

**ESTUDO PARA AVALIAR A ASSOCIAÇÃO ENTRE
AS DOENÇAS TIREOIDIANAS E O CÂNCER DE
MAMA E AS ANORMALIDADES TIREOIDIANAS
DECORRENTES DA RADIOTERAPIA PARA O
CÂNCER DE MAMA**

ARLETE RITA SINISCALCHI RIGON

**Tese apresentada à Fundação Antonio
Prudente para a obtenção do Grau de Doutor
em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Prof. Dr. Ricardo Renzo Brentani

São Paulo

2007

FICHA CATALOGRÁFICA

**Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo**

Rigon, Arlete Rita Siniscalchi

Estudo para avaliar a associação entre as doenças tireoidianas e o câncer de mama e as anormalidades tireoidianas decorrentes da radioterapia para o câncer de mama. Arlete Rita Siniscalchi Rigon – São Paulo, 2007.

63p.

Tese (doutorado)-Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração:

Oncologia

Orientador: Ricardo Renzo Brentani

Descritores: 1. CÂNCER DE MAMA. 2. RADIOTERAPIA. 3. DOENÇAS DA TIREÓIDE. 4.HORMÔNIOS TIREOIDIANOS. 5. ULTRA-SONOGRAFIA.

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos filhos André, Priscila e Daniel.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Ricardo Renzo Brentani, meu sincero agradecimento pela orientação e confiança ao longo destes anos.

Aos membros da Banca de Qualificação,

Por ordem alfabética, Dr^a Célia Regina Nogueira e Doutores Humberto Torloni, Mauro Kazuo Ikeda e Reinaldo Perrone Furlanetto, pelas preciosas sugestões ao longo destes anos.

Ao Dr. Luiz Fernando Lima Reis, Diretor da Pós-Graduação, que tanto tem contribuído para enaltecer esta Instituição.

Ao Dr. Humberto João Rigon Júnior, Diretor do Departamento de Clínica Médica do Hospital A. C. Camargo, pelo apoio para o desenvolvimento desta Tese.

À Prof^a Dr^a Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre pela cuidadosa análise estatística.

Ao Dr. Mário Mourão Netto, pelo apoio do Departamento de Mastologia do Hospital A. C. Camargo para o desenvolvimento desta Tese.

Á Dra. Solange Maria Torchia Carvalho pela apoio e dedicação no recrutamento de pacientes.

Às amigas Suely Francisco e Rosinéia Aguiar Carneiro pelo apoio no levantamento bibliográfico e, em especial à Suely, pela inigualável ajuda na formatação e apresentação desta Tese.

À amiga Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari, pelo apoio ao longo destes anos, que em muito contribuiu para a conclusão desta Tese.

À Sra. Hirde Contesini por seu primoroso arquivo de prontuários.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, pelo apoio à Pesquisa Científica.

A todos aqueles que de forma direta ou indireta contribuíram para a realização deste estudo, sejam pacientes, colegas do Hospital, colegas da Pós-Graduação e tantos outros, meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Rigon, ARS. **Estudo para avaliar a associação entre as doenças tireoidianas e o câncer de mama e as anormalidades tireoidianas decorrentes da radioterapia para o câncer de mama.** São Paulo; 2007. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

Introdução: A associação entre o câncer de mama e as doenças da tireóide é controversa e vem sendo estudada há várias décadas. A radioterapia, também usada no câncer de mama, é reconhecida por causar hipotireoidismo em pacientes tratados para o câncer de cabeça e pescoço e doença de Hodgkin. **Objetivos:** O objetivo deste estudo foi comparar o perfil dos hormônios tireoidianos e as características ultra-sonográficas da tireóide de pacientes com câncer de mama, antes do início da terapêutica oncológica e de mulheres sem doenças neoplásicas e avaliar, prospectivamente, após o término da radioterapia, os efeitos da radioterapia sobre a tireóide destas pacientes após 1 mês, 6 meses e 1 ano. **Resultados:** Na comparação dos dois grupos (79 pacientes e 86 controles), antes do início do tratamento oncológico, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, quanto ao estado menopausal ($p=0,078$), idade ($p=0,071$), dosagem de hormônio tireoestimulante ($p=0,789$), presença de anticorpos antitireoglobulina ($p=0,406$) e antiperoxidase ($p=0,216$) e, pelos dados obtidos pela ultra-sonografia, aspecto da tireóide ($p=0,640$), presença de nódulos ($p=0,309$) e volume glandular ($p=0,159$). Na avaliação prospectiva das pacientes submetidas a radioterapia observou-se o surgimento de casos de hipotireoidismo subclínico, já a partir do primeiro mês após o término da radioterapia e ao longo de todo o período de estudo. Nos intervalos de 6 meses e de 1 ano após o término da radioterapia observou-se diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, quanto à incidência de hipotireoidismo, respectivamente $p=0,041$ e $p=0,016$ e, aos 12 meses após o término da radioterapia, quanto à presença de heterogeneidade da tireóide à

US ($p=0,021$). **Comentários:** Os resultados obtidos indicam a necessidade de um acompanhamento das pacientes submetidas à radioterapia para o câncer de mama, visando a detecção precoce do hipotireoidismo. É recomendável a dosagem anual de TSH e ultra-sonografia complementar.

SUMMARY

Rigon, ARS. **[Study to evaluate the association between the thyroid diseases and the breast cancer and the thyroid abnormalities caused by radiotherapy for breast cancer]**. São Paulo; 2007. [Tese de Doutorado-Fundação Antônio Prudente].

The association between breast cancer and thyroid diseases has been reported, but is controversial. The radiotherapy, used for breast cancer, causes hypothyroidism in patients with head and neck cancer and Hodgkin's disease. The purpose of this study was to compare the profile of the thyroid hormones and the ultrasound thyroid characteristics in patients with breast cancer, before any treatment and control subjects without neoplastic diseases and to evaluate in prospective study, after the radiotherapy, in the periods of 1 month, 6 months and 1 year the effects of the radiotherapy on the thyroid of this patients. All patients (79) and control subjects (84) were submitted to clinical, ultrasound thyroid evaluation and free thyroxine, thyroid stimulating hormone (TSH) and thyroglobulin and peroxidase antibodies determination. The patients in the study group were compared with the subjects in the control group in terms of their menopausal status ($p=0,078$), age ($p=0,071$), TSH ($p=0,789$), peroxidase antibodies ($p=0,216$), thyroglobulin antibodies ($p=0,406$) and ultrasonographical findings, heterogeneity ($p=0,640$), nodular formation ($p=0,309$) and volume thyroid ($p=0,159$). There was no statistically significant difference between the two groups with respect to these parameters. In the prospective evaluation of the patients submitted to radiotherapy there were new cases of subclinic hypothyroidism after the first month of radiotherapy and during the study period. After 6 months and 12 months of radiotherapy there was statistically significant difference between the two groups, with respect to prevalence of hypothyroidism, respectively $p=0,041$ and $p=0,016$ and, after 12 months of radiotherapy, with respect to

presence of heterogeneity at US ($p=0,021$).The current results indicate that patients with breast cancer need a long term follow-up, when submitted to radiotherapy, to allow early detection of hypothyroidism. Annual determinations of TSH levels as well complementary ultrasound are recommended.

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** Gráfico do volumes médios da tireóide obtidos após 1 mês, 6 meses e 1 ano após a radioterapia. 39
- Figura 2** Gráfico da análise de sobrevida livre de doença, segundo TSH inicial. 43
- Figura 3** Gráfico da análise de sobrevida global, segundo TSH inicial. 46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Número e porcentagem de mulheres segundo as características clínicas.	27
Tabela 2	Número e porcentagem de mulheres, segundo características funcionais e de imagem da tireóide.	32
Tabela 3	Número e porcentagem de mulheres, segundo características funcionais e de imagem da tireóide.	35
Tabela 4	Número e porcentagem de mulheres segundo características funcionais e de imagem da tireóide.	37
Tabela 5	Comparação dos volumes médios da tireóide encontrados à US nos intervalos de 1 mês, 6 meses e 1 ano após a radioterapia.	38
Tabela 6	Características das pacientes que desenvolveram hipotireoidismo ao longo do estudo.	40
Tabela 7	Características das pacientes com adenocarcinoma de mama que desenvolveram metástases ao longo do estudo.	42
Tabela 8	Características das pacientes que evoluíram a óbito.	45

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
2	OBJETIVOS	13
3	CASUÍSTICA E METODOLOGIA	15
3.1	Casuística	16
3.2	Metodologia	17
3.2.1	Radioterapia	18
3.2.2	Acompanhamento prospectivo das pacientes	19
3.3	Variáveis de estudo	19
3.4	Análise estatística	21
3.5	Questões éticas	22
4	RESULTADOS	23
4.1	Comparação entre as mulheres com adenocarcinoma ductal de mama e as mulheres sem câncer de mama, admitidas no grupo controle	24
4.2	Características das mulheres com adenocarcinoma de mama e caracterização descritiva da radioterapia	28
4.2.1	Características da neoplasia mamária	28
4.2.2	Características da radioterapia	28
4.3	Comparação das características funcionais e de imagem da tireóide após 1 mês do término da radioterapia	29
4.4	Comparação das características funcionais e de imagem da tireóide, 6 meses após a radioterapia	33
4.5	Comparação das características funcionais e de imagem da tireóide, 1 ano após a radioterapia	35

4.6	Comparação dos volumes da tireóide obtidos por ultrassonografia, nos intervalos 1 mês, 6 meses e 1 ano após a radioterapia	37
4.7	Caracterização das pacientes que apresentaram hipotireoidismo	39
4.8	Caracterização das pacientes que apresentaram metástases	41
4.9	Análise da sobrevida global	44
5	DISCUSSÃO	47
6	CONCLUSÕES	53
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55

ANEXOS

Anexo 1	Termo de Consentimento pós-informado
Anexo 2	Questionário

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O relato mais remoto de uma possível associação entre a tireóide e as neoplasias mamárias foi de Beatson, em 1896 (EDELSTYN 1958, p.670). Beatson preconizava a ooforectomia e o uso de extratos de tireóide para o tratamento de mulheres com câncer de mama avançado.

Desde então, o tema tem sido alvo de interesse e, muitas décadas após, ainda existem controvérsias sobre o papel da tireóide na ocorrência e no prognóstico do câncer de mama.

Como no câncer de mama, as doenças da tireóide ocorrem primariamente nas mulheres e em faixas etárias semelhantes. O hipertireoidismo é uma doença endócrina comum que afeta sete vezes mais as mulheres do que os homens. Pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comum após os 40 anos. Doenças como o bócio multinodular tóxico, o adenoma tóxico e a doença de Graves, esta última um distúrbio auto-imune, caracterizado por bócio difuso tóxico, são condições subjacentes que provocam elevadas concentrações de hormônios tireoidianos circulantes e são tratadas com drogas antitireoidianas, cirurgia ou o uso de iodo radioativo. O hipotireoidismo tem incidência de aproximadamente 3% a 4% na população geral e aumenta para até 13% entre indivíduos com mais de 65 anos de idade. Resulta de uma deficiência de hormônios da tireóide ou, mais raramente, de uma atividade biológica prejudicada a nível tecidual. É causado por doenças da tireóide ou por tratamentos que destroem a

glândula ou interferem com a síntese hormonal. Tem uma prevalência de 1,9% em mulheres e aumenta com a idade. A tireoidite auto-imune de Hashimoto é a causa predominante do hipotireoidismo primário nos centros do Ocidente, onde o consumo de iodo geralmente é adequado, ou elevado (WERNWE et al. 1969; ROBERTS e LADENSON 2004).

A prevalência de nódulos tireoidianos depende da população estudada e do método diagnóstico utilizado. O surgimento de nódulos tireoidianos aumenta linearmente com a idade, estendendo-se até a 8ª década. Desta forma, nódulos clinicamente aparentes estão presentes em 4% a 7 % da população adulta. São mais comuns nas mulheres, aumentam com o avançar da idade e são mais frequentes em áreas de deficiência de iodo e em indivíduos expostos à radiação. Esta última, por sua vez, aumenta a incidência de nódulos tireoidianos palpáveis para 20% a 30%. Em população exposta à radiação, a ocorrência de câncer de tireóide aumenta para 30% a 50%, contra 10% a 20% na população adulta não exposta (ROJESKI e GHARIB 1985).

