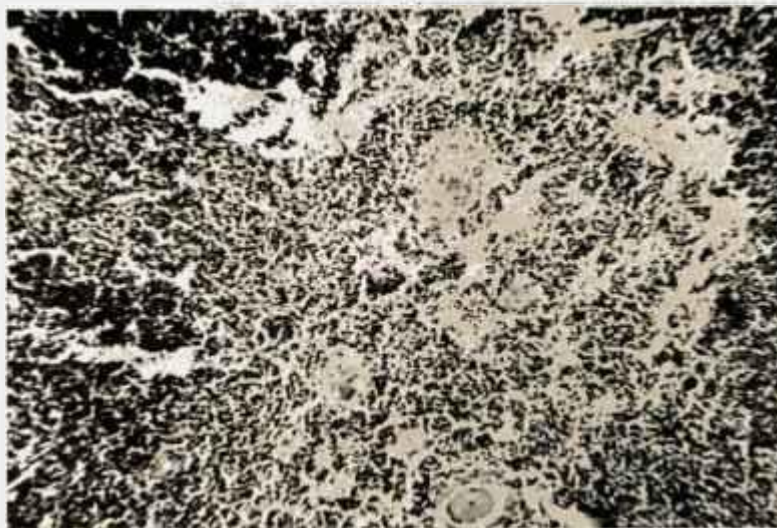


Fig. 39 — *Ca. papilífero* — (R.M.J.L.) caso nº 34 — 100 aumentos — Hematoxilina Eosina — Pequenos focos tumorais metastáticos em gânglio cervical

tinam; mostram-se como se fôsem apenas espessamento dos hilos ou, nas formas pré-terminais, aparecem como nódulos maiores em qualquer região do parênquima pulmonar (93).

No caso a seguir relatado, verificamos a presença de metástases pulmonares com ausência completa de imagens radiológicas, fato já anteriormente reconhecido (94). Chegou-se ao diagnóstico por meio de um tireograma.

Caso nº 5 (quadro 1) — P. C. K. N. — 19 anos, masculino, branco, brasileiro, natural do Estado da Guanabara.

História de aumento de volume do lado esquerdo do pescoço há 6 meses. Não refere tosse, disfagia ou disfonia. Procurou um serviço de hematologia, que, após biopsia ganglionar, estabeleceu o diagnóstico de metástase ganglionar de carcinoma papilífero da tireóide.

Ao exame físico local não foi possível palpar a tireóide, mas, no lado esquerdo do pescoço, notava-se tumoração de consistência firme, do tamanho aproximado de um ovo, indolor, superfície regular, imóvel com a deglutição e aderente ao esternocleidomastóideo.

Encaminhado a um serviço de cirurgia, foi submetido a tireoidectomia total com cirurgia radical do pescoço à esquerda (fig. 21). O tireograma posterior ainda revelou extensa área captante no pescoço (figs. 22, 23 e 24). Fêz 30 mC de I^{131} e não mais retornou ao hospital para avaliação. Recentemente, 8 anos após a última consulta, retornou para exame. A radiologia do tórax nada revelou (figs. 25 e 26), enquanto o cintilograma desta região mostrou uma área difusa captante em ambos os pulmões (figs. 27 e 28).

O exemplo de nódulos mais densos e maiores no pulmão pode ser ilustrado pelo seguinte caso:

Caso nº 13 (quadro 1) — A. P. T. — 48 anos, feminino, branca, natural da Guanabara.

Nódulo no pescoço surgido há 27 anos e notado logo após o primeiro parto. Crescimento lento e progressivo sem sinais locais ou gerais. Com queixas vagas de nervosismo, palpitações e aumento de sensibi-

lidade ao calor, foi encaminhada para exame da função tireoidiana. Na família, revela a presença de bócio na mãe, em 2 filhos e em 1 irmã, operada há 13 anos.

Ao exame, o nódulo, do tamanho aproximado de um limão, era liso duro, móvel e indolor. Ausência de adenopatias cervicais. Captação de I^{131} nas 24 horas: 46,5%. PBI radioativo — 0,025% por litro. O tireograma inicial mostra área, à direita, discretamente hipocaptante, sendo o nódulo considerado mórno (fig. 29). A biopsia por agulha foi negativa para carcinoma. Submetida à tireoidectomia subtotal, o exame da peça revelou a existência de carcinoma papilífero (figs. 30 e 31). Foi-lhe prescrita triiodotironina, na dose de 75 mcg por dia. Dois anos mais tarde, foi reinternada por apresentar, ao exame radiológico realizado como rotina, condensações nodulares em ambas as bases (figs. 32, 33 e 34). O cintilograma não mostrou área captante na base pulmonar. Fêz tireoidectomia total (fig. 35) e o laudo histológico não evidenciou a presença de carcinoma no material retirado. A seguir, fêz dose terapêutica de I^{131} (100 mC). Um ano mais tarde, os nódulos pulmonares permaneciam inalterados, o cintilograma dessa região nada revelou e surgiu pequena área captante no pescoço (fig. 36). Continuou com triiodotironina, sem queixas, estando programada nova dose terapêutica.

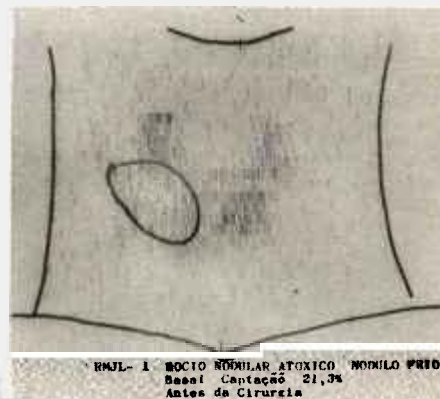


Fig. 37 — Ca. papilífero — (R.M.J.L.) caso nº 34 — Antes da cirurgia — Captação 21,3%



Fig. 34 — *Ca. papilífero* — (A.P.T.)
caso nº 13 — 4-9-68 — Dois anos após
a primeira intervenção cirúrgica —
Captação 72%



Fig. 35 — *Ca. papilífero* — (A.P.T.)
caso nº 13 — 31-10-68 — Após tireoi-
dectomia total — Captação 1,7%



Fig. 36 — *Ca. papilífero* — (A.P.T.)
caso nº 13 — Captação evidenciando
pequena área funcionante no pescoço

Parece-nos interessante ressaltar, em primeiro lugar, a presença de metástases ganglionares como primeiro sinal da doença, mesmo antes de haver aumento sensível da glândula. Em segundo lugar, a tentativa de retirada dos gânglios comprometidos da cadeia lateral direita do pescoço não livrou o paciente das áreas metastáticas demonstradas ao cintilograma (fig. 16). Somente as doses sucessivas de I^{131} permitiram o desaparecimento do referido tecido (figs. 18 e 20).

As metástases pulmonares são eventos mais comuns entre os carcinomas alveolares, mas Werner (22) as encontrou em 4,4% de todos os tipos de tumores. Tal incidência se eleva, no entanto, para 25% quando são apenas considerados os grupos de pacientes de idade mais elevada.

No pulmão, as metástases de carcinoma tireoidiano podem evidenciar-se sob a forma de lesões miliares, que surgem nas bases, crescem e se aglu-

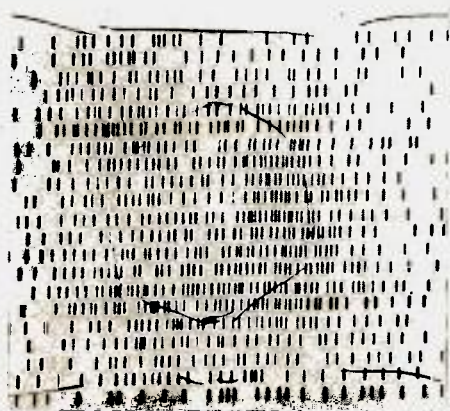


Fig. 29 — *Ca. papilífero* — (A.P.T.)
caso nº 13 — 10-12-65 — Captação
46,59% — Tireograma inicial — Área
hipofuncionante

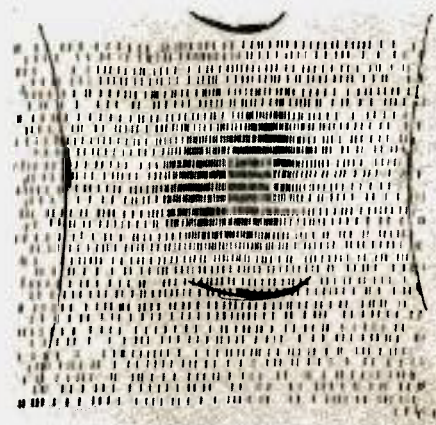


Fig. 31 — *Ca. papilífero* — (A.P.T.)
caso nº 13 — 21-12-66 — Após cirurgia
(tireoidectomia subtotal) — Captação
36%

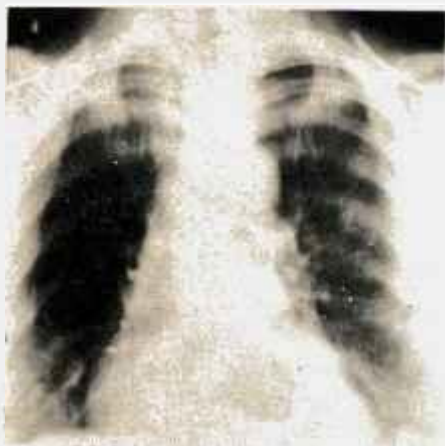


Fig. 32 — *Ca. papilífero* — (A.P.T.)
caso nº 13 — Aspecto radiológico das
metástases pulmonares



Fig. 33 — *Ca. papilífero* — (A.P.T.)
caso nº 13 — Aspecto radiológico das
metástases pulmonares

CARCIOMA PAPILIFERO

NUMERO	GRUPO	IDENTIFICACAO	IDADE	SEXO	DM	NATURALIDADE	SINTOMA INICIAL	DURACAO DO SINTOMA INICIAL	OUTROS SINTOMAS	NR DE NODULOS	MODULO LOCALIZACAO	COMPOSICAO	METASTASES	CANALICOES	PREVALENCIA TIPO	TIPO	TIPOLOGIA	EVOLUCAO	ASSOCIACAO	1.231 DOSE	SERIEVA DO NODULO INICIAL	DA ORCAO	
89	HL	LSC	33	F	BR		80010	3 a		1	LE	DURO	+	+	TT	CARCIOMA PAPILIFERO	MODULO FRIO	SEM EM 1965	ONCIDIOZ MASHIBOTI	1.231	4 a 1 a		
92	HS	000	57	F	BR	PORT.	80010	1 a		1	LE	PEQUENO			TT 69	CARCIOMA PAPILIFERO						1	
93	HS	ENF	37	F	BR	BR	80010	1 a		1	LD	DURO	0	0	TT 67	CARCIOMA PAPILIFERO	MODULO FRIO	SEM	MASHIBOTI		4 a 3 a 3 a		
94	HS	ISM	50	F	BR	MO	80010	6 m		1	LD	DURO	+	+	TT 67	CARCIOMA PAPILIFERO					4 a 3 a 3 a		
95	HS	UP	33	M	BR	BR	80010	2 a		1	LD	DURO	0	0	TTT 67	CARCIOMA PAPILIFERO					5 a 3 a 3 a		
96	HS	ZXIL	48	F	BR	MAZ.	80010	25 a		1	LE	DURO	0	0	TTT 69	CARCIOMA PAPILIFERO	MODULO FRIO				3 a 3 a 1 a		
97	AE	ABR	17	M	PT	BR	80010 PERDIDO	5 m	BOOIA REOLUCION DO DISTRACIA	0	0	PETREU	PULSAO	+	TT 62	CARCIOMA PAPILIFERO	AIRES FRIA	SEM EM 1967		3 a 3 a	5 a 5 a		
98	JO	00	27	F	BR	PA	80010	1 a		1	LD	CURVO	0	+	TT 65	CARCIOMA PAPILIFERO	MODULO FRIO	SEM EM 1970			6 a 5 a		
99	HS	ADM	56	F	BR	MO	80010	6 m		1	LD	DURO	+	+	TT	CARCIOMA PAPILIFERO							
100	AE	ADG	53	F	BR	BR	80010	2 a	HEMORRAGIA	1	LD	DURO	0	0	TT 70	CARCIOMA PAPILIFERO	MODULO FRIO						

fracamente eosinófilo, e núcleos de localização central, arredondados ou ovóides, hiperromáticos, com pequenas variações de forma e volume e raras mitoses.

Levanta-se a dúvida de malignização dos adenomas mais em relação a esta forma de tumor que a qualquer outra, por se haverem encontrado metástases em tumores havidos como adenomas. Daí as denominações de adenoma maligno ou adenoma invasivo. Entretanto, também entre os carcinomas foliculares, a maioria parece nascer do tecido tireoidiano normal. (45).

Sua incidência (quadro I), entre os carcinomas da tireóide em geral, é de 29,7%, na experiência de Lindsay (19); 17,7%, na de Woolner (61); 5,2%, na de Martin e Dozier (106), e 28,2, na de Burn e Taylor (107).

Entre nós, (quadro 5) respondem por 24% de todos os carcinomas, mas devemos lembrar que nêles não foram incluídos aqueles classificados como variedade folicular do carcinoma papilífero, critério adotado por Lindsay (19).

A média de idade dos pacientes portadores de carcinoma folicular que compõem nossa casuística foi de 38a 3m, sendo que 50% se encontravam abaixo de 35 anos (mediana).

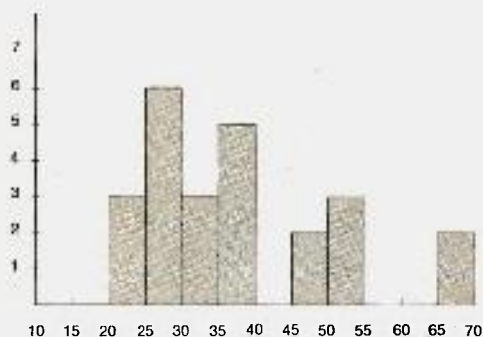
DISTRIBUIÇÃO EM QUARTIS DE IDADE DOS CASOS DE Ca. FOLICULAR

25%	50%	75%
----- ----- -----		
27a6m	35a	45a

Mc Dermott (63) encontrou idade média dos tumores alveolares muito

acima da nossa experiência, pois, com os limites de 19 a 83 anos, sua média foi de 51,6 anos. Woolner (61) obteve média semelhante, ou seja, 50,1; Mottura e Biressi (59), 49,37 anos e Hare e Salzman (53), 44,1. Lindsay (19) verificou uma incidência mais ou menos uniforme nas diversas décadas da vida, com discreto aumento na sexta.

Gráfico 2
Carcinomas foliculares
Distribuição dos casos por quinquênios



Como se pode depreender do gráfico 2, nossa maior incidência se situou entre 25 a 30 anos, bem diferente da encontrada pelos autores citados.

A retirada do grupo alveolar dos carcinomas papilíferos da rubrica dos carcinomas foliculares talvez seja responsável pelo número relativamente baixo de carcinomas assim classificados.

Retirando também da casuística de Lindsay (19) os 31 carcinomas rotulados como da variedade alveolar, a incidência dos carcinomas foliculares cai para 19,7%.

É possível, por outro lado, que os números mais baixos modifiquem a incidência da idade nesse grupo.

Todos os 24 pacientes que compõem o grupo dos portadores de carcinomas foliculares foram, em nossa casuística, pertencentes ao sexo feminino (quadro 5).

Os sintomas ou sinais que levaram o paciente ao médico nesses 24 casos foram os seguintes:

Bócio nodular	21	—	87,4%
Dor óssea	1	—	4,2%
Bócio difuso	1	—	4,2%
Disfagia e tosse	1	—	4,2%

O caso n.º 16 (quadro 5), que se apresentou com a queixa de dor óssea, com evolução de três anos, teve sua sintomatologia explicada pelo achado de metástase em isquion.

O caso com disfagia e tosse (quadro 5) mostrava invasão de traquéia.

Não surpreende o achado de bócio nodular como sinal inicial em 87,4% dos casos de carcinomas foliculares, pois, como já foi anteriormente referido, é comum a associação de adenomas e carcinomas, sendo mesmo provável, em alguns casos, a transformação da forma benigna em maligna.

Os nódulos foram únicos em 66,6% e múltiplos em 20,8% e sua localização se fez da seguinte forma: (quadro 4).

LD	10	—	41,7%
LE	4	—	16,7%
LD + LE	3	—	12,5%
LE + istmo	1	—	4,1%
Istmo	3	—	12,5%
Sem nódulos	3	—	12,5%

Tal distribuição imitou a encontrada nas formas papilíferas, com predomínio inexplicável de localização no lobo direito.

Os nódulos se apresentavam de

consistência nitidamente aumentada em relação ao restante da glândula, em 17 casos (70,8%); em 2, o nódulo não foi palpado e o carcinoma foi revelado no interior de glândula discretamente aumentada; em outro, no meio de um bócio difuso, existente há 10 anos (caso 23); os 4 restantes tinham os nódulos de consistência elástica, semelhante à encontrada no restante da glândula.

O funcionamento do nódulo foi também investigado, obedecendo à rotina de exame, em 15 casos. Em todos se encontrou uma área hipofuncionante em relação ao restante da glândula.

Merece destaque em nossa casuística o caso n.º 33, que figura entre os raros de associação de câncer de tireóide e acromegalia.



Fig. 72 — *Ca. folicular* — *Acromegalia* — (S.V.G.O.) caso n.º 33 — Antes do aparecimento das manifestações endócrinas

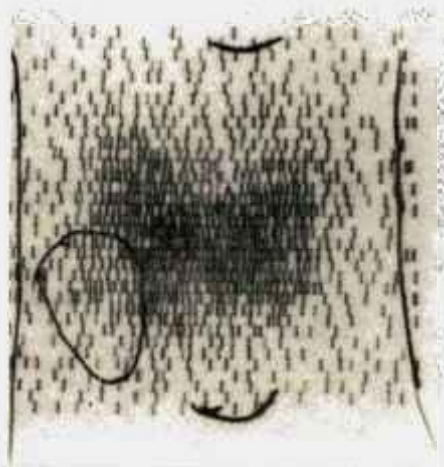


Fig. 73 — Ca. folicular — Acromegalia — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 21-9-60 — Antes da cirurgia — Captação 19%

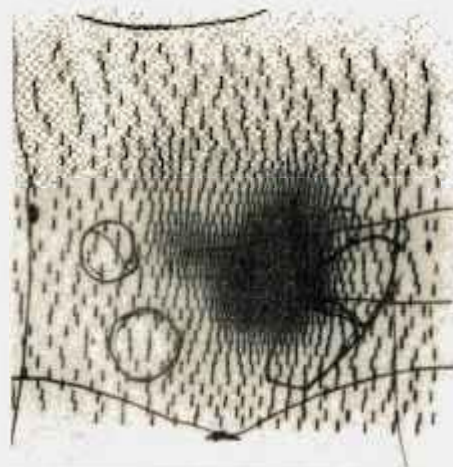


Fig. 74 — Ca. folicular — Acromegalia — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 20-12-60 — Após cirurgia — Captação 25%

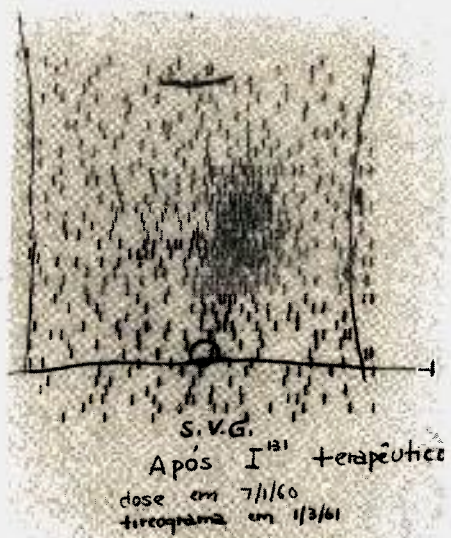


Fig. 75 — Ca. folicular — Acromegalia — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 1-3-61 — Dois meses após dose terapêutica

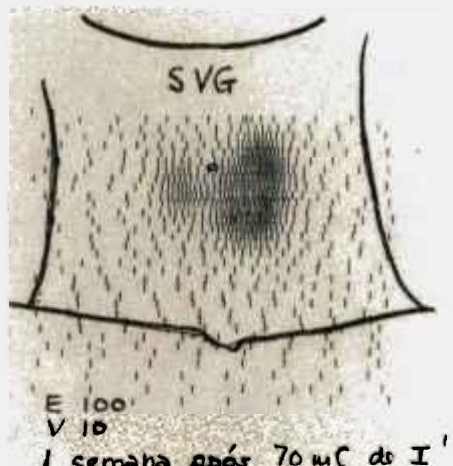


Fig. 76 — Ca. folicular — Acromegalia — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 17-4-61 — Uma semana após nova dose terapêutica de 70 milicuries

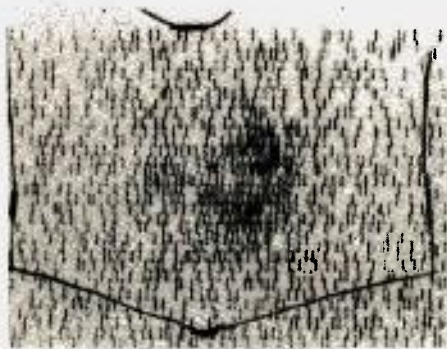


Fig. 77 — *Ca. folicular — Acromegalia — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 7-6-61 — Dois meses após a dose terapêutica de 70 milicuries*



Fig. 78 — *Ca. folicular — Acromegalia — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 19-7-63 — Três anos após a cirurgia — Captação 2,5%*

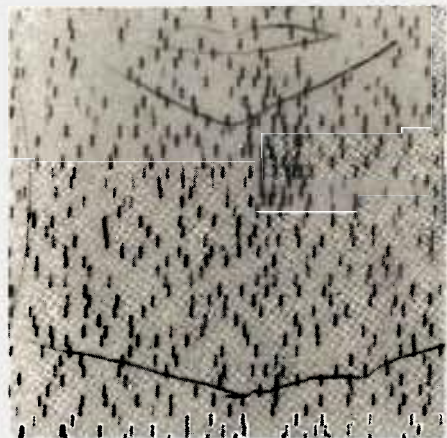


Fig. 79 — *Ca. folicular — Acromegalia — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 4-3-64 — Quatro anos após a cirurgia — Captação 19%*

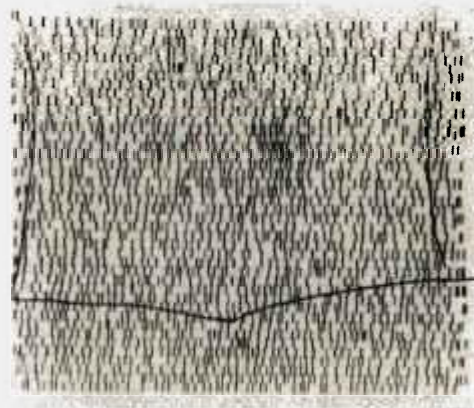


Fig. 80 — *Ca. folicular — Acromegalia — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 14-9-64 — Após dose terapêutica de 1.0325 milicuries*

Caso nº 33 (quadro 5) — S. V. G. O. — 25 anos, feminino, brasileira, branca, natural do Estado do Rio de Janeiro (fig. 72).

A paciente notou na tireóide, 2 anos antes, o aparecimento de nódulo, que cresceu progressivamente. Queixava-se de nervosismo e sudorese abundante.

O exame revelava um nódulo duro, úni-

co, na base do lobo direito, móvel à deglutição e indolor (fig. 73).

Foi tireoidectomizada e recebeu várias doses terapêuticas de I^{131} , com a finalidade de apagar do cintilograma qualquer tecido funcional ao nível do pescoço (figs. 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82 e 83), pois o exame histológico da peça mostrou tratar-se de carcinoma folicular, com invasão de

cápsula e vasos sanguíneos (fig. 84). Em uso de triiodotironina (100 mcg por dia) desde então.

Seis anos mais tarde voltou queixando-se de cefaléia intensa retroorbitária. Nessa ocasião, os parentes começaram a notar modificações fisionômicas (fig. 85). O exame oftalmológico revelou a presença de glaucoma agudo, sendo operada em seguida.

A radiografia do crânio e da sela turca mostrava hiperostose frontal interna. Sela turca com o volume de 1.363 mm³ de assoalho assimétrico (figs. 86 e 87).

Dosagem de 17 cetoesteróides: 7,9 mg/24 horas. FSH — 30 UC/24 horas. Prova de ACTH — basal 18,2 — após — 22,6%.

Campimetria mostrando depressão na parte superior.

Encaminhada para radioterapia hipofisária.

Durante todo período permaneceu em uso de triiodotironina (100 mcg/dia).

Nova campimetria revelou aumento da mancha cega e retração isóptera externa em todos os quadrantes, mais acentuada no olho direito.

Indicada hipofisectomia, que deverá ser realizada (fig. 88).

