

**DISTÚRBIOS DA TIREÓIDE EM PACIENTES SUBMETIDOS A
RADIOTERAPIA EXTERNA PARA O TRATAMENTO DO
CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO E DE MAMA**

ARLETE RITA SINISCALCHI RIGON

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

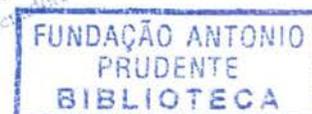
Área de concentração: Oncologia

Orientador: Profº Dr.

RICARDO RENZO BRENTANI

São Paulo

2000



**DISTÚRBIOS DA TIREÓIDE EM PACIENTES SUBMETIDOS A
RADIOTERAPIA EXTERNA PARA O TRATAMENTO DO
CÂNCER DE CABEÇA E PESCOÇO E DE MAMA**

ARLETE RITA SINISCALCHI RIGON

Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Oncologia

Orientador: Profº Dr.

RICARDO RENZO BRENTANI

São Paulo
2000

**EXEMPLAR
ESPECIAL**

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE
PRUDENTE
BIBLIOTECA

FICHA CATALOGRÁFICA

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

Rigon, Arlete Rita Siniscalchi

Distúrbios da tireóide em pacientes submetidos a radioterapia externa para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço e de mama. / Arlete Rita Siniscalchi Rigon -- São Paulo, 2000.

p. 41

Dissertação(mestrado)—Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências—Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Ricardo Renzo Brentani.

Descritores: 1. HIPOTIREOIDISMO/efeitos colaterais. 2. RADIOTERAPIA/tratamento. 3. CÂNCER CABEÇA E PESCOÇO. 4. CÂNCER MAMA. 5. ULTRASSONOGRRAFIA/exame. 6. HORMÔNIOS TIREOIDEANOS.

ÍNDICE

1. A OBSERVAÇÃO CLÍNICA.....	1
2. INTRODUÇÃO.....	3
3. REVISÃO DE LITERATURA	6
4. OBJETIVOS.....	11
5. CASUÍSTICA E MÉTODO.....	12
6. RESULTADOS	16
7. DISCUSSÃO.....	24
8. CONCLUSÕES.....	33
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	34

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE

ANA MARIA R. A. KUNNARI
Coordenadora de Pós-Graduação

FUNDAÇÃO ANTONIO
PRUDENTE
BIBLIOTECA

Dedicatória

Aos meus queridos pais Nadi e Caetano que com muito sacrifício me permitiram chegar até aqui,

Aos meus queridos sogros Vilma e Humberto, sempre dispostos a ajudar,

Ao meu querido esposo Humberto pela confiança irrestrita e apoio constante,

Aos meus adorados filhos André, Priscila e Daniel, meus maiores tesouros, pelos momentos de convívio adiados.

FUNDAÇÃO ANTONIO CARLOS
ANA MARIA R. A. FERREIRA
Coordenadora de Pós-Graduação

Agradecimentos:

Ao Prof. Dr. Ricardo Renzo Brentani, meu eterno agradecimento por ter me dado a honra de ser sua orientanda. Sua confiança e incentivo ao longo destes anos foram fundamentais para a realização deste estudo.

Ao Dr. Humberto Torloni, por estar sempre pronto a ajudar, com paciência e espírito crítico ímpar. Agradeço por toda a dedicação e por acreditar na minha determinação em realizar este estudo.

Ao Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski, seria impossível enumerar todos os momentos que o procurei às voltas com minhas dúvidas e que com tanta atenção fui recebida. Agradeço pela confiança no meu trabalho, pelas inúmeras oportunidades de divulgação dos resultados deste estudo e pela revisão final desta tese, sem dúvida engrandecida por suas primorosas sugestões.

Ao Dr. Humberto João Rigon Jr., pelo incansável apoio na coleta de dados e pela eterna disponibilidade para que eu pudesse cumprir todos os créditos necessários para a realização deste Curso de Mestrado.

À Dra. Karina de Cássia Braga Ribeiro, pela cuidadosa análise estatística e por todas as demonstrações de grande amizade.

FUNDAÇÃO DE APOIO À PESQUISA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS
E TECNOLOGIA

Às amigas Ana Maria Rodrigues Alves Kuninari e Márcia Miwa Hiratani, sempre dispostas a me ouvir e incentivar nos momentos de maior dificuldade.

Às amigas Suely Francisco e Rosinéia Aguiar Carneiro, que me deram ajuda inigualável no levantamento bibliográfico.

À Raimunda Nonata Pereira, que com enorme paciência me ajudou na confecção do Banco de Dados.

À D. Hirde Contesini, que por seu cuidadoso trabalho no Arquivamento de Prontuários, permitiu a realização deste estudo.

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

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.

FUNDAÇÃO ANTONIO RUIZ DE ALMEIDA
ESTUDO DE CASO

ANA MARIA R. A. KUNINARI
Coordenadora de Pós-Graduação

RESUMO

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 Antônio Prudente]

Introdução: A radioterapia externa é um recurso terapêutico de ampla aplicação no tratamento das neoplasias malignas de cabeça e pescoço e de mama, mas estruturas normais como a tireóide estão expostas à irradiação durante este tratamento. **Objetivo:** Este estudo tem por objetivo avaliar a frequência de distúrbios tireoideanos secundários à radioterapia em pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço e de mama. **Pacientes e Métodos:** Duzentos pacientes foram submetidos a dosagens séricas de hormônio tireoestimulante, anticorpos antitireoglobulina e antimicrosomal, ultrassonografia da tireóide e exame anatomopatológico de nódulos tireoideanos suspeitos para malignidade, encontrados à ultrassonografia e que foram ressecados cirurgicamente. **Resultados:** Entre os 87 pacientes tratados por neoplasias malignas de cabeça e pescoço avaliados, 58,6% apresentaram hipotireoidismo primário, o mesmo ocorrendo em 31,9% das 113 pacientes tratadas por câncer de mama. Quando os pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço foram subdivididos de acordo com a topografia tumoral, os pacientes tratados por câncer de laringe e faringe apresentaram um aumento significativo na frequência de disfunções, que alcançaram 70% destes pacientes ($p < 0,001$). Dos pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço, submetidos a radioterapia externa exclusiva, 52,9% apresentaram hipotireoidismo primário, enquanto esta complicação ocorreu em 66,7% daqueles submetidos a ressecção cirúrgica incluindo tireoidectomia parcial concomitante e radioterapia externa

complementar. Entre os duzentos pacientes, 3,0% apresentaram hipertireoidismo. À ultrassonografia, 55,6 % dos casos de câncer de cabeça e pescoço apresentaram tireóide com aspecto textural heterogêneo e 36,4% demonstraram redução da massa tireoideana. Das pacientes tratadas por câncer de mama, 67,2% apresentaram tireóide de aspecto heterogêneo e 7,6%, retração da massa glandular. Apresentaram nódulos tireoideanos únicos ou múltiplos, à ultrassonografia, 60,9% e 40% dos pacientes tratados por câncer de mama e de cabeça e pescoço, respectivamente. Os nódulos apresentaram diâmetros variáveis, de 0,4 cm a 11,3 cm, com média de 2,2 cm. Dezoito pacientes tratadas por câncer de mama foram submetidas à exploração cirúrgica de nódulos suspeitos para malignidade, encontrados à ultrassonografia, sendo diagnosticados 3 carcinomas de tireóide (16,7%), dois do tipo papilífero e um folicular. A ocorrência das alterações tireoideanas deu-se tardiamente, num período variável, de 1,9 meses a 29,8 anos, com média de 5,8 anos, para o desenvolvimento do hipotireoidismo primário e de 13,8 anos para o desenvolvimento do câncer de tireóide. **Comentários:** Os resultados obtidos indicam a necessidade de um acompanhamento prolongado dos pacientes submetidos a radioterapia externa para o tratamento do câncer de cabeça e pescoço e de mama. É recomendável a dosagem seriada anual de hormônio tireoestimulante e a realização de ultrassonografia tireoideana complementar, com a adoção de investigação rigorosa de nódulos tireoideanos encontrados neste grupo de pacientes, visando a detecção precoce do câncer de tireóide radioinduzido.