Diversos estudos têm sido realizados, nas últimas décadas, visando esclarecer o papel da tireóide no câncer de mama e os resultados obtidos têm sido conflitantes. Existem estudos que associam o câncer de mama ao hipotireoidismo (SICHER e WATERHOUSE 1967; MITTRA et al. 1974; TAKATANI et al. 1989), ao hipertireoidismo (LEMMAIRE e BAUGNET-MAHIEU 1986), às tireoidites auto-imunes (MARUCHI et al. 1976) e ao uso de suplementação de hormônio tireoidiano (KAPDI e WOLFE 1976).

Outros estudos, no entanto, não estabeleceram uma relação causal

entre as doenças tireoidianas e o câncer de mama (WALLACE et al. 1978; SHAPIRO et al. 1980; HEDLEY et al. 1981; KALACHE et al. 1982; HOFFMAN 1984; HOLM et al. 1985; RASMUSSEN et al. 1987; GOLDMAN 1990; SMYTH 1997). Da mesma forma, não foram observadas quedas nas taxas de câncer de mama, com o controle do bócio endêmico (BACKWINKEL e JACKSON 1964).

Na década de 50, estudos de LOESER (1954, 1955) sugeriram uma relação entre o hipotireoidismo e as neoplasias malignas de mama e do trato genital feminino. O autor propunha a administração de extratos de tireóide como medida profilática à recidiva tumoral. EDELSTYN et al. (1958), utilizando testes de captação de iodo radioativo sugeria que a função tireoidiana em pacientes com carcinoma de mama era significativamente reduzida nas pacientes que apresentavam metástases ósseas.

Estudos de SPENCER (1954) e STOCKS (1956) correlacionavam o bócio tireoidiano ao carcinoma de mama e SOMMERS (1955) relatava evidências histológicas de atrofia da tireóide em pacientes com carcinoma de mama.

Estudos experimentais correlacionavam a progressão de tumores mamários em animais tireoidectomizados (SMITHCORS e LEONARD 1942; FURTH 1957; MUHLBOCK e BOOT 1959), enquanto estudos epidemiológicos relatavam uma maior incidência de câncer de mama em mulheres provenientes de regiões de bócio endêmico (SPENCER 1954).

No início da década de 60, BOGARDUS et al. (1961) realizaram estudo para investigar a presença de bócio em pacientes com câncer de

mama. Trinta e sete, de setenta e nove pacientes com câncer de mama apresentavam bócio, constatado ao exame físico. Nenhum caso de hipertireoidismo foi observado e os autores observaram a ocorrência de hipotireoidismo e até mesmo de mixedema entre as pacientes com câncer de mama. STOLL (1965) não encontrou tal associação em 183 pacientes com câncer de mama submetidas a testes de captação de iodo.

MITTRA et al. (1974) relataram incidência de hipotireoidismo subclínico em pacientes com câncer de mama. Os autores postularam que os hormônios tireoidianos modulariam os efeitos mamotrópicos da prolactina e que o hipotireoidismo permitiria uma atividade aumentada da prolactina, que terminaria por levar à displasia mamária e à transformação neoplásica do tecido mamário.

ROSE e DAVIS (1979), em estudo voltado às concentrações de triiodotironina, avaliaram pacientes com câncer de mama, câncer de cólon e controles saudáveis e observaram níveis de hormônio tireoestimulante estatisticamente mais elevados nas pacientes com câncer de mama avançado.

Em 1975, ITO e MARUCHI relataram que mulheres japonesas com tireoidite de Hashimoto eram mais acometidas por câncer de mama. Estes dados foram refutados por KURLAND e ANNERGERS (1976) que, em estudo semelhante, não observaram o mesmo resultado.

Em 1976, KAPDI e WOLFE causaram grande polêmica ao sugerirem que o uso de suplementos tireoidianos era responsável por uma maior prevalência de câncer de mama entre as mulheres tratadas por

hipotireoidismo, mas a conclusão foi refutada por estudo de HOFFMAN (1984) que, em análise de 1665 mulheres, concluiu que a suplementação hormonal não aumentava o risco de desenvolvimento de câncer de mama.

Dois anos após, WALLACE et al. (1978) analisaram 79 pacientes com câncer de mama e 79 controles, pareados por idade e raça. Um histórico de uso de hormônio da tireóide foi encontrado em 13 de 79 (16,5%) pacientes com câncer de mama e em igual proporção de mulheres do grupo controle. Os autores não observaram diferença significativa na frequência de diagnósticos pregressos de doenças da tireóide entre os dois grupos.

HEDLEY et al. (1981), examinaram a incidência de câncer de mama em 2523 pacientes com antecedentes de doenças tireoidianas. Não encontraram diferenças na incidência de câncer de mama em quaisquer subgrupos definidos por idade, patologia subjacente ou tipo de tratamento para a moléstia tireoidiana. Concluíram não haver risco aumentado de câncer de mama em pacientes tratadas por doenças tireoidianas.

GOLDMAN (1990), em estudo retrospectivo com 3095 mulheres tratadas por bócio nodular não tóxico, adenoma de tireóide, hipertireoidismo, hipotireoidismo, tireoidite de Hashimoto, ou em suplementação com tiroxina, não encontrou evidências de que as doenças tireoidianas estivessem casualmente relacionadas ao câncer de mama e concluiu que o hipotireoidismo e a subsequente reposição hormonal não elevavam o risco de desenvolvimento de câncer de mama.

Por outro lado, a observação de tireóides volumetricamente maiores em pacientes com câncer de mama (GIANI et al. 1996) e em mulheres com

fibroadenomas e doenças fibrocísticas mamárias (SMYTH et al. 1996) e, ainda, a observação de elevadas concentrações de triiodotironina livre em cistos mamários de pacientes com doença fibrocística (ANGELI et al. 1984; CUPCEANCU et al. 1987; MARTINEZ et al. 1995), sugeriram um favorecimento à proliferação celular, possivelmente regulada pelos hormônios tireoidianos.

SMYTH et al. (1998), relacionando o tamanho da tireóide, a presença de anticorpos séricos antitireoidianos e a ocorrência de câncer de mama concluíram que altos níveis de anticorpos antiperoxidase proporcionavam sobrevida livre de doença e sobrevida global mais longas às pacientes com câncer de mama. GOGAS et al. (2001), descreveram estudo com mulheres com câncer de mama em comparação com mulheres com mastopatia fibrocística benigna. Os autores observaram positividade de anticorpos antiperoxidase em 37.7% de mulheres gregas com câncer, em comparação com 19% daquelas com doença fibrocística benigna.

GIUSTARINI et al. (2006) em recente estudo observaram uma maior prevalência de anticorpos antiperoxidase em pacientes com câncer de mama, quando comparadas a mulheres com doenças mamárias benignas e controles normais e concluíram haver uma relação entre doenças auto-imunes da tireóide e o câncer de mama.

FIERABRACCI et al. (2006), no entanto, concluíram que em pacientes com câncer de mama e doenças auto-imunes da tireóide, o infiltrado linfocitário visto na tireóide não é observado nem no tecido mamário normal, nem nos tecidos peritumorais.

Outros estudos procuraram identificar o papel do tratamento do adenocarcinoma de mama sobre a tireóide das pacientes e, em uns poucos estudos a radioterapia foi implicada no desencadeamento de anormalidades tireoidianas.

O conceito de que a tireóide é um órgão rádio-sensível data da década de sessenta (EINHORN e WILKHOLM 1967). Relatos de hipotireoidismo após a utilização da radioterapia nas neoplasias malignas de laringofaringe e na doença de Hodgkin sucederam-se, desde então.

BRUNING (1985), correlacionou a aplicação da radioterapia para o câncer de mama à incidência de 25% de casos de mixedema em pacientes com doença metastática, após o tratamento com aminoglutetimida, uma droga supressora da síntese de hormônio tireoidiano.

Os autores concluíram, a partir da inesperada freqüência de hipotireoidismo encontrada, que as pacientes deveriam apresentar disfunção da tireóide antes do uso da substância, sugerindo que a radioterapia, especialmente quando aplicada em fossa supraclavicular em pacientes pós-menopausadas com câncer de mama causava hipotireoidismo. O mesmo foi observado em estudo realizado no Hospital A.C.Camargo com pacientes tratadas por câncer de mama que receberam radioterapia externa, englobando fossa supraclavicular homolateral à mama acometida e em que 32% destas pacientes desenvolveram hipotireoidismo 5 anos em média após o tratamento (RIGON 2000).

TAN e GHARIB (1997), relataram que a exposição à radiação aumentava o risco de crescimento de nódulos na tireóide. As taxas de

encontro de malignidades, especialmente carcinomas papilíferos em pacientes irradiados atingiam números que variavam de 37 a 57%.

Uma maior ocorrência de hipotireoidismo, assim como maior frequência de encontro de nódulos tireoidianos e câncer de tireóide em pacientes submetidas à radioterapia para o câncer de mama também são relatados (BRUNING 1985; SINISCALCHI e RIGON JÚNIOR 1995, 1996; ABID et al. 2005).

Estudos demonstram que após uma dose de radiação de 1 Gy sobre a tireóide, na infância, estabelece-se um risco 7,7 vezes maior de desenvolvimento de câncer de tireóide tardiamente (RON et al. 1995) e que a irradiação terapêutica da tireóide no jovem confere um risco 53 vezes maior de câncer de tireóide na idade adulta, em relação à população geral (TUCKER et al. 1991).

MITTRA et al. (1974) relataram incidência de hipotireoidismo subclínico em pacientes com câncer de mama e sugeriram a possibilidade de a radioterapia aplicada em fossa supraclavicular homolateral à mama acometida poderia ser parcialmente responsável pela elevação do TSH plasmático nas pacientes com câncer de mama avançado.

Outro importante aspecto a ser considerado e provavelmente responsável pela grande variabilidade de resultados encontrados é a forma com que os estudos sobre o câncer de mama e a tireóide são conduzidos.

Nos primeiros estudos, a função tireoidiana era avaliada de forma indireta, ou através de dosagens de hormônios tireoidianos totais (GOLDMAN 1990). Boa parte dos estudos clínicos realizados posteriormente

foram baseados em análises retrospectivas e vários aspectos talvez relevantes, como o estado menopausal das pacientes, o estágio clínico do câncer de mama, a presença de doença metastática (ARGÜELLES et al. 1973) e a realização de tratamentos antineoplásicos, especialmente a radioterapia, não foram considerados.

Existem ainda as variações regionais na incidência de doenças tireoidianas e a própria definição de doenças tireoidianas, que, na dependência do estudo proposto podem incluir condições clínicas diversas, como a doença de Graves, o bócio, a presença de nódulos, o hipotireoidismo, a elevação de anticorpos antiperoxidase ou antitireoglobulina, condições em que o estado hormonal associado a cada uma delas pode ser diverso (CRISTOFANILLI et al. 2005).

Dados experimentais e observações clínicas mais recentes têm demonstrado que os hormônios tireoidianos influenciam células mamárias normais e tumorais de forma direta, ou indireta, através de efeitos sobre o hormônio tireoestimulante, prolactina, estrógenos ou andrógenos (TURKINGTON 1974; SMITHLINE et al. 1975; SELLITTI et al. 1983; ADAMOPOULOS et al. 1986; MEYER et al. 1986).

Outras observações são o encontro de tireóides volumetricamente maiores tanto em pacientes com câncer de mama (GIANI et al. 1996), quanto naquelas com doenças mamárias benignas (SMYTH et al. 1996), assim como a presença de elevadas concentrações de triiodotironina livre em cistos mamários na doença fibrocística benigna (ANGELI et al. 1984; CUPCEANCU et al. 1987; MARTINEZ et al. 1995).

KUIJPENS et al. (2005) realizou estudo prospectivo para investigar se a presença de anticorpos antiperoxidase ou disfunções da tireóide estariam relacionadas ao câncer de mama e concluiu que a presença de anticorpos antiperoxidase não estava relacionada ao câncer de mama em mulheres menopausadas, concluindo não haver uma relação direta entre a auto-imunidade e o câncer de mama.