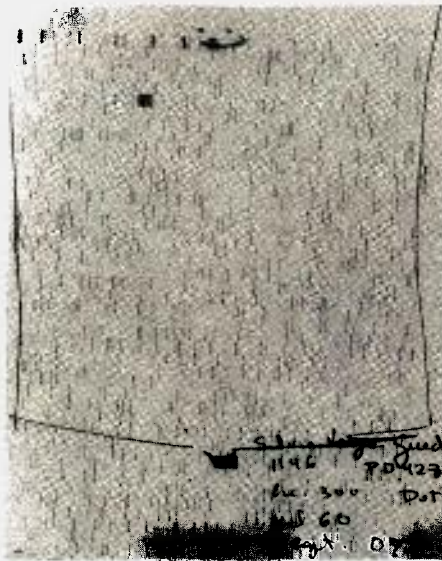


Fig. 82 — *Ca. follicular* — *Acromegalia* — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 28-12-67

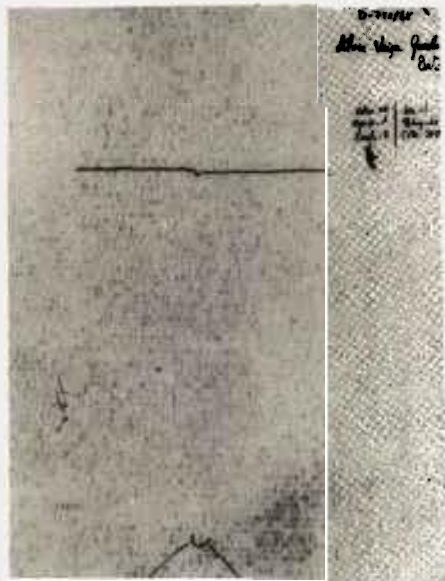


Fig. 81 — *Ca. follicular* — *Acromegalia* — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 13-5-66



Fig. 83 — *Ca. follicular* — *Acromegalia* — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 11-9-68



Fig. 84 — *Ca. follicular* — *Acromegalia* — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 100 aumentos — Hematoxilina Eosina — Carcinoma follicular apresentando área de infiltração da cápsula

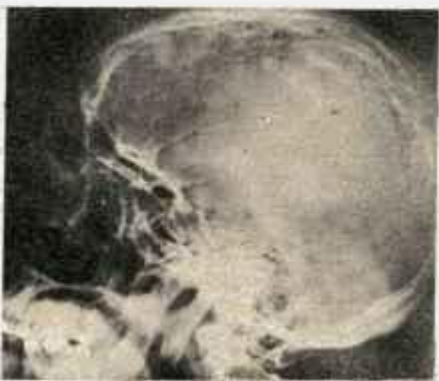


Fig. 85 — *Ca. follicular* — *Acromegalia* — (S.V.G.O.) caso nº 33 — *Acromegalia e hipotireoidismo*



Fig. 86 — *Ca. follicular* — *Acromegalia* — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 17-12-69



Fig. 87 — *Ca. follicular — Acromegalia — (S.V.G.O.) caso nº 33 — 17-12-69 — Tomografia de sela turca*



Fig. 88 — *Ca. follicular — Acromegalia — (S.V.G.O.) caso nº 33 — Franca acromegalia*

As metástases dos carcinomas foliculares são localizadas, em geral, a distância, em pulmões e ossos. Nos ossos, radiologicamente, as lesões são de características osteolíticas.

A estrutura com folículos e colóide, imitando o tecido normal, permite a captação do iodo e elabora hormônios tireoidianos. A secreção de hormônio e a captação do iodo permanecem sob a dependência do hormônio tireotrópico, até quando adquire autonomia. Em determinadas ocasiões, após a tireoidectomia, as metástases passam a elaborar hormônio em tal quantidade, que os seus portadores exibem quadros de hipertireoidismo (108) — (109).

Merece menção especial o caso descrito por Bloise e cols. (110), de uma paciente, com 40 anos, que, como sinal inicial da doença, exibiu lesão osteolítica do fêmur. A biopsia revelou metástase de tumor tireoidiano. Submetida à tireoidectomia total, embora o exame clínico não evidenciasse presença de qualquer alteração da glândula, o laudo histopatológico mostrou a presença de adenocarcinoma fo-

licular. Posteriormente, apareceram sinais inequívocos de hipertireoidismo, sugerindo crise tireotóxica, acompanhada de alcalose hipocaliêmica, hipercalemia e hipofosfatemia. É talvez o exemplo mais frisante de metástase funcionante hiperativa, com tumor totalmente autônomo.

CARCINOMAS DE CÉLULAS DE HÜRTHLE

Consideramos o carcinoma de células de Hürthle como variedade, tanto do carcinoma papilífero, como do carcinoma folicular.

O tumor de células de Hürthle não é freqüente, oscilando sua incidência de 5 a 10%, nas diversas estatísticas, entre os carcinomas da tireóide.

A neoplasia pode apresentar-se sob o aspecto de aumento uniforme da glândula, ou situar-se em nódulos, de tamanho e localização variáveis. Microscopicamente, as células neoplásicas se assemelham às tireoidianas normais ou às hiperplásticas altas e cilíndricas, de amplo citoplasma, intensamente eosinófilo, granuloso, com limites pouco nítidos. O núcleo é grande

e picnótico, com cromatina disposta em grandes blocos. Pode assumir várias estruturas, como papilífera, alveolar, trabecular com colóide intensamente eosinófilo (109).

A presença das células do tipo Hürthle (chamadas "oncócíticas" por Hemperl (110) nas tireóides normais, nos bócios hiperplásticos ou em tumores, localizando-se em focos ou distribuindo-se difusamente, sugere que as alterações eosinofílicas da célula decorram de modificações nutritivas ou circulatórias (111). Gardner (112) admite a alteração eosinófila como resultado de processo fisiopatológico do epitélio tireoidiano.

Estudos de ultramicroscopia revelaram que a célula de Hürthle é muito rica em mitocôndrias e a isso deve sua acentuada aparência eosinofílica.

Em nossa experiência (quadros 5 e 1), encontramos 2% de carcinomas rotulados como de células de Hürthle e que pertenciam, um ao grupo dos foliculares com metástases ósseas, e o outro, à forma papilífera, localizado e com excelente evolução após cirurgia.

Ambas as pacientes se encontravam acima dos 50 anos, fato comum nessas alterações degenerativas.

CARCINOMA MEDULAR

Em 1958, o carcinoma medular da tireóide foi separado, por Hazard e cols., do grupo dos carcinomas indiferenciados e reconhecido como entidade clinicopatológica autônoma (115). Revendo o material de 600 carcinomas removidos cirurgicamente na Cleveland Clinic durante os anos de 1926 a 1957, os referidos autores destacaram 21 que se enquadravam nos requisitos admitidos para a nova entidade.

A característica fundamental, posta em evidência por Hazard, foi a presen-

ça de amilóide, que se distribuía pelo estroma e entre as células. Tal achado não foi observado em nenhum outro tipo de tumor. Por outro lado, os aspectos celulares e sua distribuição eram os de um carcinoma sólido, sem configuração papilífera, assemelhando-se, algumas vezes, aos tipos indiferenciados de células fusiformes e, outras, aos de células gigantes.

A evolução clínica, no entanto, não sintonizava com as observações sobre tumores indiferenciados e se situava, em termos de malignidade, entre os carcinomas diferenciados, em geral proporcionadores de grande sobrevivência, e os anaplásicos, onde a sobrevivência raramente excede a 6 meses. Mas o reconhecimento unânime da nova entidade mórbida contribuiu sobremaneira para identificar, nessa modalidade de tumor, o tipo que se associa a outras entidades endócrinas e oferece uma forma inegável de transmissão genética.

O carcinoma medular atinge todas as idades, mas certamente prevalece em pacientes acima de 40 anos, pois Freeman e cols. (116) verificaram que 75% dos portadores dessa forma de câncer excediam os 40 anos; Woolner (61) encontrou, em 57 casos, 63% na 6.^a e 7.^a décadas da vida, e Davis, (117) em 15 casos, mostrou incidência máxima na 7.^a década. Entre os 53 doentes revistos por Ibanez e cols. (118), as idades variaram de 15 a 82 anos, com a média de 48 anos, enquanto Hazard (115) e cols., em 21 pacientes, determinaram a média de 50 anos. (Quadro II).

Nossos 4 casos (quadro 6) tiveram como média de idade 36 a. 5 meses e se apresentaram, no momento do exame, com 22 a. (caso 8), 55 a. (caso 14), 45 a. (caso 75) e 24 a. (caso 86).

Quadro II

AUTORES	LIMITE DE IDADE	MÉDIA	TOTAL DE CASOS
Hazard e cols. (115)	33 a 66	50	21
Ibanez e cols. (118)	15 a 82	48	53
Gasper e cols. (119)	24 a 76	42,3	10
Wolti e cols. (Presse Medical) (70)	16 a 82	43,2	31

Entre os diversos tipos de carcinomas de tireóide, a forma medular foi responsável por 6,8% de 222 casos (117), examinados, entre 1950 e 1966, no Hammersmith Hospital e no King's College Hospital. Na Universidade do Texas (118), foram diagnosticados 562 casos nos últimos 20 anos, sendo 53 (9,4%) do tipo medular. Em uma série de 885 tumores, investigados na Mayo Clinic, 6,5% pertenciam do tipo medular (61). Kay (120), no curso de uma experiência de 17 anos do Medical College of Virginia, apenas encontrou 5 exemplos, numa incidência de 4,5%.

A relação de incidência entre os sexos é aproximadamente de 1 na maioria das estatísticas, com discreta predominância em mulheres (121) (117) (70). Esse achado muito difere da grande predominância, em mulheres, das outras neoplasias diferenciadas, atingindo, por vezes, a prevalência de 3 : 1.

O primeiro sinal observado foi o bócio (118), às vezes de longa dura-

ção, manifestado em 25 dentre 53 pacientes. Em 12 deles, chamou atenção o aumento de gânglios e em 3, metástases a distância. De 41 casos estudados por Williams (122), 12 apresentavam longa história de diarreia grave, com inúmeras evacuações aquosas por dia, sem sangue ou muco. Desses 41 pacientes, 17 mostravam tumoração mais avançada e disseminada e, entre eles, 10 apresentavam diarreia. Dessa forma, somente 2 com manifestações intestinais não exteriorizaram sinais de progressão da doença.

Gonzalez-Licea (123), relacionando o câncer medular da tireóide com os tumores carcinóides, revela que, como nestes, também naqueles se achava presente a diarreia em cerca de 25% dos casos, como integrante do quadro sintomatológico. 5 pacientes com carcinoma medular, estudados por Davis (117), contavam história de diarreia com duração superior a 1 ano e de 3 a 8 evacuações diárias. Em 11 dos 31 casos analisados por Wolti e Muller (70), a diarreia era

acompanhada por ondas de calor, tal como acontece em quadros de síndrome do carcinóide.

Apenas como registro, mencionamos outras observações, publicadas, que mostram a importância do sinal (124); (125); (117); (126). A correlação entre o tumor e o sinal se estabelece pelas várias observações de melhora do quadro intestinal após a exeresse do tumor e retorno das manifestações com o aparecimento de metástases.

Williams, em 1966 (122), sugeriu a possibilidade de o tumor secretar polipeptídeo de ação sobre a musculatura lisa, tal como acontece nos carcinóides, uma vez que foi demonstrada a capacidade de tais tumores, além de 5 hidroxitriptamina, também liberarem a kalikreína.

Em 1968, a equipe inglesa (127) verificou que extratos de um tumor medular provindos de paciente com queixa de diarreia, mostravam capacidade de contrair o músculo liso e a substância responsável não se inativava com uma protease, afastando, assim, a possibilidade de se tratar de polipeptídeo. Aventou, por isso, a hipótese de ser tal substância a prostaglandina, derivado de ácido graxo com propriedade de contrair a musculatura lisa. As dosagens, no tumor e em sangue periférico de seu portador, revelaram concentrações 10 a 20 vezes maiores que as encontradas em pacientes normais.

Poucas dúvidas parecem hoje pairar sobre a origem dos tumores medulares, desde quando Williams e cols. (128) sugeriram sua semelhança com as células parafoliculares, descritas por Nonidez (129), em tireóides de cães jovens. Nesses animais, as células diferem das foliculares por serem muito maiores, conferem núcleos vesiculares claros e se situam comumente na

proximidade dos folículos. É interessante a observação do autor sobre o fato de tais células possuírem inúmeros grânulos argirófilos. Os mesmos achados foram também observados em coelhos (130). Williams (128) reviu casos de câncer de tireóide em cães, entre os anos de 1950 e 1963, e de 31 tumores separou 5, por apresentarem características diferentes das demais neoplasias. Em ratos, de 28 tumores, 24 eram constituídos de células que se assemelhavam àquelas de disposição parafolicular na tireóide desses animais.

No homem, no rato e no cão, os tumores eram compostos de faixas ou grupos de células regulares, com citoplasma granuloso, sem formar papilas.

As células parafoliculares nunca entram em contato com a membrana basal do folículo. Em tireóide de vacas, são irregularmente poliédricas ou elipsóides. Estas células foram descritas ao ultramicroscópio como contendo 1 ou 2 núcleos, com condensação cromatínica na periferia do núcleo. O citoplasma contém numerosos grânulos, admitidos como secretores. Tais grânulos foram relacionados com os vacúolos. O retículo endoplasmático exibe desalinhamento e na cisterna dilatada há material moderadamente denso reticulado.

Nas condições, habitualmente utilizadas, de fixação e coloração, as células parafoliculares não têm sido comumente descritas em tireóides humanas.

Sugiyama, citado por Gonzalez-Licea e cols. (123), ao estudar 326 tireóides tumorais, em apenas dois casos identificou as células parafoliculares, que se difundem em zona central de cada lobo e se encontram como elementos isolados ou em grupos formando placa epitelial. O aspecto mais

importante é oferecido por grandes vacúolos, tal como descritos em casos de carcinoma medular, parecendo haver relação entre os grânulos e os vacúolos, no que diz respeito às células parafoliculares.

Em estudos de ultramicroscopia, também foi possível a Braunstein e cols. (131) demonstrar dois tipos celulares. O primeiro continha numerosas mitocôndrias, muitas cisternas dilatadas, grânulos pequenos e espalhados e grandes massas de lisossomas; as vesículas citoplásmicas eram vazias ou continham material osmiófilo. O segundo tipo possuía numerosos grânulos citoplásmicos, de tamanho variável e aspecto esférico; massas lisossômicas maiores e disseminadas; mitocôndrias e vacúolos, em menor número do que no primeiro tipo, e ribossomas livres, menos nítidos.

As metástases se fazem predominantemente por via linfática e, no grupo estudado por Hazard (115), de 21 casos 10 apresentavam comprometimento dos gânglios da região.

Williams e cols. (121), em 2/3 dos casos, encontraram metástases ganglionares, que chegavam a atingir o mediastino; em material de autópsia, porém, constituído por 20 casos, abrigaram o tumor os seguintes órgãos: pulmões, fígado, supra-renais, osso, pleura, coração, ovários e pâncreas.

Ibanez e cols. (118), ao examinarem 13 casos de autópsia, em todos verificaram invasão ganglionar: nos pulmões, fígado, coração e supra-renal, 5 vezes em cada um; ossos, 4; pleura, 3 vezes e, em 2, cérebro, hipófise, rim, pele, diafragma, vesícula biliar e ovários (61). Dos 57 casos de carcinoma medular, 59,6% evidenciavam metástases ganglionares.

A incidência e a importância do comprometimento ganglionar são de tal ordem que, em grande número de

casos, o primeiro sinal a surgir é, de fato, o gânglio aumentado de volume.

Descrição histopatológica — Em nossos casos, os gânglios foram atingidos nos 2 pacientes mais idosos, sendo poupados nos 2 mais jovens. A precocidade da intervenção talvez tenha reduzido a possibilidade de metástase.

Com as colorações habituais, identifica-se o carcinoma medular pela presença de grupamentos celulares, dispostos em faixas ou em ninhos, separados por largas faixas de tecido conjuntivo.

As células, mais ou menos definidas, variam desde as de aspecto pequeno e redondo até as de padrão fusiforme, por vezes confundidas com as formas sarcomatosas. Mas a modalidade mais comum é a poliédrica, de limites pouco marcados, com citoplasma em quantidade moderada e contendo fina granulação eosinofílica. As células formam grupamentos compactos, em ninhos, ou trabéculas circundadas por estroma conjuntivo. O núcleo central apresenta distribuição de cromatina salpicada e contém pequenos núcleos. Encontram-se, algumas vezes, células binucleadas, mas são raras as mitoses.

Observam-se, em locais diferentes do mesmo tumor, células alongadas, com núcleos hipercromáticos, de aspecto semelhante ao descrito nos carcinomas de células escamosas (121).

Na massa tumoral não se encontram folículos, salvo quando o tumor invade o tecido são e mantém encarcerada uma ou outra formação folicular. As estruturas papilíferas também não surgem no tumor, somente se prestando a confusão certos aspectos ocorrentes em cortes mal fixados, nos quais a retração das células proporciona quadros que lembram papilas.

O estroma conjuntivo forma uma rede fina e delicada, que circunda ou

atravessa áreas densas de células, ou se constitui em verdadeiras fitas largas de tecido conjuntivo, demarcando as plissadas ou limitando os ninhos celulares.

A substância amilóide, fator mais importante para a identificação do carcinoma medular, dispõe-se no estroma conjuntivo ou entre as células. Nas colorações com hematoxilina eosina, aparece com material eosinofílico. Por vezes, é visto no meio das células, configurando aspecto semelhante ao de um folículo; em outras áreas do tumor, o amilóide acompanha a adventícia dos pequenos vasos, mas é principalmente na periferia da neoplasia que se verifica tal achado.

A microscopia eletrônica confirmou que o amilóide se deposita entre as células e assume características fibrilar e granular, com fibrilas que, às vezes, se entrelaçam, e outras, correm paralelas.

Albores-Saavedra e cols. (132) acreditam na origem celular do amilóide, pois conseguiram identificar, no citoplasma de muitas células, finos grânulos, que coalesciam e formavam massas densas. Também foi encontrado, nos núcleos, material granular, e certas células pareciam liberar a substância para os espaços extracelulares.

Tal hipótese é corroborada pelo achado de amilóide em cultura de tecido tumoral (133). Massas de células tumorais, desprovidas do conjuntivo septal, produziram material com adiverz tintorial semelhante à da substância amilóide.

A seqüência dos acontecimentos, para Albores Saavedra (132), é a seguinte: grânulos PAS positivos, originários do complexo de Golgi, são eventualmente lançados no meio extracelular por via ainda não determinada.

Vassar e Culling (134) e Albores

Saavedra (132) admitem, também, que a origem do amilóide seja a célula tumoral, mas sugerem que possa haver alteração na síntese da tireoglobulina.

A substância amilóide não guarda, em sua quantidade, correlação com o tempo de desenvolvimento do tumor e é também encontrada nas metástases, obedecendo à mesma distribuição observada no carcinoma primitivo.

Foram descritas como psamomas formações encontradas em 8 dos 57 casos estudados por Woolner (61) e em 3 dos 33 observados por Freeman e Lindsay (116).

Calcificações são achados comuns, focais, disseminadas no estroma, pequenas, simulando o aspecto dos psamomas, sem, contudo, observarem a mesma regularidade de laminação concêntrica. A presença de calcificação parece relacionar-se com o tempo de evolução do tumor, sendo mais frequente nos de longa duração.

A origem dos carcinomas medulares, possivelmente relacionados com as células parafoliculares, levou os autores a se interessarem pelo teor de tireocalcitonina no sangue dos pacientes portadores do tumor e na própria neoplasia.

Pearse e cols., citados por Potts e Deftos (135), após a descoberta da tireocalcitonina, mostraram que o hormônio se encontrava no interior das células parafoliculares do corpo da tireóide.

Milhaud e cols. (136) verificaram que o carcinoma medular da tireóide contém 100 vezes mais tireocalcitonina que a tireóide normal e se acompanha de elevação de suas taxas no sangue. Tal achado foi comprovado por outros investigadores (138); (139); (126); (133) e mesmo nas metástases à distância (140).

Tivemos ocasião de estudar 4 ca-

sos de carcinomas medulares, cujas observações abaixo resumiremos, pois, até o momento, não é de nosso conhecimento publicação nacional a respeito do assunto.

Caso nº 8 (quadro 6) — S. L. — 22 anos, feminino, branca, procurou o Serviço, contando história de aparecimento de um nódulo na base direita do pescoço. Não refere dor ou febre local, mas observou que o nódulo vem crescendo progressivamente. Ritmo intestinal normal. Nega endocrinopatias na família. Ao exame físico, notamos a presença de um nódulo medindo 2 x 2 cm, situado no terço médio do lobo D., firme, discretamente doloroso à palpação, superfície lisa, móvel à deglutição.

O exame radioisotópico revelou captação: 56,5% — RC — 17,6. Iodemia protéica radioativa = 0,041% por litro. Tireograma: nódulo frio.

Depois de submetida à tireoidectomia total pelo Dr. Renato Bandeira, verificou-se discretíssima zona captante, recebendo, por isso, dose terapêutica de 38,8 mC. A referida área desapareceu cinco meses mais tarde. O exame histopatológico revelou tumor com estroma moderadamente aumentado em feixes que delimitam áreas celulares. A coloração específica revelou presença de amilóide (figs. 1, 2, 89, 90 e 91).

Caso nº 14 (quadro 6) — O. P. L. — 55 anos, feminino, natural de Minas Gerais, procurou a Seção de Endocrinologia da 3ª Disciplina, queixando-se de tonteira, cefaléia, mialgias e aumento de volume do pescoço. A história de bócio datava de 10 anos e não havia na família casos semelhantes. O exame local revelou massa, de consistência dura, na face lateral direita do pescoço, do tamanho de um ovo, móvel com a deglutição e dolorosa à palpação, fazendo corpo com o lobo direito da tireóide (figs. 92, 93). Lobo esquerdo também aumentado, de consistência elástica e superfície irregular. Gânglios da cadeia lateral direita, pré-jugulares, do tamanho de uma azeitona, duros e aderentes aos planos profundos. Radiologia revela deslocamento lateral esquerdo da traquéia e de esôfago. Não há calcificações. Pulmões de transparência normal. PA — 120 x 80.

Em 1964, foi encaminhada à cirurgia e o Dr. P. Novellino considerou o tumor inoperável, tal o grau de invasão (figs. 94 e 95). Realizada a biopsia, foi encaminhada para radioterapia após o diagnóstico histológico de carcinoma indiferenciado. A revisão das lâminas com coloração específica para amilóide modificou o diagnóstico para carcinoma sólido com estroma amilóide (medular) (figs. 96, 97, 98).

A prova de gêlo e do glucagon foram negativas e as dosagens de catecolaminas e ácido vanilil mandélico foram normais.