SUMMARY

Background: Radiotherapy is widely used in the treatment of malignant head and neck, and breast malignant neoplasias. Healthy structures, like the thyroid gland, are exposed to ionizing radiation during the treatment. **Objective:** Our objective in this series, is to analyse the frequency of thyroid abnormalities secondary to radiotherapy in patients with head and neck and breast cancers.

Patients and methods: Two hundred patients underwent serum determinations of thyroid stimulant hormone (TSH), antithyroglobulin and antimicrosomal antibodies, ultrasound and histopathologic diagnosis of resected thyroid lumps, found by ultrasonography.

Results: Fifty one patients among 87 (58.6%) with head and neck cancer as well as 36 among 113 (31.9%) with breast cancer presented primary hypothyroidism. When categorizing patients with head and neck cancer according to the tumor site, patients with cancer of the larynx and pharynx showed abnormalities in 70% of the cases ($p=0.001$). Primary hypothyroidism was observed in 52.9% of the patients with head and neck cancer when exclusively submitted to radiotherapy and in 66.7% of the cases when surgical ablation of the primary tumor included partial thyroidectomy with postoperative radiotherapy. Hyperthyroidism was observed in 3% of the patients. Ultrasound revealed thyroid parenchymatous heterogeneity in 55.6% and thyroid shrinkage in 36.4% of the patients with head and neck cancer. After treatment, patients with breast cancer presented heterogeneous thyroid parenchyma in 67.2% and thyroid shrinkage in 7.6% of the cases. Ultrasound diagnosed isolated or multiple thyroid nodules in 60.9% and 40% of the patients with treated breast cancer and head and neck

cancer, respectively. Nodules presented diameter varying from 0.4 to 11.3 cm with an average of 2.2 cm. Eighteen patients with breast cancer underwent surgical exploration of suspicious nodules found by ultrasound, which revealed 2 papillary and one follicular thyroid carcinoma. Thyroid abnormalities were noticed during a wide period of time, ranging from 1.9 months to 29.8 years, with an average of 5.8 years for primary hypothyroidism and 13.8 years for malignant transformation.

Comments: The obtained results point out the need for a long term follow-up when considering patients submitted to external beam radiation in the treatment of head and neck or breast cancers. It is recommended annual determinations of TSH levels as well as complementary ultrasound. Thyroid nodules must be carefully investigated in order to allow early detection of radioinduced thyroid cancer.

SECRET W/PROVIDENTIA 2011

SECRET W/PROVIDENTIA 2011
SECRET W/PROVIDENTIA 2011

1 A Observação Clínica

A radioterapia externa é recurso frequentemente utilizado no tratamento do câncer, seja de forma exclusiva ou complementar. Sua utilização, no entanto, pode acarretar efeitos indesejáveis que afetam a qualidade de vida dos pacientes. Apesar disso, não existe na prática clínica uma maior preocupação para a determinação das possíveis complicações decorrentes de sua aplicação, principalmente daquelas que ocorrem crônica e tardiamente.

No acompanhamento de pacientes encaminhados ao Departamento de Clínica Médica do Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer A. C. Camargo, observamos um número apreciável de pacientes com distúrbios clínicos relacionados à radioterapia e o hipotireoidismo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço despertou nosso interesse.

Em 1995, acompanhamos um paciente tratado por carcinoma de seio piriforme por faringolaringectomia e radioterapia externa complementar que, 6 meses após o tratamento, foi internado com um quadro demencial. Após extensa pesquisa clínica, foi possível constatar que o paciente apresentava severo hipotireoidismo primário, com dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH) superior a 80 microUI/L e tiroxina total quase indetectável. O quadro foi rapidamente revertido após o início da reposição hormonal com levotiroxina.

O fato aparentemente incomum, levou-nos à realização de estudo piloto (SINISCALCHI et al. 1995). Neste estudo avaliamos a função tireoideana de pacientes submetidos à radioterapia para o tratamento de neoplasias malignas de cabeça e pescoço, mama e doença de Hodgkin, devido à existência de relatos na literatura consultada. Nosso objetivo principal foi detectar hipotireoidismo primário em fase

subclínica, visando prevenir o desenvolvimento do hipotireoidismo clínico em pacientes irradiados. Obtivemos prevalência de hipotireoidismo primário em mais de 50% nos pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço, aproximadamente 30% naqueles tratados por doença de Hodgkin e 17% naqueles tratados por câncer de mama. Muitos destes pacientes encontravam-se em fase subclínica do hipotireoidismo primário, o que nos permitiu iniciar o tratamento antes do surgimento de severas complicações clínicas. A partir destes expressivos resultados preliminares, decidimos aprofundar nossa pesquisa, com a finalidade de definir condutas para o acompanhamento da função tireoideana de pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço e de mama, submetidos a radioterapia externa.

2 Introdução

Os avanços obtidos no tratamento do câncer têm trazido um aumento na sobrevida dos pacientes e permitido a observação de significativas complicações deste tratamento.

Desde a década de 60, após o relato de um caso de hipotireoidismo secundário à radioterapia utilizada para tratamento de câncer de laringe (FELIX et al. 1961), a associação entre o hipotireoidismo e a radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço e a doença de Hodgkin tem sido estudada.

A ação da radioterapia sobre a tireóide é bifásica (RUBIN et al. 1968). Após adentrar o tecido, a radiação interage com o DNA intracelular e, adicionalmente, atua sobre o tecido vasoconectivo do campo tratado. Nesta fase inicial, que se estende por horas a dias, há lesão endotelial aguda com edema e bloqueio dos capilares sanguíneos. Posteriormente, doses adicionais de radioterapia danificam a vasculatura residual, resultando em degeneração do epitélio folicular e subsequente redução da função tireoideana. Além disso, a fibrose resultante da ação da radioterapia sobre a cápsula glandular impede uma hipertrofia compensatória da tireóide, em caso de realização de tireoidectomia parcial, muitas vezes necessária na ressecção do câncer de laringe e de hipofaringe (ECKERT et al. 1937). Alguns relatos sugerem ainda que a radioterapia exarceba a arterioesclerose de artéria carótida, com consequente isquemia de seus ramos (FEEHS et al. 1991).

Além da ação da radioterapia sobre o tecido tireoideano, existem causas potenciais para o desenvolvimento do hipotireoidismo primário em pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço. A dissecação radical do pescoço pode resultar em risco para a tireóide, devido às origens de seu suprimento vascular. A artéria tireoideana

superior nasce junto à bifurcação da carótida e, portanto, pode ser sacrificada durante a dissecação da região superior do pescoço, o que pode ocorrer durante uma laringectomia. A artéria tireoideana inferior, por sua vez, está em área de risco quando da dissecação da fossa supraclavicular (HOYES et al. 1985).

Com a adoção do tratamento combinado para o câncer de cabeça e pescoço, na década de 60, associando a ressecção cirúrgica tumoral à radioterapia externa fracionada, pré ou pós-operatória em doses médias de 5000 cGy, 3 a 6 semanas antes ou após a cirurgia ablativa, a ocorrência de complicações cirúrgicas como retardo na cicatrização da ferida, deiscências, necrose de enxertos, ruptura de carótida e formação de fistulas cervicais passaram a ser observadas (CANNON 1994).

Fatores que influenciam a cicatrização cirúrgica incluem técnica operatória, tempo cirúrgico, cuidados pós-operatórios, aplicação de radioterapia, assim como estado nutricional e hormonal dos pacientes.

Alguns relatos associam as complicações cirúrgicas do câncer de cabeça e pescoço à ocorrência de hipotireoidismo secundariamente à radioterapia e têm relacionado a aceleração da cicatrização de fistulas, áreas de deiscência e necrose de enxertos à correção do estado hipotireóideo (ALEXANDER et al. 1982; TALMI et al. 1989; BUISSET et al. 1991).

Estudos experimentais demonstram que a administração de hormônio tireoideano induz à síntese de ácidos nucléicos e proteínas com resultante aumento da fosforilação oxidativa mitocondrial e geração de fonte energética e protéica, necessárias para a cicatrização de feridas cirúrgicas (MEHREGAN et al. 1974; HERNDON et al. 1979).

