

**PREVALÊNCIA DAS SÍNDROMES DE
PREDISPOSIÇÃO HEREDITÁRIA AO CÂNCER
DE TIREOIDE EM UM HOSPITAL ONCOLÓGICO**

LINA MARCELA RESTREPO GIRALDO

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio
Prudente para obtenção do Título de Mestre
em Ciências**

Área de concentração: Oncologia

**Orientador: Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski
Co-Orientadora: Dra. Maria Isabel Achatz**

**São Paulo
2018**

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca da Fundação Antônio Prudente

Restrepo-Giraldo, Lina Marcela

Prevalência das síndromes de predisposição hereditária ao câncer de tireoide em um hospital oncológico / Lina Marcela

Restrepo-Giraldo - São Paulo, 2018

121p.

Dissertação (Mestrado)-Fundação Antônio Prudente.

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

Orientador: Luiz Paulo Kowalski

Descritores: 1. Neoplasias da Glândula Tireoide/Thyroid Neoplasms.
2. Predisposição Genética para Doença/Genetic Predisposition to
Disease. 3. Prevalência/Prevalence. 4. Serviço Hospitalar de
Oncologia/Oncology Service, Hospital. 5. Carcinoma Papilar, Variante
Folicular/Carcinoma, Papillary, Follicular

DEDICATÓRIA

À minha Isabel, quem é minha felicidade e maior motivação.

A meu esposo Joel, pelo projeto de viver um maravilhoso período no Brasil, que lembraremos sempre como uma etapa de aprendizagens e crescimento. Pela companhia e ajuda a cada etapa deste mestrado.

A meus pais, eles sempre fazem todo possível. De todos eu tive sempre apoio incondicional.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Paulo Kowalski, pela oportunidade de realizar este trabalho, ao seu lado, por sua orientação, paciência e sabedoria.

À Fundação António Prudente, pelo apoio à pesquisa e à ciência.

RESUMO

Restrepo-Giraldo LM. **Prevalência das síndromes de predisposição hereditária ao câncer de tireoide em um hospital oncológico.** São Paulo; 2018. [Dissertação de mestrado-Fundação Antônio Prudente]

O câncer não medular da tireoide, papilífero ou folicular (CTNM), origina-se das células foliculares da glândula tireoide e representam mais de 90% de todos os cânceres da tireoide e 95% dos cânceres do sistema endócrino. Cerca de 3-10% do CTNM são de origem familiar, e CTNM familiar (CTNMF) é definida como dois ou mais familiares em primeiro grau afetados com câncer da tireoide na ausência das outras síndromes familiares conhecidas. Os genes envolvidos na patogênese da CTNMF ainda não foram elucidados, embora alguns estudos recentes identificassem vários loci de predisposição com um elevado grau de heterogeneidade genética. Até à data, vários estudos avaliaram as características dos tumores familiares e demonstraram que os pacientes com CTNMF têm maiores taxas de doença multifocal, invasão extratireoideana e compromisso dos linfonodos em comparação com a doença esporádica. Postula-se que essa agressividade acrescida tem por consequência taxas de recorrência mais altas e redução da sobrevida de pacientes com CTNM. O objetivo deste estudo foi avaliar a prevalência, o perfil epidemiológico, fatores de risco e as características clínicas dos pacientes com câncer de tireoide familiar não medular (CTNMF) para definir diferenças com os casos esporádicos. Os resultados de esta pesquisa mostraram que os homens são 1,6 vezes mais propensos a ter estádios avançados do câncer de tireoide do que as mulheres. Um total de 13,7% dos pacientes tiveram história familiar de câncer de tireoide e foi 1,6 vezes mais provável que estiveram em estádios avançados da doença comparados com aqueles sem história familiar. A identificação dos casos hereditários e seu diagnóstico precoce torna possível implementar estratégias preventivas e tratamento adequado; e é fundamental para a identificação dos familiares em risco e sua inclusão em programas de aconselhamento genético, redução de risco e/ou prevenção do câncer.