MURAT et al. 2004, realizaram estudo com 136 pacientes operadas por câncer de mama e 68 controles e observaram que as pacientes com câncer de mama que apresentavam níveis mais altos de triiodotironina livre, apresentavam mais frequentemente aumento difuso e nodular da tireóide à ultra-sonografia e também um pior prognóstico, já que apresentavam maior número de linfonodos metastáticos, invasão vascular e tumores de tamanhos maiores. HORTOBAGYI et al. 2005, observaram reduzida incidência de câncer de mama em pacientes acometidas por hipotireoidismo primário. Além disso, a constatação de receptores para hormônios tireoidianos em células mamárias normais (HAYDEN e FORSYTH 1977) e neoplásicas (CERBON et al. 1981) e o encontro de resultados que sugerem a ação de hormônios tireoidianos sobre o crescimento tumoral em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa (Saraiva et al. 2005) fortalece a hipótese da ação destes hormônios sobre o tecido mamário diretamente.

Mais recentemente, outros aspectos da interação entre a tireóide e os tecidos mamários têm sido abordados. A caracterização do papel fisiológico e do potencial patológico de proteínas intrínsecas à membrana plasmática (NIS) e intermediárias no transporte ativo de iodo na glândula tireóide e em

tecidos extratireoidianos, como na mama, em período de lactação e em até 80% de espécimes de câncer de mama (RIESCO-EIZAGUIRRE et al. 2006, KOGAI et al. 2006) e o papel da ingestão deficiente ou excessiva de iodo no desenvolvimento do câncer mamário por uma inadequação na ação antioxidante atribuída ao iodo (TAZEBAY et al. 2000; VENTURI et al. 2000), indicam a necessidade de estudos adicionais.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

1. Avaliar as características funcionais e de imagem da tireóide de mulheres com adenocarcinoma ductal de mama antes do início da terapêutica oncológica e de mulheres sem adenocarcinoma ductal de mama.
2. Avaliar prospectivamente os efeitos da radioterapia externa para o adenocarcinoma ductal de mama sobre as características funcionais e de imagem da tireóide destas pacientes.

CASUÍSTICA E MÉTODO

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 CASUÍSTICA

Realizou-se estudo prospectivo com pacientes com diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma ductal de mama e sem antecedentes de doenças da tireóide na anamnese, admitidas para iniciar tratamento oncológico pelo Departamento de Mastologia do Hospital A. C. Camargo, no período do 09 de janeiro de 2001 a 09 de janeiro de 2002.

As pacientes eram atendidas no Departamento de Mastologia do Hospital A. C. Camargo, que as encaminhava ao Departamento de Clínica Médica do Hospital A. C. Camargo, para esclarecimento sobre o estudo, leitura e assinatura do termo de consentimento informado, quando de acordo e inclusão no estudo, caso preenchessem os requisitos necessários, ou seja, possuir diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma ductal de mama, ainda não ter sido submetida a qualquer tratamento oncológico e não apresentar doenças tireoideanas pregressas.

Foram admitidas neste estudo 79 pacientes. Destas, 10 pacientes foram excluídas do estudo prospectivo por não terem realizado radioterapia complementar ao tratamento do câncer de mama. Denominou-se este grupo de grupo de casos.

Também analisou-se um grupo de mulheres atendidas consecutivamente no Departamento de Clínica Médica, no período de 09 de

janeiro de 2001 a 09 de janeiro de 2002, sem diagnóstico de doenças neoplásicas, com exames mamográficos normais e sem antecedentes conhecidos de doenças da tireóide e que concordaram em assinar o termo de consentimento pós-informado (Anexo 1). Este grupo reuniu 86 mulheres e constituiu o grupo controle.

As mulheres de ambos os grupos foram pareadas por idade, num intervalo de ± 2 a 3 anos para idade e em estado pré-menopausal ou pós-menopausal.

Estimou-se o tamanho da amostra baseado na suposição de uma prevalência de 10% de hipotireoidismo na população geral (ROBERTS e LADENSON 2004) e de uma prevalência de 32% de hipotireoidismo entre pacientes já tratadas por câncer de mama (RIGON 2000) com radioterapia externa complementar, englobando fossa supraclavicular homolateral. Considerando-se $\alpha=5\%$ e $\beta=10\%$, seriam necessárias 68 mulheres em cada grupo.

3.2 METODOLOGIA

Após a assinarem o termo de consentimento informado para a inclusão no estudo, todas as mulheres, tanto do grupo controle, quanto do grupo de casos responderam ao questionário (Anexo 2) e foram submetidas a exame físico e coleta de exames laboratoriais, que incluíram as dosagens de hormônio tireoestimulante (TSH), tiroxina livre, auto-anticorpos antiperoxidase e antitireoglobulina e à realização de ultra-sonografia da

tireóide (US), para a avaliação do volume glandular, em centímetros cúbicos, aspecto da tireóide (heterogêneo ou homogêneo) e presença de nódulos sólidos.

Os resultados dos exames foram avaliados no Departamento de Clínica Médica do Hospital A. C. Camargo, em atendimentos ambulatoriais às mulheres incluídas no estudo.

Caso fossem encontradas anormalidades laboratoriais que necessitassem tratamento, os tratamentos adequados eram iniciados. Em caso de anormalidades da tireóide à US, ou seja, o encontro de nódulos tireoidianos com mais de 1 centímetro de diâmetro, as pacientes eram encaminhadas para exame de punção aspirativa por agulha fina (PAAF), guiada por ultra-sonografia e a exame citopatológico do produto da punção.

Após as avaliações iniciais as pacientes do grupo de casos foram submetidas ao tratamento oncológico padronizado para o adenocarcinoma ductal de mama, de acordo com os parâmetros habitualmente utilizados pelos Departamentos de Mastologia, Radioterapia e Oncologia Clínica do Hospital A. C. Camargo.

3.2.1 Radioterapia

A radioterapia externa foi aplicada através de aparelho de telecobalto, de forma fracionada, englobando toda a área da mama, acompanhada ou não da irradiação da fossa supraclavicular homolateral. A dose média de radioterapia aplicada foi de 5088 cGy.

Sessenta e nove (87,3%) pacientes do grupo de casos foram

submetidas a radioterapia; 71,0% (n=49) das pacientes foram submetidas a radioterapia apenas da área do leito mamário e 29,0% (n=20) foram submetidas a radioterapia de leito mamário e fossa supraclavicular homolateral.

3.2.2 Acompanhamento prospectivo das pacientes

Ao término da coleta de dados, as mulheres com câncer de mama que realizaram radioterapia externa complementar para o tratamento oncológico permaneceram em acompanhamento, sendo incluídas num estudo prospectivo para a avaliação dos efeitos da radioterapia para o câncer de mama sobre a tireóide.

As pacientes foram então submetidas a dosagens seriadas de hormônio tireoestimulante, tiroxina livre e auto-anticorpos tireoidianos, assim como a ultra-sonografia da tireóide. O término da radioterapia serviu como ponto de início do estudo prospectivo.

Foram coletados exames laboratoriais e realizada ultra-sonografia da tireóide nos intervalos: 1 mês após o término da radioterapia, 6 meses após o término da radioterapia e 1 ano após o término da radioterapia.

3.3 VARIÁVEIS DE ESTUDO

- 1 Idade (anos): do diagnóstico oncológico (grupo de casos) ou da entrevista (grupo controle).
- 2 Estado menopausal: pré-menopausa e pós-menopausa.

- 3 Características da radioterapia: dose e campo.
- 4 Realização de punção aspirativa por agulha fina (PAAF): sim e não.
- 5 Tempo decorrido entre as dosagens laboratoriais e o término da radioterapia e entre a ultra-sonografia e o término da radioterapia, para o grupo de casos.
- 6 Hormônio tireoestimulante (TSH), dosado por método de eletroquimioluminescência, analisado em três categorias : <0,3; 0,3-4,2 e >4,2 UI/L.
- 7 Auto-Anticorpos antiperoxidase, dosados por quimioluminescência: Normal: ≤ 35 UI/ml e alterado >35 UI/ml.
- 8 Auto-anticorpos antitireoglobulina, dosados por quimioluminescência., em que se consideraram os seguintes valores: Normal: ≤ 100 UI/ml e Aumentado > 100 UI/ml.
- 9 Receptor de estrogênio em amostra de tecido tumoral para o grupo de casos: positivo ou negativo.
- 10 Receptor de progesterona em amostra de tecido tumoral para o grupo de casos: positivo ou negativo.
- 11 Dosagens laboratoriais de tiroxina livre, hormônio tireoestimulante, auto-anticorpos antitireoglobulina e antiperoxidase nos meses 1, 6 e 12 após o término da radioterapia, para o grupo de casos.
- 12 Aspecto da tireóide: heterogêneo ou homogêneo, de acordo com padrões qualitativos adotados em exame ultra-sonográfico de tireóide.
- 13 Presença de nódulos à ultra-sonografia: sim (unilateral ou bilateral) ou não.

- 14 Punção aspirativa por agulha fina, com exame anatomopatológico do produto da punção, em caso de presença de nódulos de tireóide com diâmetro $> 1,0$ cm: sim ou não.
- 15 Volume da tireóide, sendo considerado volume glandular normal, tireóide de 6 a 16 mm³; sendo tireóide de volume reduzido quando $< 6,0$ mm³ e tireóide de volume aumentado, se > 16 mm³.

3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizou-se estudo comparativo entre as mulheres de ambos os grupos no início do estudo, utilizando-se o teste de associação pelo qui-quadrado ou teste exato de Fisher (variáveis qualitativas) ou teste de Mann-Whitney (variáveis quantitativas).

Os resultados dos parâmetros funcionais e de imagem da tireóide do grupo controle foram comparados aos do grupo que fez radioterapia após 1, 6 e 12 meses após o término da mesma, utilizando-se o teste de associação pelo qui-quadrado ou teste exato de Fisher.

Em todas as análises considerou-se significativo quando $p < 0,050$.

Utilizou-se o teste de Mann-Whitney para a comparação das médias dos volumes da tireóide após 1 mês, 6 meses e 1 ano após a radioterapia e as médias dos volumes das mulheres do grupo controle.

Realizou-se a análise da sobrevida livre de doença e da sobrevida global utilizando-se o estimador produto-limite de Kaplan-Meier.

A comparação das curvas foi feita pelo teste de log-rank.

3.5 QUESTÕES ÉTICAS

De acordo com a Resolução Nº 196 de 10.10.96, aplicou-se o termo de consentimento pós-informado, seguindo o modelo sugerido pela Comissão de Ética em Pesquisa do Hospital A. C. Camargo, às pacientes envolvidas no projeto (Anexo 1).

As mulheres do grupo controle que apresentaram resultados de exames alterados foram devidamente orientadas e tratadas. As pacientes com adenocarcinoma de mama foram devidamente tratadas.

RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 COMPARAÇÃO ENTRE AS MULHERES COM ADENOCARCINOMA DUCTAL DE MAMA E AS MULHERES SEM CÂNCER DE MAMA, ADMITIDAS NO GRUPO CONTROLE

Foram analisadas 165 mulheres, sendo 79 pacientes com adenocarcinoma ductal de mama, que constituíram o grupo de casos e 86 mulheres que constituíram o grupo controle.

A idade média do grupo controle foi 50 anos, sendo a idade mínima de 22 anos e a máxima de 84 anos. Para o grupo de mulheres com adenocarcinoma ductal de mama a idade média foi de 53 anos, com idade mínima de 24 anos e máxima de 83 anos. Não houve diferença estatística significativa entre os dois grupos, quanto à idade média das mulheres ($p=0,071$).

A Tabela 1 apresenta a comparação dos dois grupos em relação às características clínicas, sendo que 59,3% das mulheres do grupo controle encontravam-se na pré-menopausa e, no grupo de mulheres com adenocarcinoma de mama, ou grupo de casos, 45,6% encontravam-se na pré-menopausa. Não houve diferença estatística entre os dois grupos em relação ao estado menopausal ($p= 0,078$).

Observou-se que 42,1% ($n = 24$) das mulheres sem neoplasia mamária apresentavam tireóide de aspecto heterogêneo à ultra-sonografia e entre as

mulheres com adenocarcinoma ductal de mama esta porcentagem foi de 46,2% (n = 36), sem diferença estatística entre ambos os grupos (p = 0,640).

Entre as mulheres sem neoplasia mamária 36,8% (n=21) apresentavam nódulos à ultra-sonografia, enquanto que entre as mulheres do grupo de casos, 45,6% (n=36) apresentavam nódulos tireoidianos à ultra-sonografia.