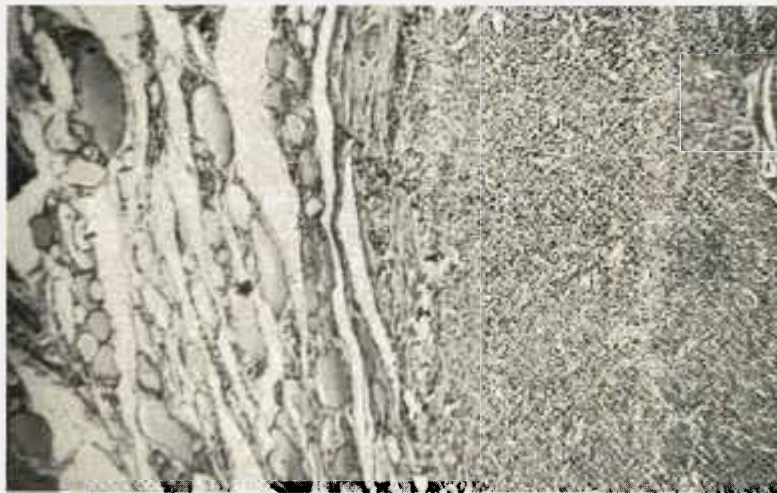


Fig. 89 — Ca. medular — (S. L.) caso nº 8 — 35 aumentos — Hematoxilina Eosina — Aspecto panorâmico do tumor, delimitado do parênquima vizinho por cápsula fibrosa

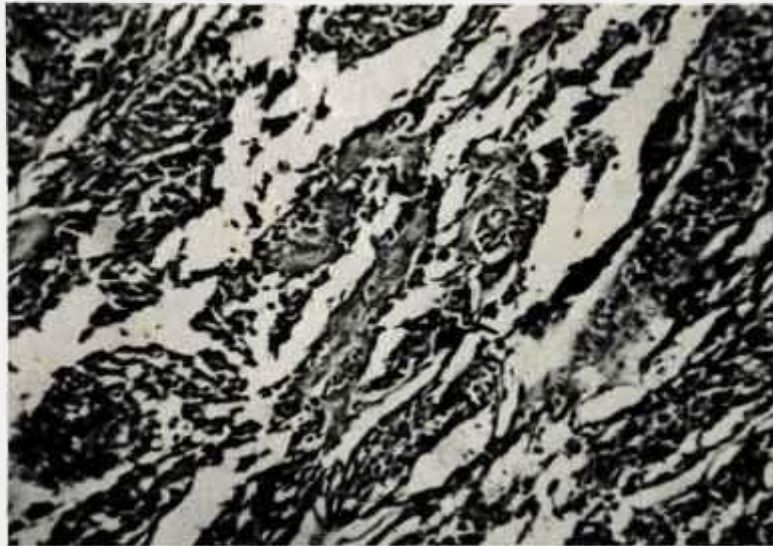


Fig. 90 — *Ca. medular* — (S.L.) caso nº 8 — 100 aumentos — Vermelho do Congo — Estroma tumoral com reação positiva para amilóide

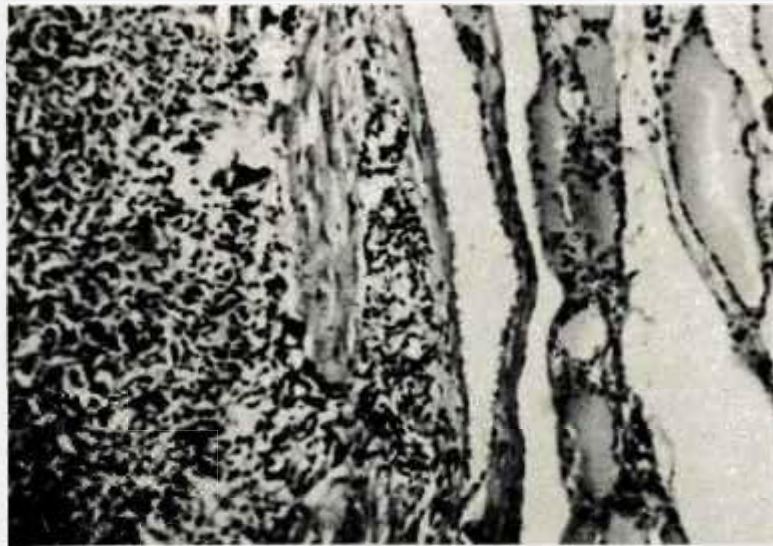


Fig. 91 — *Ca. medular* — (S.L.) caso nº 8 — 100 aumentos — Hematoxilina Eosina — Área de invasão da cápsula por células tumorais

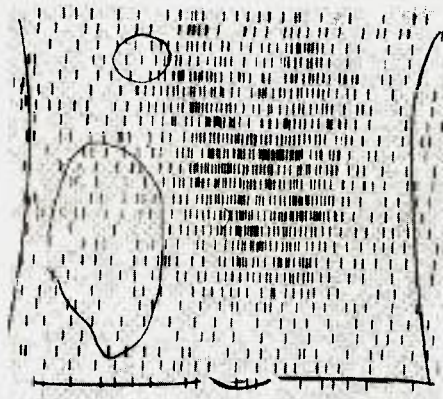


Fig. 92 — *Ca. medular* — (O.P.L.)
caso nº 14 — 4-9-64 — *Areas frias*

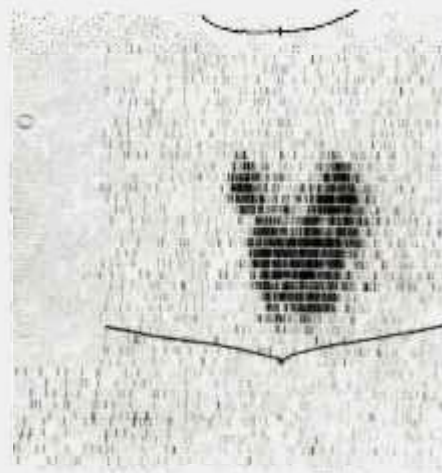


Fig. 93 — *Ca. medular* — (O.P.L.)
caso nº 14 — 5-11-69



Fig. 94 — *Ca. medular* — (O.P.L.)
caso nº 14 — *Tireoidectomia total com
esvaziamento e radioterapia*



Fig. 95 — *Ca. medular* — (O.P.L.)
caso nº 14 — *Tireoidectomia total com
esvaziamento e radioterapia*

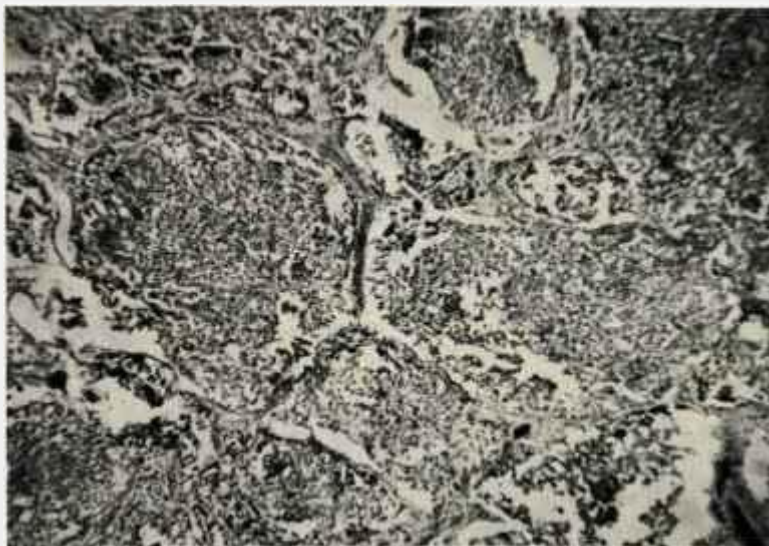


Fig. 96 — *Ca. medular* — (O.P.L.) caso nº 14 — 15 aumentos — Hematoxilina Eosina — Aspecto panorâmico do tumor, cujas células dispõem-se compactamente em lóbulos delimitados por tecido conjuntivo denso

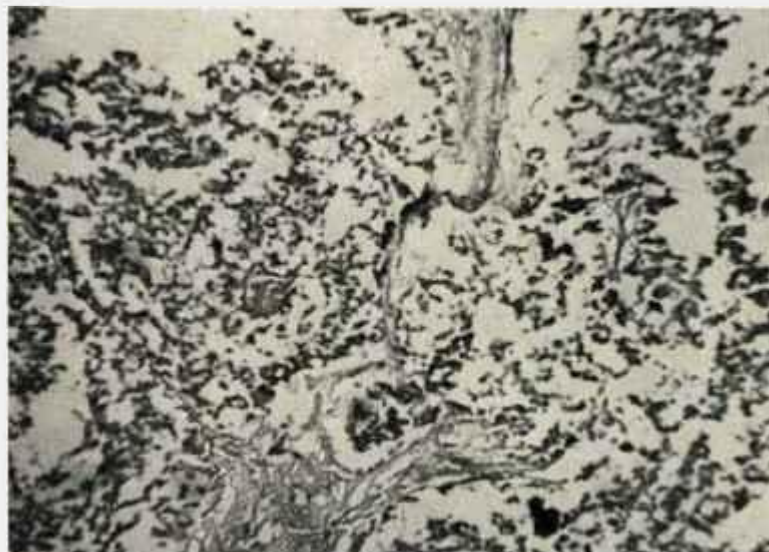


Fig. 97 — *Ca. medular* — (O.P.L.) caso nº 14 — 100 aumentos — Vermelho do Congo — Os depósitos de material amilóide são escassos e de difícil caracterização



Fig. 98 — *Ca. medular* — (O.P.L.) caso nº 14 — 1000 aumentos — Vermelho do Congo — As células tumorais são pequenas, fusiformes e compactamente dispostas

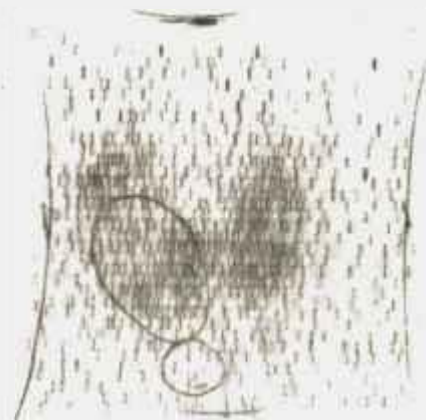


Fig. 99 — *Ca. medular* — (E.B.L.) caso nº 75 — 25-11-65 — Antes da cirurgia — Captação 43%

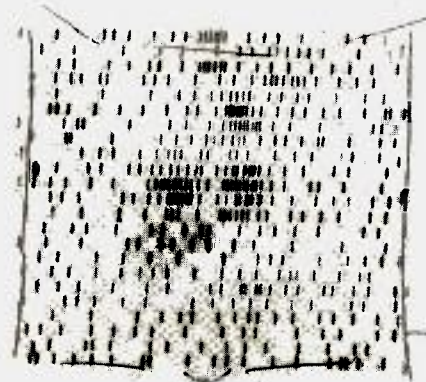


Fig. 100 — *Ca. medular* — (E.B.L.) caso nº 75 — 28-12-65 — Após cirurgia — Captação 4,5%

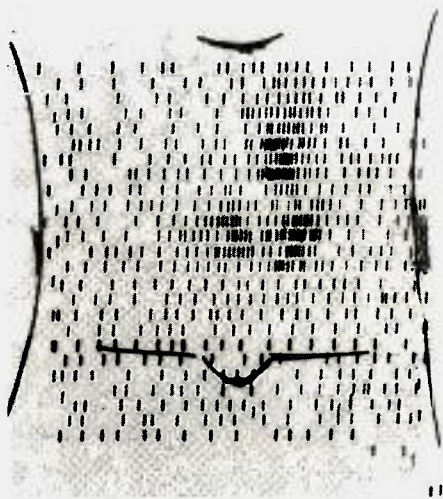


Fig. 101 — Ca. medular — (E.B.L.)
caso nº 75 — 23-3-66 — Nove meses
após a cirurgia — Captação 12%

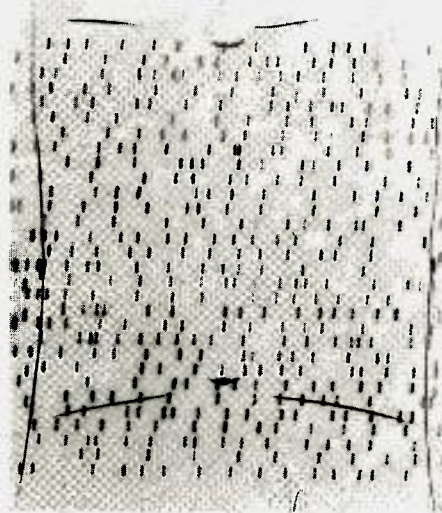


Fig. 102 — Ca. medular — (E.B.L.)
caso nº 75 — 2-6-66 — Após dose te-
rapêutica de 60 milicuries



Fig. 103 — Ca. medular — (E.B.L.)
caso nº 75 — Aspecto após cirurgia
com esvaziamento ganglionar e radio-
terapia.

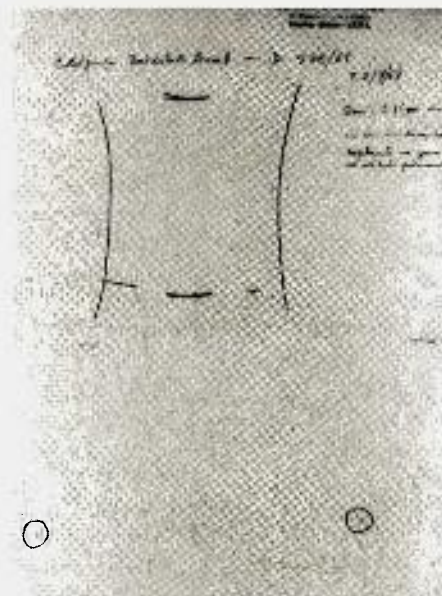


Fig. 104 — Ca. medular — (E.B.L.)
caso nº 75 — 22-7-68 — Ausência de
áreas captantes em tórax e pescoço

Caso nº 75 (quadro 6) — E. B. L. — 45 anos, sexo feminino, natural da Bahia, queixava-se de bócio, cefaléia e tonteadas. Não há história familiar de tireoidopatia. Ao exame físico, tireóide aumentada a cerca de 3 vezes o volume normal, às custas de seu lobo direito, de consistência lenhosa e superfície irregular. Não parece haver aumento do lobo esquerdo; gânglio do tamanho de uma azeitona grande, submandibular direito duro, móvel e indolor. A glândula é pouco móvel e apresenta sensibilidade moderada à palpação. No pólo inferior do lobo direito, palpa-se um nódulo do tamanho de uma azeitona média, duro, móvel e indolor à palpação.

Captação de ^{131}I de 24 horas — 43%. Tireograma: nódulo frio (fig. 99). Após TSH, captação de 78%, mantendo-se a área fria.

A tireoidectomia total e a limpeza ganglionar foram realizadas pelo Dr. P. Novellino e o diagnóstico histológico foi de carcinoma papilífero. Permaneceu área captante no pescoço e região submandibular (fig. 100). Aumentaram as massas ganglionares junto ao esternocleidomastóideo direito (fig. 101). Recebeu, 3 meses mais tarde, 60 mC de ^{131}I e, passados mais 3 meses, não reapareceram áreas captantes (fig. 102). R-X revela: "condensação de limite mal definido na região axilar esquerda".

Dois anos depois, cirurgia radical à direita no pescoço (figs. 103, 104, 105, 106). O estudo histológico, em revisão posterior, mostrou tratar-se de carcinoma do tipo medular, com presença nítida de amilóide no estroma (figs. 107, 108, 109).

Última revisão em fevereiro de 1970, sem gânglios palpáveis e bom estado geral. Em uso de 100 mg de triiodotironina.

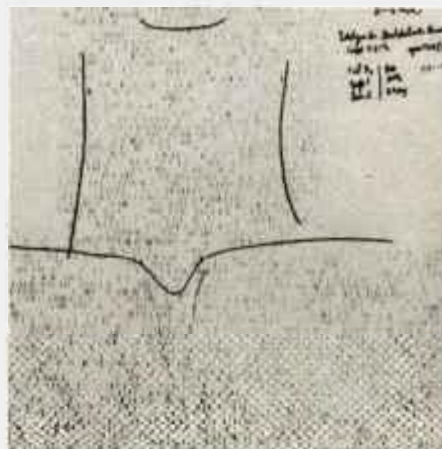


Fig. 105 — Ca. medular — (E.B.L.) caso nº 75 — 6-11-69 — Ausência de áreas captantes em tórax e pescoço

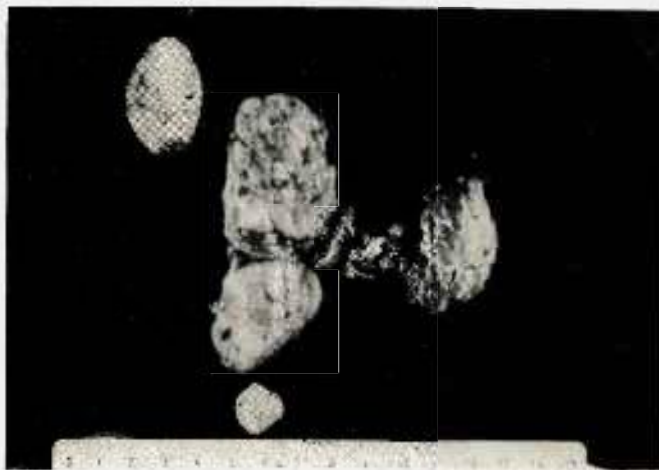


Fig. 106 — Ca. medular — (E.B.L.) caso nº 75 — O tumor compromete quase a totalidade do lobo direito. Note-se o aspecto lobulado da superfície de corte e o comprometimento de duas formações ganglionares

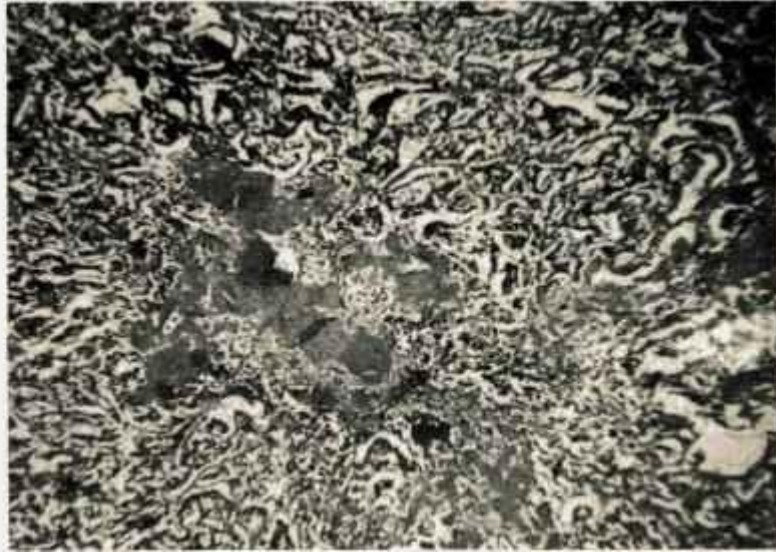


Fig. 107 — *Ca. medular* — (E.B.L.) caso nº 75 — 35 aumentos — Hematoxilina Eosina — Aspecto panorâmico do tumor, notando-se extensos depósitos de material amilóide



Fig. 108 — *Ca. medular* — (E.B.L.) caso nº 75 — 100 aumentos — Vermelho do Congo — Disposição do material amilóide no estroma, constituindo massas amorfas e acelulares

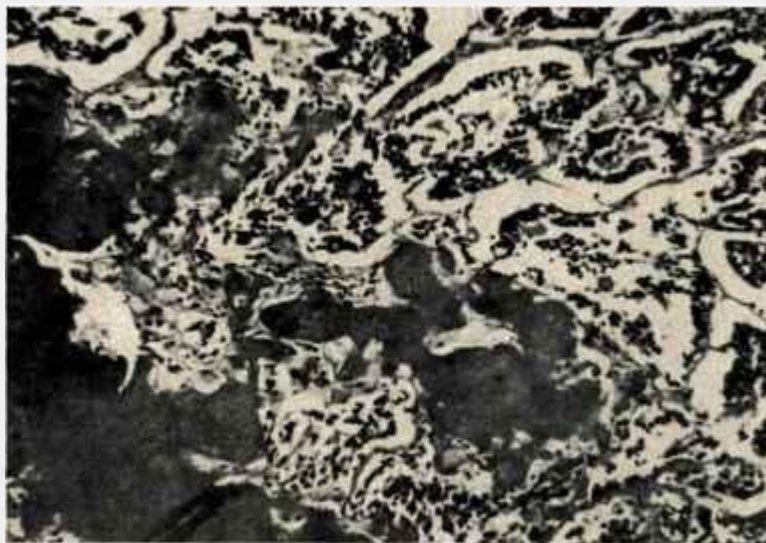


Fig. 109 — *Ca. medular* — (E.B.L.) caso nº 75 — 100 aumentos — Vermelho do Congo — As células tumorais são pequenas, com núcleos arredondados, formando massas e cordões irregulares

Caso nº 86 (quadro 6) — M. L. C. — 24 anos, feminino, branca, procurou o Serviço de Endocrinologia do Hospital da Lagoa (INPS) com história de bócio surgido há seis meses. O exame revelou a presença de um nódulo localizado no lobo direito, elástico. O tireograma revelou a presença de um nódulo frio, sendo, em seguida, encaminhada à cirurgia. Submetida à tireoidectomia subtotal, foi evidenciada a presença de tumor de tipo medular. A disposição celular entremeada de feixes conjuntivos era bem característica, embora a quantidade de amilóide fosse muito escassa.

ASSOCIAÇÃO DO CARCINOMA MEDULAR COM FEOCROMOCITOMA

A interessante associação de carcinoma medular com o feocromocitoma levou-nos a uma linha de investigação cujos resultados serão apresentados em outro capítulo. É por este motivo que, embora sem qualquer experiência pessoal, incluímos breves palavras sobre o assunto.

A síndrome parece ter sido inicial-

mente observada, em 1932, por Eisenberg e Wallerstein (140), em estudo clinicopatológico sobre feocromocitomas. Ambas as supra-renais continham tumores cromafínicos e a tireóide, segundo os autores, era sede de carcinoma papilífero.

Outras associações foram descritas na literatura, como, por exemplo, os casos de Beer e cols. (141); Muntz e cols. (142); Rothermich (143); Dick e cols. (145); Freedman (144); Graeff e cols. (146) e Hayles e cols. (38). Merecem destaque os comentários de Dick e cols. (145), em 1955, sobre o primeiro caso de seu trabalho, pois afirmam que a associação parece mais freqüente do que poderia explicar o simples acaso, salientando, assim, o interesse do problema.

Atribuiu-se, no entanto, a Sipple (147) o mérito de registrar como síndrome a associação de feocromocitoma e carcinoma de tireóide. Estudando 1 caso e acrescentando outros 5 da

literatura, o referido autor chega à conclusão de que a incidência de câncer de tireóide e feocromocitoma é muito superior à esperada em relação aos casos de carcinoma de tireóide encontrados em autópsias. Desde então, a associação, que recebeu a denominação eponímica de síndrome de Sipple (148), teve repetidas confirmações (149); (150); (151); (152); (153); (154); (155); (156); (157); (158); (159); (160); (161); (162); (163); (164).

O primeiro aspecto a ser mencionado na síndrome em tela é o de bilateralidade do feocromocitoma, encontrado na experiência de Williams (156), em 10 de 17 casos, e em 70% de 20 casos, conforme Ljunberg (160). O segundo refere-se à grande incidência familiar (161); (160); (152) com transmissão autossômica dominante (154); (162).

A associação observada com neurofibromatose (158), múltiplos neuromas (163) e (165) tumor do corpo carotídeo (166) reforça a hipótese, levantada por Ljunberg e cols. (160), de se tratar de cromafinomatose familiar, em que o carcinoma medular seria incluído por apresentar a mesma origem ultimobranquial, onde se viessem assentar elementos neuroblásticos migratórios (164).

Em muitos casos, o carcinoma de tireóide surge vários anos antes do aparecimento da hipertensão causada pelo feocromocitoma. Em outros, o tumor da tireóide aparece após a instalação do quadro hipertensivo endócrino.

À síndrome de Sipple se adicionam, em alguns casos, adenomas paratireoidianos (151), (159), (161), de origem diferente da admitida para o tumor da tireóide e o da medula supra-renal. Nessas condições, é possível

que haja hipocalcemia determinada pelo aumento da tireocalcitonina proveniente do tumor medular da tireóide: o organismo procura compensar a hipocalcemia aumentando a mobilização do cálcio ósseo por meio do estímulo às paratireóides, com a conseqüente hiperplasia e formação de adenomas.

O carcinoma medular é semelhante ao de células escamosas do pulmão, no concernente à capacidade de secretar polipéptidos de atividade hormonal semelhante aos hormônios hipofisários.

A síndrome de Cushing vem sendo igualmente descrita em associação com o carcinoma da tireóide e, de maneira especial, com o carcinoma medular (167); (168); (169); (170); (171); (172); (173); (174); (175); e lhe foi atribuída a capacidade de sintetizar uma substância semelhante à corticotropina (175), (169). Para Williams (168), dos 11 tumores estudados, somente 2 eram papilíferos e os demais exibiam estrutura do tipo medular. Em um dos casos citados pelo referido autor, além da síndrome de Cushing, foi achado também feocromocitoma bilateral. Nenhuma associação foi encontrada em nossos 4 casos de carcinoma medular, embora todos permaneçam em observação para a eventualidade de se instalar qualquer dos quadros acima descritos.

CARCINOMAS INDIFERENCIADOS

O grupo de nossos pacientes com carcinoma indiferenciado, constituído de 8 casos (8%), obedeceu à evolução habitual dos tumores deste tipo.

A idade média dos pacientes com tal carcinoma foi de 60 anos e 6 meses, sendo que 4 pacientes já haviam ultrapassado os 60 anos e 4 se encontravam entre 36 e 60 anos. A época

do aparecimento do quadro é, portanto, em grupos etários de idade mais avançada. A distribuição por sexo foi também diferente, pois a incidência se distribuiu harmônicamente entre homens e mulheres. Todos, exceto dois, apresentavam nódulos em tireóides, que aumentaram rapidamente e eram de consistência variável, do elástico, em 1 caso, ao pétreo, em 2 outros. Todos mostraram, desde o momento do exame, comprometimento da cadeia ganglionar do pescoço e os sintomas existiam, no máximo, há 1 ano e meio, ressalvado o caso n.º 67, que contava história de bócio há 40 anos, com desenvolvimento acentuado nos últimos 3 meses. É, possivelmente, um dos exemplos de carcinoma de longa evolução, que sofreu metaplasia para as formas indiferenciadas.

O paciente de n.º 47, com história de 4 meses apenas, evidenciou carcinoma papilífero de tipo trabecular, com áreas nitidamente indiferenciadas, comprometendo a traquéia e invadin-

do os gânglios de região (não tivemos oportunidade de rever o material histológico). Fêz tireoidectomia total, seguida de cobaltoterapia, e sua sobrevivência de 2 anos é considerada muito boa.

Além deste paciente e do de n.º 87, a respeito de cuja evolução não tivemos notícia, os demais faleceram em períodos que variam de 1 mês a 3 anos após a cirurgia.

A incapacidade de o tumor captar iodo não possibilita o tratamento mais eficaz com iodo radioativo e a sobrevivência é, em geral, muito pequena, como acontece nas formas mais malignas em outras estruturas do organismo.

Os tumores indiferenciados podem apresentar-se constituídos por células gigantes, pequenas ou fusiformes (fig. 110).

A variedade constituída por células gigantes foi identificada, em 1930, por Smith (176), que, em cortes seriados de vários tumores, conseguiu verificar a transição do tecido normal para ade-

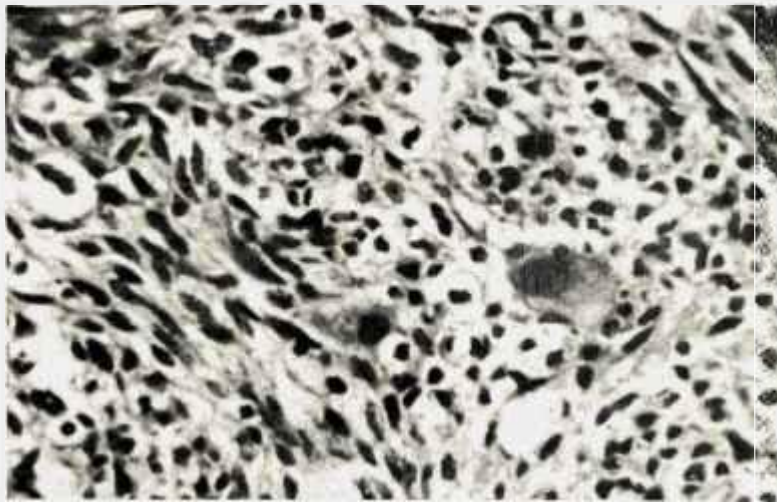


Fig. 110 — *Ca. indiferenciado* — 450 aumentos — Hematoxilina Eosina — Carcinoma indiferenciado apresentando em um mesmo campo células gigantes, células fusiformes e células pequenas, arredondadas

noma e, dêste, para o tumor indiferenciado. Microscopicamente, é formado de células grandes, multinucleadas, com núcleos bizarros, muitas figuras de mitose, apoiadas em um estroma pouco denso (fig. 111). Invadem vasos e tecidos adjacentes e comprometem os gânglios com grande precocidade. A alta malignidade permite apenas sobrevivência de alguns meses (177).