O hipotireoidismo, por sua vez, é um distúrbio clínico de desenvolvimento insidioso e de difícil reconhecimento quando não pressuposto. Sua incidência na população geral é de 0,8 a 1,0%.

Quando instalado, acarreta grave comprometimento da qualidade de vida do paciente que, entre os pacientes tratados por câncer, muitas vezes é creditado às seqüelas do tratamento oncológico ou ao envelhecimento.

Apesar destes conhecimentos, não existem condutas padronizadas para a detecção do hipotireoidismo em fase subclínica ou compensada para os pacientes submetidos a radioterapia, em que sabidamente houve acometimento da tireóide como um todo, como na irradiação do câncer de cabeça e pescoço, ou parcialmente, como no tratamento das neoplasias malignas mamárias.

Esta questão é de extrema importância, em vista da ampla aplicabilidade da radioterapia no controle local do câncer de mama, especialmente quando se sabe que as doenças tireoideanas incidem preferencialmente na população feminina. O diagnóstico precoce do câncer de mama, permitindo uma maior sobrevida das pacientes, possibilita o surgimento de complicações tardias da radioterapia, como o hipotireoidismo e o câncer de tireóide.

BRUNING implicou a radioterapia no desenvolvimento de hipotireoidismo em pacientes tratadas por câncer de mama, em artigo publicado em 1985. Em nosso estudo piloto, o hipotireoidismo foi mais frequente tardiamente, pelo menos 4 anos após a radioterapia e HANCOCK (1991) relatou risco 15 vezes maior de câncer de tireóide, 25 anos após a radioterapia externa na doença de Hodgkin.

3 Revisão da Literatura

FELIX et al. (1961) relataram o primeiro caso de hipotireoidismo em paciente tratado por carcinoma de laringe. Até então, a tireóide era considerada um órgão resistente à radioterapia.

O tema passou a despertar maior interesse após o relato de EINHORN e WILKHOLM (1967). Neste estudo, os autores observaram 3 casos de hipotireoidismo de um total de 41 pacientes tratados com radioterapia externa para câncer de laringe e faringe, após um intervalo de tempo de aproximadamente 10 anos.

GLATSTEIN et al. (1971) relataram a elevação nos níveis de hormônio tireoestimulante (TSH) em 44% dos pacientes que haviam recebido irradiação do pescoço para o tratamento de doença de Hodgkin e em um adicional de 20%, que apresentavam TSH aumentado e tiroxina (T4) abaixo do normal, caracterizando a ocorrência de hipotireoidismo primário, entre 235 pacientes estudados.

LAVELLE (1971) avaliou o impacto da associação da tireoidectomia parcial, muitas vezes necessária na ressecção do câncer de laringe e faringe e a radioterapia externa no desenvolvimento do hipotireoidismo primário. O autor observou 12 casos entre 21 pacientes avaliados, sugerindo a possibilidade de uma maior incidência de hipofunção nos pacientes submetidos à tireoidectomia parcial. MURKEN & DUVALL (1972) obtiveram resultados semelhantes. Observaram incidência de 66% de hipotireoidismo em 12 pacientes submetidos a tireoidectomia parcial, laringectomia e radioterapia para o tratamento de câncer de laringe.

ADLER et al. (1976) documentaram o desenvolvimento de hipotireoidismo em três pacientes, 4 meses, 6 meses e 6 anos após o tratamento de carcinoma de laringe,

esôfago e doença de Hodgkin, com 6800, 4500 e 3600 cGy, respectivamente. Alertaram para a variabilidade no intervalo de tempo para o surgimento do distúrbio e relataram a elevação de títulos de autoanticorpos tireoideanos em dois pacientes.

No final dos anos setenta, métodos laboratoriais mais precisos aumentaram em dez vezes a possibilidade de detecção de hormônio tireoestimulante, o que permitiu uma maior confiabilidade no diagnóstico do hipotireoidismo e, a partir daí, surgiram relatos mais fundamentados sobre a ocorrência do hipotireoidismo primário em pacientes irradiados para o tratamento de neoplasias malignas de cabeça e pescoço e doença de Hodgkin.

SCHIMPF et al. (1980) observaram incidência de 66% de disfunções tireoideanas, sendo 41% de hipotireoidismo compensado e 25% de hipotireoidismo clínico, em estudo retrospectivo de 169 pacientes com doença de Hodgkin, submetidos a radioterapia em manto, após um período médio de 6 anos.

PALMER et al. (1981) observaram em estudo retrospectivo, através de dosagens de T4 e TSH, a ocorrência de hipotireoidismo em 44% de 37 pacientes tratados de carcinoma de laringe com radioterapia, laringectomia e tireoidectomia parcial.

ALEXANDER et al. (1982) observaram que complicações cirúrgicas como o surgimento de fistulas cervicais em pacientes submetidos a laringectomia e radioterapia cervical, estavam associadas à ocorrência de hipotireoidismo. Observaram que a resolução destas complicações ocorria após o restabelecimento do paciente ao estado eutireóide. Conclusão semelhante foi obtida por TALMI et al. (1989) em pacientes tratados por neoplasias de laringe.

POSNER et al. (1983) estudaram a influência da associação de quimioterápicos no surgimento do hipotireoidismo em pacientes tratados por carcinoma de laringe e

faringe. Não observaram aumento adicional na incidência do distúrbio em pacientes que receberam tratamento cirúrgico, radioterapia e quimioterapia com Bleomicina, Metotrexate e Cisplatina.

WEISSLER et al. (1990) publicaram estudo prospectivo sobre a análise seriada de TSH em 68 pacientes com neoplasias de cabeça e pescoço. Cinquenta e sete por cento dos pacientes apresentaram TSH elevado. Quando o tempo de seguimento foi superior a 2 anos, 85% dos pacientes demonstraram hipofunção tireoideana e, entre aqueles pacientes submetidos também a tireoidectomia parcial, 92% apresentavam TSH aumentado. Os autores verificaram que a associação de quimioterapia não modificava estes resultados.

A contribuição de HANCOCK et al. (1991) foi importante para despertar o interesse sobre o possível desenvolvimento de outras tireoidopatias, provocadas pela radioterapia. Em análise de 1677 pacientes irradiados por doença de Hodgkin, 513 apresentaram hipotireoidismo e 44% dos pacientes desenvolveram nódulos únicos ou múltiplos de tireóide. Dentre 26 pacientes submetidos a tireoidectomia, para investigação de nódulos, 18 apresentaram doenças benignas e 6 apresentaram câncer de tireóide do tipo papilífero.

TAMI et al. (1992) em estudo de 100 pacientes com neoplasias de laringe observaram incidência de hipotireoidismo em 29% daqueles pacientes apenas irradiados e em 45% daqueles laringectomizados e irradiados. Não observaram nenhum caso de hipotireoidismo entre os pacientes tratados exclusivamente com cirurgia. Concluíram que a radioterapia era o fator primário no desenvolvimento da tireoidopatia.

TELL et al. (1997) em análise da função tireoideana de 264 pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço, após intervalo médio de 19 meses, observaram risco

atuariais de desenvolvimento de hipotireoidismo químico ou clínico de 15% e 40% respectivamente, 3 anos após o tratamento e uma maior incidência de hipotireoidismo naqueles em que a tireóide foi completamente irradiada.

Nas tabelas 1 e 2 são apresentados os resultados dos estudos analisados nesta revisão bibliográfica.

Tabela 1. Revisão Bibliográfica. Frequência de hipotireoidismo de acordo com a topografia tumoral.