Também não foi observada diferença estatística entre ambos os grupos, quanto à presença de nódulos tireoidianos à ultra-sonografia (p=0,309).

Entre as mulheres que apresentaram nódulos tireoidianos à ultra-sonografia, em 26,3% (n=15) das mulheres do grupo controle e 17,7% (n=14) do grupo de casos, os nódulos foram unilaterais. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos de mulheres (p=0,443) em relação a esta variável.

Entre as mulheres que apresentaram nódulos, 6 (10,5%) do grupo controle e 15 (19,0%) do grupo de casos foram submetidas a punção aspirativa por agulha fina (PAAF) de nódulo tireoidiano maior do que 1.0 centímetro de diâmetro; não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos (p=0,178).

Não foram constatadas patologias malignas de tireóide nestes exames.

Três mulheres foram submetidas a tireoidectomia para esclarecimento de lesão folicular encontrada à PAAF de nódulo de tireóide de mais de 1 centímetro de diâmetro. Uma mulher integrava o grupo controle e foi

submetida a tireoidectomia total e o exame anatomopatológico não demonstrou malignidade. Outras duas mulheres que integravam o grupo de casos foram submetidas a tireoidectomia parcial e os exames anatomopatológicos não demonstraram malignidade. Nenhuma das duas pacientes do grupo de casos necessitou suplementação de hormônio tireoidiano após a tireoidectomia, ou seja, nenhuma delas desenvolveu hipotireoidismo após a cirurgia.

Não se observou diferença estatística significativa entre o grupo controle e o grupo de casos, quanto às dosagens séricas de hormônio tireoestimulante (TSH) antes do início do tratamento do adenocarcinoma ductal de mama ($p=0,789$).

Entre as mulheres sem neoplasia mamária, incluídas no grupo controle, o nível sérico de TSH foi normal em 88,1% ($n = 74$) das mulheres. Encontrou-se valor de TSH inferior ao limite normal em uma mulher (1,2%), indicando a presença de 1 caso de hipertireoidismo e valor de TSH superior ao limite normal em 9 mulheres (10,7%), indicando 9 casos de hipotireoidismo no grupo controle. Entre as mulheres com neoplasia mamária, incluídas no grupo de casos, 91,1% ($n = 72$) apresentaram níveis séricos de TSH normais antes do início do tratamento oncológico, enquanto que uma paciente apresentou nível sérico de TSH abaixo do limite normal (1,3%), indicando 1 caso de hipertireoidismo e 6 pacientes (7,6%) apresentaram níveis séricos de TSH acima do limite normal para o exame, indicando a presença de 6 casos de hipotireoidismo.

Todas as mulheres dos dois grupos apresentavam níveis séricos de

tiroxina livre normais, indicando que os casos de hipertireoidismo e hipotireoidismo encontrados tanto no grupo controle, quanto no grupo de casos estavam ainda em fase subclínica. Não houve diferença estatística significativa quanto à presença de auto-anticorpos antitireoglobulina ($p=0,406$) e antiperoxidase ($p=0,216$), nem quanto ao volume glandular, que foi igual para ambos os grupos ($p=0,159$).

Tabela 1 - Número e porcentagem de mulheres segundo as características clínicas.

Variável	Categoria	Controles		Casos		p
		N	%	N	%	
Menopausa	Pré-menopausa	51	59,3	36	45,6	0,078
	Menopausa	35	40,7	43	54,4	
Aspecto tireóide	Heterogêneo	24	42,1	36	46,2	0,640
	Homogêneo	33	57,9	42	53,8	
Nódulos	Não	36	63,2	43	54,4	0,309
	Sim	21	36,8	36	45,6	
Nódulos Sim	Unilaterais	15	26,3	22	27,8	0,443
	Bilaterais	6	10,5	14	17,7	
PAAF	Não	51	89,5	64	81,0	0,178
	Sim	6	10,5	15	19,0	
TSH	0.3- 4.2	74	88,1	72	91,1	0,789
	< 0.3	1	1,2	1	1,3	
	> 4.2	9	10,7	6	7,6	
Total		86	100,0	79	100,0	

4.2 CARACTERÍSTICAS DAS MULHERES COM ADENOCARCINOMA DE MAMA E CARACTERIZAÇÃO DESCRITIVA DA RADIOTERAPIA

4.2.1 Características da neoplasia mamária

Todas as mulheres do grupo de casos apresentaram adenocarcinoma ductal de mama e foram submetidas a ressecção cirúrgica da neoplasia.

As amostras de tecido tumoral provenientes da cirurgia foram submetidas a análise de receptores hormonais para estrogênio e para progesterona.

Para 76 das 79 pacientes incluídas no grupo de casos foi possível realizar a análise de receptores hormonais para estrogênio e progesterona em tecido tumoral, produto da ressecção cirúrgica do adenocarcinoma ductal de mama. Para apenas três pacientes a análise não foi possível devido à escassez de tecido tumoral proveniente da cirurgia.

Para 57 pacientes (75,0%) as amostras tumorais demonstraram positividade para receptores de estrogênio, enquanto que para 19 (25,0%) a pesquisa para receptores de estrogênio mostrou-se negativa nas amostras tumorais.

Para 50 (65,8%) pacientes a resposta à presença de receptores para progesterona foi positiva, enquanto que para 26 pacientes (34,2%) a resposta foi negativa.

4.2.2 Características da radioterapia

Das 79 pacientes com adenocarcinoma de mama, 69 foram submetidas a tratamento complementar com radioterapia.

Do total de 69 mulheres, em 49 (71,0%) a irradiação compreendeu apenas a área da mama e para as 20 (29,0%) pacientes restantes, o campo de radioterapia englobou a fossa supraclavicular homolateral. A dose média de radioterapia aplicada foi de 5088 rad.

4.3 COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS E DE IMAGEM DA TIREÓIDE APÓS 1 MÊS DO TÉRMINO DA RADIOTERAPIA

A. Comparação entre as pacientes com adenocarcinoma de mama que fizeram radioterapia e as pacientes com adenocarcinoma de mama que não fizeram radioterapia

Das 69 mulheres do grupo de casos que foram submetidas a radioterapia, 51 realizaram dosagens de tiroxina livre, 1 mês após o término da radioterapia (para aquelas que fizeram a radioterapia) ou 1 mês após a cirurgia, para aquelas que não fizeram a radioterapia.

Entre as 51 pacientes que realizaram dosagens laboratoriais 1 mês após a ressecção cirúrgica da neoplasia, apenas 2 pacientes não fizeram radioterapia. As dosagens de tiroxina livre foram normais para as 51 pacientes, ou seja, 49 pacientes que fizeram radioterapia e 2 pacientes que não fizeram a radioterapia.

Entre as duas pacientes que não fizeram radioterapia também não se encontrou qualquer anormalidade na dosagem de hormônio tireoestimulante

um mês após a cirurgia (0,0%).

Para as pacientes que fizeram radioterapia e submeteram-se às dosagens laboratoriais um mês após a radioterapia (49 pacientes), 3 pacientes apresentaram dosagens de hormônio tireoestimulante superior ao limite normal, indicando a ocorrência de 3 casos de hipotireoidismo subclínico, 1 mês após a radioterapia.

Não se observou diferença estatística entre estes dois grupos de pacientes ($p=1,000$), lembrando-se, entretanto, do pequeno número de pacientes que não realizaram a radioterapia e fizeram as dosagens laboratoriais 1 mês após a cirurgia (2 pacientes).

Para 26 (56,5%) de 46 pacientes que fizeram radioterapia a tireóide tinha aspecto heterogêneo ao US, 1 mês após a radioterapia e 19 (41,3%) pacientes apresentavam nódulos à US. Em 10 (21,7%) destas 19 pacientes o nódulo era unilateral e em 9 (19,6%) os nódulos eram bilaterais.

B Comparação entre pacientes com adenocarcinoma de mama que fizeram radioterapia e o Grupo controle. Análise 1 mês após a radioterapia

Para 49 das 69 pacientes que fizeram radioterapia e realizaram dosagem de tiroxina livre 1 mês após a radioterapia e 74 mulheres do grupo controle, excluindo-se aquelas com dosagens iniciais de TSH alteradas e 2 outras mulheres que não realizaram o exame, as dosagens de tiroxina livre também foram normais.

A Tabela 3 apresenta a comparação das características funcionais e de imagem da tireóide entre o grupo de mulheres que fez radioterapia após um mês do término da mesma e o grupo controle.

Em 93,9% (n=46) das pacientes do grupo de casos que fizeram radioterapia as dosagens de TSH, 1 mês após, foram normais, enquanto que para 3 (6,1%) delas a dosagem de TSH, que antes da radioterapia era normal, estava acima do valor normal, denotando a ocorrência de hipotireoidismo subclínico, de início 1 mês após o término da radioterapia.

Quando comparados estes resultados aos do grupo controle, não se observou diferença estatisticamente significativa ($p=0,061$).

Em 56,5% (n=26) das pacientes do grupo de casos que fizeram radioterapia e US de tireóide 1 mês após o tratamento e 36,2% (n=20) das mulheres do grupo controle observou-se tireóide de aspecto heterogêneo à ultra-sonografia ($p=0,062$).

Das 46 pacientes com adenocarcinoma de mama que fizeram

radioterapia e realizaram US de tireóide 1 mês após a radioterapia, 27 (58,7%) não apresentaram nódulos à US, enquanto que no grupo controle 30 (63,8%) das mulheres apresentavam nódulos tireoidianos. Não houve diferença estatística entre os grupos ($p=0,673$).

Das mulheres que apresentavam nódulos à US, entre o grupo de casos, 1 mês após a radioterapia, em 10 os nódulos eram unilaterais e em 9 eram bilaterais. No grupo controle, 11 mulheres apresentaram nódulos unilaterais e em 6 os nódulos eram bilaterais.

Não se observaram diferenças estatísticas nas porcentagens de mulheres com positividade de auto-anticorpos tireoideanos entre os dois grupos (respectivamente $p=0,384$ e $p=0,582$ para TPO e tireoglobulina).

Tabela 2 - Número e porcentagem de mulheres, segundo características funcionais e de imagem da tireóide, 1 mês após a radioterapia.

Variáveis		Grupo caso com RXT		Grupo controle		Total		
		n	%	n	%	n	%	
TSH	Normal	46	93,9	74	100,0	120	97,6	0,061
	Aumentado	3	6,1			3	6,1	
						123	100,0	
Aspecto	Heterogêneo	26	56,5	17	36,2	43	46,2	0,062
	Homogêneo	20	43,5	30	63,8	50	53,8	
Nódulos	Não	27	58,7	30	63,8	57	61,3	0,673
	Sim	19	41,3	17	36,2	36	38,7	
TPO	Normal (≤ 35)	36	83,7	53	89,8	89	87,3	0,384
	Alterado (> 35)	7	16,3	6	10,2	13	12,7	
Tireoglobulina	Normal (≤ 100)	28	93,3	52	94,5	80	94,1	0,582
	Alterado	2	6,7	3	5,5	5	5,9	

4.4 COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS E DE IMAGEM DA TIREÓIDE, 6 MESES APÓS A RADIOTERAPIA

A Comparação entre pacientes com adenocarcinoma de mama que fizeram radioterapia e as pacientes do grupo de casos que não fizeram radioterapia. Análise 6 meses após a radioterapia

Para os dois grupos de pacientes as dosagens de tiroxina livre foram normais. Quanto às dosagens de TSH não se observou diferença estatística entre os dois grupos, considerando-se, no entanto, a pequena quantidade de pacientes que não realizou a radioterapia e submeteu-se às dosagens laboratoriais (apenas 1 paciente) ($p=1,000$).

Observou-se, no entanto, o surgimento de 3 casos novos de hipotireoidismo subclínico entre as pacientes do grupo de casos que realizaram radioterapia. Entre estas pacientes que fizeram radioterapia e submeteram-se às dosagens laboratoriais, apenas 4 (10,8%) pacientes apresentaram positividade para anticorpos antiperoxidase e apenas 2 (7,7%) apresentaram positividade para anticorpos antitireoglobulina.