SUMMARY

Restrepo-Giraldo LM. **[Prevalence of hereditary syndromes with predisposition to thyroid cancer in a cancer hospital]**. São Paulo, 2018. [São Paulo; 2018. [Dissertação de Mestrado-Fundação Antônio Prudente].

Non medullary thyroid cancer, papillary or follicular (NMTC), originates from the follicular cells of the thyroid gland and accounts for more than 90% of all thyroid cancers and 95% of cancers of the endocrine system. About 3-10% of NMTC are of familial origin, and familial NMTC (FNMTTC) is defined as two or more first degree relatives affected with thyroid cancer in the absence of other known familial syndromes. The genes involved in the pathogenesis of FNMTTC have not yet been elucidated, although some recent studies have identified several predisposing loci with a high degree of genetic heterogeneity. To date, several studies have evaluated the characteristics of familial tumors and have shown that patients with FNMTTC have higher rates of multifocal disease, extrathyroidal invasion and lymph node involvement compared to sporadic disease. It is postulated that this increased aggressiveness results in higher rates of recurrence and reduced survival of patients with NMTC. The objective of this study was to evaluate the prevalence, epidemiological profile, risk factors and clinical characteristics of patients with non-medullary thyroid cancer (NMTC) to define differences with sporadic cases. The results of this research showed that men are 1.6 times more likely to have advanced stages of thyroid cancer than women. A total of 13.7% of the patients had a family history of thyroid cancer and it was 1.6 times more likely that they were in advanced stages of the disease compared to those without a family history. The identification of hereditary cases and their early diagnosis makes it possible to implement preventive strategies and adequate treatment; and is essential for the identification of family members at risk and their inclusion in programs for genetic counseling, risk reduction and / or cancer prevention.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Idade ao diagnóstico de câncer de tireoide.....	54
Figura 2	IMC (kg/m ²) em pacientes com câncer de tireoide não medular.....	54
Figura 3	Tempo de acompanhamento desde o diagnóstico (anos).....	54
Figura 4	Distribuição do tempo de acompanhamento do diagnóstico	54
Figura 5	Distribuição percentual de TNM em pacientes com câncer de tireoide.....	59
Figura 6	Distribuição etária do diagnóstico de câncer de tireoide por geração familiar	77
Figura 7	Distribuição do câncer mais frequente em familiares de primeiro grau	85
Figura 8	Distribuição mais de outros tipos de câncer em parentes de segundo grau.....	86

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1	Frequência e distribuição do câncer de tireoide no Brasil	19
Quadro 2	Classificação carcinoma da tireoide não-medular familiar (CTNMF)	21
Quadro 3	Síndromes familiares de câncer associados com câncer de tireoide não-medular	27
Quadro 4	Estadiamento do câncer de tireoide. Setima edição.....	35
Quadro 5	Estadiamento do câncer de tireoide. Oitava edição.....	36
Quadro 6	ATA. Risco de recorrência do CDT.....	38
Tabela 1	Distribuição dos aspetos sociodemográficos dos pacientes com câncer de tireoide.....	51
Tabela 2	Distribuição da história da doença tireoideana em pacientes com câncer de tireoide.	52
Tabela 3	Distribuição dos aspetos antropométricos e tempo de seguimento da doença em pacientes com câncer de tireoide..	53
Tabela 4	Distribuição de hábitos ou exposição a fenômenos ambientais de pacientes com câncer de tireoide	55
Tabela 5	Distribuição dos hábitos dos pacientes com câncer de tireoide	56
Tabela 6	Distribuição das terapias de radiação de pacientes com câncer de tireoide	57