O segundo tipo, o de células pequenas, lembra, e por vêzes o diagnóstico diferencial é difícil, os tumores de origem linfóide (178). Índice, preferentemente em mulheres, acima dos 60 anos. São duros, fixos e invadem as estruturas vizinhas (fig. 112). As células são arredondadas, com citoplasma escasso, lembrando os linfoblastos, ou se mostram ovóides, com núcleos escuros localizados excêntricamente com citoplasma eosinófilo (fig. 113). As mitoses são freqüentes e os núcleos, comumente atípicos (179). Warren e Meissner (56) lembram que, às vêzes, o carcinoma indiferenciado surge

no meio do tecido adenomatoso e parece dêle originar-se.

Os carcinomas de células fusiformes apresentam-se com aspectos celulares, que, por vêzes, se assemelham aos das células gigantes e, em outras, assumem as características dos fibroblastos, confundindo-se com os sarcomas. São células alongadas, núcleos pleomórficos, com numerosas atípicas e figuras de mitose. O estroma é denso e abundante (fig. 114).

A história natural dos carcinomas indiferenciados é comparável à dos demais tumores de alta malignidade do organismo, com grande poder invasivo, metástases, principalmente para gânglios da região, e, em menor incidência, para pulmão, sendo raras as ósseas. Seu curso é rápido e os problemas de respiração, pelo comprometimento da traquéia, levam, com freqüência, à necessidade da realização de traqueotomia. São tumores que não fixam iodo e não apresentam sinais de atividade secretora.



Fig. 111 — Ca. indiferenciado — 450 aumentos — Hematoxilina Eosina — Carcinoma indiferenciado de células gigantes

Não nos deteremos mais no estudo de tais casos face à pequena experiên-

cia e ao reduzido progresso alcançado no tratamento desse tipo de tumor.



Fig. 112 — *Ca. indiferenciado* — 100 aumentos — Hematoxilina Eosina — *Carcinoma indiferenciado de células pequenas que invadem e dissociam tecido muscular esquelético*

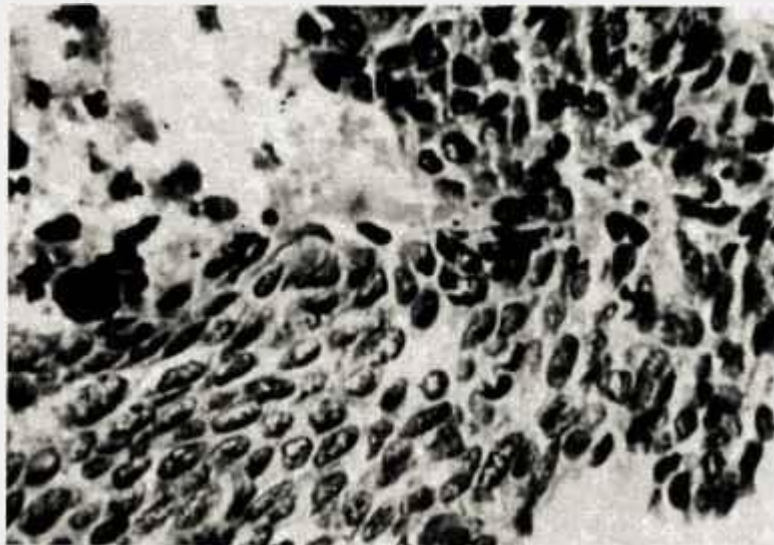


Fig. 113 — *Ca. indiferenciado* — 450 aumentos — Hematoxilina Eosina — *Carcinoma indiferenciado, cujas células lembram as do carcinoma epidermóide*



Fig. 114 — *Ca. indiferenciado* — 450 aumentos — Hematoxilina Eosina — *Carcinoma indiferenciado de células fusiformes simulando sarcoma*

TRATAMENTO

Quatro condutas terapêuticas são adotadas no tratamento do câncer da tireóide, a saber:

- 1 — cirúrgica
- 2 — administração de hormônios tireoidianos
- 3 — irradiação com iôdo radioativo
- 4 — Radioterapia ou cobaltoterapia

Acreditamos que os tumores malignos da tireóide sejam, antes de mais nada, uma entidade nosológica de orientação terapêutica eminentemente cirúrgica. Mesmo assim, não é nossa intenção discutir técnicas cirúrgicas, mas apenas apresentar os argumentos que nos levam a considerar, para êste ou aquêle tipo de tumor, o tratamento mais indicado.

Cabe, certamente, ao cirurgião determinar, no ato operatório, a tática

a ser seguida. Em nosso Serviço, a cirurgia do bócio nodular é sempre interrompida após a retirada do lobo comprometido, para aguardar o laudo da biópsia de congelação. Na presença de um laudo negativo para malignidade, a intervenção é terminada. Em função de um laudo positivo para carcinoma, o cirurgião prossegue no rumo da tireoidectomia total. Achamos que é êste o melhor procedimento pelos seguintes motivos:

1.º — nas formas diferenciadas, principalmente nos carcinomas papilíferos, foi demonstrado, em cortes seriados da glândula tireóide (64), que o tumor não fica restrito à área primitiva, mas se metastiza para o lobo controlateral ou se apresenta, desde o início, sob a forma de tumor multicêntrico;

2.º — uma segunda intervenção, acaso inevitável, decorre sempre com maior índice de morbidade;

3.º — uma vez retirada a glândula, o paciente fica preparado para o es-

tudo com I^{131} com o objetivo de localizar a existência de recidivas ou possíveis metástases à distância;

4.º — a remoção cirúrgica do tecido funcionante normal diminui a quantidade total de iodo radioativo a ser utilizado quando do tratamento de eventuais metástases.

Não concordamos, assim, com as lobectomias ou nodulectomias, indicadas por alguns autores baseados na evolução lenta de certos tumores. Menos ainda concordamos com cirurgias realizadas para exereses de nódulos tireoidianos, sem a biopsia de congelação pre-operatória, com ressecções parciais baseadas apenas no aspecto macroscópico da glândula.

Ao admitir a tireoidectomia total para tratamento da neoplasia da tireóide, formamos na corrente de vários autores nacionais e estrangeiros (180), (18), (182), (183).

Pela nossa orientação, na maioria dos casos de carcinomas diferenciados, cabe ao cirurgião retirar apenas os gânglios aparentemente comprometidos, próximos à glândula, pois não acreditamos que o esvaziamento ganglionar do pescoço traga a certeza da retirada de todos os gânglios atingidos.

Por meio de corante injetado na glândula é possível avaliar a drenagem linfática da tireóide (184). É para a traquéia que o corante flui mais frequentemente, pois aí existe uma intensa rede que a envolve; drena também para os linfáticos que se situam no espaço entre a traquéia e o esôfago; não poupa o mediastino e o gânglios que ficam intimamente associados ao timo. Dois outros grupos de linfáticos são delineados: o que repousa acima do istmo e o constituído pela rede de vasos e gânglios ao longo da veia jugular, de cada lado do pescoço.

Parece, pois, tentativa fadada ao insucesso proceder a uma limpeza ganglionar completa, na tentativa de cura total do câncer diferenciado de tireóide.

As cirurgias, chamadas radicais, de pescoço, às vezes defendidas por grande número de autores, com remoção do músculo esternocleidomastóideo e veia jugular, são operações que deixam seqüelas deformantes (185) (186). Como, num grande grupo de pacientes, se encontram pessoas na faixa de idade mais jovem, pertencentes ao sexo feminino, e o carcinoma é de longa evolução, pode o tratamento, provocar problemas muito mais sérios que a doença em si.

Concordamos com as condutas mais radicais quando, no momento da operação, o tumor, embora de tipo diferenciado, engloba gânglio, músculo, veia e nervo adjacente.

Acreditamos, também, que a cirurgia mais extensa seja indicada nas formas medulares onde haja comprometimento dos órgãos vizinhos.

A mesma atuação se espera do cirurgião frente ao tumor indiferenciado, quando tal conduta é possível, porque, na maioria das vezes, os tumores indiferenciados são de crescimento rápido e de invasão precoce, apresentando-se, no momento do diagnóstico, quase sempre inoperáveis.

Voltando às formas diferenciadas, julgamos aconselhável que o cirurgião, após a tireoidectomia, tanto quanto possível total, proceda à exereses dos gânglios macroscopicamente comprometidos e de acesso imediato. O reconhecimento dos gânglios em tais condições não oferece maiores problemas, porque eles se apresentam duros e móveis, facilmente individualizáveis e removíveis. A complementação do ato cirúrgico, no que concerne ao tratamento dos gânglios linfáticos atingi-

dos pelo tumor, caberá, com maior facilidade, ao iôdo radioativo.

Assim, realizada a tireoidectomia total, recomenda-se uma investigação radioisotópica, praticada como rotina em nosso Serviço. Por ela, se observa como é difícil, e quão raramente os cirurgiões conseguem, a retirada, no ato cirúrgico, de tecido funcionante, mesmo quando, aparentemente, tôda a glândula haja sido removida.

O segundo método de tratamento é utilizado logo após a cirurgia e consiste na administração de hormônio tireoidiano. Segundo Thomas (187), o tumor passa progressivamente a adquirir autonomia, após uma etapa na qual as células mantêm a dependência hormonal fisiológica.

O grande estímulo ao crescimento e desenvolvimento da tireóide se verifica através do hormônio tireotrópico, provavelmente também atuante sobre o tecido neoplásico diferenciado.

A cirurgia total ou subtotal retira, pelos menos em parte, a inibição exercida pelos hormônios tireoidianos sobre a hipófise, e, como conseqüência, acentua a elevação dos níveis do hormônio da hipófise. As células neoplásicas tireoidianas tóxicas, ou em metástases à distância, ao sofrerem êsse estímulo, respondem com expansão e disseminação.

A administração do hormônio tireoidiano bloqueia a entidade tireotrópica e impede, ao menos temporariamente, o desenvolvimento do tumor durante a fase de dependência hormonal.

O mesmo autor acima referido (188), em 1957, estudou 9 pacientes portadores de carcinomas diferenciados da tireóide, tratados, durante período de 3 a 28 meses, com hormônio tireoidiano, em doses que variavam de 120 a 300 mg/dia.

Os resultados foram os seguintes:

três não obtiveram qualquer benefício e a doença progrediu rapidamente; em dois, evidenciou-se inibição do crescimento neoplásico sem modificação histológica; dois mostraram regressão do tumor.

De fato, nem todos os tumores respondem da mesma forma, mas, certamente, alguns regridem apenas com o bloqueio do hormônio tireotrópico.

Após a tireoidectomia, o hipotireoidismo que se instala exige pronta substituição. Mesmo, porém, nas formas incompletas de cirurgia, é indispensável manter o paciente em uso permanente de hormônio tireoidiano.

As doses utilizadas para manter um entireoidismo em paciente tireoidectomizado variam grandemente, obtendo-se, em média, contrôle adequado com doses aproximadas de 130 mg de tireoglobulina e de 100 mcg de 1-triiodotironina por dia.

Nossa orientação tem sido a de conservar a medicação hormonal, interrompendo-a, porém, a intervalos para avaliação radioisotópica da presença de tecido tireoidiano captante ao nível do pescoço ou nos sítios mais comuns de metástases.

Tal conduta é suscetível de crítica, fundada em possível exacerbação do quadro com a retirada da medicação tireoidiana. Acreditamos, entretanto, que exista o risco de aparecimento de tecido metastático, de crescimento independente, mesmo em presença de níveis adequados de hormônio. Por outro lado, a possibilidade de emprêgo do I^{131} nas formas metastáticas à distância, ou mesmo na recidiva local, favorece a eliminação de um tecido que, de outra forma, manteria a capacidade de se transformar em tecido indiferenciado.

O carcinoma medular não é capaz de captar iôdo e, portanto, não deveria evidenciar qualquer dependência

hormonal. Pelo menos em um caso (189), a administração de 100 mcg de triiodotironina trouxe a redução do tumor primário e suas metástases mediastinais, pulmonares e ósseas. O estudo histológico subsequente ao tratamento revelou modificações no quadro tumoral, com desaparecimento dos grânulos intracelulares, além de aumento relativo no amilóide.

O terceiro grande processo terapêutico é o uso de I^{131} .

A euforia inicial, quando se admitia o I^{131} como a única total solução terapêutica para o câncer da tireóide, seguiu-se uma atitude totalmente oposta, qual a de considerar inútil o uso de radioisótopo.

Se é certo que nem todos os casos se beneficiam pela irradiação endógena, principalmente por sua incapacidade de captar e reter o iodo, não é menos verdade que a grande maioria das formas diferenciadas do tumor conserva seu mecanismo de incorporação de iodo.

Mesmo com as dificuldades reconhecidas de avaliação de qualquer terapêutica na evolução dos carcinomas diferenciados da tireóide, parece inequívoco seu êxito no tratamento e cura de alguns carcinomas metastáticos.

Antes de analisar a evolução de nossos pacientes tratados com iodo radioativo, gostaríamos de fazer menção a alguns tópicos sobre o emprego do isótopo.

1 — A propriedade de captar iodo fica limitada aos tumores diferenciados da tireóide, sendo a presença de colóide elemento fundamental para a retenção do isótopo.

A célula tireoidiana, embora captando iodo, não o conserva, ficando a função de armazenamento confinada ao colóide. Como os tumores não são ricos em colóide e, mesmo nas formas

alveolares, os folículos são de volume reduzido, faz-se com muita rapidez o "turnover" do iodo no tecido tumoral. A média de permanência de uma molécula de iodo no tecido tumoral é, aproximadamente, de 4 a 6 dias, período muito inferior ao de 50 a 100 dias encontrado em relação ao tecido tireoidiano normal. O conhecimento desse fato implica em atribuir ao I^{131} , na neoplasia, uma meia vida biológica de 2 1/2 dias, ao passo que, normalmente, a tireóide oferece uma meia vida correspondente ao "decay" do isótopo, ou seja 8 dias.

Parece, pois, inútil a tentativa de tratamento isotópico nas formas de tumores indiferenciados e medulares, que não possuem colóide e cujas células concentram pouco I^{131} .

2 — Não se deve esquecer, mesmo nas formas diferenciadas, a rádio-sensibilidade das células tumorais. Nesses termos, as formas indiferenciadas são, em geral, mais rádio-sensíveis que as diferenciadas, embora nestas, como já mencionamos, a exposição seja longa e prolongada e naquelas, desprezível.

3 — O tecido neoplásico não concentra iodo em presença da glândula normal, a não ser quando adquire autonomia funcional. Na experiência de Pochin (190), um terço, apenas, dos casos evidencia captação de I^{131} durante a persistência de tecido tireoidiano normal.

4 — A ablação cirúrgica da glândula deve preceder ao uso de I^{131} para reduzir a quantidade de radiação a ser empregada e diminuir o tempo do início da atividade funcional do tecido neoplásico.

Apenas quando totalmente contraindicada a cirurgia, deverá utilizar-se o I^{131} para eliminar o tecido normal funcionante.

A dose de ablação isotópica da glân-

dula normal reside em torno de 30.000 a 40.000 rads. fornecidas por cerca de 80 mC de I^{131} nos primeiros dias de sua administração (190).

5 — No sentido de reduzir ou incrementar o nível de captação do I^{131} , várias técnicas são preconizadas. Entre elas, a mais comum é a administração de hormônio tireotrópico, fundada na verificação da hormônio-dependência desses tumores. Utilizam-se 10 U, diariamente, durante 3 dias (191), e é interessante aqui ressaltar o fato de que tal estímulo se sobrepõe ao bloqueio obtido por intermédio dos hormônios tireoidianos. Em presença, portanto, de fatores que desaconselhem a interrupção do uso dos hormônios tireoidianos (psicose, depressões produzidas pelo mixedema), a medida, mesmo assim, poderá ser empregada.

A simples suspensão do uso de triiodotironina por 15 dias, ou de tireóide dessecada por 4 semanas, conduz, em pacientes tireoidectomizados, à instalação de um quadro mixedematoso, com conseqüente elevação das taxas de hormônio tireotrópico endógeno. Quando, nas mesmas condições, não se exhibe o hipotireoidismo clínico, a indicação é da existência de tecido tireoideano funcional em algum local do organismo. A cuidadosa pesquisa radioisotópica certamente indicará a região comprometida pela metástase. De qualquer forma, após a instalação do mixedema, ou na hipótese de metástase funcional, o tumor secundário estará provavelmente apto a receber dose terapêutica de iodo radioativo.

Hamburger (192) preconiza o uso de diurético durante 4 dias (50 mg de 8 em 8 horas de ácido etacrínico) em pacientes submetidos a dieta pobre em iodo (cerca de 20 a 25 mg por dia)

e relata que obteve aumento de 2 a 3 vezes na captação de 16 dentre 25 pacientes com câncer inoperável de tireóide. Admite que tal método possui a vantagem de não expor o paciente aos perigos das metástases quando estimulado pelo hormônio tireotrópico, além de reduzir a rapidez da liberação, também induzida pelo hormônio hipofisário.

Pochin (193) sugere a administração de doses de 150 mC, repetidas, a intervalos variáveis, de acordo com as taxas de captação. O grupo do Instituto de Energia Atômica (São Paulo) admite uma relação direta entre a magnitude da dose e o resultado imediato e sugere uso de doses iguais ou superiores a 150 mC (191).

Tubiana (194) emprega doses em torno de 100 mC, após 3 dias de preparo com TSH.

A dose deve ser reduzida para aquém dos níveis acima indicados nos casos de insuficiência renal, porque o iodo, em tais condições, permanece longo tempo em circulação, aumentando a radiação do corpo inteiro; quando a iodemia protéica radioativa se eleva exageradamente, porque a eliminação do material radioativo fica retardada; e, finalmente, quando há sinais de depressão de medula, provocados por doses anteriormente administradas.

As metástases, entretanto, levam certo tempo para adquirir capacidade funcional e, portanto, captar iodo. Assim, parece importante que, após a cirurgia, se processe a destruição do resíduo glandular e, passados 3 meses, depois da investigação isotópica, se administre a dose terapêutica de iodo para apagamento de áreas metastáticas. Essa tem sido a conduta seguida em nosso Serviço.

Situa-se em torno de 2% o risco de desencadeamento de leucemia aguda

como decorrência do tratamento radioisotópico (193).

A inegável influência da radioatividade sobre o sistema hematopoiético se evidencia, principalmente, pela presença de anemia, trombocitopenia e leucopenia. Sheline e cols. (196) revelam que, com a administração de um total de 600 mC, a hematimetria decresceu de 4.7 milhões de hemátias para 3.9, enquanto a leucometria, com 300 mC, se reduziu de 6.500 para 4.000, permanecendo inalterada até 600 mC.

A leucopenia é, de fato, importante elemento a ser verificado, porque sua presença abaixo de 3.000 leucócitos determina a interrupção do tratamento. Merece, também, destaque a observação de Halnan e cols. (197) de que os casos com metástases ósseas revelam maior leucopenia que os demais, não se sabendo se esta redução se deve à maior concentração de iodo radioativo ou à presença de metástases na medula óssea.

Como conseqüência tardia do tratamento das metástases pulmonares dos carcinomas diferenciados da tireóide, devem ser sempre lembrados a pneumonite e a fibrose de radiação, que mantêm relação direta mais com o tipo da metástase que com a quantidade total de iodo administrado (198).

35 pacientes de nossa série receberam doses terapêuticas de I^{131} , após a tireoidectomia total (28 doentes) e subtotal (7). Nestes últimos, as doses terapêuticas foram inicialmente administradas no sentido de apagar a glândula residual. Para Pochin (193), a dose necessária a fim de realizar a ablação actínica da glândula permanece em torno de 80 mC, que proporcionam cerca de 40.000 rads.

Em média, a primeira dose administrada em nosso Serviço foi de 48.5

mC. As doses iniciais mais elevadas, em presença de tecido glandular, determinaram, em 1 caso, sinais de tireoidite de radiação (caso n.º 74), com acentuada dor local, náuseas e vômitos.

A primeira dose terapêutica foi administrada 2 a 3 meses após a cirurgia, em geral com o intuito de eliminar todo tecido glandular funcionante. As doses subseqüentes foram indicadas pela presença posterior de áreas metastáticas funcionantes, quer cervicais, quer à distância, e variaram de 50 a 120 mC.

Dos 16 casos com áreas metastáticas tivemos conhecimento de 6 óbitos, dos quais 2 pertenciam ao grupo dos tumores indiferenciados. Ambos situavam-se entre os primeiros doentes tratados quando ainda tentávamos induzir alguma captação pelo emprêgo do I^{131} .

A paciente n.º 7, com tumor de tipo papilífero, degeneração eosinofílica e extensão para o mediastino, evidenciou metástase do esterno e ilíaco logo após a cirurgia. Mesmo com um total de 303 mC, não se obteve qualquer regressão tumoral.

Outro óbito ocorreu em paciente (caso n.º 80) que também evidenciou metástase óssea.

Os outros dois casos (n.º 9, de paciente com infiltração intensa de traquéia resultante de carcinoma papilífero, e n.º 2, de paciente com carcinoma folicular) tiveram sobrevida de 6 a 7 anos, respectivamente.

Não nos é possível, pelo escasso tempo de observação e pelo número insuficiente de casos, analisar os resultados das diversas condutas terapêuticas. A evolução favorável, apresentada até o momento pelos pacientes que seguiram a conduta terapêutica adotada em nosso Serviço, permite-nos sugerir-la como orientação, cujos

resultados são, pelo menos, semelhantes às demais condutas preconizadas.

A mediana de sobrevida nos 31 pacientes que tomaram I^{131} terapêutico foi de 4,2 anos e 38,7% dos casos, atualmente, apresentam sobrevida superior a 5 anos.

A resposta à radiação externa depende da radio-sensibilidade do tumor. Assim, os tipos constituídos por células gigantes são menos sensíveis que os de células pequenas e as formas indiferenciadas mais sensíveis que as diferenciadas.

Os resultados obtidos por Smedal e col. (199) são, por vezes, animadores. Acreditamos, porém, que nas formas diferenciadas, somente quando o tumor se mostra incapaz de captar iodo, após o uso de todos os artifícios empregados por este fim, é que a radioterapia transcútânea deve ser tentada, porque, embora em menor grau, esses tumores ainda respondem adequadamente ao tratamento (200).

Indicamos radioterapia nos nossos casos de tumores indiferenciados e em 2 medulares. Receberam tal tratamento em outras instituições, sem que, no entanto, qualquer benefício adicional tivesse sido observado, 4 outros casos de tumores diferenciados.

REVISÃO HISTOPATOLÓGICA

Procuramos rever o material histológico disponível, reavaliando-o, não só em função dos critérios da classificação utilizada, como também da presença de metástases ganglionares, infiltração da cápsula, invasão de vasos, presença de psamomas, quantidade do estroma, presença de amilóide, metástases glandulares, associação com a doença de Hashimoto, infiltração linfocitária e degeneração eosinofílica (células de Hurthle).

Analisamos, assim, 34 carcinomas

papilíferos, 11 foliculares e 4 medulares (quadros 7 e 8).

No concernente aos carcinomas papilíferos, objetivamos estabelecer relação entre a média de idade dos que evidenciavam alterações e a média de idade dos 34 casos. Conforme consta no Quadro III, verificamos que somente quando havia degeneração o resultado era significativamente diferente, porque, em geral, a média de idade dos pacientes portadores de carcinoma papilífero foi de $35,3 \pm 53,7$ e a dos possuidores de degeneração eosinofílica foi de:

$61,0 \pm 9,4$ ($t = 2,49$ $p < 0,02$).

Tal fato sugere que essas degenerações decorram da longa evolução do tumor, alcançando, em nossos casos, a média de 16,1 anos.

No que diz respeito à metástase ganglionar, foi ela encontrada em 8 dos 34 casos, mas, de fato, esse número não representa o valor real, porquanto só se assinalaram os casos que continham, em seus blocos, o gânglio comprometido. Nesse grupo, a duração média do sintoma inicial foi de 25 meses, isto é, precedeu cerca de 2 anos à solicitação de assistência médica. Dos 8 referidos casos, 7 apresentavam infiltração de cápsula, 7 invasão de vasos e 7 psamomas. A metástase glandular se achava presente em 6 dos 8 casos.

Vemos, assim, que, na maioria dos casos, a presença de invasão ganglionar indica, desde logo, a existência concomitante de infiltração de cápsula, vasos e focos metastáticos na glândula.