B Comparação entre pacientes com adenocarcinoma de mama que fizeram radioterapia e as mulheres do grupo controle. Análise de 6 meses após a radioterapia

Todas as pacientes do grupo de casos que fizeram radioterapia, assim como as mulheres do grupo controle apresentaram dosagens normais de tiroxina livre.

Quanto às dosagens de TSH observou-se que 3 (7,5%) pacientes do grupo de casos que fizeram radioterapia apresentaram resultado superior ao limite normal, denotando o aparecimento de 3 novos casos de hipotireoidismo subclínico, 6 meses após a radioterapia, entre as pacientes que apresentavam dosagens de TSH normais antes da radioterapia, passando a haver diferença estatística entre o grupo de casos e o grupo controle ($p=0,041$) (Tabela 4).

As dosagens de auto-anticorpos permaneceram iguais entre os dois grupos (respectivamente $p=1,000$ e $p=0,654$ para TPO e tireoglobulina) e não houve diferença estatística entre os dois grupos, quanto ao aspecto da tireóide à US e quanto à presença de nódulos (respectivamente, $p=0,128$ e $p=1,000$).

Tabela 3 - Número e porcentagem de mulheres, segundo características funcionais e de imagem da tireóide. 6 meses após a radioterapia.

Variáveis		Grupo caso com RXT		Grupo controle		Total		
		N	%	N	%	N	%	
TSH	Normal	37	92,5	74	100,0	111	97,4	0,041
	Aumentado	3	7,5					
Aspecto	Heterogêneo	21	53,8	17	36,2	38	44,2	0,128
	Homogêneo	18	46,2	30	63,8	48	55,8	
Nódulos	Não	25	64,1	30	63,8	55	64,0	1,000
	Sim	14	35,9	17	36,2	31	36,0	
TPO	Normal (≤ 35)	33	89,2	53	89,8	86	89,6	1,000
	Alterado (> 35)	4	10,8	6	10,2	10	10,4	
Tireoglobulina	Normal (≤ 100)	24	92,3	52	94,5	76	93,8	0,654
	Alterado	2	7,7	3	5,5	5	6,2	

4.5. COMPARAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS FUNCIONAIS E DE IMAGEM DA TIREÓIDE, 1 ANO APÓS A RADIOTERAPIA

A Comparação entre pacientes com adenocarcinoma de mama que fizeram radioterapia e as pacientes do grupo de casos que não fizeram radioterapia. Análise de 1 ano após a radioterapia

Todas as pacientes tinham valores de tiroxina livre normais, após um ano do término da radioterapia, o mesmo acontecendo com as pacientes que não fizeram radioterapia. Não se observou diferença estatística entre os grupos nos parâmetros dosagem de TSH alterada (8,3% x 0,0%; $p=1,000$), positividade para auto-anticorpos (tireoglobulina: 5casos=9,6% x

1caso=50%; $p=0,212$; TPO 10 casos=17,2% e 0casos=0%; $p=1,000$), aspecto heterogêneo da tireóide (36casos=59,0% e 1caso=50,0%; $p=1,000$) e presença de nódulos à US (24 casos=39,3% x 1caso=50,0%; $p=1,000$). Esta análise foi prejudicada devido ao pequeno número de casos de pacientes que não fizeram radioterapia e realizaram os exames (4 pacientes).

B Comparação entre pacientes com adenocarcinoma de mama que fizeram radioterapia e as pacientes do grupo controle. Análise de 1 ano após a radioterapia

Entre as 60 pacientes do grupo de casos que fizeram radioterapia e que realizaram os exames e as 74 mulheres do grupo controle todas as dosagens de tiroxina livre foram normais.

Quanto às dosagens de TSH, 5 (8,3%) pacientes do grupo de casos apresentaram dosagens de TSH acima do limite normal, denotando o surgimento de mais 5 casos novos de hipotireoidismo subclínico após a radioterapia.

Houve diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,016$) (Tabela 5).

Não se observaram diferenças entre os grupos quanto à positividade de auto-anticorpos TPO ($p=0,294$) e antitireoglobulina ($p=0,481$).

À US observou-se que 59% das pacientes do grupo de casos apresentavam tireóide de aspecto heterogêneo, enquanto apenas 36,2% das pacientes do grupo controle apresentavam esta alteração. Mais uma vez

observou-se diferença estatística entre os dois grupos ($p=0,021$).

Não houve diferença entre os grupos quanto à presença de nódulos à US ($p=0,736$).

Tabela 4 - Número e porcentagem de mulheres segundo características funcionais e de imagem da tireóide, 1 ano após a radioterapia.

Variáveis		Grupo caso Com RXT		Grupo controle		Total		
		n	%	n	%	n	%	
TSH	Normal	55	91,7	74	100,0	129	96,3	0,016
	Aumentado	5	8,3			5	3,7	
Aspecto	Heterogêneo	36	59,0	17	36,2	53	49,1	0,021
	Homogêneo	25	41,0	30	63,8	55	50,9	
Nódulos	Não	36	60,7	30	63,8	67	62,0	0,736
	Sim	23	37,7	17	36,2	40	37,0	
TPO	Normal (≤ 35)	48	82,8	53	89,8	101	86,3	0,294
	Alterado (> 35)	10	17,2	6	10,2	16	13,7	
Tireoglobulina	Normal (≤ 100)	47	90,4	52	94,5	99	92,5	0,481
	Alterado	5	9,6	3	5,5	8	7,5	

4.6 COMPARAÇÃO DOS VOLUMES DA TIREÓIDE OBTIDOS POR ULTRA-SONOGRAFIA, NOS INTERVALOS 1 MÊS, 6 MESES E 1 ANO APÓS A RADIOTERAPIA

Através da ultra-sonografia foram avaliados os volumes tireoidianos médios (em centímetros cúbicos) das mulheres do grupo controle e das pacientes do grupo de casos que foram submetidas à radioterapia.

Na comparação do volume médio do grupo controle e o volume médio do grupo de casos, 1 mês após o término da radioterapia, não se observou

diferença estatística significativa (respectivamente, $10,64 \text{ cm}^3 \times 10,33 \text{ cm}^3$; $p= 0,343$). Na comparação do volume médio do grupo controle e o volume médio do grupo de casos, 6 meses após o término da radioterapia, não se observou diferença estatística (respectivamente, $10,64 \text{ cm}^3 \times 10,36 \text{ cm}^3$; $p=0,984$). O mesmo aconteceu após um ano (respectivamente, $10,64 \text{ cm}^3 \times 9,47 \text{ cm}^3$; $p=0,159$). A Figura 1 apresenta estes resultados.

Tabela 5 - Comparação dos volumes médios da tireóide encontrados à US nos intervalos de 1 mês, 6 meses e 1 ano após a radioterapia.

Variável	Categoria	Volume médio	Sd	P
VOLUME - 1mês	Ca de mama que fez rxt	10,33	7,23	0,343
	Controle	10,64	6,17	
VOLUME – 6 meses	Ca de mama que fez rxt	10,36	5,28	0,984
	Controle	10,64	6,17	
VOLUME – 1 Ano	ca de mama que fez rxt	9,47	6,01	0,159
	Controle	10,64	6,17	

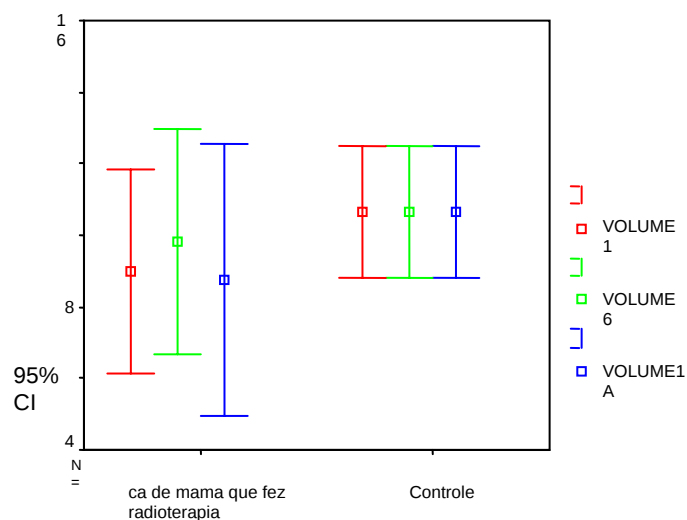


Figura 1 - Gráfico do volumes médios da tireóide obtidos através de US após 1 mês, 6 meses e 1 ano após a radioterapia.

4.7 CARACTERIZAÇÃO DAS PACIENTES QUE APRESENTARAM HIPOTIREOIDISMO

Das 69 pacientes do grupo de casos que submeteram-se à radioterapia, 10 pacientes desenvolveram hipotireoidismo subclínico ao longo do primeiro ano após o término da radioterapia. Dois novos casos foram identificados neste grupo, após o término do primeiro ano do estudo. Um, aos 24 meses e um outro, aos 48 meses, após o término da radioterapia, entre as pacientes que realizaram exames. Entre as 12 (17,4%) pacientes que desenvolveram hipotireoidismo, das 69 pacientes irradiadas, 3 apresentaram a complicação 1 mês após a radioterapia, 2 pacientes após 6 meses, 5 pacientes após 1 ano, 1 paciente após 24 meses e 1 paciente após 48 meses.

Cinco pacientes estavam na pré-menopausa e 7 pacientes na pós-

menopausa. Todas apresentavam dosagem inicial de anticorpos antitireoglobulina negativa e cinco apresentavam títulos de anticorpos antiperoxidase aumentados, ao início do estudo. Uma paciente apresentava tireóide volumetricamente aumentada antes do início do tratamento. Cinco pacientes receberam radioterapia em fossa supraclavicular homolateral à área da mama irradiada e 7 pacientes receberam radioterapia apenas em área de mama. Oito pacientes demonstraram redução volumétrica da tireóide após a radioterapia. Apenas uma das pacientes que desenvolveu hipotireoidismo após a radioterapia evoluiu a óbito, provocado pela progressão da doença.neoplásica.

Tabela 6 - Características das pacientes que desenvolveram hipotireoidismo ao longo do estudo.

Variáveis	Categorias	n (%)
Estado menopausal	Pré-menopausa	5 (41,6)
	menopausa	7 (58,4)
Tireoglobulina inicial	Negativo	12 (100,0)
	Positivo	0 (0,0)
TPO Inicial	Negativo	7 (58,4)
	Positivo	5 (41,6)
Aspecto ao US	Heterogêneo	7 (58,4)
	Homogêneo	5 (46,1)
Presença nódulo	Sim	5 (46,1)
	Não	7 (58,4)
Receptor estrogênio	Positivo	8 (66,7)
	Negativo	3 (25,0)
	Não dosado	1 (8,3)
Receptor progesterona	Positivo	6 (50,0)
	Negativo	5 (41,6)
	Não dosado	1 (8,3)
Radioterapia FSC	Sim	5 (46,1)
	Não	7 (58,4)
Total		12 (100,0)

4.8 CARACTERIZAÇÃO DAS PACIENTES QUE APRESENTARAM METÁSTASES

Das 79 pacientes do grupo de casos, 14 (8,5%) desenvolveram metástases ao longo do seguimento de 4 anos.

Destas 14 pacientes, 50,0% estavam na pré-menopausa, 85,7% (12) apresentavam função tireoidiana normal, antes do início do tratamento oncológico, já que apresentavam dosagem de hormônio tireoestimulante normal.

Quanto às dosagens de auto-anticorpos, 92,9% apresentavam anticorpos antitireoglobulina normais ao início do seguimento e 85,7% apresentavam dosagem de anticorpo antitiroperoxidase inicial também normais.

À ultra-sonografia, dentre as 14 pacientes a tireóide tinha aspecto heterogêneo em 6 (42,9%) e 3 delas apresentavam nódulo unilateral, enquanto 3 apresentavam nódulos bilaterais.

Das 14 pacientes que desenvolveram metástases, 8 (57,1%) apresentavam receptores negativos para estrogênio e progesterona e 13 (92,9%) foram submetidas a radioterapia complementar. Nenhuma delas foi submetida a tireoidectomia (Tabela 8).

Tabela 7 - Características das pacientes com adenocarcinoma de mama que desenvolveram metástases ao longo do estudo.