Tabela 7	Aspetos clínicos da exposição a radiação e outros fatores de risco em pacientes com câncer de tireoide.....	58
Tabela 8	Aspetos do tipo e variante do câncer de tireoide.....	60
Tabela 9	Aspetos do tipo e variante do câncer de tireoide de acordo com a classificação TNM. Sétima Edição.....	61
Tabela 10	Aspetos de comportamento invasivo extratireoideano e metástase nos linfonodos de câncer de tireoide.....	63
Tabela 11	Aspetos do tratamento do câncer de tireoide	64
Tabela 12	Aspetos da recidiva do câncer de tireoide	65
Tabela 13	Aspetos da recidiva do câncer de tireoide de acordo com o TNM. Sétima edição	66
Tabela 14	Distribuição da prevalência de câncer metacrônico ou sincrônico. Parte I	67
Tabela 15	Distribuição da prevalência de câncer metacrônico ou sincrônico. Parte II	69
Tabela 16	Distribuição da prevalência de câncer metacrônico ou sincrônico. Parte III	70
Tabela 17	Distribuição dos aspetos demográficos do câncer metacrônico ou sincrônico	70
Tabela 18	Características clinico-patológicas dos pacientes com historia de câncer de sincrônico ou metacrônico e dos pacientes sem historia pessoal de outros tipos de câncer.....	71

Tabela 19	Distribuição da prevalência de câncer de tireoide na família....	73
Tabela 20	Distribuição da idade na prevalência de câncer de tireoide na família	75
Tabela 21	Distribuição do tipo e comportamento do câncer de tireoide na família em primeiro grau	78
Tabela 22	Características dos pacientes com e sem historia familiar de câncer de tireoide	82
Tabela 23	Características dos pacientes com historia familiar de mais de dois parentes com câncer de tireoide comparados com pacientes sem este antecedente	83
Tabela 24	Distribuição da prevalência de outros tipos de câncer na família	84
Tabela 25	Presença de história familiar de câncer de tireoide de acordo com o tipo de classificação TNM	87
Tabela 26	Presença de antecedentes familiares de outros tipos de câncer segundo tipo de classificação TNM (Sétima edição)	88
Tabela 27	Aspetos gerais do paciente de acordo com o estágio do câncer de tireoide	91
Tabela 28	Análise multivariada dos aspetos sociodemográficos e clínicos relacionados aos estádios avançados do câncer de tireoide	94

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AG	Aconselhamento genético
APC	Poliposes adenomatosa coli
ATA	American Thyroid Association
BMNF	Bocio multinodular familiar
CEP	Comite de etica em pesquisa
CFT	Carcinoma folicular de tireoide
CMT	Câncer medular de tireoide
CMTF	Câncer medular de tireoide familiar
CMv-CPT	Carcinoma papilar de tireoide com histologia cribiforme
CPT	Carcinoma papilifero da tireoide
CPTF	Carcinoma papilífero da tireoide familiar
CT	Carcinoma da tireoide
CTNM	Câncer de tireoide não medular
CTNMF	Câncer de tireoide não medular familiar
Cx	Cirurgia
DNA	em inglês: deoxyribonucleic acid ou ácido desoxirribonucleico
IARC	International Agency for Research on Cancer
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IR	Rango interquartilico
INCA	Instituto Nacional do Câncer
MEN2 A	Neoplasia endócrina múltipla 2A
Me	Mediana
n	Número de pacientes
n.a	Não aplicável
NC	Nível de confiança
NPR	Neoplasia papilar renal
OR	Odds ratio ou razão de chance
PAF	Pólipos adenomatosa familiar

PCR	Polymerase Chain Reaction, Reação em cadeia da polimerase
PHTS	Síndrome de tumor hamartomatoso PTEN
PRKAR1-X	Subunidade reguladora 1a da proteína cinasa A
PS_{est}	Coefficiente de probabilidade de superioridade
PTEN	Fosfatasa e tensina
QT	Quimioterapia
RNA	Nas suas siglas em inglês, ácido ribonucleico ou ARN
RP	Razão de prevalência
RR	Risco relativo
RT	Radioterapia
SC	Síndrome de Cowden
SLAT	Sociedade Latino-Americana da Tireoide
TC	Tomografia computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Tg	Tireoglobulina
TIP	Taxa de incidência padronizada
TSH	Thyroid stimulating hormone/hormônio estimulante da tireoide
WRN	Werner