ANO	AUTORES	Nº	TOPOGRAFIA	HIPOTIREOIDISMO (%)
1965	MARKSON	5	Linf, faringe e mama	80,0
1967	EINHORN	41	Laringe	7,0
1971	LAVELLE	42	Laringe	7,0
1972	MURKEN	12	Laringe	66,0
1975	SHAFFER	61	Laringe	32,0
1976	ADLER	3	Esôfago, H, Linf	10,0
1979	KIM	70	Hodgkin	33,0
1980	SCHIMPF	214	Hodgkin	66,0
1981	PALMER	37	Laringe	44,0
1983	FARLEY	32	Hodgkin	40,0
1983	DOBBS	34	Hodgkin	41,0
1985	BRUNING	100	mama	25,0
1991	HANCOCK	1787	Hodgkin	44,0
1997	TELL	264	Cabeça e pescoço	28,0

Nº= número de pacientes; H=Hodgkin; Linf=linfoma

Tabela 2. Hipotireoidismo de acordo com a terapêutica para o câncer de laringe e faringe.

AUTORES	ANO	CIR	RT	RT+C	RT+C+H
LAVELLE	1971				7,0
VRABER	1981		14,0	21,7	66,0
DEJONG	1982	0,0			59,0
ALEXANDER	1982	22,0	0,0	24,0	17,0
POSNER	1983		25,0	45,0	
BIEL	1985	23,0	38,0	70,0	
LEINING	1990		6,0	28,0	36,0
BUISSET	1991			35,0	66,0
WEISSLER	1991		28,0	59,0	92,0
TAMI	1992	0,0	29,0		45,0

Ano= ano de publicação; RT=radioterapia; C=cirurgia; H= hemitireoidectomia.

4 Objetivos

Os objetivos deste trabalho são de avaliar os fatores demográficos, clínicos e terapêuticos associados à ocorrência de hipotireoidismo, hipertireoidismo, nódulos de tireóide e câncer de tireóide em pacientes submetidos a radioterapia externa para o tratamento de câncer de cabeça e pescoço e mama. Estudaremos também o tempo médio de detecção de alterações tireoideanas após o emprego da radioterapia externa na população alvo.

5 Casuística e Método

Este é um estudo transversal, que teve início em agosto de 1997 e término em outubro de 1999 e incluiu 200 pacientes. A população alvo foi constituída por pacientes encaminhados ao Departamento de Clínica Médica do Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer A. C. Camargo, por apresentarem distúrbios clínicos variados e história progressiva de tratamento de neoplasias malignas de cabeça e pescoço ou mama, que envolveu o uso de radioterapia externa exclusiva ou complementar. Estes pacientes não apresentavam antecedentes de doenças tireoideanas.

A radioterapia externa para os pacientes com câncer de cabeça e pescoço foi aplicada através de acelerador linear, de forma fracionada, caracterizando-se por atingir completamente a tireóide nos campos de irradiação (PELLIZZON et al. 1999). As pacientes com câncer de mama submeteram-se a radioterapia externa complementar, aplicada através de aparelho de telecobalto, de forma fracionada, englobando os campos de parede torácica e fossa supraclavicular e infraclavicular e, em alguns casos, também área da cadeia linfática de mama interna (MAIA et al. 1999).

Os pacientes admitidos no estudo, após assinatura do termo de consentimento pós-informado, foram submetidos a anamnese e exame físico, com ênfase à presença de sintomas ou sinais de doenças tireoideanas, testes de laboratório para dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH), anticorpos antitireoglobulina e antimicrosomal e ultrassonografia da tireóide.

A dosagem de TSH foi feita por eletroquimioluminescência e a de anticorpos por quimioluminescência. Consideraram-se os seguintes valores, normais ou alterados:

-Hormônio tireoestimulante (TSH): Aumentado: > 4,0 micro UI/L; Normal: 0,3 a 4,0 micro UI/L; Diminuído: < 0,3 micro UI/L.

-Auto-anticorpos: Negativos: \leq 50 UI/ml; Positivos: > 50 UI/ml.

A análise ultrassonográfica compreendeu os parâmetros:

- . Textura tireoideana, envolvendo a análise do aspecto da tireóide;
- . Tamanho da massa glandular;
- . Presença de nódulos únicos ou múltiplos;
- . Medida das dimensões dos nódulos encontrados.

Foram avaliados 87 pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço e 113 pacientes tratadas por câncer de mama. Todos os pacientes fizeram pelo menos uma dosagem de TSH e de anticorpos, 94 pacientes fizeram ultrassonografia e 18 pacientes, todas tratadas por câncer de mama, submeteram-se a tireoidectomia parcial, ou total, por apresentarem resultado de biópsia aspirativa por agulha fina inconclusivo ou suspeito para neoplasia, ou nódulos tireoideanos clinicamente suspeitos para malignidade, devido à sua localização, consistência endurecida, ou tamanho considerado expressivo clinicamente.

Os pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço foram classificados de acordo com a topografia tumoral. Cinquenta e um pacientes foram tratados por câncer de laringe e faringe e 36 pacientes por neoplasias que acometiam outros sítios, como língua, gengiva, palato, face, entre outros (Tabela 3).

Tabela 3. Topografia. Câncer de Cabeça e Pescoço.

LOCAL DO TUMOR	NºPAC	(%)
Laringe	32	36,8
Boca	27	31,0
Hipofaringe	13	14,9
Cervical*	4	4,59
Rinofaringe	3	3,4
Orofaringe	3	3,4
Face	3	3,4
gl.salivar	1	1,1
Timo*	1	1,1

*não envolveu manipulação da tireóide.

Nºpac= número de pacientes; %=porcentagem de pacientes.

Quanto ao tratamento oncológico realizado, dos pacientes tratados por neoplasias malignas de cabeça e pescoço, 17 foram submetidos a radioterapia exclusiva; 12 a ressecção tumoral associada a tireoidectomia parcial, quando da ressecção tumoral e seguida de radioterapia; os 58 restantes foram tratados com ressecção tumoral e radioterapia, sem ressecção tireoideana.

Todas as pacientes tratadas por câncer de mama foram submetidas a mastectomia, radioterapia externa e quimioterapia. Os dados clínicos, laboratoriais, ultrassonográficos e anatomopatológicos foram coletados e digitados em microcomputador para gerenciamento em banco de dados.

Análise Estatística

Oitenta e sete pacientes foram tratados por câncer de cabeça e pescoço e 113 por câncer de mama.

Todos os dados coletados foram registrados em banco de dados, utilizando-se como instrumento o programa DBase for Windows e para a análise estatística, o programa SPSS.

Análises preliminares foram efetuadas periodicamente para verificar se a amostra obtida permitiria a realização dos testes estatísticos necessários, em vista do número de variáveis abordadas.

O estudo dos fatores demográficos, clínicos e terapêuticos associados ao surgimento de hipotireoidismo primário, hipertireoidismo, nódulos tireoideanos e câncer de tireóide foi feito por meio do teste de associação do Qui-Quadrado.

A comparação do tempo médio de radioterapia foi feito por meio do teste t de Student e a comparação das proporções obtidas de hipotireoidismo, hipertireoidismo, nódulos e câncer de tireóide foi feita por meio dos testes de diferença de proporções e regressão logística univariada.

6 RESULTADOS

Este estudo transversal envolveu duzentos pacientes. Sessenta e quatro por cento eram do sexo feminino e 36% do sexo masculino. A idade dos pacientes variou de 32 a 90 anos (média de 64 anos).

A dose média de radioterapia externa aplicada foi de 5660,6 cGy (DP=1101,3) para os pacientes tratados por neoplasias malignas de cabeça e pescoço e de 5091,3 cGy (DP= 607,0) para as pacientes tratadas por neoplasias malignas de mama. As doses realizadas em câncer de mama foram significativamente menores que as realizadas em câncer de cabeça e pescoço ($p < 0,0001$).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre as doses médias de radioterapia externa aplicadas aos pacientes com neoplasias malignas de cabeça e pescoço, quando subdivididos de acordo com o sítio tumoral (Tabela 4).

Tabela 4. Dose média de Radioterapia de acordo com a topografia tumoral (cGy).

	CP laringe	CP outros	Mama
Nº pacientes	51	36	113
% pacientes	25,5	18,0	56,5
Dose média	5773,3*	5524,2*	5091,3
Desvio-padrão	1086,1	1117,6	607,0

*= sem diferença estatisticamente significativa.