Variáveis	Categorias	n (%)
Estado menopausal	Pré-menopausa	7 (50,0)
	menopausa	7 (50,0)
TSH inicial	Normal	12 (85,7)
	Aumentado	2 (14,3)
Tireoglobulina inicial	Negativo	13(92,9)
	Positivo	1 (7,1)
TPO Inicial	Negativo	12 (85,7)
	Positivo	2 (14,3)
Aspecto ao US	Heterogêneo	6 (42,9)
	Homogêneo	8 (57,1)
Presença nódulo	Sim	6 (42,9)
	Não	8 (57,1)
Receptor estrogênio	Positivo	6 (42,9)
	negativo	8 (57,1)
Receptor progesterona	Positivo	6 (42,9)
	negativo	8 (57,1)
radioterapia	Sim	13 (92,9)
	Não	1 (7,1)
Hipotireoidismo inicial	Não	12 (85,7)
	Sim	2 (14,3)
Total		14 (100,0)

A sobrevida livre de doença acumulada após 1 ano foi de 96,2%, após 3 anos foi de 91,0% e após 5 anos foi de 81,2%. Das 10 pacientes que não fizeram radioterapia, apenas uma teve metástase após 5 anos. As taxas de sobrevida livre de doença destas pacientes, após 1, 3 e 5 anos, foram de 100%, 100% e 88,9%. Dentre as que fizeram radioterapia, 13 tiveram metástase e as taxas de sobrevida livre de doença destas pacientes, após 1, 3 e 5 anos, foram de 95,7%, 89,7% e 80,4%, sem diferença estatística entre as curvas de sobrevida ($p=0,465$).

Analisando em relação ao TSH inicial (Figura 2), também não se

observou diferença estatística entre as curvas ($p=0,303$). As taxas de sobrevida livre de doença após 1, 3 e 5 anos foram de 97,2%, 91,5% e 82,6% para as pacientes com TSH inicial normal, 83,3%, 83,3% e 55,6% dentre as pacientes com hipotireoidismo e a única paciente com hipertireoidismo não teve metástase.

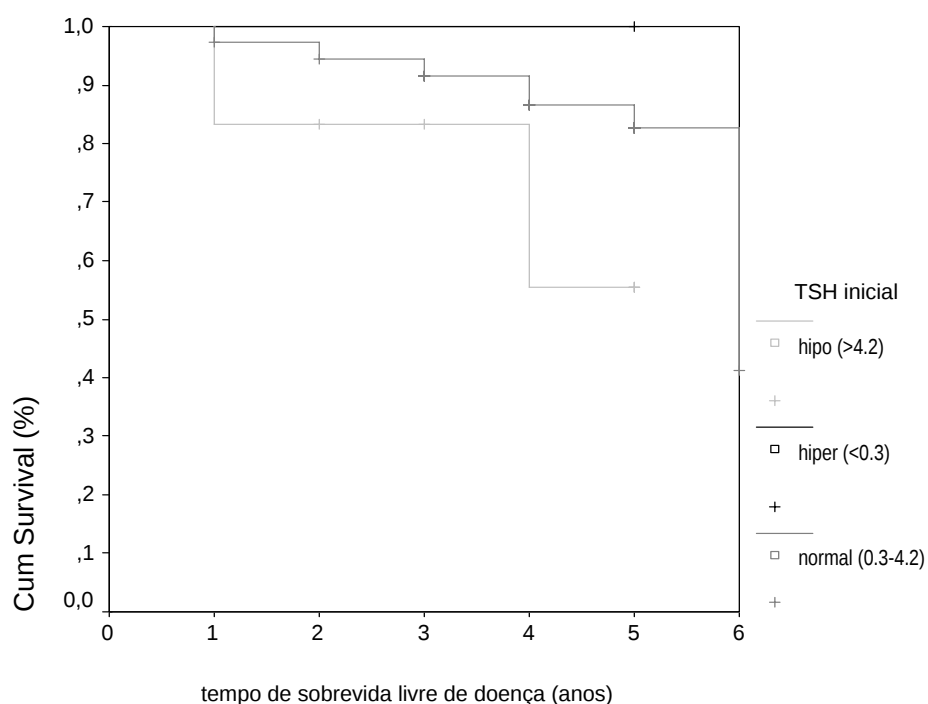


Figura 2 - Gráfico da análise de sobrevida livre de doença, segundo TSH inicial

4.9 ANÁLISE DA SOBREVIDA GLOBAL

A Caracterização das pacientes que evoluíram a óbito

Das 79 pacientes que integraram o grupo de casos, 14 (17,7%) evoluíram a óbito, num período de 4 anos de seguimento.

Entre estas 14 pacientes 10 (71,4%) estavam na menopausa e 4 na pré-menopausa. Quatro (28,6%) pacientes apresentaram hipotireoidismo subclínico às dosagens laboratoriais iniciais. Apenas 1 (7,1%) apresentava auto-anticorpos antitireoglobulina positivos e 3 apresentaram anticorpos antiTPO positivos. Sete (50,0%) pacientes apresentavam tireóide de aspecto heterogêneo à US e 8 (57,1%) apresentavam nódulos tireoidianos, sendo que 6 (42,9%) apresentavam nódulos unilaterais e 2 nódulos bilaterais. Dez (71,4%) pacientes apresentavam receptores negativos para estrogênio e 9 apresentavam receptores negativos para progesterona. Treze (92,9%) pacientes fizeram radioterapia e nenhuma delas foi submetida a tireoidectomia.

A sobrevida global acumulada após 1 ano foi de 89,9%, após 3 anos foi de 83,4% e após 5 anos foi de 81,5%. Das 10 pacientes que não fizeram radioterapia, apenas uma morreu após 5 anos. As taxas de sobrevida global destas pacientes, após 1, 3 e 5 anos, foram de 100%, 100% e 87,5%. Dentre as que fizeram radioterapia, 13 morreram e as taxas de sobrevida global destas pacientes, após 1, 3 e 5 anos, foram de 88,4%, 81,0% e 81,0%, sem diferença estatística entre as curvas de sobrevida ($p=0,457$).

Na análise em relação ao TSH inicial (Figura 3), observou-se diferença estatística entre as curvas de sobrevida global ($p=0,004$). As taxas de sobrevida global após 1, 3 e 5 anos foram de 90,3%, 87,4% e 85,3% para as pacientes com TSH inicial normal, 83,3%, 66,7% e 33,3% entre as pacientes com hipotireoidismo e a única paciente com hipertireoidismo não morreu.

Tabela 8 - Características das pacientes que evoluíram a óbito.

variáveis	Categorias	n (%)
Estado menopausal	Pré-menopausa	4 (28,6)
	menopausa	10 (71,4)
TSH inicial	Normal	10 (71,4)
	Aumentado	4 (28,6)
Tireoglobulina inicial	Negativo	11 (78,6)
	Positivo	1 (7,1)
TPO inicial	Negativo	10 (71,4)
	Positivo	3 (21,4)
Aspecto ao US	Heterogêneo	7 (50,0)
	Homogêneo	6 (42,9)
Presença nódulo	Não	6 (42,9)
	unilateral	6 (42,9)
	bilateral	2 (14,3)
Receptor estrogênio	Positivo	10 (71,4)
	negativo	3 (21,4)
Receptor progesterona	Positivo	9 (64,3)
	negativo	4 (28,6)
radioterapia	Sim	13 (92,9)
	Não	1 (7,1)
Hipotireoidismo inicial	Não	10 (71,4)
	Sim	4 (28,6)
Total		14 (100,0)

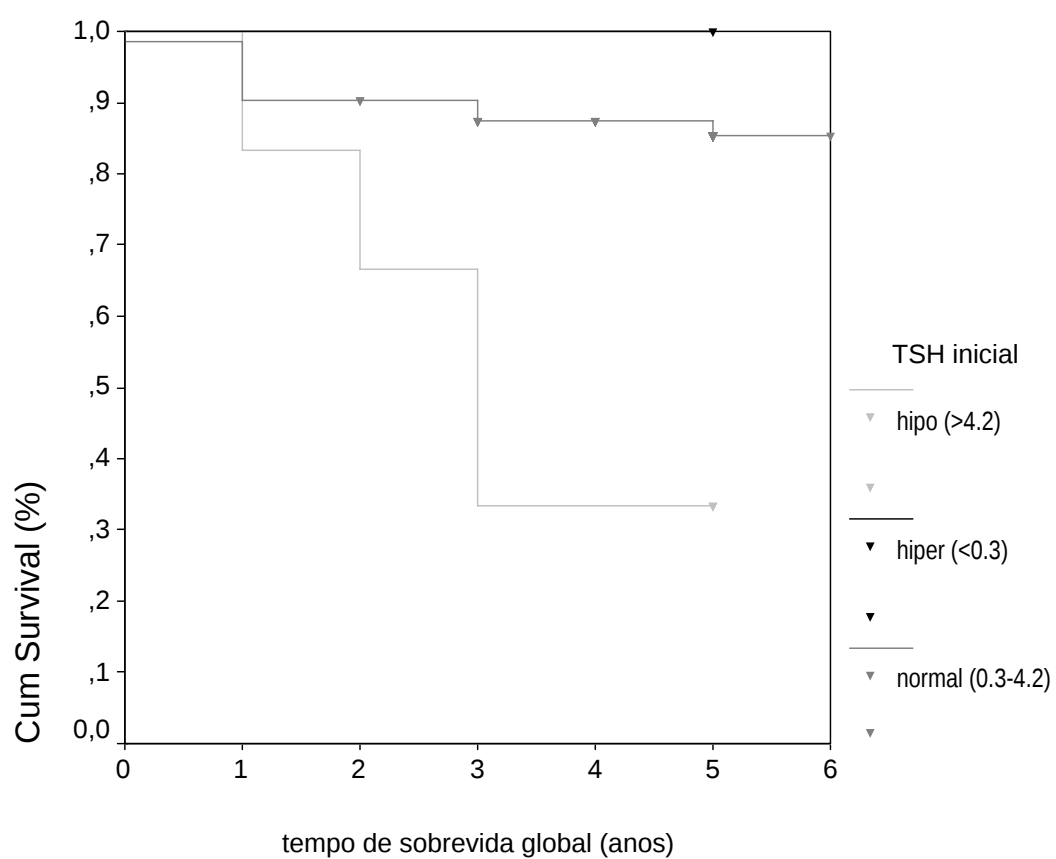


Figura 3 - Gráfico da análise de sobrevida global, segundo TSH inicial.

DISCUSSÃO

5 DISCUSSÃO

Realizou-se estudo comparativo entre pacientes com diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma ductal de mama e mulheres sem doenças neoplásicas, pareadas por idade e estado menopausal, para a avaliação das características funcionais da tireóide, através de dosagens de tiroxina livre, hormônio tireoestimulante, anticorpos antitireoidianos e dos parâmetros ultra-sonográficos: volume tireoidiano, presença de heterogeneidade e presença de nódulos.

Após o término da radioterapia, as pacientes com câncer de mama foram avaliadas prospectivamente, ao longo de 1 ano, com o objetivo de se avaliar os efeitos da radioterapia para o adenocarcinoma ductal de mama sobre as características funcionais e de imagem da tireóide destas pacientes.

O estudo teve início a partir de resultados contraditórios obtidos em literatura, sobre a incidência de doenças da tireóide em mulheres com neoplasias malignas de mama, assim como a partir de resultados contraditórios sobre o papel das doenças tireoidianas no prognóstico destas pacientes.

No estudo realizado com mulheres com adenocarcinoma de mama, admitidas para tratamento oncológico no Hospital A. C. Camargo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as 79 pacientes com adenocarcinoma ductal de mama ainda não submetidas a qualquer

tratamento oncológico e 86 mulheres sem neoplasia mamária, incluídas no grupo controle, nos seguintes parâmetros analisados: dosagem de hormônio tireoestimulante ($p=0,789$), presença de auto-anticorpos antitireoglobulina ($p=0,406$), presença de auto-anticorpos antiperoxidase ($p=0,216$) e, à ultra-sonografia, os parâmetros: presença de aspecto heterogêneo ($p=0,640$), presença de nódulos ($p=0,309$) e volume glandular médio, em centímetros cúbicos ($p=0,159$). Todas as dosagens de tiroxina livre foram normais em ambos os grupos.