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Carcinoma diferenciado de tireoide	20
1.2	Geralidades da estadição e o tratamento do câncer de tireoide ..	33
2	JUSTIFICATIVA.....	41
3	OBJETIVOS	43
3.1	Objetivo Principal.....	43
3.2	Objetivos Secundários.....	43
4	CASUÍSTICA E METODOLOGIA	44
4.1	Casuística.....	44
4.2	Metodologia	46
4.3	Análise Estatística	48
5	RESULTADOS	50
5.1	Descrição das características dessa coorte de pacientes com câncer de tireoide.....	50
6	DISCUSSÃO	95
7	CONCLUSÕES	107
8	REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	110

ANEXO

Anexo 1 Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP

APÊNDICES

- Apêndice 1** Ficha de triagem
- Apêndice 2** Ficha de coleta de dados
- Apêndice 3** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)
- Apêndice 4** Cronograma
- Apêndice 5** Tabela da distribuição do tipo e do comportamento do câncer de tireoide em familiares de segundo grau
- Apêndice 6** Tabela da distribuição de outros tipos de câncer em Familiais no segundo grau afetado
- Apêndice 7** Tabela da distribuição de outros tipos de câncer em familiares de primeiro grau

1 INTRODUÇÃO

O carcinoma da tireoide (CT) representa cerca de 2% de todas as doenças malignas no mundo inteiro, e é de duas a três vezes mais comum em mulheres do que em homens. A taxa de incidência de CT padronizada para a idade é de 4,0 por 100.000 pessoas por ano, com taxas relativamente altas na Europa e América do Norte (FERLAY et al. 2010).

A incidência, mas não as taxas de mortalidade, dos carcinomas da tireoide vem aumentando dramaticamente ao longo dos últimos 20-30 anos em muitos países industrializados, tornando-se o segundo câncer mais comum depois do câncer de mama em mulheres jovens (LA VECCHIA et al. 2009; KILFOY et al. 2009; (DAL MASO et al. 2011; KILFOY et al. 2009). Uma grande parte deste aumento é atribuído ao progresso em métodos de diagnóstico, mas outras mudanças podem estar envolvidas. Pouco se sabe sobre a etiologia do câncer de tireoide até agora; a exposição à radiação ionizante (especialmente durante a infância), histórias de doenças benignas da tireoide e a ocorrência de câncer da tireoide na família são os únicos fatores de risco bem estabelecidos para carcinomas diferenciados (as formas mais comuns de câncer da tireoide) (BARNES et al. 2005).

Seguindo esta linha de raciocínio, é pouco provável que fatores tais como a obesidade, a resistência à insulina e o tabagismo tenham um papel importante no aumento da incidência de câncer da tireoide, porque esses são fatores de risco conhecidos para muitos outros tumores cuja incidência

não aumentou. Da mesma forma, os vírus são um fator improvável porque não há evidência de vírus que especificamente se concentrem ou afetem a glândula tireoide (DONG et al. 2013).

Para outros fatores de risco mais plausíveis, deve-se sublinhar que não há evidências diretas disponíveis e nós temos que confiar em evidências indiretas ou relatórios esparsos e pontuais (VIGNERI et al. 2015).

Por exemplo:

- Radiação: fator de risco bem documentado para o câncer em geral e a exposição individual à radiação dobrou nos últimos 25 anos nos Estados Unidos da América, principalmente para procedimentos diagnósticos médicos. As razões pelas quais as radiações devem afetar a tireoide mais do que outros tecidos incluem a alta radiosensibilidade em idade jovem. Outras razões específicas da tireoide incluem o fato de que ambos, os raios-X dentais e tomografias de cabeça e pescoço (um terço de todos os exames de TC), irradiam a tireoide; e que o iodo dos meios de contraste concentra-se na esta glândula, e aumenta a radiação local em até 35%.