A frequência de hipotireoidismo primário foi de 58,6% (51/87) para os pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço. Quando os pacientes tratados por câncer de laringe e faringe foram individualizados, 37 (70,0%) de 51 pacientes apresentaram

disfunções tireoideanas. Dezesete (47,2%) de 36 pacientes tratados por neoplasias malignas de outros sítios tumorais e 36 (31,9%) de 113 pacientes tratadas por câncer de mama apresentaram hipotireoidismo primário. Houve predomínio da disfunção nos pacientes tratados por câncer de laringe e faringe ($p < 0,001$), quando comparados aos demais pacientes do estudo. Apesar de ter havido diferença na frequência de hipotireoidismo entre os pacientes com câncer de laringe e faringe e câncer de outras topografias, esta diferença não foi estatisticamente significativa ($p = 0,09$). A frequência de hipotireoidismo foi estatisticamente maior entre os pacientes tratados de câncer de cabeça e pescoço do que entre os de câncer de mama ($p = 0,0005$).

Quando avaliados de acordo com a terapêutica empregada, dos 17 pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia externa exclusiva, 9 (52,9%) apresentaram hipotireoidismo e dos 12 pacientes tratados com ressecção tumoral, tireoidectomia parcial e radioterapia externa, 8 (66,7%) apresentaram esta complicação (Tabela 5).

Tabela 5. Hipotireoidismo Primário de acordo com a topografia tumoral e o tipo de tratamento.

TRATAMENTO REALIZADO			
TOPOGRAFIA	RT(%)	RT+CIR(%)	RT+CIR+TP(%)
Cabeça e pescoço	52,9	58,6	66,7
Mama		31,9	

RT=radioterapia; RT+CIR=radioterapia e ressecção tumoral cirúrgica;

RT+CIR+TP=radioterapia, ressecção tumoral cirúrgica e tireoidectomia parcial.

Não houve diferença estatisticamente significativa entre a frequência de hipotireoidismo nos pacientes só irradiados (17/87) e naqueles submetidos também a ressecção tumoral e tireoidectomia parcial (12/87) ($p=0,76$). No entanto, através da análise de regressão logística univariada, observou-se tendência a aumento na frequência de hipotireoidismo naqueles pacientes submetidos a tireoidectomia parcial, quando comparados a todos os pacientes do estudo, com risco relativo de hipotireoidismo de 2,75 (IC95%=0,8-9,5, $p=0,09$).

A frequência total de hipertireoidismo observada foi de 3%, sendo de 1,2% para os pacientes com câncer de cabeça e pescoço e de 4,4% para as pacientes com câncer de mama.

FUNDAÇÃO ATEORIO ALBERTO LINS

ANA MARIA R. A. CASINARI
Coordenadora de Pós-graduação

Apesar da expressiva ocorrência de disfunções tireoideanas, apenas 17,5% dos pacientes apresentaram positividade de anticorpos antitireoglobulina e 24,1% de anticorpos antimicrosomais (Tabela 6).

Tabela 6. Auto-anticorpos tireoideanos.

TUMOR	AC ANTIT (%)	AC ANTIM (%)
Cabeça e pescoço	12,8	29,7
Mama	20,0	21,1

Ac antiT=anticorpo antitireoglobulina; Ac antiM=anticorpo antimicrosomal;

Observou-se correlação estatisticamente significativa entre as disfunções tireoideanas e as dosagens de anticorpos antitireoglobulina ($p=0,034$) e de anticorpos antimicrosomais ($p=0,006$). Porém, quando os pacientes foram estratificados pela topografia tumoral, observou-se que tal associação foi estatisticamente significativa somente para as pacientes com câncer de mama (Tabela 7).

Tabela 7. Análise estatística de presença de auto-anticorpos tireoideanos de acordo com a topografia tumoral.

Topografia	Antitireoglobulina	Antimicrosomal
Cabeça/pescoço	P=0,391	P=0,315
Mama	P=0,008	P=0,015

À ultrassonografia a tireóide apresentou aspecto heterogêneo em 55,6% dos pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço e em 67,2% daquelas tratadas por câncer de mama. Quanto ao tamanho da massa tireoidiana à ultrassonografia, observou-se redução das dimensões da tireóide em 36,4% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço e em 7,6% daquelas tratadas por câncer de mama (Tabela 8).

Tabela 8. Resultados ultrassonográficos.

Alterações	Cabeça e Pescoço (%)	Mama (%)
Heterogeneidade	55,6	67,2
Redução Tireóide	36,4	7,6
Aumento Tireóide	11,1	37,0
Nódulos	40,0	60,9

Foi encontrada forte correlação entre a redução da tireóide e a ocorrência do hipotireoidismo primário (RR= 5,0; p= 0,02; IC 95% 1,3 a 20,0).

Das pacientes tratadas por câncer de mama, 37,0% apresentaram aumento do volume tireoideano, o mesmo ocorrendo em 11,1% dos pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço. Foram identificados nódulos tireoideanos à ultrassonografia em 40% dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço e em 60,9% das pacientes tratadas por câncer de mama. Em média, os nódulos apresentaram 2,2 cm (DP=2,1 cm) de diâmetro, variando de 0,4 cm a 11,3 cm e houve diferença estatisticamente significativa entre a frequência de nódulos entre os dois grupos de pacientes (p=0,05).

O intervalo de tempo médio entre a radioterapia e a detecção do hipotireoidismo foi de 5,8 anos, para o hipertireoidismo foi de 5,5 anos, para a detecção de nódulos foi de 7,0 anos e para a detecção do câncer de tireóide foi de 13,8 anos (Tabela 9).

Tabela 9. Intervalo médio de tempo em anos para a detecção de alterações tireoideanas, pós a radioterapia.

Disfunções	Intervalo mínimo	Intervalo máximo	Intervalo médio
Hipotireoidismo	0,2	29,9	5,8
Nódulos	0,2	25,6	7,0
Câncer de tireóide	1,6	25,6	13,8

Intervalo= tempo em anos

Entre as 18 pacientes submetidas a tireoidectomia (todas tratadas por câncer de mama), foram diagnosticados 3 casos de câncer de tireóide (16,7%), sendo um do tipo folicular e 2 do tipo papilífero (Tabela 10).

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE

ARJ

Tabela 10. Diagnósticos anatomopatológicos em 18 tireoidectomias.

Anatomopatológico	Nº	% pacientes
Bócio colóide	9	50,0
Adenoma de Hurthle	2	11,0
Adenoma tubular	1	5,5
Adenoma folicular	1	5,5
Tireoidite de Hashimoto	2	11,0
Carcinoma Papilífero	2	11,0
Carcinoma folicular	1	5,5

Nº=número de pacientes

Observou-se associação estatisticamente significativa entre o sexo e as disfunções tireoideanas, porém esta associação pode ser explicada pela maior frequência de homens entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço (75 homens e 15 mulheres) e de mulheres (113) com câncer de mama. Da mesma forma, observou-se correlação estatisticamente significativa entre o sexo e a presença de nódulos ($p=0,005$). No entanto, ao estratificarmos os pacientes pela topografia tumoral, não se observou associação estatisticamente significativa entre o sexo e a presença de nódulos entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço ($p=0,429$). Não houve diferença estatisticamente significativa nas médias das idades em relação à ocorrência de distúrbios tireoideanos ($p=0,16$) (Tabela 11).

Tabela 11. Disfunções tireoideanas de acordo com o sexo e as médias das idades (em anos).

Sexo	Normal	HipoT	HiperT
M	32 (44,4)	40 (55,6)	0
F	75 (58,6)	47 (36,7)	6 (4,7)
Média de idade	64,8	63,8	55,9

M=masculino; F=feminino; HipoT= hipotireoidismo; HipertT=hipertireoidismo.

Apesar de serem encontradas diversas anormalidades tireoideanas nos exames laboratoriais e ultrassonográficos, ao exame físico apenas 29 (14,5%) pacientes apresentavam sinais clínicos de hipotireoidismo, 22 (11%) tinham tireóide aumentada à palpação e 16 (8%) apresentavam nódulos palpáveis.