Neste estudo, portanto, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas no perfil dos hormônios tireoidianos e nos parâmetros ultra-sonográficos analisados, entre as mulheres com câncer de mama e sem câncer de mama, pareadas por idade e estado menopausal, antes do início da terapêutica oncológica, ao contrário de relatos da literatura em que alguns autores identificaram anormalidades tireoidianas em pacientes com câncer de mama, como os estudos de SICHER e WATERHOUSE 1967; MITTRA et al. 1974; TAKATANI et al. 1989, que associaram o câncer de mama ao hipotireoidismo; ou aos estudos de LEMMAIRE e BAUGNET-MAHIEU 1986, que associaram o câncer de mama ao hipertireoidismo, ou ao estudo de MARUCHI et al. 1976, GOGAS et al. 2001 e GIUSTARINI et al. 2006 que associaram o câncer de mama às tireoidites auto-imunes, mas confirmando os achados de WALLACE et al. 1978; SHAPIRO et al. 1980; HEDLEY et al. 1981; KALACHE et al. 1982; HOFFMAN 1984; HOLM et al. 1985; RASMUSSEN et al. 1987 e GOLDMAN 1990, que não estabeleceram uma relação entre as doenças tireoidianas e o

câncer de mama.

Após o estabelecimento destes parâmetros iniciais, as pacientes com adenocarcinoma de mama permaneceram em acompanhamento e, após o término da radioterapia, foram submetidas a análises seriadas de tiroxina livre, hormônio tireoestimulante, auto-anticorpos antiperoxidase e antitireoglobulina e à ultra-sonografia da tireóide, com o objetivo de se avaliar prospectivamente os efeitos da radioterapia externa para o adenocarcinoma de mama sobre a tireóide destas pacientes.

A data do término da radioterapia foi adotada como data de início das análises da tireóide após 1 mês, 6 meses e 1 ano do término da radioterapia.

No estudo prospectivo realizado, observou-se o surgimento de casos de hipotireoidismo subclínico entre as pacientes que se submeteram à radioterapia complementar para o tratamento do adenocarcinoma de mama.

Observou-se que, com o aumento no intervalo de tempo entre o término da radioterapia e as dosagens laboratoriais foi possível observar diferença estatisticamente significativa entre o grupo de estudo e o grupo controle, quanto à ocorrência de hipotireoidismo.

Os primeiros casos de hipotireoidismo foram identificados no primeiro mês após o término da radioterapia entre pacientes que apresentavam dosagens previamente normais de TSH e tiroxina livre.

A partir de 6 meses do término da radioterapia, com o surgimento de mais 2 novos casos de hipotireoidismo subclínico, identificados pelo aumento nas dosagens de TSH, em pacientes com função tireoidiana previamente normal, passou-se a identificar diferença estatisticamente

significativa entre o grupo de pacientes irradiadas e o grupo controle ($p=0,041$), quando à ocorrência de hipotireoidismo.

Nas análises realizadas após 12 meses do término da radioterapia, também se observou diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes irradiadas e o grupo controle, quanto à ocorrência de hipotireoidismo ($p= 0,016$).

Nas análises realizadas no intervalo de 1 ano após o término da radioterapia foi possível observar diferença estatisticamente significativa no parâmetro aspecto da tireóide à ultra-sonografia, com aumento na ocorrência de tireóides de aspecto heterogêneo ($p=0,021$), no grupo de pacientes irradiadas, denotando alterações texturais da tireóide destas pacientes. Em estudo transversal realizado anteriormente com pacientes submetidas a radioterapia para o câncer de mama, este parâmetro era fortemente associado ao surgimento de hipotireoidismo (RIGON 2000).

Um interessante aspecto observado foi que, das 12 pacientes que desenvolveram hipotireoidismo após a radioterapia, 8 apresentaram redução no volume da tireóide à ultra-sonografia, em comparação com o volume inicial, antes da radioterapia. Isto sugere a ocorrência de atrofia da tireóide, resultante da ação da irradiação sobre o tecido tireoidiano. SOMMERS, em 1955, relatava evidências histológicas de atrofia da tireóide em pacientes com carcinoma de mama.

O conceito de rádio-sensibilidade da tireóide, relatado por EINHORN e WILKHOLM, em 1967, foi confirmado neste estudo e deve ser considerado após a utilização da radioterapia externa em pacientes com adenocarcinoma

de mama. O papel do tratamento do câncer de mama no surgimento de doenças tireoidianas, especialmente o hipotireoidismo, deve ser sempre considerado, como também sugeriram alguns autores. (MITTRA 1974; BRUNING, 1985; ABID 2005).

É importante observar que a radioterapia habitualmente cursa com seqüelas tardias. Em estudo pregresso observamos que o tempo médio para o diagnóstico de hipotireoidismo em pacientes tratadas por câncer de mama e submetidas a radioterapia externa foi de 5 anos. Isto impõe a necessidade de um seguimento prolongado destas pacientes.

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

O estudo permitiu concluir que a radioterapia determinou o surgimento de hipotireoidismo e de alterações no aspecto ultra-sonográfico da tireóide entre as pacientes com adenocarcinoma ductal de mama submetidas à radioterapia, indicando a necessidade do acompanhamento clínico destas pacientes, para um adequado monitoramento da função tireoidiana.

É aconselhável a análise seriada de hormônios tireoidianos, especialmente hormônio tireoestimulante, a cada 6 meses, no primeiro ano após o término da radioterapia e a partir daí anualmente e também a análise ultra-sonográfica anual da tireóide destas pacientes.

A suplementação hormonal com levotiroxina deve ter início assim que o diagnóstico de hipotireoidismo subclínico for realizado, uma vez que, neste estudo, a condição se mostrou irreversível.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abid M, Daoud J, Siala W, et al. Hypothyroidism following cervical irradiation in the management of carcinoma of the nasopharynx and of the breast: a prospective study on eighty-four cases. **Cancer Radiother** 2005; 9:140-7.

Adamopoulos DA, Vassilarus S, Kapolla N, Papadiamantis J, Georgiakodis F, Michalkis A. Thyroid disease in patients with benign and malign mastopathy. **Cancer** 1986; 57:125-8.

Altieri A, Tavani A, Gallus S. Correspondence re: Simon et al. Do thyroid disorders increase the risk of breast cancer? 11: 1574-1578, 2002. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2002; 12:684-6.

Angeli A, Dogliotti L, Agrimonti F, Faggiuolo R, Carvalho R, Tibo A. Thyroid hormone levels in human breast cyst fluid. **Acta Endocrinol** 1984; 107:230-6.

Argüelles AE, Poggi UL, Saborida C, Hoffman C, Chekherdemian M, Blanchard O. Endocrine profiles and breast cancer. **Lancet** 1973; 1:165-7.

Backwinkel K, Jackson AS. Some features of breast cancer and thyroid deficiency. **Cancer** 1964; 17:1174-6.

Bogardus GM, Finley JW. Breast cancer and thyroid disease. **Surgery** 1961; 49:461-8

Bruning P. Primary hypothyroidism in breast cancer patients with irradiated supraclavicular lymph nodes. **Br J Cancer** 1985; 51:659-63.

Cerbon MA, Milgrom E, Oichon MF. Thyroid hormone receptors in human breast cancer. **Cancer Res** 1981; 41:4167-73.

Cristofanilli M, Yamamura Y, Kau SW, et al. Thyroid hormone and breast carcinoma: primary hypothyroidism is associated with a reduced incidence of primary breast carcinoma. **Cancer** 2005; 103:1122-8.

Cupceancu B, Pop A, Purice M, Mogos I. Serum and intracystic levels of thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) in women with breast macrocysts. **Endocrinology** 1987; 25:209-15.

Edelstyn GA, Lyons AR, Welbourn RB. Thyroid function in patients with mammary cancer. **Lancet** 1958; 3:670-2.

Einhorn J, Wilkholm G. Hypothyroidism after external irradiation to the thyroid region. **Radiology** 1967; 88: 326-9.

Fierabracci P, Pinchera A, Campani D et al. Association between breast cancer and autoimmune thyroid disorders: no increase of lymphocytic. **J Endocrinol Invest.** 2006 Mar; 29(3):248-51.

Furth J. Experimental pituitary tumors and the role os pituitary hormonis in tumorigenesis of the breast and thyroid. **Cancer** 1957; 10:842-53.

Giani G, Fierbracci P, Bonacci R. Relationship between breast cancer and thyroid disease: relevance of autoimmune thyroid disorders in breast malignancy. **J Clin Endocrinol Metab** 1996; 81:990-4.

Giustarini E, Pinchera A, Fierabracci P, Roncella M, Fustaino L, Mammoli C, C. Thyroid autoimmunity in patients with malignant and benign breast diseases before surgery. **Eur J Endocrinol** 2006; 154:645-9.

Gogas J, Kouskos E, Tseleni-Balafouta S, et al. Autoimmune thyroid disease in women with breast carcinoma. **Eur J Surg Oncol** 2001; 27:626-30.

Goldman ME. Thyroid disease and breast cancer. **Epidemiol Rev** 1990; 12:16-28.

Hayden TS, Forsyth IA. Thyroid hormone binding in rat mammary glands. **J Endocrinol** 1977; 75:38-9.

Hedley AJ, Jones SJ, Spiegelhalter DJ, Clements P, Bewsher PD, Simpson JG, Weir RD, Breast cancer in thyroid disease: fact or fallacy? **Lancet** 1981; 1:131-3.

Hoffman DA. Late effects of I-131 therapy in the United States. In: Boice JD, Fraumeni JF Jr, editors. **Radiation carcinogenesis: epidemiology and biological significance**. New York: Raven Press; 1984. p.273-80.

Holm LE, Blomgren H, Lö Whagen T, Cancer risks in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. **N Engl J Med** 1985; 312:601-4.

Hortobagyi GN, Cristofanilli M, Yamamura Y, et al. Thyroid Hormone and breast carcinoma. **Cancer** 2005; 6:103:122-6.

Ito K, Maruchi N. Breast cancer in patients with Hashimoto's thyroiditis. **Lancet** 1975; 2:1119-21.

Kalache A, Vessey MP, McPherson K. Thyroid disease and breast cancer: findings in a large case-control estudy. **Br J Surg** 1982; 69:434-5.

Kapdi CC, Wolfe JN. Breast cancer relationship to thyroid supplements for hypothyroidism. **JAMA** 1976; 236:1124-7.

Kogai T, Taki K, Brent GA. Enhancement of sodium/iodide symporter expression in thyroid and breast cancer. **Endocr Relat Cancer** 2006; 13:797-826.

Kurland LT, Annegers JF. Breast cancer and Hashimoto thyroiditis [letter]. **Lancet** 1976; 1:808.

Kuijpers JL, Nyklictek I, Louwman MW, Weetman TA, Pop VJ, Coebergh JW. Hypothyroidism might be related to breast cancer in post-menopausal women. **Thyroid** 2005; 15:1253-9.

Lemmaire M, Baugnet-Mahieu L. Thyroid function in women with breast cancer. **Eur J Cancer Clin Oncol** 1986; 22:301-7.

Loeser AA. A new therapy for prevention of post-operative recurrences in genital and breast cancer. **Br Med J** 1954; 3:1380-4.

Loeser AA. Thyroid hormone as a prophylactic remedy in the metastasis of mammary and genital cancer in women. **An R Acad Nac Med (Madr)** 1955; 72:331-43.

Martinez L, Castilla JA, Gil T, et al. Thyroid hormones in fibrocystic breast disease. **Eur J Endocrinol** 1995; 132:673-6.

Maruchi N, Annegers JF, Kurland LT. Hashimoto's thyroiditis and breast cancer. **Mayo Clin Proc** 1976; 51:263-5.

Meyer F, Brown JB, Morrison AS, MacMahon B. Endogenous sex hormones, prolactin and breast cancer in premenopausal women. **JNCI** 1986; 77:613-6.

Mittra I, Hayward JL, McNeilly AS. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in breast cancer. **Lancet** 1974; 1:889-91.

Muhlbock O, Boot LM. The mechanism of hormonal carcinogenesis [abstract]. In: **Ciba Foundation Symposium**; Boston 1959, p.83-94.

Murat U, Cengiz O, Bozkurt B, et al. The relationship between prognostic factors of breast cancer and thyroid disorders in Turkish women. **J Surg Oncol** 2004; 87:19-25.