A infiltração de cápsula foi dado muito freqüente, pois se evidenciou em 91% dos 34 casos, ou seja, em 31 dos 34 casos. Desses 31 casos com infiltração de cápsula, 26 mostravam

Quadro III

GRUPO	Idade (Média + Desv. Padrão)	NÚMERO DE CASOS	T	P
Metástase ganglionar	34,1 + 50,2	8	0,1	n/sign.
Infiltração de cápsula	40,7 + 49,2	31	0,4	n/sign.
Invasão de vasos	39,3 + 49,8	27	0,2	n/sign.
Psamomas	38,6 + 18,4	11	0,25	n/sign.
Metástase glandular	36,5 + 17,8	20	0,10	n/sign.
Ass. Hashimoto	28,8 + 7,4	5	0,20	n/sign.
Infiltração linfocitária	37,3 + 16,2	11	0,20	n/sign.
Degeneração eosinófila	61,0 + 9,4	4	2,49	< 0,02
Idade média	35,3 + 53,7	—	—	—

invasão de vasos (83,8%), 10 psamomas (32,2%) e 18 metástases glandulares (58%). Em 4 foi diagnosticada a associação com a doença de Hashimoto e a infiltração linfocítica também se fazia presente em 58% desse material.

Encontrou-se a invasão de vasos em 27 dos 34 casos (79,3%). Parece interessante mencionar que os casos com invasão de vasos não tiveram encurtada a sobrevida média em com-

paração com o total, notando-se, porém, invasão de vasos em todos os que, na sua evolução, evidenciavam metástases à distância.

A presença de psamomas foi assinalada em 11 dos 34 casos, ou seja, 32,3%, sendo achado concomitante mais freqüente a invasão de cápsula, em 10 casos; a invasão de vasos, em 9, e as metástases glandulares, em 8.

De grande importância para a orientação terapêutica a adotar é a fre-

qüência das metástases glandulares, verificadas em 20 dos 34 casos. Desses 20 casos, 19 também mostravam infiltração de cápsula e invasão de vasos. Quase todos os portadores de doença de Hashimoto também apresentavam metástase glandular. Metade dos casos, isto é, 10 tinha infiltração linfocitária, e isso faz supor a existência do mecanismo imunológico, determinado pela presença da célula neoplásica papilífera.

Empregamos o "test" t de Student em busca de diferenças significativas entre as médias de tempo (em meses) da sobrevida a partir do sintoma inicial e dessa sobrevida a partir da operação, em função do total de casos e daqueles que mostravam infiltração de cápsula, invasão de vasos, metástase glandular, degeneração eosinófila e metástase ganglionar.

O quadro IV revela os resultados obtidos.

É apenas sugestiva, não sendo ainda significativa, a comparação da sobrevida a partir do sintoma inicial em casos de invasão de vasos (cuja média é quase o dobro da dos casos de carcinoma papilífero em geral) com a sobrevida a partir do sintoma inicial em casos de metástase ganglionar. Na primeira situação, poder-se-ia admitir uma evolução mais longa do tumor para originar-se a invasão de vasos, enquanto, na segunda, uma provável procura mais precoce de assistência médica determinada pelo aumento de volume do gânglio.

Quanto aos tumores foliculares, a idade média dos 11 casos foi de $37a \pm 13,6$. A metástase ganglionar foi apenas verificada em 2 casos. Entretanto, a infiltração de cápsula e a invasão de vasos se registravam em todos os casos menos um.

A metástase glandular se evidencia

em 1 caso e, em outro, a degeneração eosinofílica.

Comparando a média de duração, em meses, do sintoma inicial dos carcinomas papilíferos com os foliculares, verificamos que a diferença não é significativa.

Duração do sintoma inicial:

Média mais ou menos desvio padrão dos carcinomas papilíferos:

$$+ \\ 48 - 53 \text{ meses} - (33 \text{ casos})$$

Média mais ou menos desvio padrão dos carcinomas foliculares:

$$+ \\ 46,1 - 70,3 \text{ meses} - (11 \text{ casos}) \\ t = 0,08 - \text{não significativo}$$

Do mesmo modo, relacionada a média de sobrevida, a partir do sintoma inicial, nos casos de portadores de carcinoma papilífero e folicular não observamos diferença significativa.

Sobrevida do sintoma inicial:

Média mais ou menos desvio padrão dos carcinomas papilíferos (em meses):

$$+ \\ 85 - 110 (33 \text{ casos})$$

Média mais ou menos desvio padrão dos carcinomas foliculares:

$$+ \\ 104 - 45 (11 \text{ casos}) \\ t = 0,8 - \text{não significativo}$$

Foi, no entanto, encontrado valor estatisticamente significativo ao se compararem as médias de sobrevida a

Quadro IV

	TOTAL DOS CASOS DE CARCINOMA PAPILÍFERO	INFILTRAÇÃO DE CÁPSULA	INVASÃO DE VASOS	METÁSTASE GLANDULAR	DEGENERAÇÃO EOSINÓFILA	METÁSTASE GANGLIONAR
Duração do sintoma inicial	+ 48 — 53 (33)	+ 50 — 92 (30) t= 0,1 ñ signif.	+ 88,5 — 103,3 (27) t= 1,85 0,05 < p < 0,1	+ 45 — 82 (20) t= 0,1 ñ signif.	+ 149,2 — 209,0 (4) t= 0,9 ñ signif.	+ 26,25 — 39,6 (8) t= 1,87 0,05 < p < 0,1
Sobrevida a partir do sintoma inicial	+ 85 — 110 (26)	+ 86 — 112 (30) t= 0,05 ñ signif.	+ 100,1 — 125,1 (19) t= 0,4 ñ signif.	+ 92,5 — 118,0 (13) t= 0,2 ñ signif.	+ 293,2 — 233,1 (4) t= 1,65 ñ signif.	+ 68,0 — 31,2 (6) t= 0,68 ñ signif.
Sobrevida a partir da operação	+ 35 — 29 (26)	+ 35 — 30 (30) t= 0,05 ñ signif.	+ 36,4 — 27,0 (19) t= 0,1 ñ signif.	+ 42,2 — 36,1 (14) t= 0,5 ñ signif.	+ 45,0 — 37,1 (4) t= 0,52 ñ signif.	+ 54,0 — 37,1 (6) t= 1,16 ñ signif.

partir do ato cirúrgico nos casos de carcinoma papilífero e folicular.

Sobrevida a partir da operação:

Média dos casos de carcinoma papilífero mais ou menos desvio padrão:

35 — 29 — (26 casos)

Média dos casos de carcinoma folicular mais ou menos desvio padrão:

+
68,4 — 32,1 — (10 casos)

$t = 2,88 < p < 0,01$

A interpretação desse achado é realmente difícil, pois para ele podem ter contribuído vários fatores. Em primeiro lugar, com a grande freqüência dos carcinomas papilíferos, muitos casos foram operados nos últimos anos, reduzindo assim o tempo de observação; em segundo lugar, em consequência de ser nossa orientação terapêutica indicar tireoidectomia total e administração de I^{131} após a cirurgia, é possível que os casos de carcinoma folicular se beneficiem mais com o tratamento, evitando-se, de algum modo, a disseminação ou a expansão de metástases; em terceiro lugar, talvez o achado se explique em razão de maior avidez do tumor pelo iodo, facilitando o tratamento.

Por último, não é impossível que os casos estudados de carcinoma folicular tenham sido observados há mais tempo, ou, em outras palavras, os pacientes tenham procurado nosso Serviço dentro de um mesmo período, já de duração mais longa.

Não nos é permitido, entretanto, apontar como verdadeira esta ou aquela hipótese, sendo mesmo admissível a contribuição de duas ou de todas para tal resultado.

PESQUISAS LABORATORIAIS NO CARCINOMA DA TIREÓIDE

a) *Ácidos nucleicos na tireóide*

O ácido desoxiribenucleico (DRN) é encontrado, em quantidade constante, no núcleo das células diplóides. Levando em consideração o teor de DRN por grama de tecido fresco, aqueles que apresentarem células com citoplasma escasso e pouco material extracelular serão também os de taxas mais elevadas de DRN. Assim considerado, em animal de experimentação (rato), a proporção de material cromossômico existente nos diversos órgãos decresce aproximadamente da seguinte maneira, expressa em 100 g de tecido fresco: timo, cerca de 2.500 mg de DRN por 100 g de tecido fresco; tecido linfóide, 1.800 mg/100 g; medula óssea, 1.400 mg/100g; intestino delgado, 1.300 mg/100g, e atinge os menores valores nos tecidos nervoso e muscular, aproximadamente 100 mg/100 g. Da enumeração dos valores de DRN se deduz que o sistema timo linfático forma um grupo caracterizado por elevadas concentrações, enquanto os músculos e nervos, escassos em citoplasma, apresentam níveis baixos deste ácido nucleico (201).

Técnicas extremamente sensíveis têm permitido, recentemente, dosar o DRN e expressar os resultados por célula.

Dosaram-no vários autores, em tireóides de ratos, após estabelecerem condições experimentais de hiperplasia e involução, usando tiroxina, tiuracil e iodo-radioativo. Em seguida ao uso de tiuracil, que determina hiperplasia da glândula, aumenta o teor de DRN por célula, atingindo nível pouco superior ao das células normais diplóides.

A tiroxina, ao contrário, causa diminuição deste ácido. Quantidade moderadas de I^{131} provocam o aparecimento de núcleos bizarros, ricos em DRN, ao passo que pequenas doses reduzem a hipertrofia causada pelo tiuracil (202) (203). O 1-metil-2 mercaptoimidazol, outro antitireoidiano de síntese, também promove aumento de teor de DRN na tireóide (204). No homem, vários autores dosaram o DRN tireoidiano sob diferentes condições (205 a 209). Tais trabalhos chegaram a resultados mais ou menos uniformes, assim resumidos: o DRN das células tireoidianas é bem constante, provenham elas de tireóides normais, de adenomas ou de carcinomas.

Conforme foi afirmado anteriormente, os carcinomas da tireóide não se caracterizam, como os outros tumores malignos, pela presença das atipias nucleares ou de mitoses. Assim, suas células se conservam diplóides e raramente aparecem tetraplóides.

Os tumores de células de Hurthle, bem como em um caso de carcinoma anaplásico, as células, de acordo com as dosagens de DRN, eram poliplóides (206).

O ácido ribonucléico (RN) é encontrado em maior abundância nas células dos tecidos em que a síntese proteica se acha elevada, como, por exemplo, fígado, pâncreas, intestino delgado e supra-renal (acima de 800 mg/100 g) (201). Na supra-renal, o RN aumenta principalmente por ação do ACTH, exógeno ou endógeno. Tal fato se explica porque o RN se relaciona diretamente com a corticoesteroidogênese, participando ativamente na síntese das enzimas envolvidas na produção dos hormônios corticóides (210) (211) (212).

O RN estudado na tireóide desempenha importante papel fisiológico, pois parece participar ativamente na

síntese da tireoglobulina (213). A produção do RN na tireóide é estimulada pela tireotropina (213 a 215), que parece atuar no metabolismo glicídico através do aumento da via sintetizadora das pentoses (Hexose monophosphate shunt) (214).

Quanto às proteínas tireoidianas, observou-se, recentemente, que, por eletroforese, elas são fracionadas em quatro componentes: um, com a mobilidade da albumina; um, da alfa 1 globulina (tiroglobulina que corresponde a 50% do total protéico) e os 2 outros da beta e gama globulina, respectivamente (216).

Material e método

Foram retiradas cirurgicamente 28 amostras de tireóide humana e de cada uma, logo congelada, um fragmento (11 provenientes de áreas normais, 11 de adenomas, 5 de carcinomas e 1 de Hashimoto).

O DRN foi extraído de acordo com a técnica de Schneider (217) e a dosagem posterior de desoxirribose com a defenilamina se efetuou pelo método de Dische (218).

O RN foi extraído, segundo Schmidt e Thanhauser (219) com determinação quantitativa da ribose liberada pelo orcinol, segundo a técnica de Lusena (220).

As proteínas foram dosadas segundo Majoor e cols. (221).

Os resultados constam do Quadro V e, por meio deles, se verificou que os valores de ácidos nucléicos são muito estáveis. O "test" t de Student, aplicado à diferença das médias entre os valores dos 3 grupos (normal, adenoma e carcinoma), não mostrou alterações estatisticamente significativas.

Discussão dos resultados

A tireóide humana apresenta valores relativamente elevados de RN e

Quadro V

94

ÁCIDOS NUCLÉICOS NA TIREÓIDE

GRUPOS	N.º DE CASOS	PROTEÍNAS (g/100 g de t. fresco) *	DRN (mg/100 g de t. fresco) *	DRN (mg/g de proteína) *	RN (mg/100 g de t. fresco) *	RN (mg/g de proteína) *
I — Normais	11	3,57 ⁺ 1,51	435,4 ⁺ 172,2	121,8 ⁺ 50,7	215,2 ⁺ 61,1	60,3 ⁺ 20,7
II — Adenoma	11	4,17 ⁺ 2,20	568,4 ⁺ 155,4	135,8 ⁺ 61,7 t = 0,7 não signif.	210,3 ⁺ 89,0	46,0 ⁺ 21,9 t = 1,5 não signif.
III — Carcinoma	5	3,18 ⁺ 1,92	456,0 ⁺ 154,6	178,4 ⁺ 77,6 t = 1,3 não signif.	128,0 ⁺ 32,2	46,1 ⁺ 16,7 t = 1,3 não signif.
Hashimoto	1	2,8	630,0	225,0	290,0	103,5

* média + desvio padrão

CARCINOMA DA TIREÓIDE

DRN, mas não são tão altos como os encontrados em outros órgãos com acentuada síntese protéica: pâncreas, córtex supra-renal e fígado.

Chama atenção em nossos resultados a notável constância, nos 3 grupos, do RN e DRN na tireóide. No caso do DRN, então, o fato é realmente interessante, uma vez que, nos tecidos neoplásicos em geral, ele se eleva acentuadamente pela grande frequência de células poliplóides.

Garneau (206-207) observa que o carcinoma da tireóide é constituído por células diplóides com histograma igual ao dos tumores benignos ou do tecido normal diplóide. Segundo já mencionamos, os tumores diferenciados, quer em sua localização primitiva, quer nas metástases, são constituídos por células diplóides sem figuras de mitose. O mesmo achado se observa nos tumores carcinóides do tubo digestivo, nos tumores das ilhotas de Langerhans, nos tumores hipofisários e nas neoplasias das paratireóides.

b) *Proteínas no câncer de tireóide*

Material e métodos

Os pacientes submetidos à tireoidectomia receberam, na véspera, uma dose de 300 mcg. Após a cirurgia, as glândulas foram conservadas em gelo, lavadas para retirar o sangue e novamente congeladas. Seccionadas em fragmentos de 500 u foram então submetidas ao processo de extração com 4 a 5 vezes o seu volume em soro fisiológico (NaCl-0,15 M). Seguiu-se, então, agitação a frio, durante 10 a 12 horas, com a finalidade de separar as partículas grosseiras, sendo o sobrenadante novamente centrifugado a frio, 4.000 rotações por minuto durante 40 minutos. O extrato foi mantido congelado até posterior elaboração.

O fracionamento do extrato foi realizado em coluna de Sphadex G-200 em 2,5 cm de diâmetro e 40 cm de altura. A eluição foi realizada com tampão fosfato salino, segundo Toro-Goyco (222), com o fluxo de aproximadamente 30 ml/hora, através de coletor de frações automático Beckman-Modelo 132, sendo colhidas frações de 5 ml do efluente da coluna.

A radioatividade de cada fração foi medida em um contador de cintilação gama com espectrometria (Contador de Poço "Nuclear Chicago", modelo 132-B).

A densidade ótica foi medida a 280 e 414 \AA em espectrofotômetro Beckman DB.

As frações protéicas eluídas foram misturadas em coluna com Sephadex G-25 (coarse) na proporção de 1 g de Sephadex para 5 ml da solução. Essa coluna foi colocada em tubo de centrifugação e, após 10 minutos em contato com a mistura, foi centrifugada a frio; a 4.000 rotações por minuto, durante 40 minutos.

O líquido efluente foi concentrado cerca de 2 vezes em relação às proteínas, pois o tampão mantém exatamente sua concentração.

Os resultados foram obtidos em 2 casos de carcinoma da tireóide e comparados com o tecido normal (Gráficos n.ºs 3, 4, 5 e 6).

Comparando os "peaks" de radioatividade correspondente à faixa de absorção em torno de 414 \AA , entre tecido normal e os casos de câncer, podemos observar nítida redução nas neoplasias, motivada pela diminuição da quantidade de colóide.

O segundo "peak" de radioatividade se situa na zona correspondente à albumina e antecede à zona de absorção do oxi-hemoglobina.

A proteína que se comporta como

albumina, tanto pode ser resultado da síntese intratireoidiana, como significar iodização da albumina constituinte do plasma e que persistiu na tireóide.

Nenhuma proteína anormal foi encontrada nesses dois casos estudados.

c) *Enzimas na tireóide*

Apareceram recentemente vários trabalhos versando sobre a localização histoquímica e dosagens enzimáticas na tireóide. O mais importante trabalho de revisão sobre as principais enzimas estudadas na tireóide foi certamente o realizado por Ogier e cols. (223).

Aqui faremos apenas um breve resumo das enzimas estudadas na glândula.

1 — Hidrolases — A tireóide é muito rica em hidrolases (223) (224), dentre as quais algumas desempenham papel de relevância nesta glândula. Sabe-se que as enzimas proteolíticas atuam sobre a tireoglobulina, liberando as tirosinas e as tironinas iodadas, além dos iodetos (225).

As glicerofosfatases tireoidianas são sensíveis a uma série de variados agentes farmacológicos epifisários (sais minerais, hormônios, etc.) (223) (225) (226). A glicerofosfatase ácida parece ter atividade correlata à função da glândula (227) (228).

Feng e Wase estudaram a repercussão do funcionamento tireoidiano sobre a adenosina-trifosfatase. Em ratos com hipertireoidismo, atingiu, esta níveis elevados na glândula, baixando significativamente em casos de hipotireoidismo (229).

Outras hidrolases foram também estudadas, como a 5-nucleotidase, lipases, fosfodiesterases e colinesterases (223) (230).

2 — Liases e Sintetases — A única estudada na glândula foi a midra-

se carbônica, que se localiza na fração solúvel do homogeneizado glandular (231).

3 — Transferases e Isomerases — Apenas a transaminase tirosina-alfa-ceto glutárica foi estudada na tireóide. Desempenha papel relevante, já que usa como substrato a MIT ou tirosina (não a diiodotirosina) (232).

4 — Óxido-Redutases — É o grupo mais estudado e as desidrogenases succinica, beta-hidroxi-butírica e glutâmica parecem refletir o estado da glândula (228).

A citocromo-oxidase parece agir no sentido de oxidar os iodetos, após a penetração destes na glândula (233).

Também a peroxidase desempenha, possivelmente, função importante, já que aumenta, de muito, após estímulo pela tireotropina (228) (234).

A monoamino oxidase (MAO) foi descrita na glândula do rato (223) (228); sua importância ficou bem estabelecida recentemente, quando se provou que ela é muito sensível ao tiuracil (235). Hidaka e cols. (236) dosando-a em amostras de tireóide humana, verificaram, também, que, nos casos de carcinoma, ocorre elevação significativa desta enzima. A MAO parece ser fonte local importante de peróxido de hidrogênio, que é indispensável à biossíntese do hormônio tireoidiano (236).

Outras oxiredutases têm sido descritas na tireóide: desidrogenase láctica, glicose-6-fosfato desidrogenase e desidrogenase isocitrica (223) (228).

A ceruloplasmina, as transaminases glutâmico-oxalacética (GO) e glutâmico-pirúvica (GP) foram dosadas em amostras de tireóide humana e seus resultados fazem parte do presente trabalho.

A ceruloplasmina é uma proteína que foi isolada do plasma sanguíneo, em

GRÁFICO 3

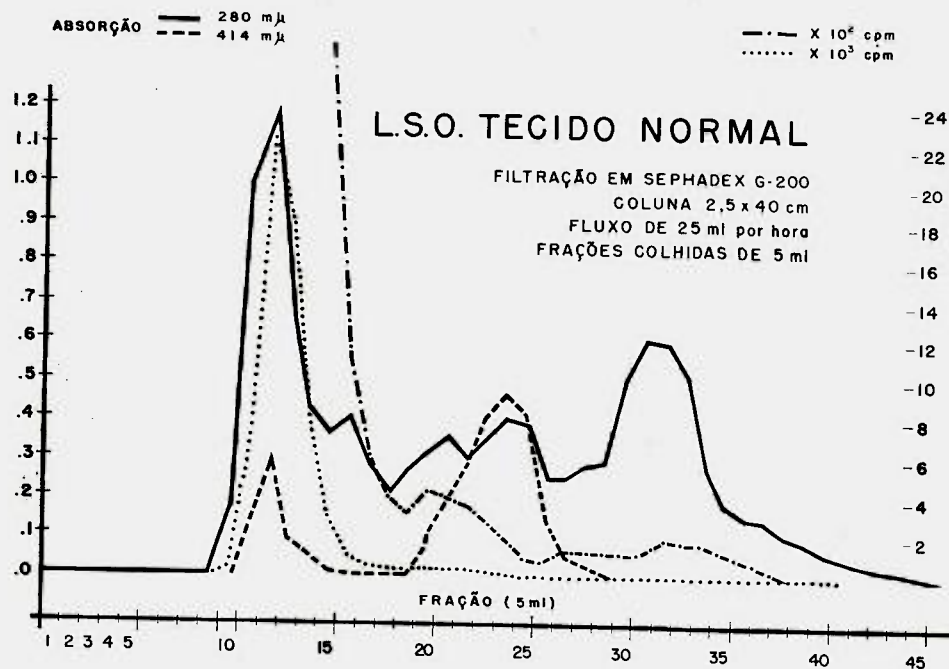


GRÁFICO 4

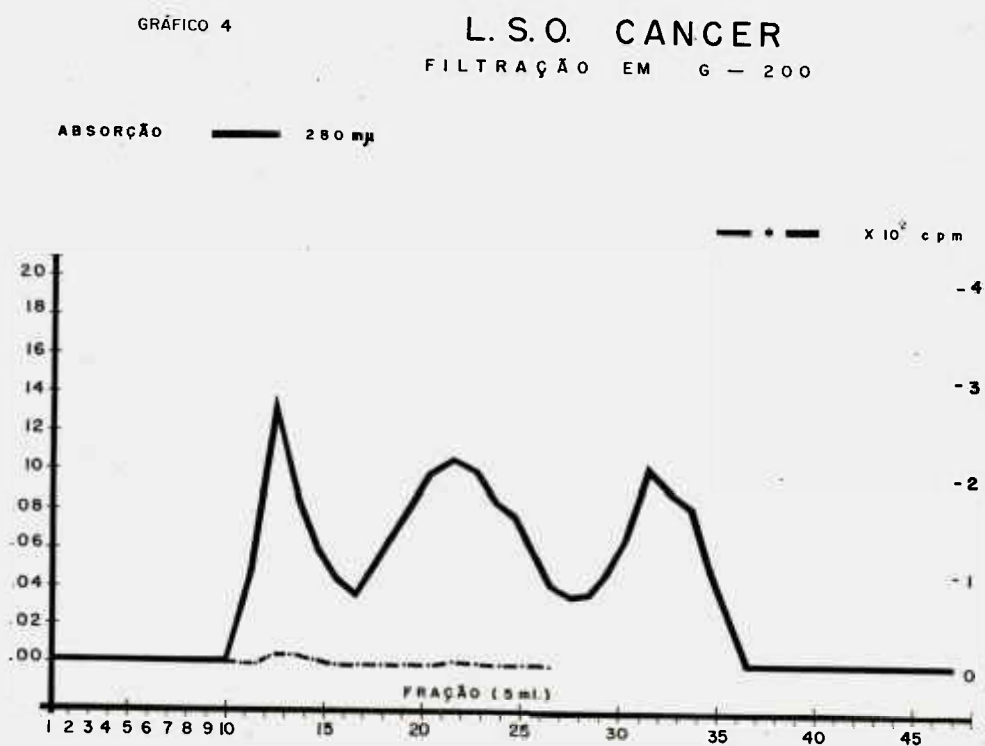


GRÁFICO 5

ABSORÇÃO --- 280 $m\mu$
 - - - 414 $m\mu$

A.C.S. CANCER

FILTRAÇÃO EM SEPHADEX G-200

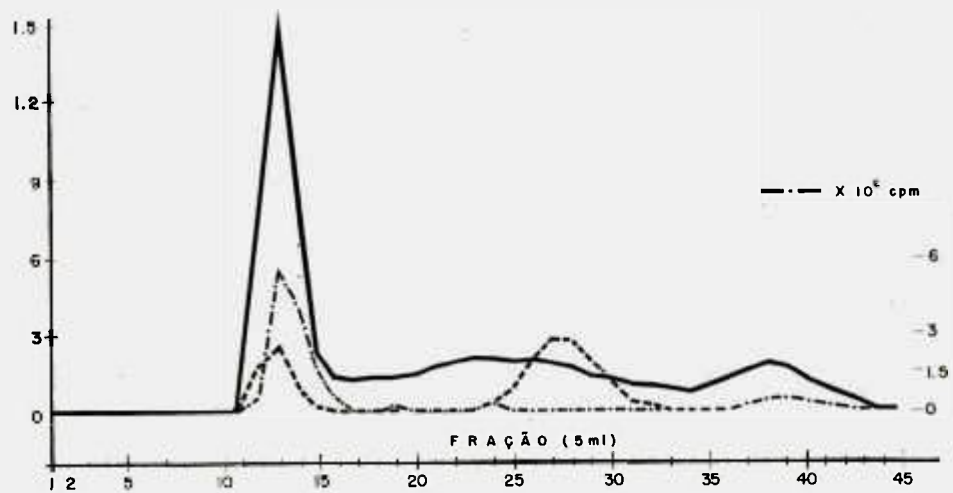
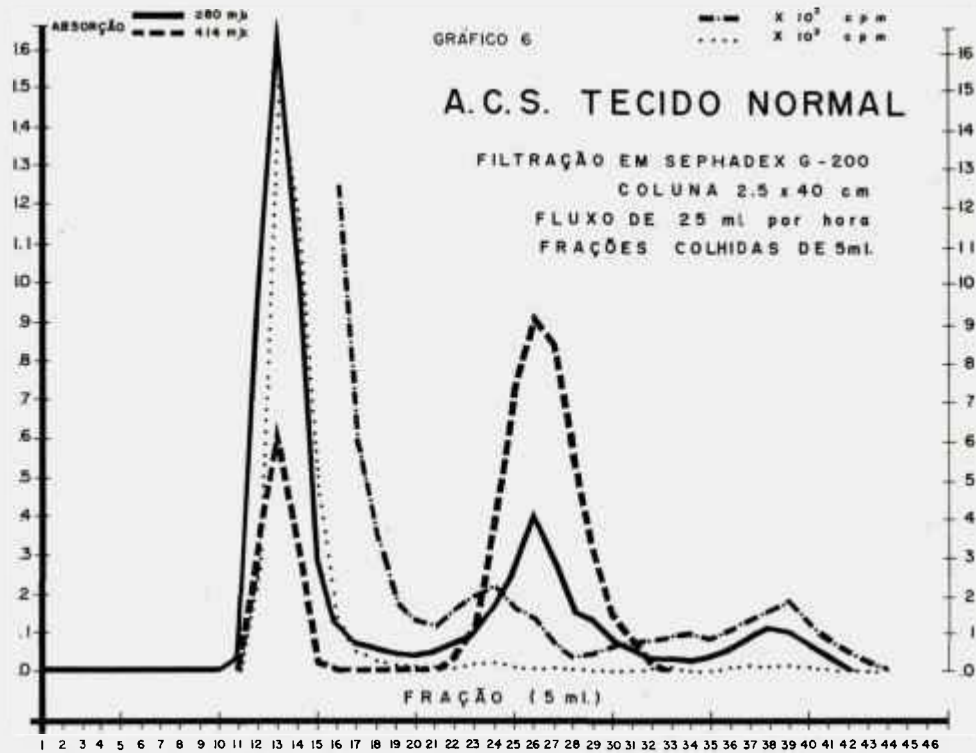


GRÁFICO 6

ABSORÇÃO --- 280 $m\mu$
 - - - 414 $m\mu$

A.C.S. TECIDO NORMAL

FILTRAÇÃO EM SEPHADEX G-200
COLUNA 2.5 x 40 cm
FLUXO DE 25 ml por hora
FRAÇÕES COLHIDAS DE 5ml.