7 Discussão

Os resultados deste estudo demonstraram que a radioterapia externa, utilizada no tratamento das neoplasias malignas de cabeça e pescoço e de mama, foi responsável por significativas anormalidades tireoideanas, confirmando a proposição do estudo.

A deterioração funcional da tireóide expressou-se por elevada frequência de hipotireoidismo primário que ocorreu, em média, 5 anos após a realização da radioterapia. De 87 pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço, 51 (58,6%) apresentaram hipotireoidismo primário. Estes resultados explicam em parte a variabilidade na incidência de hipotireoidismo na literatura, que varia de 7% (LAVELLE, 1971) a 92% (WEISSLER, 1991). Por ser de ocorrência principalmente tardia, conforme demonstrado, a incidência de hipotireoidismo depende do intervalo de tempo decorrido entre a radioterapia e o estudo funcional da glândula.

O impacto da radioterapia sobre a tireóide ficou evidente pela observação de 36 (31,9%) casos de hipotireoidismo entre as 113 pacientes tratadas por câncer de mama e de 9 (52,9%) casos entre dezessete pacientes com câncer de cabeça e pescoço submetidos a radioterapia exclusiva. Destes, 5 tratados por câncer de laringe e faringe e 4 por tumores de outras topografias, confirmando os estudos sobre a incidência de hipotireoidismo em pacientes tratados para a doença de Hodgkin, em que o único fator determinante do hipotireoidismo é o acometimento da tireóide nos campos de irradiação (ADLER et al. 1976; KIM et al. 1980; SCHIMPF et al. 1980; DOBBS 1981; FARLEY 1983; HANCOCK et al. 1991).

Neste estudo, não se observou aumento adicional na frequência de hipotireoidismo entre os pacientes só irradiados e naqueles que receberam radioterapia

associada a ressecção tumoral, sem tireoidectomia parcial, confirmando dados de literatura (VRABER et al. 1981; POSNER et al. 1984; WEISSLER et al. 1991). É importante salientar que a dissecação cirúrgica radical do pescoço pode contribuir para o desenvolvimento do hipotireoidismo primário, uma vez que a tireóide está em área de risco neste procedimento, devido às origens de seu suprimento vascular (HOYES et al. 1985). Deste modo, é possível compreender porque alguns autores obtiveram aumento nas frequências de hipotireoidismo em pacientes submetidos à dissecação do pescoço sem tireoidectomia parcial, em relação àqueles apenas irradiados (LAVELLE 1971; VRABER et al. 1981; BIEL et al. 1985).

Confirmando também os achados de literatura (DE JONG et al. 1982; LIENING et al. 1990; BUISSET et al. 1991; WEISSLER et al. 1991; TELL et al. 1997), observou-se através da análise de regressão logística univariada, uma tendência a aumento na frequência das disfunções tireoideanas nos pacientes submetidos a tireoidectomia parcial, quando da ressecção tumoral, em comparação àqueles submetidos a radioterapia exclusiva ou associada à ressecção tumoral sem tireoidectomia, com risco relativo de 2,75 de hipotireoidismo (IC95%=0,8-9,5, p=0,09). Acreditamos que um estudo futuro, com número maior de casos, possibilitará a confirmação estatística destes dados uma vez que, das 14 pacientes irradiadas para câncer de mama submetidas a tireoidectomia parcial, por nódulos tireoideanos suspeitos para malignidade, 5 desenvolveram hipotireoidismo após a cirurgia, num período que variou de 2 meses a 2 anos. Na literatura consultada não foram encontrados dados referentes ao tema.

Esta observação reforça a tese de que a tireoidectomia parcial em pacientes submetidos a radioterapia externa determina maior risco de hipotireoidismo, mesmo

quando a tireóide é apenas parcialmente afetada, como na radioterapia para o câncer de mama. A fibrose da cápsula glandular, provocada pela radioterapia, impedindo a hipertrofia compensatória da tireóide poderia explicar o desenvolvimento do hipotireoidismo nestas pacientes (ECKERT et al. 1937).

A topografia tumoral também foi um fator determinante de disfunções e é um tópico pouco abordado na literatura. Na maior parte dos estudos a ocorrência de hipotireoidismo é pesquisada apenas em pacientes tratados por câncer de laringe e faringe e doença de Hodgkin. Neste estudo, quando os pacientes com câncer de cabeça e pescoço foram estratificados em função da topografia tumoral, 36 (66,7%) de 51 pacientes com câncer de laringe e faringe apresentaram hipotireoidismo. Considerando-se ainda a ocorrência de hipertireoidismo nestes pacientes, a frequência de disfunções tireoideanas atingiu 70% dos pacientes, observando-se diferença estatisticamente significativa entre a frequência de disfunções entre os pacientes com câncer de laringe e faringe e os demais ($p < 0,001$). TAMI (1992) também observou, embora não tenha provado estatisticamente, diferença na frequência de hipotireoidismo ao subdividir os pacientes de seu estudo, utilizando como parâmetro a localização do tumor em relação ao osso hióide. Observou maior frequência do distúrbio naqueles com tumores localizados abaixo do osso hióide. Em estudo mais recente, TELL et al. (1997), não observaram diferença na ocorrência de hipotireoidismo entre grupos tratados de câncer de diferentes sítios em cabeça e pescoço, porém, sua população apresentava pequena sobrevida, o que pode ter influenciado os resultados.

A frequência de hipotireoidismo entre as pacientes tratadas por câncer de mama (31,9%) é extremamente relevante, diante da grande aplicabilidade da radioterapia externa no controle local do câncer de mama. Apesar da grande implicação desta

observação, encontramos na literatura consultada apenas o relato de BRUNING (1985), que observou frequência de 25% de hipotireoidismo em pacientes irradiadas para câncer de mama. É preciso lembrar que o câncer de mama é uma neoplasia de grande incidência e tem apresentado crescimento maior entre mulheres mais jovens. Portanto, é fundamental a monitorização da função tireoideana também neste grupo de pacientes.

Neste estudo, a frequência de hipotireoidismo nas pacientes com câncer de mama foi estatisticamente menor do que entre os pacientes com câncer de cabeça e pescoço ($p=0,0005$). É possível explicar tal diferença em parte pela exposição apenas parcial da tireóide, quando da irradiação de fossas supra e infraclavicular e/ou área de drenagem de cadeia mamária interna, como também pela aplicação de doses estatisticamente menores de radioterapia nestas pacientes ($p<0,0001$). TELL et al. (1997) também observaram maior incidência de hipotireoidismo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço em que a tireóide foi completamente englobada nos campos de irradiação, em relação àqueles em que a tireóide foi irradiada apenas parcialmente.

Portanto, diversos fatores contribuem para o desenvolvimento do hipotireoidismo após a radioterapia, destacando-se a topografia tumoral, o comprometimento parcial ou global da tireóide nos campos de irradiação, a dose de radioterapia aplicada e o tempo decorrido entre a radioterapia e a avaliação funcional da tireóide.

A avaliação ultrassonográfica da tireóide, concomitantemente à avaliação funcional, foi um tópico também não encontrado na literatura consultada e permitiu a observação de interessantes correlações.

Houve uma forte correlação estatística entre a redução da massa tireoideana à ultrassonografia e a ocorrência de hipotireoidismo ($p=0,02$). Esta correlação sugere uma

ação direta da radioterapia sobre a tireóide, determinando sua destruição arquitetural e conseqüentemente a atrofia. Esta atrofia resulta em retração das dimensões da tireóide, que pode ser observada à ultrassonografia.

Estudos experimentais em tecidos irradiados têm demonstrado que a radiação age diretamente sobre epitélio, neovascularização e tecido conectivo adjacente, provocando a inibição da proliferação capilar e a desorganização do reparo arquitetural (BLYTHE et al. 1975).

Adicionalmente, estudos de necrópsias de tireóides de pacientes irradiados demonstram infiltração linfóide intensa, extensas áreas de fibrose intersticial, assim como múltiplos adenomas (HANSON et al. 1983); provavelmente, o estudo anatomopatológico das tireóides que apresentaram tamanho reduzido à ultrassonografia, demonstraria alterações semelhantes.