Rasmusson B, Rasmussen UF, Hegedus L, Perrild H, Bech K, Hoier-Madsen M. Thyroid function in patients with breast cancer. **Eur J Cancer Clin Oncol** 1987; 23:553-6.

Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. A perspective view of sodium iodide symporter research and its clinical implications. **Eur J Endocrinol** 2006; 155:495-512.

Rigon ARS. Distúrbios da tireóide em pacientes submetidos a radioterapia externa para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço e de mama. São Paulo; 2000. [**Dissertação de Mestrado-Fundação Antonio Prudente**].

Roberts GP, Ladenson PW. Hypothyroidism. **Lancet** 2004; 363:793-803.

Rojeski MT, Gharib H. Nodular thyroid disease: evaluation and management. **N Engl J Med** 1985; 313:428-36.

Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. **Radiation Res** 1995; 141:259-77.

Rose DP, Davis JE. Plasma triiodothyronine concentrations in breast cancer. **Cancer** 1979; 43:1434-8.

Saraiva PP, Figueiredo NB, Padovani CR, Brentani MM, Nogueira CR. Profile of thyroid hormones in breast cancer patients. **Br Med Biol Res** 2005; 38:761-5.

Sellitti DF, Tseng YL, Latham KL. Nuclear thyroid hormone receptors in C3H/HeN mouse mammary glands and spontaneous tumors. **Cancer Res** 1983; 43:1030-8.

Shapiro S, Slone D, Kaufman DW, et al. Use of thyroid supplements in relation to the risk of breast cancer. **JAMA** 1980; 244:1685-7.

Sicher K, Waterhouse JAK. Thyroid activity in relation to prognosis in mammary cancer. **Br J Cancer** 1967; 21:512-8.

Simon MS, Tang MT, Bernstein L. Do thyroid disorders increase the risk of breast cancer? **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 2002; 11:1574-8.

Siniscalchi AR, Rigon Júnior HJ. Importance of thyroid function tests in patients underwent oncologic treatment. **Acta Oncol Bras** 1995; 15-4:175-7.

Siniscalchi AR, Rigon Júnior HJ, Secker M. Hypothyroidism: complication of the cancer treatment. **Acta Oncol Bras** 1996; 16:91-4.

Smithcors JF, Leonard SL. Relation of thyroid to mammary gland structure in rat with special reference to male. **Endocrinology** 1942; 31:454-60.

Smithline F, Sherman L, Kolodny H. Prolactin and breast carcinoma. **N Eng J Med** 1975; 292:784-92.

Smyth PP, Smith DF, McDermott WM, Murray MJ, Geraghty JG, O'Higgins NJ. A direct relationship between thyroid enlargement and breast cancer. **J Clin Endocrinol Metabolism** 1996; 81-3:937-41.

Smyth PP, Shering SG, Kilbane MT, Murray MJ, McDermott EW, Smith DF. Serum thyroid peroxidase autoantibodies, thyroid volume, and outcome in breast carcinoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1998; 83:2711-6.

Sommers SC. Endocrine abnormalities in women with breast cancer. **Lab Invest** 1955; 4:160-74.

Spencer JGC. The influence of the thyroid in malignant disease. **Br J Cancer** 1954; 8:393-411.

Stocks P. Cancer death rates in Japan contrasted with those in England and Wales. **Br J Cancer** 1956;10:257-64.

Stoll BA. Breast cancer and hypothyroidism. **Cancer** 1965; 18:1431-6.

Takatani O, Okumoto T, Kosano H, Nishida M, Hiraide H, Tamakuma S. Relationship between the levels of serum thyroid hormones or estrogen status and the risk of breast cancer genesis in Japanese women. **Cancer Res** 1989; 49:3109-12.

Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. **Ann Intern Med** 1997; 126:226-31.

Tazebay UH, Wapnir IL, Levy O, et al. The mammary gland iodide transporter is expressed during lactation and in breast cancer. **Nature** 2000; 6:871-8.

Tucker MA, Morris J, Boice JD Jr, et al. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. **Cancer Res** 1991; 51:2885-8.

Turkington RW. Prolactin Receptors in mammary carcinoma cells. **Cancer Res** 1974; 34:758-63.

Venturi S, Donati FM, Venturi A, Venturi M, Grossi L, Guidi A. Role of iodine in evolution and carcinogenesis of thyroid, breast and stomach. **Adv Clin Pathol** 2000; 4:11-7.

Wallace RB, Sherman BM, Bean JA, Leeper J. Thyroid hormone use in patients with breast cancer. Ausence of na association. **JAMA** 1978; 239:958-9.

Wernwe SC. Classification of thyroid diseaes. Report of the coomittee on nomenclature. Americcan Thyroid Association. **J Clin Endocrinol Metab** 1969; 29:860-2.

ANEXOS

Anexo 1 - Termo de Consentimento pós-informado

I. Dados de identificação do paciente ou responsável legal

Nome do paciente.....

Documento de identidade Nº sexo M () F () Nasc...../...../.....

EndereçoNº.....Compl.....

CEP.....Cidade.....Estado.....Tel.....

Responsável (pacientes menores de 18 anos)

Grau de parentesco.....RG:.....Sexo M () F ()

Nasc...../...../.....Endereço.....Nº.....Compl.....

CEP.....Cidade.....Estado.....Tel.....

II. Dados sobre o estudo

1 Estudo para avaliar a associação entre as doenças tireoideanas e o câncer de mama e as anormalidades tireoideanas decorrentes da radioterapia para o câncer de mama.

Pesquisadores: Arlete R Siniscalchi, Solange MT Carvalho, Mário Mourão, Humberto J.Rigon Jr.

2 Departamentos: Clínica Médica e Mastologia

3 Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em:...../...../.....

4 Início do Estudo:.....

III. Explicações da pesquisa ao paciente ou representante legal

1. Justificativas e Objetivos da Pesquisa:

O presente estudo tem por objetivo avaliar a ocorrência de distúrbios do funcionamento da tireóide, quando da utilização da radioterapia para o tratamento do câncer de mama e a coexistência de doenças da tireóide em pacientes com câncer de mama.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:

Serão realizados exames de laboratório através da coleta de sangue para a análise dos hormônios da tireóide e efetuada a ultrassonografia da tireóide antes do início do tratamento do câncer. As pacientes que necessitarão de radioterapia serão novamente submetidas aos mesmos exames ao término da radioterapia, 6 meses após a radioterapia e a partir daí anualmente. Nenhum destes métodos é experimental, o que significa que já são amplamente utilizados. Em caso de complicações tireoideanas que indiquem a necessidade de biópsia de nódulos da tireóide para estudo anatomopatológico, o paciente será previamente informado.

3. Complicações e riscos esperados:

No caso de coleta de sangue e realização de ultrassom não existem riscos de complicações. Em caso de punção biópsia de lesões tireoideanas os riscos são aqueles inerentes ao método.

4. Benefícios que poderão ser obtidos

Em razão da avaliação da tireóide poderão ser evitados distúrbios clínicos decorrentes do hipotireoidismo, doença que poderá ser tratada antes que ocorram alterações da saúde do doente. Poderemos ainda evitar o câncer de tireóide, se nódulos suspeitos forem extirpados.

5. Fui esclarecido sobre a garantia de receber resposta a qualquer pergunta ou esclarecimento sobre os procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a pesquisa e o tratamento do indivíduo.

SIM () NÃO ()

6. Fui esclarecido sobre a liberdade de retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isso traga prejuízo quanto à continuidade do meu tratamento.

SIM () NÃO ()

7. Fui esclarecido de que não haverá remuneração financeira além do previsto para as despesas do estudo.

SIM () NÃO ()

8. Fui esclarecido de que não haverá indenização além das previstas pela lei, em reparação a dano imediato ou tardio, causado pela pesquisa em questão.

SIM () NÃO ()

9. Fui esclarecido sobre a segurança de que minha identidade será preservada, mantendo-se todas as informações em caráter confidencial.

SIM () NÃO ()

IV. Consentimento Pós-informado

Declaro que , após ter sido convenientemente esclarecido dos riscos e benefícios deste estudo clínico, conforme definido nos itens 1 a 9, do inciso III, consinto em participar, na qualidade de paciente, do Projeto de Pesquisa referido no inciso II.

São Paulo,...../...../.....

Assinatura do paciente ou responsável legal

.....

Assinatura e carimbo do Pesquisador.....

Anexo 2 - Questionário

- 1 Número do estudo:...../ /
- 2 RGH:...../ / / /
- 3 Data de início do tratamento: _ / _ // / /
- 4 Idade (em anos):/ /
- 5 Status menopausal: (0)pré (1) pós...../ /
- 6 TRH (em meses): (0)não (1)1-6 (2)6-12 (3)12-24 (4)24-36 (5)36-48 (6)48-60...../ /
- 7 Doença tireoideana prévia: (0)não (1)sim...../ /
- 8 Tipo: Hipotireoidismo (1) Hipertireoidismo (2) nódulos (3)...../ /
- 9 Estadiamento clínico(EC): (0)0 (1)I (2)IIA (3)IIB (4)IIIA (5)IIIB (6)IV...../ /
- 10 Dosagem hormonal inicial:
 - a. T4 livre _____ (valor normal: _____)...../ /
 - b. TSH _____ (valor normal: _____)...../ /
 - c. T3 _____ (valor normal: _____)...../ /
 - d. AntiTPO: (0)negativo (1) positivo...../ /
- 11 US tireóide inicial:
 - a. Tamanho: (0) normal (1)↑ (2)↓/ /
 - b. Aspecto: (0)heterogêneo (1) homogêneo...../ /
 - c. Nódulos: (0)ausente (1) presente. / /
 - d. Tamanho nódulo predominante: (_____)cm...../ /
12. PAAF do nódulo: (0) não (1) sim/ /
13. AP Nódulo:/ /
14. QT neoadjuvante: (0) não (1)3 ciclos...../ /
15. Esquema: (0) AC (1) AT (2) FAC (3)/ /
16. Data da cirurgia: _ / _ // / / /
17. Tratamento cirúrgico: (0)Setor e Esvaziamento(1)MRM...../ /
18. Tipo histológico:(0)CDI (1)CLI (2)tubular (3)medular (4)mucinoso(5)papilífero...../ /
19. Receptor de estrogênio: (0)negativo (1) positivo...../ /
20. Receptor de progesterona: (0)negativo (1) positivo...../ /
21. Radioterapia: (0) não (1) sim...../ /
22. Associação com QT: (0)não (1)concomitante (2) préQT (3)pós-QT...../ /
23. Campos: (0)mama (1)FSCL (2)MI (3)012 (4)01...../ /
24. Dose total: _____ cGy...../ / / /
25. Boost: (cGy): (0)não (1)1000 (2)1500 (3)2000...../ /
26. Data do término: _ / _ // / / /
27. Dosagem pós-RXT:
 - a. T4 livre _____ (valor normal: _____)...../ /
 - b. TSH _____ (normal: _____)...../ /
 - c. T3 _____ (valornormal: _____)...../ /
 - d. AntiTPO: (0)negativo (1) positivo...../ /
28. QT adjuvante: (0)não (1)+3ciclos (2)6 ciclos (3)8 ci...../ /
29. Esquema: (0)CMF (1)AC (2)AT (3)FAC...../ /
30. Dosagem hormonal pós-QT:
 - a. T4 livre _____ (valor normal: _____)...../ /
 - b. TSH _____ (valor normal: _____)...../ /
 - c. T3 _____ (valor normal: _____)...../ /
 - d. AntiTPO: (0)negativo (1) positivo...../ /
31. Tamoxifeno: (0)não (1)sim...../ /
32. Tempo de uso do TMX(meses)...../ /

33. Primeira revisão (1 ano após término da rxt):

- a. T4 livre _____ (valor normal: _____)...../ _/
- b. TSH _____ (valor normal: _____)...../ _/
- c. T3 _____ (valor normal: _____)...../ _/
- d. AntiTPO: (0)negativo (1) positivo...../ _/
- f. US de tireóide:
1. Tamanho: (0) no/ _/
2. Aspecto: (0)heterogêneo (1) homogêneo...../ _/
3. Nódulos: (0)ausente (1) presente. / _/
4. Tamanh nódulo predominante: (_____)cm...../ _/
5. PAAF do nódulo: (0)não (1)sim...../ _/
6. AP nódulo: _____...../ _/