1948 (237). Seu pêso molecular é de 151.000, contendo 8 átomos de cobre por molécula (0,32% de cobre). É veículo de 96% do cobre sérico. Trata-se de uma oxidase muito ativa para inúmeros substratos, como adrenalina e seretonina, além de outras aminas sintéticas: benzidina, N.N. — dimetil parafenilenodiamina (238 a 241). Tanto a função da ceruloplasmina, como seus substratos naturais, são desconhecidos. Constitui cêrca de 0,5% da proteína total sérica e se encontra presente no fígado e no rim, não tendo sido descrita em outros órgãos. A administração de estrogênios aumenta a ceruloplasmina de indivíduos normais, enquanto o ACTH a diminui. Nas neoplasias, enfarte do miocárdio e esquizofrenia, eleva também o nível sanguíneo da enzima, enquanto na nefrose lipóidica e na doença de Wilson se reduz a níveis muito baixos (240) (241).

O ácido ascórbico e o glutatião diminuem-lhe a atividade e os tiocianatos, citratos e fluoretos são potentes inibidores desta enzima (241).

A ceruloplasmina tem sido denominada oxidase cúprica, laccase, amina oxidase sérica e monoamina oxidase.

A existência, todavia, de outras enzimas com a propriedade de oxidar as monoaminas tiram da ceruloplasmina a responsabilidade isolada da atividade monoamina oxidásica total do sôro sanguíneo (241).

Em 1937, descobriu-se que, em homogeneizados de músculo peitoral de pombo, havia uma reação de transaminação com transferência intermolecular de um grupo alfa-amina de um aminoácido para um alfa-cetoácido (242). Estas enzimas se encontram amplamente difundidas em tecidos animais e vegetais (243), muito embora não tenhamos encontrado referência

a elas na tireóide (exceção feita à transaminase tirosina-alfa-cetoglutárica). O fosfato de piridoxal é o seu grupo ativo (244).

Material e métodos

Durante a cirurgia foram obtidas, e imediatamente congeladas, 28 amostras de tireóide humana (11 provenientes de glândulas normais, 11 de adenomas, 5 de carcinomas e 1 de Hashimoto). Este material foi extraído em salina (cloreto de sódio a 0,85%) na seguinte proporção: 1 g de tecido glandular para cada 20 ml da solução. Determinaram-se, a seguir, as atividades de GO, GP ceruloplasmina e proteínas.

A ceruloplasmina foi dosada segundo Ravin (240), após o homogeneizado permanecer durante 1 hora a 60°C. Tal procedimento nos pareceu indispensável para eliminação de possíveis interferências de outras enzimas, como a citocromo oxidase, destrutíveis a esta temperatura. A ceruloplasmina não sofre influência dessa técnica por se tratar de enzima termo-resistente (241).

Os resultados se encontram no Quadro VI. Por ela verificamos que a atividade desta enzima na tireóide é muito elevada.

Normais:

(+
(20,0 — 8,2 mg/100 g de tecido fresco)
(5,6 — 2,3 mg/g de proteína)

Adenomas:

(+
(26,6 — 21,1 mg/100 g de tecido fresco)
(6,2 — 4,1 mg/g de proteína)

Quadro VI
ENZIMAS NA TIREÓIDE

GRUPO	Nº DE CASOS	PROTEÍNAS (g/100 g de tecido fresco)	CERULO-PLASMINA (mg/100 g de tecido fresco)	CERULO-PLASMINA (mg/g de proteína)	GO (u/100 g de tecido fresco)	GO (u/g de proteína)	GP (u/100 de tecido fresco)	GP (u/g de proteína)
I Normais	11	3,57 \pm 1,51	20,0 \pm 8,2	5,6 \pm 2,3	180.000,0 \pm 65.051,0	50.400,0 \pm 20.161,0	13.000,0 \pm 4.212,0	3.640,0 \pm 1.251,0
II Adenoma	11	4,17 \pm 2,2	26,0 \pm 21,1	6,2 \pm 4,1	170.900,0 \pm 84.919,0	40.200,0 \pm 19.101,0 t = 1,1 não signif.	16.200,0 \pm 5.514,0	3.880,0 \pm 1.300,0 t = 0,7 não signific.
III Carcinoma	5	3,18 \pm 1,92	34,2 \pm 11,2	13,6 \pm 6,7 t = 2,16 p < 0,05	204.000,0 \pm 98.100,0	64.100,0 \pm 32.341,0 t = 1,1 não signif.	24.200,0 \pm 7.500,0	8.124,6 \pm 6.379,0 t = 1,4 não signif.
Hashimoto	1	2,8	26,0	9,3	160.000,0	57.140,0	29.000,0	10.310,0

NOTA: Os resultados da tabela acima foram obtidos por meio de média e desvio padrão.

Carcinomas:

(+
 (34,2 — 11,2 mg/100 g de tecido fresco)
 (13,6 — 6,7 mg/g de proteína)

De grande valor é a presença desta enzima em níveis significativamente mais elevados no grupo III (carcinoma: $t = 2,16$, $p < 0,05$).

As GO e GP foram dosadas de acordo com a técnica de Reitman e Franke (245) e seus resultados se acham expressos em unidades colorimétricas.

Os valores encontrados foram:

Normais

GO:
 +
 180.000,0 — 65.051,0 u/100 mg de tecido fresco
 +
 50.400,0 — 20.161,0 u/g de proteína

GP:
 +
 13.000,0 — 4.212,0 u/100 g de tecido fresco
 +
 3.640,0 — 1.251,0 u/g de proteína

Adenomas

GO:
 +
 170.900,0 — 84.919,0 u/100 g de tecido fresco
 +
 40.200,0 — 19.101,0 u/g de proteína

GP:
 +
 16.200,0 — 5.514,0 u/100 g de tecido fresco
 +
 3.888,0 — 1.300,0 u/g de proteína

Carcinomas

GO:
 +
 204.000,0 — 98.100,0 u/100 g de tecido fresco
 +
 64.100,0 — 32.341,0 u/g de proteína

GP:
 +
 24.200,0 — 7.500,0 u/100 g de tecido fresco
 +
 8.124,6 — 6.379,0 u/g de proteína

Discussão dos resultados

Em nosso trabalho obtivemos valores significativamente elevados de de ceruloplasmina no tecido maligno tireoidiano. Este fato, associado ao relatado por Hidaka (236), que encontrou valores altos de MAO na tireóide, sugere que esta enzima deva ter grande importância fisiológica nesta glândula, embora através de mecanismo pouco conhecido.

Sabe-se apenas que MAO é necessária à síntese do $H^2 O^2$ local, indispensável à formação dos hormônios tireoidianos (236).

A dosagem de ceruloplasmina, técnica muito simples, podendo ser realizada em fragmentos tão pequenos como 5 a 10 mg de glândula, poderia ser uma prova de confirmação de carcinoma. Já as GO e GP apresentaram valores estáveis, não havendo estatisticamente diferenças entre os 3 grupos. Os valores encontrados foram relativamente baixos, quando comparados ao de outros órgãos: fígado, rim, pulmão, baço (244) e outras glândulas endócrinas, como a supra-renal (246).

Queremos ainda mencionar o fato

de que a ceruloplasmina é o principal veículo do cobre e que os hormônios tireoidianos são quelantes deste metal (247) (248).

Assim, a ceruloplasmina pode existir na tireóide em face de elementos neuro-ectodérmicos, possivelmente ali existentes. Tal achado explicaria a associação do carcinoma medular com o feocromocitoma, mencionado linhas atrás, mas pode também depender da inativação da enzima pelos hormônios tireoidianos.

Conclusões:

1 — Os nossos casos de carcinoma diferenciado apresentaram, em geral, evolução longa, em concordância com os achados dos demais autores.

2 — O tratamento deve fundamentar-se em bases fisiopatológicas e, face à elevada incidência de metástase dentro da própria glândula, a melhor conduta, em tôdas as variedades de carcinomas papilíferos e foliculares, deve consistir, segundo nos parece, na tireoidectomia total, seguida do uso de I^{131} terapêutico se houver áreas captantes no organismo.

3 — Todos os pacientes devem ser mantidos em uso de hormônio, na tentativa de bloqueio do TSH e com a finalidade de substituir a função da glândula removida.

4 — As formas indiferenciadas e medulares são as que oferecem indicação para a tireoidectomia total, com cirurgia radical do pescoço, seguida de radioterapia transcutânea.

5 — Em nossa série de casos, confirmando, aliás, as conclusões de estudiosos do assunto, o carcinoma papilífero mostrou grande predominância sobre os demais tipos de carcinoma da tireóide.

6 — A doença de Hashimoto foi achado de relativa freqüência nos carcinomas papilíferos, corroborando, destarte, a conclusão de outros autores.

7 — A investigação radioisotópica sistemática é de interêsse para a busca de metástases que podem ocorrer sem exteriorização clínica ou radiológica.

8 — Os tumores medulares por nós estudados vêm apresentando, no concernente à sua evolução, as características descritas pelos autores. São eles, de nosso conhecimento, os primeiros casos relatados na literatura brasileira.

9 — A ceruloplasmina, quando dosada no carcinoma da tireóide, mostrou níveis significativamente mais elevados que nos adenomas e no tecido normal. Essa dosagem constitui valioso elemento de diferenciação entre os tumores benignos e os malignos, representando contribuição, que presumimos original, de nosso Serviço.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 — S. Kaiser — Orientação Diagnóstica em Tireoidopatias — Tese para concurso à cátedra de Clínica Propedêutica Cirúrgica na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, 1964, pág. 60.
- 2 — Trotter, W. R. — Diseases of the Thyroid — Blackwell Scientific Publications — Oxford, 1962, pág. 155.
- 3 — Campbell, M. A.; Doll, W. R. S. e Letchner, J. — The incidence of Thyroid Cancer in England and Wales — Brit. Med. J. II : 1370-1373, 1963.
- 4 — National Cancer Institute Monograph, 1961 pág. 276.
- 5 — Means, J. H.; De Groot, L. J. e Stanbury, J. B. — The Thyroid and its Diseases — Mc Graw-Hill Book Co. Inc. — New York — 3ª edição, 1963, pág. 486.
- 6 — Vilkki, P. — Thyroid Carcinoma in Turku — Finland International Surg. — 45 : 203-205, 1966.
- 7 — Mustacchi, P. e Cutler, S. J. — Some observations on the incidence of Thyroid Cancer in the United States — N. Eng. J. Med. — 255 : 889-893, 1956.
- 8 — Mortensen, J. D.; Woolner, L. B. e Bennet, W. A. — Gross and microscopy findings in clinically normal thyroid glands — J. Clin. End. oc. 15 : 1270-1280, 1955.
- 9 — Vanderlann, W. P. — The Occurrence of Carcinoma of the Thyroid Gland in Autopsy Material — N. Eng. J. Med. — 237 : 221-222, 1947.
- 10 — Rogers Jr., W. F.; Asper Jr., S. P. e Williams, R. M. — Clinical Significance of Malignant Neoplasms of the Thyroid Gland — N. Eng. J. Med. — 239 : 569-576, 1947.
- 11 — Silverberg, S. G. e Vidone, R. A. — Carcinoma of the Thyroid in Surgical and Postmortem Material Analysis of 300 cases at Autopsy and Literature Review — Ann. Surg. — 164 : 291-299, 1966.
- 12 — Schlesinger, M. J.; Gargile, S. L. e Saxe, I. H. — Studies in nodular Goiters I. Incidence of Thyroid nodules in routine necropsies in a non-goitrous region — J. A. M. A. — 110 : 1638-1641, 1938.
- 13 — Sutton, J. P.; Mc Swain, B. e Diveley, W. L. — Carcinoma of the Thyroid — Ann. Surg. — 167 : 839-844, 1968.
- 14 — Yoshida, S. H.; Robins, R. E. e McKenzie, A. D. — Thyroid Surgery : Vancouver General Hospital, 1959-1963 — Canadian J. Surgery — 10 : 11-15, 1967.
- 15 — Puffer, R. R. e Griffith, G. W. — Características de la Mortalidad Urbana — Organización Panamericana de la Salud — Washington, 1968, pág. 148.
- 16 — Wegelin, C. — citado por Uehlinger, E. A. — Tre Pathologic Anatomy of Endemic Goiter before the Introduction of Iodized Salt Mehlinger — Federation Proc. — 17 : supl. 2 — II parte — 63-66, 1958.

- 17 — Pendergrast, W. J.; Milmore, B. K. e Marcus, S. C. — Thyroid Cancer and Thyrotoxicosis in the United States: Their relation to endemic goiter — *J. Chronic Dis.* — 13 : 22-38, 1961.
- 18 — Scrimshaw, N. S. — The Geographic Pathology of Thyroid Disease, in Hazard, J. B. e Smith, D. E. — *The Thyroid — International Academy of Pathology Monograph — The Williams & Wilkins Co., Baltimore, 1963, pág. 100.*
- 19 — Lindsay, S. — *Carcinoma of the Thyroid Gland. C. C. Thomas Publisher — Springfield, 1960, págs. 5 e 7.*
- 20 — Willis, J. — Incidence and Aetiology of Thyroid Carcinoma — *Brit. Med. J.* — 1 : 1646-1649, 1961.
- 21 — Mc Gavack, T. H. — *The Thyroid — C. V. Mosby Co., St. Louis — 1951, pág. 440.*
- 22 — Werner, S. C. — *The Thyroid — Hoeber-Harper — New York, 1955, pág. 375.*
- 23 — Headington, J. T. e Tantajamroon — Surgical Thyroid Disease in Northern Thailand — *Arch. Surgery* — 95 : 157-161, 1967.
- 24 — Danowski, T. S. — *Clinical Endocrinology, volume 2 — The Williams & Wilkins Co. — Baltimore, 1962, pág. 486.*
- 25 — Doniach, I. — The effect of radio-active iodine alone and in combination with methylthiouracil upon tumour production in the rat's Thyroid Gland — *Brit. J. Cancer*, 7 : 181, 1953.
- 26 — Money, W. L. e Rawson, R. W. — The Experimental Production of Thyroid Tumors in the Male Rat — *Trans. Am. Ass. for Study Goiter*, 1947, págs. 171-178.
- 27 — Zimmerman, L. M.; Shubik, P.; Baserga, R.; Ritchie, A. C. e Jacques, L. — Experimental production of Thyroid Tumors by alternating hyperplasia and involution — *J. Clin. Endocrinol & Metab.* — 14 : 1367-1373, 1954.
- 28 — Frantz, V. K.; Kligerman, M. M.; Harland, W. A.; Phillips, M. E. e Quimby, E. H. — A comparison of the carcinogenic effect of internal and external irradiation on the Thyroid Gland of the male Long-Evans rat — *Endocrinology* — 61 : 574-581, 1957.
- 29 — Duffy B. F. e Fitzgerald, P. J. — Thyroid Cancer in Childhood and Adolescence. A report of twenty-eight cases — *Cancer* 3 : 1018-132, 1950.
- 30 — Simpson, C. L.; Hempelmann, L. H. e Fuller, L. M. — Neoplasia in Children Treated with X-Rays in infancy for Thymic Enlargement — *Radiology*, 64 : 840-845, 1955.
- 31 — Clark, D. E. — Association of irradiation with Cancer of the Thyroid in children and adolescents — *J. A. M. A.* — 159 : 1007-1009, 1955.
- 32 — Charache, H. — Mixed Tumor of the Sub-maxillary Gland, treated by Surgery and Radiation, followed eighteen years later by carcinoma of the Thyroid — *J. Pediatrics* — 49 : 733-737, 1956.

- 33 — Fetterman, G. H. — Carcinoma of the Thyroid in Children — A report of ten cases — *J. Dis. Children* — 92 : 581-587, 1956.
- 34 — Simpson, C. L. e Hempelmann, L. H. — The Association of Tumors and Roentgen-Ray treatment of the Thorax in Infancy — *Cancer* — 10 : 42-52, 1957.
- 35 — Goolden, A. W. G. — Carcinoma of the Thyroid Following Irradiation — *Brit. Med. J.* — II : 954-955, 1958.
- 36 — Latourette, H. B. e Hodges, F. J. — Incidence of Neoplasia after Irradiation of Thymic Region — *Am. J. Roentgenol.* — 82 : 667-677, 1959.
- 37 — Rooney, D. R. e Powell, R. W. — Carcinoma of the Thyroid in Children after X-Rays Therapy in Early Childhood — *J. A. M. A.* — 169 : 1-4, 1959.
- 38 — Hayles, A. B.; Kennedy, R. L. J.; Beahrs, O. H. e Woolner, L. W. — Management of the Child with Thyroidal Carcinoma — *J. A. M. A.* — 173 : 21-28, 1960.
- 39 — Hanford, J. M.; Quimby, E. H. e Frantz, V. K. — Cancer Arising Many Years after Radiation Therapy — *J. A. M. A.* — 181 : 401-410, 1962.
- 40 — Hempelmann, L. H.; Piper, J. W.; Burke, G. J.; Terry, R. e Ames, W. R. — Neoplasms in Persons Treated with X-Rays in Infancy for Thymic Enlargement. A Report of the Third Follow-up Survey — *J. Nat. Cancer Inst.* — 38 : 317-341, 1967.
- 41 — Socolow, E. L.; Hashizume, A.; Neriishi, S. e Niitani, R. — Thyroid Carcinoma in Man after exposure to ionizing radiation. A Summary of the Findings in Hiroshima and Nagasaki — *N. Eng. J. Med.* — 268 : 406-410, 1963.
- 42 — Wood, J. W.; Tamagaki, H.; Neriishi, S.; Sato, T.; Sheldon, W. F.; Archer, P. G.; Hamilton, H. B. e Johnson, K. G. — Thyroid Carcinoma in Atomic Bomb Survivors, Hiroshima and Nagasaki — *Am. J. Epid.* — 89 : 4-14, 1969.
- 43 — André, P. — Cancers Thyroïdien après irradiations — *Ann. Oto-Laryng* — 82 : 655-666, 1965.
- 44 — Robbins, J.; Rall, J. E. e Conard, R. A. — Late effects of Radio-active iodine in fallout — *Ann. Int. Med.* — 66 : 1214-1242, 1967.
- 45 — Frantz, V. K. — Management of Solitary Thyroid Nodule. Transcription of a Panel Meeting — *Bull. N. Y. Acad. Med.* 35 : 178-204, 1959.
- 46 — Rosvoll, R. V. e Winship, T. Thyroid Carcinoma and Pregnancy — *Surg. Gynec. & Obst.* — 121 : 1039-1042, 1965.
- 47 — Mussey, R. D. e Plummer, W. A. — Treatment of Goiter complicating Pregnancy — *J. A. M. A.* — 97 : 602-604, 1931.
- 48 — Petite, J.; Jenny, M. e Bouzakoura, C. — Evolution et traitement du cancer de la Thyroïde. Étude clinique de 84 cas — *Schweiz. Med. Wschr.* — 98 : 672-679, 1968.
- 49 — Graham, A. — Malignant Epithelial Tumors of the Thyroid with special reference to invasion of blood vessels — *Surg. Gynec. Obst.* — 39 : 781-790, 1924.

- 50 — Warren, S. The Classification of Tumors of the Thyroid — *Am. J. Roentgenol. & Radium Therap.* — 46 : 447-450, 1941.
- 51 — Meissner, W. A. e Lahey, F. H. — Cancer of the Thyroid in a Thyroid Clinic — *J. Clin. Endocr.* — 8 : 749-760, 1948.
- 52 — Crile Jr., G.; Hazard, J. B. e Dinsmore, R. S. — Carcinoma of the Thyroid Gland, with special reference to a clinicopathologic classification — *J. Clin. Endocr.* — 8 : 762-765, 1948.
- 53 — Hare, H. H. e Salzman, F. A. — Cancer of the Thyroid. Ten to Twenty year follow-up — *Am. J. Roentgenol. & Rad. Therap.* — 63 : 881-888, 1950.
- 54 — Picco, A. — II cancro della Tiroide — *Omnia Medica* — supl. 30, pág. 59, 1952.
- 55 — Cabanne, M. F. — Classification des tumeurs malignes thyroïdiennes. *La Rev. Lyonnaise Med.* 14 : 485-493, 1965.
- 56 — Warren, S. e Meissner, W. A. — Tumors of the Thyroid Gland in Atlas of Tumor Pathology — Seção 4 — Fascículo 14 — Armed Forces Institute of Pathology — Washington, 1953.
- 57 — Werner, S. C. — Classification of Thyroid Disease — *J. Clin. Endocr. & Metab.* — 29 : 860-862, 1969.
- 58 — Savoie, J. C. e Garnier, H. — A propos d'une serie de 145 cas de cancer thyroïdien et du traitement par thyroïdectomie totale complète e par le radio-iodo — *Presse Med.* — 75 : 2095-2100, 1967.
- 59 — Mottura, G. e Biressi, P. C. Rapporti fra morfologia e comportamenti in una casistica di carcinomi della tiroide — *Min. Med.* — 56 : 1750-1777, 1965.
- 60 — Hayles, A. B.; Kennedy, R. L. J.; Beahrs, O. H. e Woolner, L. W. — Management of the Child with Thyroidal Carcinoma — *J. A. M. A.* — 173 : 21-28, 1960.
- 61 — Woolner, L. B.; Beahrs, O. H.; Black, M. B.; McConahey, W. M. e Keating Jr., F. R. — Classification and Prognosis of Thyroid Carcinoma — *Am. J. Surg.* — 102 : 354-394, 1961.
- 62 — Frazell, E. L. e Foote Jr.; F. W. — The Natural History of Thyroid Cancer. Review of 301 cases — *J. Clin. Endocr.* 9 : 1023, 1949.
- 63 — Mc Dermott Jr., W. V. e Morgan, W. S.; Hamlin Jr., E.; Cope, O. — Cancer of the Thyroid — *J. Clin. Endocr. & Metab.* — 14 : 1336-1354, 1954.
- 64 — Russel, W. O.; Ibanez, M. L.; Clark, R. L. e White, E. C. — Thyroid Carcinoma. Classification, Intraglandular Dissemination and Clinicopathological Study based upon whole organ Sections of 80 glands — *Cancer* — 16 : 1425-1460, 1963.
- 65 — Tan, K. K. e Path, D. — Cancer of Thyroid in Singapore — *Cancer* — 21 : 549-551, 1968.
- 66 — Meissner, W. A. e Mc Manus, R. G. — A comparison of the histologic

- pattern of benign and malignant thyroid tumors — *J. Clin. End. & Metab.* — 12 : 1474-1479, 1952.
- 67 — Wahner, H. W.; Cuello, C.; Corrêa, P.; Uribe, L. F. e Gaitan, E. — Thyroid Carcinoma in a Endemic Goiter Area — Cali, Colombia — *Am. J. Med.* 40 : 58-66, 1966.
- 68 — Meissner, W. A. e Adler, A. — Papillary Carcinoma of the Thyroid. A Study of the Pathology of two hundred twenty six cases — *Arch. Path.* — 66 : 518-525, 1958.
- 69 — Burn, J. I. e Taylor, S. E. — Natural History of Thyroid Carcinoma. A study of 152 treated patients — *Brit. Med. J. II* : 1218-1223, 1962.
- 70 — Welti, H. e Muller, M. — Cancer de la Thyroïde — Classification et pronostic d'une serie de 603 cas — *Press Med.* — 76 : 2003-2005, 1968.
- 71 — Rodrigues, J.; Lobo, L. C. G.; Figueiredo, J. G. e Bandeira, R. — O tireograma no estudo dos bócios nodulares — in Chagas, C. e Lobo, L. C. G. — Colóquio sobre a tireóide — Universidade do Brasil, 1961, pg. 285-313.
- 72 — Rodrigues, J.; Lima, V. A.; Cordeiro, G.; Lobo, L. C. G.; Aquino C. S. e Bandeira, R. — Simpósio sobre bócios nodulares — Diagnóstico e Tratamento, — *Arq. Bras. Endocr. Metab.* — 13 : 131-156, 1964.
- 73 — Perlmutter, M. e Slater, S. L. — Nodular Goiters should be removed. A physiologic plan for the diagnosis and treatment of Nodular Goiter — *N. Eng. J. Med.* — 255 : 65-71, 1956.
- 74 — Welch, J. W.; Hellwig, C. A.; Chesky, V. E.; Koeneke, I. A. — Nodular Goiter. Incidence, Treatment and Results — *J. Internat. Coll. Surg.* — 36 : 85-94, 1961.
- 75 — Shimaoka, K.; Badillo, J.; Sokal, J. E. e Marchetta, F. C. — Clinical Differentiation between Thyroid Cancer and Benign Goiter — *J. A. M. A.* — 181 : 179-185, 1962.
- 76 — Martins, J. D. — Bócio nodular e câncer da tireóide — *Med. Cir. Farm.* — 201 : 33-37, 1953.
- 77 — Freeman, G. C. — The Thyroid Nodule — *Arch. Surg.* — 79 : 129-134, 1959.
- 78 — Sokal, J. E. — A Long-Term follow-up of Nontoxic Nodular Goiter — *Arch. Int. Med.* — 99 : 60-69, 1967.
- 79 — Ibarra Jr., J. D.; Thompson, J. Q. e Lindsay, S. B. — Nontoxic Nodular Goiter — *Postgrad. Med.* — 39 : 517-522, 1966.
- 80 — Rego, A. M. — Frequência do Câncer no Bócio Nodular — *Med. Cir. Farm.* — 180 : 155-159, 1951.
- 81 — Perlmutter, M. e Slater, S. L. — Therapeutic Implications of the Avidity of Solitary Thyroid Nodules for I^{131} — *J. Clin. Endocr. & Metab.* — 15 : 835-836, 1955.
- 82 — Tellem, M.; Stahl, T.; Meranze, D. R. — Carcinoma of the Thyroid Gland: An explanation for its varying incidence in Surgically Removed Nodular Thyroid Glands — *Cancer* — 14 : 67-72, 1961.