Além disso, a retração da tireóide à ultrassonografia demonstrou ser um fator indicativo da hipofunção do órgão e isto pode ser observado através de pacientes que apresentavam redução do tamanho da tireóide e níveis de TSH ainda normais. Através de dosagens seriadas de TSH, foi possível observar o estabelecimento do hipotireoidismo subclínico, pela elevação nos níveis de hormônio tireoestimulante. Deste modo, o aspecto ultrassonográfico da tireóide serviu como um fator preditivo do hipotireoidismo primário. Concluiu-se, por estas observações, que o acometimento da tireóide tem caráter irreversível e, portanto, consideramos que a reposição hormonal com levotiroxina deva ser iniciada já em fase de hipotireoidismo subclínico (tiroxina livre ainda normal), o que vai de encontro às recomendações de HANCOCK et al. (1991). É necessário considerar ainda que a ação oncogênica de elevadas concentrações de TSH sobre o tecido tireoideano irradiado ainda é tema controverso (WILLIAMS,

1990) e que a hiperplasia celular resulta de alterações genéticas desencadeadas por agentes físicos ou químicos, associadas a respostas anômalas a fatores de crescimento, hormônios e/ou promotores tumorais (MOUSTACCHI, 1998). Adicionalmente, têm-se demonstrado que elevadas concentrações de TSH, mesmo diante de níveis normais de tiroxina livre, determinam o desenvolvimento de hipercolesterolemia e, conseqüentemente, aumento nos riscos para as doenças cardiovasculares (DEAN et al. 1985; SERIES et al. 1988; AREM et al. 1990).

Notável também foi a freqüência de nódulos tireoideanos observados à ultrassonografia neste estudo. A prevalência de nódulos tireoideanos é dependente de alguns fatores como população estudada, consumo de iodo, fatores genéticos, fatores demográficos e exposição ou não à radiação. Enquanto na população geral a incidência de nódulos palpáveis varia de 4% a 7% e destes, apenas 5% dos nódulos solitários são carcinomas, na população exposta à radiação, a incidência de nódulos palpáveis varia de 20% a 30% (FAVUS et al. 1976). A palpação da tireóide, no entanto, é um instrumento impreciso na avaliação tireoideana e sua confiabilidade é influenciada por fatores como o tamanho e localização dos nódulos, o aspecto anatômico do pescoço e a experiência do profissional que realiza o exame, sendo sua sensibilidade inferior a 40% (CHRISTENSEN et al. 1985). Deste modo, até 93,8% dos nódulos com menos de 1 centímetro e 42,4% dos nódulos com mais de 2 centímetros não são identificados ao exame clínico (BRANDER et al. 1992). Metade das glândulas normais à palpação apresentam 1 ou mais nódulos e 30 a 50% das glândulas que demonstram nódulos solitários à palpação são multinodulares à ultrassonografia (TAN et al. 1997).

A prevalência de nódulos à ultrassonografia varia de 17% a 46%, na população geral, mas sofre variação geográfica. No Brasil, a prevalência de nódulos à

ultrassonografia foi estimada em apenas 17% em população adulta sob baixa ingestão de iodo (TOMIMORI et al. 1995). O exame ultrassonográfico, por sua vez, não é útil na diferenciação de lesões benignas e malignas, correlacionando-se bem, no entanto, com os estudos de autópsias. A prevalência de carcinomas na população geral, em estudos de autópsias de indivíduos sem doença tireoideana varia de 2,3% a 35,6%, também na dependência da distribuição geográfica. No Brasil, a prevalência encontrada foi de 2,3% (BISI et al. 1975).

Portanto, neste estudo são apresentados dados relativos à ocorrência de nódulos tireoideanos à ultrassonografia em população irradiada, no Brasil.

Encontrou-se frequência de 40% de nódulos em pacientes tratados por câncer de cabeça e pescoço e de 60,9% em pacientes tratadas por câncer de mama. Houve predomínio estatisticamente significativo de nódulos entre as pacientes com câncer de mama ($p=0,05$).

A frequência encontrada de câncer de tireóide secundário à radioterapia foi de 16,7% (3 pacientes em 18 tireoidectomias). Foram selecionados para a cirurgia pacientes que apresentavam dados clínicos, ultrassonográficos e/ou de punção aspirativa que indicassem alguma suspeita de malignidade, quer pelo tamanho do nódulo, localização ou resultado inconclusivo ou suspeito à punção aspirativa por agulha fina. Todas as pacientes submetidas a exploração cirúrgica da tireóide eram do sexo feminino e tinham sido tratadas por câncer de mama.

A frequência observada de câncer de tireóide foi expressiva, em comparação com estudo de autópsias de população não exposta à radiação, no Brasil (2,3%) e em relação aos achados de literatura, onde a frequência de câncer de tireóide em pacientes selecionados para tireoidectomia, variou de 6% (6 casos em 26 tireoidectomias), em

estudo de HANCOCK et al. (1991), em pacientes tratados por Doença de Hodgkin, a 23% (25 casos em 101 tireoidectomias), em estudo de FJALLING et al. (1986), em pacientes tratados com radioterapia por adenite tuberculosa.

Outro dado interessante foi a correlação entre a maior frequência de nódulos em pacientes com câncer de mama, ao lado de uma menor frequência de hipotireoidismo e uma menor presença de nódulos e maior frequência de hipotireoidismo em pacientes com câncer de cabeça e pescoço ($p=0,001$), lembrando-se ainda que as doses de radioterapia foram menores para as pacientes com câncer de mama. DeGROOT (1988) e WILLIAMS (1990) consideraram que menores doses de radioterapia predispunham os pacientes a maior risco de neoplasia tireoideana, uma vez que, com doses maiores, a proporção de destruição celular seria maior e possivelmente reduziria o risco de alterações neoplásicas.

A cancerização é resultante de sucessivas etapas que têm início na modificação de genes que desempenham funções importantes no ciclo celular e que pode ser determinada por agentes químicos ou físicos. Tais alterações determinam a ação de sistemas enzimáticos de reparação, na tentativa de eliminação das lesões e retomada do ciclo celular normal. Na ausência de reparação do DNA, o efeito citotóxico conduzirá a célula à apoptose ou, frente a defeitos inerentes nos sistemas reparadores, poderá desencadear a hiperplasia celular e permitir o surgimento de clones invasivos, por acúmulo de mutações (MOUSTACCHI, 1998). À luz destes conceitos, é possível propor que doses maiores de radioterapia determinariam a apoptose e a perda funcional da tireóide, com conseqüente atrofia, redução da massa tireoideana e desenvolvimento do hipotireoidismo primário e, por outro lado, menores doses de radioterapia permitiriam a sobrevivência celular, mas a instabilidade genética determinada pela

8 CONCLUSÕES

-É recomendável a dosagem semestral de TSH no primeiro ano após a radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço e de mama e a partir daí anualmente, indefinidamente.

-É recomendável a avaliação ultrassonográfica da tireóide anualmente após a radioterapia.

-É aconselhável o início da reposição hormonal com levotiroxina quando da detecção de hipotireoidismo compensado.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adler RA, Corrigan DF, Wartofsky L. Hypothyroidism after X irradiation to the neck: three case reports and a brief review of the literature. **J Hopkins Med J** 1976; 138:180-4.

Alexander MV, Zajchuck JT, Henderson RL. Hypothyroidism and wound healing. **Arch Otolaryngol** 1982; 108:289-91.

Arem R, Patsch W. Lipoprotein and apolipoprotein levels in subclinical hypothyroidism: effect of levothyroxine therapy. **Arch Intern Med** 1990; 150:2097-100.

Biel MA, Maisel RH. Indications for performing hemithyroidectomy for tumors requiring total laryngectomy. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 1985; 150:435-9.

Bisi H, Fernandes SO, Camargo RYA, Koch L, Abdo AH, Brito T. The prevalence of unsuspected thyroid pathology in 300 sequential autopsies, with special reference to the incidental carcinoma. **Cancer** 1989; 64:1888-93.

Blythe JG, Buchsbaum HJ, Allen TJ. The effect of delaying radiation on wound healing. **Gynecol Oncol** 1975; 3: 210-4.

Brander A, Viikinkoski P, Tuuhea J, Voutilainen L, Kivisaari L. Clinical versus ultrasound examination of the thyroid gland in common clinical practice. **J Clin Ultrasound** 1992; 20:37-42.

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

Buisset E, Leclerc L, Lefebvre JL, Stern J, Ton-Van J, Gosselin P, Lefebvre J. Hypothyroidism following combined treatment for hypopharyngeal and laryngeal carcinoma. **Am J Surg** 1991; 162:345-7.

Cannon CR. Hypothyroidism in head and neck cancer patients: experimental and clinical observations. **Laryngoscope** 1994; 104:1-20.

Christensen SB, Tibblin S. The reliability of the clinical examination of the thyroid gland. **Ann Chir Gynaecol** 1985; 74:151-4.

Dean JW, Fowler PBS. Exaggerated responsiveness to thyrotrophin releasing hormone: a risk factor in women with coronary artery disease. **Br Med J** 1985;290:1555-61.

Degroot LJ. Radiation and thyroid disease. **J Clin Endocrinol Metab** 1988; 2:777-91.

De Jong JM, Van Daal WA, Elte JW, Hordijk GJ, Frolich M. Primary hypothyroidism as a complication after treatment of tumors of the head and neck. **Acta Radiol Oncol** 1982; 21:299-303.

Dobbs JH. Thyroid damage after treatment of Hodgkin's disease. **Clin Oncol** 1981; 9:51-6.

Eckert CT, Probst JG, Galison S. Radiation of the thyroid: in experimental study in radiosensitivity of the thyroid. **Radiology** 1937; 29:40-4.

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

Farley PC. Thyroid dysfunction following radiation therapy for lymphoma in the military population. **Mil Med** 1983; 148:740-2.

Favus MJ, Schneider AB, Stachura ME, Arnold JE, Yun Ryo U, Pinsky SM, Colman M, Arnold MJ, Frohman LA. Thyroid cancer occurring as a late consequence of head and neck irradiation: evaluation of 1056 patients. **N Engl J Med** 1976; 294:1019-25.

Feehs RS, McGuirt WT, Bond MG, Strickland HL, Craven TE, Hiltbrand JB. Irradiation: a significant factor for carotid atherosclerosis. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg** 1991; 117:1135-7.

Felix H, Dupre N, Court L. Incidence à long terme d'une radiothérapie pour cancer du larynx, sur l'apparition d'un myxoedème. **Lyon Méd** 1961; 93:1043-50.

Fjalling M, Tisell LE, Carlsson S, Ansson G, Lundberg L, Oden A. Benign and malignant thyroid nodules after neck irradiation. **Cancer** 1986; 58:1219-24.

Glatstein E, Mchardy-Young S, Brast N, Eltringham JR, Kriss JP. Alterations in serum thyrotropin (TSH) and thyroid function following radiotherapy in patients with malignant lymphoma. **J Clin Endocrinol Metab** 1971; 32:833-41.

Hancock SL, Cox RS, Macdougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. **N Engl J Med** 1991; 325:599-605.

Hanson GA, Komorowski RA, Cerletty JM, Wilson SD. Thyroid gland morphology in young adults: normal subjects versus those with prior low-dose neck irradiation in childhood. **Surgery** 1983; 94:984-7.

Herndon DN, Wilmore DW, Mason Jr AD, Curreri PW. Increased rates of wound healing in burned guinea pigs treated with L-thyroxine. **Surg Forum** 1979; 30:95-7.

Hoyes AD, Kershaw DR. Anatomy and development of the thyroid gland. **Ear Nose Throat J** 1985; 64:318-33.

Kim YH, Fayos JV, Sisson JC. Thyroid function following neck irradiation for malignant lymphoma. **Radiology** 1980; 134:205-8.

Lavelle RJ. Thyroid function after radiotherapy and total laryngectomy in the treatment of carcinoma of the larynx. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1971; 80:593-8.

Liening DA, Newton OD, Blakeslee DB, Smith DB. Hypothyroidism following radiotherapy for head and neck cancer. **Otolaryngol Head Neck Surg** 1990; 103:10-3.

Maia MAC, Pereira G. Tumores de mama. In: Novaes PERS, coordenador. **Rotinas e condutas em radioterapia**. São Paulo: 1999. p.127-34.

Markson JL, Flatman GE. Myxoedema after deep x-ray therapy to the neck. **Br Med J** 1965; 1:1228-30.

Mehregan AH, Zamick P. The effect of thyrodothyronine in healing of deep dermal burns and marginal scars of skin grafts: a histologic study. **J Cutan Pathol** 1974; 1:113-6.

Moustacchi E. Molecular mechanisms of carcinogenesis: the role of DNA repair metabolic pathways. **Bull Acad Natle Méd** 1998; 182:33-47.

Murken RE, Duvall AJ. Hypothyroidism following combined radiotherapy in carcinoma of the laryngopharynx. **Laryngoscope** 1972; 82:1306-14.

Palmer BV, Gaggar N, Shaw MA. Thyroid function after radiotherapy and laryngectomy for carcinoma of the larynx. **Head Neck Surg** 1981; 4:13-5.

Pellizzon ACA, Cecílio PJ. Tumores de cabeça e pescoço. In: Novaes PERS, coordenador. **Rotinas e condutas em radioterapia**. São Paulo: 1999. p.19-54.

Posner MR, Ervin TJ, Fabian RL. Incidence of hypothyroidism following multimodality treatment for advanced squamous cell cancer of the head and neck. **Laryngoscope** 1984; 94:451-4.

Rubin P, Cassarett GW. The endocrine gland in clinical radiation pathology. In: Rubin P, Cassarett GW. **Clinical radiation pathology**. Philadelphia: W. B. Saunders; 1968. p.749-64.

Series JJ; Biggart EM; O'Reilly DSJ; Packard CJ; Shepherd J. Thyroid dysfunction and hypercholesterolaemia in the general population of Glasgow, Scotland. **Clin Chim Acta** 1988;172:217-21.

Shafer RB, Nuttall FQ, Pollack J, Kuisk H. Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer. **Arch Intern Med** 1975; 135:843-846.

Schimpff SC, Diggs CH, Wiswell JG, Salvatore P, Wiernik PH. Radiation-related thyroid dysfunction: Implications for the treatment of Hodgkin's disease. **Ann Intern Med** 1980; 92:91-8.

Siniscalchi AR, Rigon Jr HJ, Seckler M. Hypothyroidism: complication of the cancer treatment. **Acta Oncol Bras** 1995; 16:91-4.

Schneider AB, Favus MJ, Stachura ME, Arnold J, Frohman LA. Incidence, prevalence and characteristics of radiation-induced thyroid tumors. **Am J Med** 1978; 64:243-52.

Talmi YP, Finkelstein Y, Zohar Y. Pharyngeal fistulas in postoperative hypothyroid patients. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1989; 98:267-8.

Tami TA, Gomez P, Parker GS, Gupta MB, Frassica DA. Thyroid dysfunction after radiation therapy in head and neck cancer patients. **Am J Otol** 1992; 13:357-62.

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

Tell R, Sjödin H, Lundell G, Lewin F, Lewensohn R. Hipothyroidism after external radiotherapy for head and neck cancer. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1997; 39:303-8.

Tomimori EK, Pedrinola F, Cavalieri H, Knobel M, Medeiros Neto GA. Prevalence of incidental thyroid disease in a relatively low iodine intake area. **Thyroid** 1995; 5:273-6.

Vraber DP, Heffron TJ. Hypothyroidism following treatment for head and neck cancer. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 1981; 90:449-53.

Weissler C, Berry BW. Thyroid stimulating hormone levels after radiotherapy for head and neck cancer. **Head Neck** 1991; 13:420-3.

Williams ED. TSH and thyroid cancer. **Horm Metab Res Suppl** 1990; 23:72-5.

FUNDAÇÃO ANTONIO CAUDENTE

.....
ASSOCIAÇÃO DE UNINARI
Coordenação de Pós-graduação