- 83 — Johnson, P. C. e Beierwaltes, W. H. — Reliability of Scintiscanning Nodular Goiters in Judging the Presence or Absence of Carcinoma — *J. Clin. Endocr. & Metab.* — 15 : 865, 1955.
- 84 — Quinn, J. L. e Behinfar, M. — Radioisotope Scanning of the Thyroid — *J. A. M. A.* — 199 : 920-924, 1967.
- 85 — Shimaoka, K. e Sokal, J. E. — Differentiation of Benign and Malignant Thyroid Nodules by Scintiscan — *Arch. Int. Med.* — 114 : 36-39, 1964.
- 86 — Rosa, J. C.; Okumura, Y.; Rocha, S. V.; Ferraz, A. R. e Souto, M. — Considerações sobre os bóciós nodulares com referência especial aos nódulos "frios" — *Rev. Assoc. Med. Brasil.* — 15 : 343-350, 1969.
- 87 — Miller, J. M.; Hamburger, J. I.; Mellinger, R. C. — The Thyroid Scintigram II. The Cold Nodule — *Radiology* — 85 : 702-710, 1965.
- 88 — Best, E. B. e Mc Kenney, J. F. — Thyroid Scanning — *Postgrad. Med.* — 39 : 87-96, 1966.
- 89 — Gray, A. e Doniach, I. — Morphology of the nuclei of Papillary Carcinoma of the Thyroid — *Brit. J. Cancer* — 23 : 49-51, 1969.
- 90 — Tonietti, G.; Baschieri, L. e Salabe, G. — Papillary and Microfollicular Carcinoma of Human Thyroid — *Arch. Path.* — 84 : 601-614, 1967.
- 91 — Lindgren, I. e Lagergren, C. — The Calcifications of the Human Thyroid Gland — *Acta path. et microbiol. Scandinav.* — 65 : 535-540, 1965.
- 92 — Meier, D. W.; Woolner, L. B.; Beahrs, O. H. e Mc Conahey, M. — Parenchymal Findings in Thyroidal Carcinoma. Pathological Study of 256 cases — *J. Clin. Endocr. & Metab.* — 19 : 162-171, 1959.
- 93 — Barrett Jr., O'N.; Stenberg, E. S. — Pulmonary Metastases from Thyroid Carcinoma — *Ann. Int. Med.* — 62 : 767-770, 1965.
- 94 — Catz, B. e Starr, P. — Cancer of the Thyroid with metastases to the Lungs. Condition shown by Scintigram in absence of definite X-Ray findings — *J. A. M. A.* — 160 : 1046-1047, 1956.
- 95 — Dailey, M. E.; Lindsay, S. e Skaken, R. — Relation of Thyroid Neoplasms to Hashimoto Disease of the Thyroid Gland — *Arch. Surg.* — 70 : 291-297, 1955.
- 96 — Woolner, L. B.; Mc Conahey, W. M. e Beahrs, O. H. — Struma Lymphomatosa and Related Thyroidal Disorders — *J. Clin. Endocr. & Metab.* — 19 : 53-83, 1959.
- 97 — Woolner, L. B. — Thyroiditis: Classification and Clinicopathologic Correlation, in *The Thyroid em Hazard, J. B.; Smith, D. E.* — Williams & Wilkins Co. Baltimore, 1964, pág. 123.
- 98 — Doniach, D. e Roitt, I. M. — The process of thyroid auto-immunization em Chagas, C. e Lobo, L. C. G. — *Colóquio sobre a tireóide* — Rio de Janeiro, 1961, pág. 337.
- 99 — Hirabayashi, R. N. e Lindsay, S. — The relation of Thyroid Carcinoma and Chronic Thyroiditis — *Surg. Gyn. Obst.* — 121 : 243-252, 1965.

- 100 — Shands, W. C. — Carcinoma of the Thyroid in Association with Struma Lymphomatosa — *Ann. Surg.* — 15 : 675-682, 1960.
- 101 — Schlicke, C. P.; Hill, J. E. e Schultz, G. F. — Carcinoma in Chronic Thyroiditis — *Surg. Gynec. & Obst.* — 111 : 553-556, 1960.
- 102 — Crile Jr., G. e Hazard, J. B. — Incidence of Cancer in Struma Lymphomatosa — *Surg. Gynec. & Obst.* — 115 : 101-103, 1962.
- 103 — Lindsay, S. e Dailey, M. E. — Malignant Lymphoma of the Thyroid and its Relation to Hashimoto Disease — *J. Clin. Endocr. & Metab.* — 15 : 1332-1352, 1955.
- 104 — Ranstrom, S. — Malignant Lymphoma of the Thyroid and its Relation to Hashimoto's and Brill-Symmers' Disease — *Acta Chir. Scandinav.* — 113 : 185-193, 1957.
- 105 — Kenyon, R. e Ackerman, L. V. — Malignant Lymphoma of the Thyroid Apparently arising in Struma Lymphomatosa — *Cancer* — 8 : 964-969, 1955.
- 106 — Ayala, A.; Sloane, J.; Wolma Jr., F. J. — Coexistent Lymphoma, Adenocarcinoma and Struma Lymphomatosa — *J. A. M. A.* — 204 : 171-173, 1968.
- 107 — Martin, J. W. e Dozier, W. E. — Carcinoma of the Thyroid Gland. A 15-year survey in Private Hospitals in Sacramento — *Calif. Med.* — 108 : 166-171, 1968.
- 108 — Ginsburg, E.; Catz, B.; Nelson, C. L.; Kozikowski, B. M. e Chesne, E. L. — Hyperthyroidism Secondary to Metastatic Functioning Thyroid Carcinoma — *Ann. Int. Med.* 58 : 684-690, 1963.
- 109 — Hunt, Jr., W. B.; Crispell, K. R. e McKee, J. — Functioning Metastatic Carcinoma of the Thyroid Producing Clinical Hyperthyroidism — *Am. J. Med.* — 28 : 995-1001, 1960.
- 110 — Bloise, W.; Nicolau, W.; Wajchenberg, B. L.; Pieroni, R. R.; Toledo, A. C.; Mattar, E. e Uihôa Cintra, A. B. — Thyrotoxic Crisis and Electrolyte Disturbances in a Patient with Functioning Metastatic Carcinoma of the Thyroid: Chromatographic and Eletrophoretic Studies — *J. Clin. Endocr. & Metab.* — 23 : 1096-1101, 1963.
- 111 — Gnavi, M. e Pansa, E. — Le cellule di Hürthle nella tiroide. Tumori e cellule di Hürthle — *Min. Med.* 51 : 3201-3208, 1960.
- 112 — Hamperl, H. e Lahn, M. — Onkocytes and the So-called Hürthle cell Tumor — *Arch. Path.* — 49 : 563-567, 1950.
- 113 — Wilensky, A. O. e Kaufman, P. A. — Hürthle Cell Tumor of the Thyroid Gland — *Surg. Gynec. & Obst.* 66 : 1-10, 1938.
- 114 — Gardner, L. W. — Hürthle Cell Tumors of the Thyroid — *Arch. Path.* — 59 : 372-381, 1955.
- 115 — Hazard, J. B.; Hawk, W. A. e Crile Jr., G. — Medullary (Solid) Carcinoma of the Thyroid. A Clinicopathologic Entity — *J. Clin. Endocr.* — 19 : 152-161, 1959.
- 116 — Freeman, D. e Lindsay, S. — Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland — *Arch. Path.* — 80 : 575-582, 1965.

- 117 — Davis, P. W. — A Review of 17 Cases of Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland — *Proc. Roy. Soc. Med.* — 60 : 743-744, 1967.
- 118 — Ibanez, M. L.; Cole, V. W.; Russel, W. O. e Clark, R. L. — Solid Carcinoma of the Thyroid Gland. Analysis of 53 cases — *Cancer* — 20 : 706-723, 1967.
- 119 — Casper, J.; Ben-Bassat, M.; Tikvah, P. e Shanon, E. — Solid Carcinoma with Amyloid of the Thyroid Gland — a Clinicopathologic Entity — *Arch. Surg.* — 97 : 774-779, 1968.
- 120 — Kay, S. — Bilateral solid medullary carcinoma of the Thyroid Gland — *Surg. Gynec. & Obst.* — 126 : 497-504, 1968.
- 121 — Williams, E. D.; Brown, C. L. e Doniach, I. — Pathological and Clinical Findings in a series of 67 Cases of Medullary Carcinoma of the Thyroid — *J. Clin. Path.* — 19 : 103-113, 1966.
- 122 — Williams, E. D. — Diarrhoea and Thyroid Carcinoma — *Proc. Roy. Soc. Med.* — 59 : 602-603, 1966.
- 123 — Gonzales-Licea, A.; Hartmann, W. H.; Yardley, J. H. — Medullary Carcinoma of the Thyroid — *Am. J. Clin. Path.* — 49 : 512-520, 1968.
- 124 — Clinicopathological Conference — A Case of Diarrhoea and Goiter — *Brit. Med. J.* — 2 : 293-297, 1967.
- 125 — Bernier, J. J.; Bouvry, M.; Cattan, D. e Prost, A. — Diarrhée Motrice par Cancer Médullaire Thyroïdien. Nouvelle entité anatomo-clinique — *Presse Med.* — 75 : 593-595, 1967.
- 126 — Hioco, D.; Rambaud, J. C.; Miravet, L.; Dryll, A.; Prost, A. e Bernier, J. J. — Modifications du métabolisme phosphocalcique dans un cas de tumeur médullaire de la Thyroïde — *Presse Med.* — 76 : 1409-1410, 1968.
- 127 — Williams, E. D.; Karim, S. M. M.; Sandler, M. Prostaglandin Secretion by Medullary Carcinoma of the Thyroid. "A possible Cause of the Associated Diarrhoea" — *Lancet* — 1 : 22-23, 1968.
- 128 — Williams, E. D. — Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid — *J. Clin. Path.* — 19 : 114-118, 1966.
- 129 — Nonidez, J. F. — Further Observations on the Parafollicular Cells of the Mammalian Thyroid — *Anat. Rec.* — 53 : 339-347, 1932.
- 130 — Raymond, N. — The Occurrence of Parafollicular Cells in the Thyroid of the Rabbit. — *Anat. Rec.* — 53 : 355-366, 1932.
- 131 — Braunstein, H.; Stephens, C. L.; Gibson, R. L. — Secretory Granules in Medullary Carcinoma of the Thyroid — *Arch. Path.* — 85 : 306-315, 1968.
- 132 — Albores-Saavedra, J.; Rose, G. G.; Ibanez, M. L.; Russell, W. O.; Grey, C. E. e Dmochowski, L. — The Amyloid in Solid Carcinoma of the Thyroid Gland — *Lab. Invest.* — 13 : 77-89, 1964.
- 133 — Meyer, J. S.; Abdel-Bari, W. — Granules and Thyrocalcitonin-like Activity in Medullary Carcinoma — *N. Eng. J. Med.* — 278 : 523-529, 1968.

- 134 — Vassar, P. S. e Culling, C. F. — The significance of amyloid carcinoma of the thyroid gland — *Amer. J. Clin. Path.* — 36 : 244-7, Sept. 1961.
- 135 — Potts Jr., J. T. e Deftos, L. J. em Bondy, P. K. e Rosemberg, L. E. — *Duncan's Diseases of Metabolism* — 6ª edição — 2º vol. — Endocrinology and Nutrition, W. B. Saunders Co. Philadelphia, 1969, pág. 953.
- 136 — Milhaud, G.; Tubiana, M.; Parmentier, C. e Coutris, G. — Epithélioma de la Thyroïde sécrétant de la Thyrocalcitonine — *C. R. Acad. Sc. Paris* — 266 : 608-610, 1968.
- 137 — Tashjian Jr., A.; Melvin, K. E. W. — Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland. Studies of Thyrocalcitonin in Plasma and Tumour Extracts — *N. Eng. J. Med.* — 279 : 279-283, 1968.
- 138 — Tubiana, M.; Milhaud, G.; Coutris, G.; Lacour, J.; Parmentier, C. e Bok, B. — Medullary Carcinoma and Thyrocalcitonin — *Brit. Med. J.* — 4 : 87-89, 1968.
- 139 — Dubé, W. J.; Bell, G. O.; Aliapoulos, M. A. — Thyrocalcitonin Activity in Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma — *Arch. Int. Med.* — 123 : 423-427, 1969.
- 140 — Eisenberg, A. A.; Wallerstein, H. Pheochromocytoma of the Suprarenal Medulla (Paraganglioma): A clinicopathologic Study — *Arch. Path.* — 14 : 818-836, 1932.
- 141 — Beer, E.; King, F. H. e Prinzmetal, M. — Pheochromocytoma with demonstration of Pressor (Adrenalin) Substance in the Blood Preoperatively during hipertensive crises — *Ann. Surg.* — 106 : 85-91, 1937.
- 142 — Muntz, H. H.; Ritchey, J. O. e Gatch, W. D. — Adrenalin producing tumor (Pheochromocytoma) containing 2.300 mg of Adrenalin — *Ann. Int. Med.* — 26 : 133-147, 1947.
- 143 — Rothermich, N. D. — An Unusual Case of Pheochromocytoma with fatal outcome — *Ann. Int. Med.* — 36 : 157-165, 1952.
- 144 — Freedman, P.; Moulton, R.; Rosenheim, M. L.; Spencer, A. G.; Wiloughby, D. A. — Pheochromocytoma, Diabetes and Glycosuria — *Quart. J. Med.* — 27 : 307-321, 1958.
- 145 — Dick, J. C.; Ritchie, G. M. e Thompson, H. Histological differentiation between Pheochromocytoma and Melanoma of the Suprarenal Gland — *J. Clin. Path.* — 8 : 89-98, 1955.
- 146 — de Graeff, I.; Muller, H. Moolenaar, A. J. — Pheochromocytoma. A report of seven cases — *Acta Med. Scand.* — 164 : 419-430, 1959.
- 147 — Sipple, J. H. — The Association of Pheochromocytoma with Carcinoma of the Thyroid Gland — *Am. J. Med.* — 31 : 163-166, 1961.
- 148 — Kaye, R. H. e Zak, F. G. — Co-existent Pheochromocytoma and Thyroid Carcinoma (Supple's Syndrome) *J. Mount Sinai Hosp.* — 31 : 476-486, 1964.
- 149 — Cushman Jr.; P. — Familial Endocrine Tumors. Report of two unrelated kindred affected with Pheochromocytoma, one also with multiple thyroid carcinomas. — *Am. J. Med.* — 32: 352-360, 1962.

- 150 — Sahay, V. — Bilateral Pheochromocytoma associated with Carcinoma of the Thyroid — *Brit. Med. J.* — 1 : 1391-1392, 1962.
- 151 — Manning Jr., P. C.; Molnar, G. D.; Black, B. M.; Priestley, J. T. e Woolner, L. B. — Pheochromocytoma, Hyperparathyroidism and Thyroid Carcinoma occurring coincidentally — *N. Eng. J. Med.* — 268 : 68-72, 1963.
- 152 — Nourok, D. S. — Familial Pheochromocytoma and Thyroid Carcinoma — *Ann. Int. Med.* — 60 : 1028-1040, 1964.
- 153 — Aubert, L.; Pedinielli, L.; Carcopino C. L.; Detolle, P.; Sudaka, P.; Armand, P. — Phéochromocytome bilatéral avec tension artérielle basse et diabète sucré — *Soc. Med. des Hôp. Paris* — 115 : 891-903, 1964.
- 154 — Schimke, R. N. e Hartmann, W. H. — Familial Amyloid-producing Medullary Thyroid Carcinoma and Pheochromocytoma — *Ann. Int. Med.* — 63 : 1027-1039, 1965.
- 155 — Sapira, J. D.; Altman, M.; Vandyk, K.; Shapiro, A. P. — Bilateral Adrenal Pheochromocytoma and Medullary Thyroid Carcinoma — *N. Eng. J. Med.* — 273-140, 1965.
- 156 — Williams, E. D. — A review of 17 cases of carcinoma of the Thyroid and Pheochromocytoma — *J. Clin. Path.* — 18 : 288-292, 1965.
- 157 — Pedinielli, M. M.; Malavaud et Aubert-Arroyo — Phéochromocytome bilatéral et cancer médullaire thyroïdien — *Mem. Acad. Chir.* 92 : 594-600, 1966.
- 158 — Ruppert, R. D.; Buerger, L. F. e Chang, W. W. L. — Pheochromocytoma, Neurofibromatosis and Thyroid Carcinoma — *Metabolism* — 15 : 537-541, 1966.
- 159 — Urbanski, F. X. — Medullary Thyroid Carcinoma, Parathyroid Adenoma and bilateral Pheochromocytoma. An unusual triad of endocrine tumors — *J. Chronic. Dis.* — 20 : 627-636, 1967.
- 160 — Ljungberg, O.; Cederquist, E. e Von Studnitz, W. — Medullary Thyroid Carcinoma and Pheochromocytoma — A Familial Chromaffinomatosis — *Brist. M. J.* — 1 : 279-281, 1967.
- 161 — Sarosi, G. e Doe, R. P. — Familial Occurrence of Parathyroid Adenomas, Pheochromocytoma and Medullary Carcinoma of the Thyroid with Amyloid Stroma (Sipple's Syndrome) — *Ann. Int. Med.* — 68 : 1305-1309, 1968.
- 162 — Huang, S. e Mc Leish, W. A. — Pheochromocytoma and Medullary Carcinoma of Thyroid — *Cancer* — 21 : 302-311, 1968.
- 163 — Schimke, R. N.; Hartman, W. H.; Prout, T. E.; Rimoin, D. L. — Syndrome of bilateral Pheochromocytoma, Medullary Thyroid Carcinoma and Multiple Neuromas. A possible Regulatory Defect in the Differentiation of Chromaffin Tissue — *N. Eng. J. Med.* 279 : 1-7, 1968.
- 164 — Mielke, J. E.; Becker, K. L. e Gross, J. B. — Diverticulitis of the Colon in a Young Man with Marfan's Syndrome — *Gastroenterology* — 48 : 379-382, 1965.
- 165 — Tisherman, S. E.; Gregg, F. J. e Danowski, T. S. — Familial Pheochromocytoma — *J. A. M. A.* — 182 : 152-156, 1962.

- 166 — Albores-Saavedra, J.; Duran, M. E. — Association of Thyroid Carcinoma and Chemodectoma — *Am. J. Surg.* — 116 : 887-890, 1968.
- 167 — Donahower, G. F.; Schumacher, O. P. e Hazard, J. B. — Medullary Carcinoma of the Thyroid — A Cause of Cushing's Syndrome : Report of two Cases — *J. Clin. Endocr. & Metab.* — 28 : 1199-1204, 1968.
- 168 — Williams, E. D.; Morales, A. M. e Horn, R. C. — Thyroid Carcinoma and Cushing's Syndrome — *J. Clin. Path.* — 21 : 129-135, 1968.
- 169 — Goldberg, W. M. e McNeil, M. J. — Cushing's Syndrome due to an ACTH — Producing Carcinoma of the Thyroid — *Canad. Med. Ass. J.* — 96 : 1577-1579, 1967.
- 170 — Anderson, E. E. e Glenn, J. F. — Cushing's Syndrome Associated with Anaplastic Carcinoma of the Thyroid Gland — *J. Urol.* — 95 : 1-4, 1966.
- 171 — Hokfelt, B.; Sjogren, B. e Falkheden, T. — Steroid Hormone Production in a case of Cushing's Syndrome with electrolyte changes simulating primary aldosteronism. — *Acta Endocrinol.* 31 : 175-184, 1959.
- 172 — Jensen, M. K. Transbol e Olensen, K. H. — Cancer and Cushing's Syndrome — *Nordisk Medicin* — 73 : 197-201, 1965.
- 173 — Mirouze, J.; Jaffiol, C.; Badach, L.; Saade, F. e Bernard, R. — Syndrome de Cushing avec hypercortisolisme pur pseudo-tumoral révélateur d'un cancer thyroïdien latente — *Ann. Endocr.* — 26 : 300-307, 1965.
- 174 — Roberts, P. A. L. — Carcinoma of the Thyroid, Hypoparathyroidism and Cushing's Syndrome — *Proc. Roy. Soc. Med.* — 55 : 805-806, 1962.
- 175 — O'Riordan, J. L. H.; Blanshard, G. P.; Moxham, A. e Nabarro, J. D. N. — Corticotrophin — Secreting Carcinomas — *Quart. J. Med.* — 35 : 137-147, 1966.
- 176 — Smith, L. W. — Certain So-Called Sarcomas of the Thyroid — *Arch. Path.* — 10 : 524-530, 1930.
- 177 — Wheelock, M. C.; Haber, M. H. e Frable, M. J. — Giant cell carcinoma of Thyroid — *Quart. Bull. N. Western Univ. Med. School* — 36 : 375-378, 1962.
- 178 — Muller, M. — Carcinoma anaplasique à petites cellules de la Thyroïde — *Schweiz. Med. Wschr.* — 98 : 450-457, 1967.
- 179 — Meissner, W. A. e Phillips, M. J. — Diffuse Small-cell Carcinoma of the Thyroid — *Arch. Path.* — 74 : 291-297, 1962.
- 180 — Clark, L. L.; Ibanez, M. L. e White, E. C. — What constitutes an Adequate Operation for carcinoma of the Thyroid. — *Arch. Surg.* — 92 : 23-26, 1966.
- 181 — Clark Jr., R. L.; White, E. C.; Russel, W. O. — Total Thyroidectomy for Cancer of the Thyroid: Significance of Intraglandular Dissemination — *Ann. Surg.* — 149 : 856-866, 1959.
- 182 — Morando, G. G.; Molins, M. e Agüero, M. T. — Cancer de Tireoides — Experiencia del Instituto de Investigaciones Médicas — *Pren. Med. Argent.* — 53 : 1575-1580, 1966.

- 183 — Toledo, A. C. — Orientação para o tratamento do câncer da glândula tireóide — *Rev. Medicina* — 43 : 286-292, 1959.
- 184 — Taylor, S. — Surgical Treatment of Carcinoma of the Thyroid — *Brit. J. Surg.* — 52 : 740-742, 1965.
- 185 — Morfit, H. M. — Cancer of the Thyroid — *Surg.* — 59 : 894-902, 1966.
- 186 — Dor, P. — Le traitement de tumeurs épithéliales malignes de la glande thyroïde — *Bull. Ass. Franç. Cancer* — 50 : 355-360, 1963.
- 187 — Thomas Jr., C. G. — Biological Considerations in the Management of Thyroid Cancer — *N. Carolina — M. J.* — 19 : 57-61, 1958.
- 188 — Thomas Jr., C. G. — Hormonal Treatment of Thyroid Cancer — *J. Clin. Endocr. Metab.* — 17 : 232-237, 1957.
- 189 — Wahner, H. W.; Cuello, C. e Aljure, F. Hormone Induced Regression of Medullary (Solid) Thyroid Carcinoma — *Am. J. Med.* — 45 : 789-794, 1968.
- 190 — Pochin, E. D. — Thyroid Adenocarcinoma. A functioning tumour — *Lancet* — I : 94-98, 1969.
- 191 — Thom, A. F.; Kieffer, J.; Gnecco, O.; Zaneaner, W.; Toledo, A. C. e Perrone, R. R. — Radioiôdo no diagnóstico e tratamento do Câncer da Tireóide — 1º Congresso de la Association Latino Americana de Sociedades de Biología y Medicina Nuclear — 2-10-66 — Lima — Peru.
- 192 — Hamburger, J. I. — Diuretic Augmentation of I^{131} uptake in inoperable Thyroid Cancer — *N. Eng. J. Med.* — 280 : 1091-1094, 1969.
- 193 — Pochin, E. E. — The treatment of Thyroid Cancer with radioactive iodine — *Mín. Nucl.* — 8 : 145-149, 1964.
- 194 — Tubiana, M.; Perez, R.; Parmentier, C. e Monnier, J. P. — La Survie des Cancers Thyroïdiens traités par iode Radio-actif. — *Presse Med.* — 76 : 1999-2002, 1968.
- 195 — Pochin, E. E. — Prospects from the treatment of Thyroid Carcinoma with Radioiodine — *Clinical Radiology* — 18 : 113-125, 1967.
- 196 — Sheline, G. E. e Miller, E. R. — Studies with Radioiodine — VI — Evaluation of Radioiodine treatment of carcinoma of the Thyroid based on the Experience at the University of Califórnia from 1938 to 1954 — *Radiology* — 69 : 527-545, 1957.
- 197 — Halnan, K. E. e Pochin, E. E. — Aspects of the Radioiodine Treatment of Thyroid Carcinoma — *Metab.* 6 : 49-62, 1957.
- 198 — Rall, J. E.; Alpers, J. B.; Lewallen, C. G.; Sonenberg, M.; Berman, M. e Rawson, R. W. — Radiation Pneumonitis and Fibrosis: a Complication of I^{131} Treatment of Pulmonary Metastases from Cancer of the Thyroid — *J. Clin. Endocr. & Metab.* — 17 : 1263-1276, 1957.
- 199 — Smedal, M. I. e Meissner, W. A. — The Results of X-Rays Treatment in Undifferentiated Carcinoma of the Thyroid — *Radiology* — 76 : 927-935, 1961.

- 200 — Benassi, E.; Juliani, G. — La radioterapia transcutanea del cancro della tiroide — *Min. Med.* — 56 : 1728-1737, 1965.
- 201 — Leslie, I. — The Nucleic Acid Content of Tissues and cells em "The Nucleic Acids" — vol. II — Chargaff E. e Davidson, J. N. — Acad. Press, Inc. — New York, N. Y., 1955, pag. 1-50.
- 202 — Roels, H. — "Cell activity and DNA content of the nucleic of the Thyroid Gland of the White Rat" — *Nature* — 174 : 514-515, 1954.
- 203 — Dobyns, B. M. e Diditschenko, I. — "Nuclear changes in thyroidal epithelium following radiation from radioiodine" — *J. Clin. Endocr. Metab.* — 21 : 699-720, 1961.
- 204 — Sinha, K.; Anderson, R. R. e Turner, C. W. — "Effect of 1-methyl-2-mercaptoimidazole on DNA content of the chicken thyroid gland" — *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* — 126 : 428-431, 1967.
- 205 — Nassif, N.; Lamonier, R.; Laquerrière, R. — Les critères de malignité des épithéliomes thyroïdiens (Données histologiques et histophotométriques) — *Presse Med.* — 69 : 2300-2303, 1961.
- 206 — Garneau, R. — Mesures Cytospectrophotométriques de l'acide désoxyribonucléique dans la thyroïde humaine — *Rev. Franç. Études Clin. Biol.* — 8 : 229-240, 1963.
- 207 — Garneau, R. — Quantitative cytospectrophotometric analysis of DNA "in situ" of the human thyroid — *Laval Med.* — 35 : 71-90, 1964, apud *Chem. Abstr.* — 60 : 16284, 1964.
- 208 — Garneau, R.; Brunet, J. — Étude cytospectrophotométrique de l'ADN dans les tumeurs thyroïdiennes humaines — *Rev. Canad. Biol.* — 24 : 123-129, 1965.
- 209 — Haemmerli, G.; Strauli, P. e Schlüter, G. — Desoxyribonucleic acid measurements on nodular lesions of the human thyroid — *Lab. Invest.* — 18 : 675-680, 1968.
- 210 — Symington, T.; Duguid, W. P. e Davidson, J. N. — Effects of Exogenous ACTH vs. Stress of histochemical Pattern of Human Adrenal Cortex — *J. Clin. Endocr. & Metab.* — 16 : 680-685, 1956.
- 211 — Symington, T. e Davidson, J. N. — The Effect of Exogenous ACTH and Conditions of Stress on the Chemical Composition of the Human Adrenal Gland — *Scot Med. J.* — 1 : 15-22, 1956.
- 212 — Pova Jr. H. e Fontana Jr., P. — Influence of ACTH on Ribonucleic Acid and Protein Nitrogen Content of Rat Adrenal Gland — *Acta Physiol. Latinoameric.* — 7 : 86-89, 1957.
- 213 — Kerkof, R. P. e Tata, J. R. — Simultaneous acceleration "in vivo" of the formation of thyroid ribonucleic acid, phospholipids and iodoproteins by TSH — *Biochim. Biophys. Research. Commun.* — 28 : 111-116, 1967.
- 214 — Begg, D. J. e Munro, H. N. — Action of TSH on Ribonucleic acid synthesis in thyroid slices and in isolated thyroid nuclei — *Nature* — 207 : 483-485, 1965.
- 215 — Lecocq, R. E. e Dumont, J. E. — Stimulation by thyrotropin of uridine-H incorporation in polysomes of thyroid slice — *Biochem. J.* — 104 : 13C-14C, 1967.

- 216 — Barbier, Y.; Bernet, H.; Berger, M. e Peyrin, J. — Analyse comparée des tissus thyroïdiens chez un malade où coexistent un adénome autonome et un épithéliome thyroïdien — *Path. Biol.* — 17 : 705-713, 1969.
- 217 — Schneider, W. — Phosphorus compounds in animal tissues; III) a Comparison of Methods for Estimation of Nucleic Acids — *J. Biol. Chem.* — 164 : 747-751, 1946.
- 218 — Dische, Z. — "Color Reactions of Nucleic Acid Components" em "The Nucleic Acids" — vol. I — Chargaff, E. and Davidson, J. N. — Acad. Press. Inc. — New York, N. Y., 1955, pág. 285-305.
- 219 — Schmidt, G.; Thanhauser, S. — "Method for determination of desoxyribonucleic acid and phosphoproteins in animal tissues" — *J. Biol. Chem.* — 161 : 83-89, 1945.
- 220 — Lusena, C. V. — Estimation of ribonucleic acid with orcinol — *Canad. J. Chem.* 29 : 107-108, 1951.
- 221 — Majoor, C. L. — *Yale, J. Biol. Med.* — 18 : 419-441, 1946, em Henry R. I. *Clinical Chemistry* — Harper & Row. Publ., 1964 — pág. 187.
- 222 — Toro Goyco, E.; Matos, M. — Abnormal iodoproteins in Serum: Separation by Gel filtration — *J. Clin. End. & Metab.* — 25 : 916-922, 1965.
- 223 — Ogier, R.; Bastide, P.; Dastugue, G. e Meyniel, G. — L'Équipement Enzymatique de la Grande Thyroïde — *Pathol. Biol.* — 12 : 72-90, 1964.
- 224 — Jablonski, P.; Mc Millan, M. e Trikojus, V. — Distribution of proteolytic enzymes in the Thyroid Gland — *Proc. Asia Oceania Congr. Endocr.* — 3rd Manila, 1967 em *Chem. Abstr.* — 70 : 65-903, 1969.
- 225 — Roche, J. — Deltour, G. H.; Michel, R. e Lissitsky, S. — Sur la protéolyse thyroïdienne de la thyroglobuline radioactive — *C. R. Soc. Biol.* — 144 : 1647-1649, 1950.
- 226 — Meier, A. L. — The influence of acute inanition and alloxan diabetes on the phosphatases of various organs — *Acta Anat.* 11 : 192-207, 1951.
- 227 — Lietz, H. — Enzyme-histochemistry animal experiments on the morphological kinetics of the thyroid gland — *Beitr Pathol. Anat. Allg. Pathol.* — 138 : 342, 1969. in *Chem. Abstr.* — 71 : 28450, 1969.
- 228 — Harcourt-Webster, J. N. e Stolt, N. C. — Histochemical Study of oxidative and hydrolytic enzymes in the human thyroid — *J. Pathol. Bacter.* — 92 : 291-302., 1966.
- 229 — Feng, L.; Wase, A. W. — Thyroid status and adenosinetriphosphatase in the thyroid, pituitary and adrenal of the rat — *Am. J. Physiol.* 187 : 597-598, 1956.
- 230 — Hildersen, H. J.; Dierick, W. — Thyroid lysosomes — *Arch. Int. Physiol. Biochim.* 75 : 167-168, 1967.
- 231 — Karler, R.; Woodbury, D. M. — Intracellular distribution of carbonic anhydrase.; *Biochim. J.* — 75 : 538-543, 1960.
- 232 — Igo, R. P.; Mahoney, C. P. e Limbeck, G. A. — Tyrosine alphaketoglutaric transaminase from bovine thyroid and liver tissue — *Biochim. Biophys. Acta* — 151 : 88-98, 1968.

- 233 — Roche, J. — Les hormones thyroïdiennes — *Path. Biol.* 7 : 1237-1244, 1959.
- 234 — Robertis, E. de; e Grasso, R. — Peroxidase activity of the Thyroid Gland under normal and experimental conditions — *Endocrin.* — 38 : 137-146, 1946.
- 235 — Hopsu, V. K. e Karidanta, H. — Activity of Monoamine oxidase in the Thyroid Gland of the Rat after Thiouracil Feeding — *Ann. Med. Expt. Biol. Fenniae (Helsinki)* — 40 : 1-7, 1969.
- 236 — Hidaka, H.; Nagatsu, T.; Nagasaka, A. e Ishizuki, Y. — Monoamine oxidase activity of the Thyroid Glands in Thyroid Disease — *Clin. Chim. Acta* — 23 : 383-386, 1969.
- 237 — Holinberg, C. G.; Laurell, C. B. — Investigation in serum copper — *Acta Chem. Scand.* — 2 : 550-556, 1948.
- 238 — Holmberg, C. G. e Laurell, C. B. — Oxidase Reactions in Human Plasma Caused by Caeruloplasmin — *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* — 3 : 103, 1951.
- 239 — Leach, B. E. e Heatle, R. G. — In vitro oxidation of Epinephrine in Plasma — *Arch. Neurol. Psych.* — 76 : 444-450, 1956.
- 240 — Ravin, H. A. — An Improved Colorimetric Enzymatic assay of Caeruloplasmin — *J. Lab. Clin. Med.* — 58 : 167-168, 1961.
- 241 — King, J. — *Practical Clinical Enzymology* — D. Van Nostrand Co. Ltd. London, 1965, págs. 108-115.
- 242 — Braunstein, A.; Kutzman, M. — *Nature* — 140-503, 1957. — Segundo Wroblenski, F. — The Clinical significance of Alterations in Transaminase Activities of Serum and other Body Fluids — from *Advances in Clinical Chemistry* — edited by H. Sobotka & C. Stewart — vol. 1 — Acad. Press. Inc. — New York, 1958, págs. 314-351.
- 243 — Baldwin, E. — *Dynamic Aspects of Biochemistry*—Cambridge Univ. Press 3ª edição, 1959, pág. 252.
- 244 — Wroblenski, F. — The Clinical Significance of Alterations in Transaminase Activities of Serum and other Body Fluids — from *Advances in Clinical Chemistry* — edited by H. Sobotka e C. P. Stewart — vol. I — Acad. Press. — Inc. — New York, 1958, págs. 313-351.
- 245 — Reitman, S. e Frankel, S. — Glutamic oxalacetic and glutamic pyruvic transaminases in serum — *Am. J. Clin. Path.* — 28 : 56-63, 1957.
- 246 — Povia Jr. H. ACTH e Enzima da Supra-renal do Rato — *Arquiv. Bras. Endocr. & Metab.* — 13: 81-112, 1964.
- 247 — Pitt-Rivers' R. e Tata, J. R. — *The Thyroid Hormones* — Pergamon Press — London, 1959, pág. 118.
- 248 — Wolff, E. C. e Wolff, J. — The Mechanism of Action of the Thyroid Hormones — em Pitt-Rivers' R. e Trotter, W. R. — *The Thyroid Gland* — vol. 1 — cap. 11, Butterworths Co. London, 1964, pág. 243.

Nº	ORIGEM	IDENTIFICAÇÃO	IDADE	SEXO	COR	NATURALIDADE	SINTOMA INICIAL	DURAÇÃO DO SINTOMA INICIAL	OUTROS SINTOMAS	Nº DE NÓDULOS	NÓDULO LOCALIZAÇÃO	CONSISTÊNCIA	HEPATICAS	GANGLIOS	OPERAÇÃO TIPO	TUMOR	TIREOGRAMA	EVOLUÇÃO	ASSOCIAÇÃO	I 131 DOSE	SOBREVIDA DA OPERAÇÃO DO SINTOMA	COMENTÁRIOS
20	AL	COM	62	F	BR	MG	20012	3 m	118-118-118	1	LD	FÊNICO	+	+	T.T.	ON INDIFERENCIADO	NÓDULO NA TIRÓIDE	INVASÃO DE TRAQUEIA		50 mCi	3 m	INVASÃO DE TRAQUEIA, METÁSTASES NA BILANÓDULA
21	AL	COM	44	F	BR	GOIÁS	20012	8 m	118-118-118	1	LD	OVÓIDE	+	+	T.T.		NÓDULO NA TIRÓIDE	INVASÃO DE TRAQUEIA		50 mCi	3 m	INVASÃO DE TRAQUEIA, METÁSTASES NA BILANÓDULA
22	AL	COM	81	F	BR	GOIÁS	20012	8 m	118-118-118	1	LD	OVÓIDE	+	+	T.T.		NÓDULO NA TIRÓIDE	INVASÃO DE TRAQUEIA		50 mCi	3 m	INVASÃO DE TRAQUEIA, METÁSTASES NA BILANÓDULA
40	AL	COM	53	F	BR	GOIÁS	20012	4 m	118-118-118	1	LD	OVÓIDE	+	+	T.T.		NÓDULO NA TIRÓIDE	INVASÃO DE TRAQUEIA		50 mCi	3 m	INVASÃO DE TRAQUEIA, METÁSTASES NA BILANÓDULA
64	AL	COM	82	F	BR	PR	20012	3 m	118-118-118	1	LD	OVÓIDE	+	+	T.T.		NÓDULO NA TIRÓIDE	INVASÃO DE TRAQUEIA		50 mCi	3 m	INVASÃO DE TRAQUEIA, METÁSTASES NA BILANÓDULA
67	AL	COM	59	F	PR	PR	20012	4 m	118-118-118	3	LD	FÊNICO	+	+	T.T.		NÓDULO NA TIRÓIDE	INVASÃO DE TRAQUEIA		50 mCi	3 m	INVASÃO DE TRAQUEIA, METÁSTASES NA BILANÓDULA
69	AL	COM	70	F	BR	PR	20012	12 m	118-118-118	2	LD	OVÓIDE	+	+	T.T.		NÓDULO NA TIRÓIDE	INVASÃO DE TRAQUEIA		50 mCi	3 m	INVASÃO DE TRAQUEIA, METÁSTASES NA BILANÓDULA
70	AL	COM	35	F	BR	PR	20012	12 m	118-118-118	1	LD	OVÓIDE	+	+	T.T.		NÓDULO NA TIRÓIDE	INVASÃO DE TRAQUEIA		50 mCi	3 m	INVASÃO DE TRAQUEIA, METÁSTASES NA BILANÓDULA
74	AL	COM	82	F	BR	PR	20012	3 m	118-118-118	1	LD	OVÓIDE	+	+	T.T.		NÓDULO NA TIRÓIDE	INVASÃO DE TRAQUEIA		50 mCi	3 m	INVASÃO DE TRAQUEIA, METÁSTASES NA BILANÓDULA
75	AL	COM	45	F	BR	GOIÁS	20012	2 m	118-118-118	1	LD	FÊNICO	+	+	T.T.		NÓDULO NA TIRÓIDE	INVASÃO DE TRAQUEIA		50 mCi	3 m	INVASÃO DE TRAQUEIA, METÁSTASES NA BILANÓDULA
86	AL	COM	24	F	BR	GOIÁS	20012	5 m	118-118-118	1	LD	OVÓIDE	+	+	T.T.		NÓDULO NA TIRÓIDE	INVASÃO DE TRAQUEIA		50 mCi	3 m	INVASÃO DE TRAQUEIA, METÁSTASES NA BILANÓDULA

ON INDIFERENCIADO

INVASÃO DE TRAQUEIA, METÁSTASES NA BILANÓDULA

INFLAMAÇÃO DE CAPSULA, LE. MEGALOCITIC, INVASÃO MUSCULAR, METÁSTASES GIGANTES, METÁSTASES GIGANTES.

QUADRO 7
REVISÃO HISTOPATOLÓGICA

NÚMERO	SEXO	IDENTIFICAÇÃO	IDADE	DURAÇÃO DE SINTOMA INICIAL	DIAGNÓSTICO	METASTASE HEPATOLINGVAR	INFILTRAÇÃO DE SANGUE	INVASÃO DE VASOS	FORMAÇÃO	ESTRUTURA	AMPLITUDE	METASTASE GLANDULAR	OSSEOS, HÁRDIOS	INFILTRAÇÃO LINFOCITÁRIA	DEGRADAÇÃO EMBRIOLÓGICA	SOBREVIVÊNCIA DO SINTOMA INICIAL DA OPERAÇÃO	VARIEDADE
1	AE	00A	47	19 a	CARCINOMA PAPILIFERO	-	++	++	-	ESCARSO CALCIF.	-	-	-	-	+	21 a	VARIEDADE TRABECULAR
2	AE	10G	32	9 m	CARCINOMA PAPILIFERO	+	+	-	+	ESCARSO	-	+	+	+++	-	9 a 9 m	
6	AE	00A	11	5 a	CARCINOMA PAPILIFERO	-	+	-	-	MODERADO	-	+	-	-	-	9	
7	AE	10T	66	30 a	CARCINOMA PAPILIFERO	-	+	+	+	ESCARSO	-	+	-	-	+++	30 a	CELS. DE HURTHLE METASTASE OSSEA
11	AE	01P	32	1 m	CARCINOMA PAPILIFERO	-	+	+	-	ESCARSO	-	-	-	-	-	5 a	VARIEDADE TRABECULAR
13	AE	01E	48	27 a	CARCINOMA PAPILIFERO	-	++	-	-							30 a	METASTASE PULMONAR
14	AE	10A	22	6 m	CARCINOMA PAPILIFERO	+	+	++	+	ESCARSO	-	+++	+	+++	-	7,5 a	
15	AE	10E	28	1 a	CARCINOMA PAPILIFERO		+	+		ESCARSO		+				7	
20	AE	00T	28	8 a	CARCINOMA PAPILIFERO		+	+		ESCARSO		+++	-	++		5 a	
34	AE	01JL	15	1 a	CARCINOMA PAPILIFERO	+	+	+	+	ESCARSO		+		+		3 a	METASTASE PULMONAR
36	AE	01P	55	1 a	CARCINOMA PAPILIFERO	+	+	+		MODERADO	-	+	-	-		4 a	INFILTRAÇÃO DE TRAQUEIA
37	AE	01P	23	5 a	CARCINOMA PAPILIFERO			+		ESCARSO		+				3 a	
44	AE	01L	50	12 a	CARCINOMA PAPILIFERO	+	+	-	++	MODERADO		+					
46	AE	01L	19	1 a	CARCINOMA PAPILIFERO	-	+	-	-	ESCARSO	-	-	-	-	-	2 a	VARIANTE TRABECULAR
57	AE	01T	43	1 a	CARCINOMA PAPILIFERO	-	+	+	-	MODERADO	-	-	-	-	-	5 a	VARIANTE FOLICULAR
58	AE	01L	50	8 a	CARCINOMA PAPILIFERO	-	+	+	-	ESCARSO	-	-	-	-	-	3 m	VARIEDADE TRABECULAR
65	AE	01L	56	5 m	CARCINOMA PAPILIFERO	-	+	-	+++	ESCARSO	-	-	-	-	+	4 a	VARIEDADE FOLICULAR
66	AE	01P	65	3 m	CARCINOMA PAPILIFERO	-	+	+	-	ESCARSO	-	-	-	-	+	1 a	METASTASE OSSEA VARIEDADE TRABECULAR
76	AE	01P	25	10 a	CARCINOMA PAPILIFERO		+	+	-	ESCARSO	-	++	-	-	-	15 a	
83	AE	01P	46	5 m	CARCINOMA PAPILIFERO		+	+	-	ESCARSO	-	+	-	-	-	5 a	
84	AE	01P	26	2 m	CARCINOMA PAPILIFERO		+	-	-	ESCARSO	-	-	-	-	-	2 a	VARIEDADE TRABECULAR
77	AE	01L	43	1 m	CARCINOMA PAPILIFERO		+++	+		MODERADO		+++		+		3 m	
89	AE	01L	33	3 a	CARCINOMA PAPILIFERO	+	+	+	+	ESCARSO	-	-	-	-	-	4 a	
88	AE	01L	45	1 a	CARCINOMA PAPILIFERO		+			MODERADO		++				1 a 6 m	
92	AE	00E	57	1 a	CARCINOMA PAPILIFERO		++	+		MODERADO		+				7	
93	AE	01P	37	1 a	CARCINOMA PAPILIFERO					ESCARSO			+	+	-	4 a	
99	AE	01P	50	6 m	CARCINOMA PAPILIFERO	+	+	+	+	ESCARSO				+		1	
55	AE	01P	33	2 a	CARCINOMA PAPILIFERO	-	+	+	-	MODERADO		++	+	+++	-		
96	AE	01L	49	2 a 6 m	CARCINOMA PAPILIFERO	-	+	+	+	MODERADO	-	++	-	+	-	3 a 6 m	
72	AE	01L	60	6 m	CARCINOMA PAPILIFERO	-	++	++		MODERADO	-	++	+	+	-	1 a	
73	AE	01L	50	1	CARCINOMA PAPILIFERO	-	+	-	-	ESCARSO	-	-	-	-	-	2 a	
97	AE	01P	17	9 m	CARCINOMA PAPILIFERO	+	+	+	+	MODERADO		++		+		5 a 9 m	METASTASE PULMONAR
98	AE	01L	37	1 a	CARCINOMA PAPILIFERO		+	+	+++	MODERADO		++		+		5 a	VARIEDADE FOLICULAR
52	AE	01L	48	3 a	CARCINOMA PAPILIFERO	-	+	-	-	ESCARSO	-	-	-	-	-	3 a	

NÚMERO	ORIGEM	IDENTIFICAÇÃO	IDADE	DURAÇÃO DO SINTOMA INICIAL	DIAGNÓSTICO	METASTASE GANGLIONAR	INFILTRAÇÃO DE CAPSULA	INVASÃO DE VASOS	FORMAÇÃO	ESTROMA	AMILOIDE	METASTASE GLANDULAR	ASS. HASHIMOTO	INFILTRAÇÃO LINFOCITARIA	DEGENERAÇÃO EOSINOFILICA	SOBREVIDA DO SINTOMA INICIAL DA OPERAÇÃO	
2	AE	2070	27	10 m	HEPATITE		+	+++		COH 513						10 m	
6	AE	200	21	4 m	HEPATITE	+	-	-		COH 510						10 m	
8	AE	205	26	6 m	HEPATITE		+	+		COH 513		+				10 m	
10	AE	206	24	5 m	HEPATITE											10 m	
11	AE	200	25	10	HEPATITE		++	++		COH 513						10 m	
19	AE	200	42	6 m	HEPATITE		++	++		COH 510						10 m	
20	AE	207	25	1 m	HEPATITE		+	+		COH 513						10 m	
22	AE	201	28	20 d	HEPATITE		++	+		COH 510						10 m	
23	AE	21	22	6 m	HEPATITE		+	+		COH 513						10 m	
25	AE	201	20	2 m	HEPATITE		+	+		COH 513						10 m	
28	AE	21	22	6 m	HEPATITE		+	+		COH 513						10 m	
31	AE	21	20	2 m	HEPATITE	+	+	++		COH 513						10 m	
8	AE	21	22	1 m	HEPATITE					COH 513		+				10 m	
12	AE	201	25	10 m	HEPATITE	+	+			COH 513						10 m	
25	AE	201	25	2	HEPATITE	+				COH 513						10 m	
36	AE	201	26	6 m	HEPATITE		+	+		COH 513		+				10 m	

QUADRO 6
ESTUDO HISTOPATOLÓGICO

INVASÃO VASCULAR
METASTASES PULMONARES

METASTASES TUMORAIS

METASTASES TUMORAIS