Finalmente, a grande utilização em diagnóstico de iodo radioativo (I-131) nas décadas de 1970 e 1980 (até 13% de todos os procedimentos de medicina nuclear) pode ter desempenhado um papel importante. O aumento da incidência do câncer relatado em outros tecidos que concentram I-131 (estômago, rins e mama) em doentes tratados com este radiofármaco dá apoio a esta possibilidade (PELLEGRITI et al. 2013).

- Ingestão de iodo: a ingestão de iodo aumentou progressivamente nas últimas décadas, por causa dos programas de profilaxia. Isso pode ter

contribuído para a mudança do carcinoma folicular (favorecido pela deficiência de iodo) a histótipo papilífero, mas não há nenhuma evidência de que o aumento da ingestão de iodo possa favorecer diretamente o desenvolvimento de câncer de tireoide.

No entanto, o enriquecimento de iodo foi recentemente associado ao aumento do câncer de tireoide; um possível mecanismo é o aumento da incidência e gravidade da tireoidite linfocítica crônica, a maior incorporação de iodo na tiroglobulina pode aumentar a sua antigenicidade. As tireoidites autoimunes, por sua vez, podem levar a um risco aumentado de câncer da tireoide tanto pelo aumento do hormônio estimulante da tireoide associada a hipotireoidismo como pela produção de citocinas pró-inflamatórias e estresse oxidativo (DONG et al. 2013; ROSE et al. 2002) (LIU et al. 2013; MARCELLO et al. 2014).

Dieta, estilo de vida e ambiente poluente: O aumento da prevalência do estilo de vida pós-industrial ocidentalizada expõe os seres humanos a xenobióticos, compostos exógenos e produtos químicos que interferem com funções biológicas, incluindo a homeostasia hormonal (disrupções endócrinas). Estes compostos podem, eventualmente, exercer um efeito carcinogênico direto e específico na tireoide. Eles também podem causar modificações epigenéticas que aumentam a suscetibilidade da tireoide a agentes cancerígenos ambientais (DONG et al. 2013).

O conceito moderno de disruptores da tireoide inclui produtos químicos artificiais e compostos bioativos dos alimentos que interferem em qualquer aspecto do eixo hipotálamo-hipófise-tireoide, biossíntese e

secreção dos hormônios tireoidianos, transporte sanguíneo e transmembrana, metabolismo e ação local dos hormônios tireoidianos. Têm sido propostos disruptores relevantes que afetam populações através de sua dieta: diretamente da própria comida (óleo de peixe e ácidos graxos poliinsaturados, pimenta, café, canela e resveratrol / uvas), através do cultivo de vegetais (pesticidas) e de recipientes para armazenamento e cozimento de alimentos (bisfenol A, ftalatos e éteres difenílicos polibromados) (OLIVEIRA et al. 2018).

É difícil controlar o consumo de compostos bioativos naturais por uma população, por isso, aumentar a conscientização sobre seus possíveis efeitos indesejáveis é fundamental. Por outro lado, há uma enorme quantidade de dados comprovando os efeitos deletérios destes disruptores químicos e, como consequência, vários deles já foram banidos de processos industriais ou têm uma dose de exposição de referência identificada. É importante notar que esses valores de dose de exposição de referência são baseados em testes regulatórios e muitas vezes não abrangentes, que nem sempre levam em consideração como funciona o sistema endócrino, especialmente a glândula tireóide (OLIVEIRA et al. 2018). Sendo difícil quantificar a exposição, esses disruptores hormonais não serão tomados em conta nesta revisão como fatores de risco.

Em 2012, nos Estados Unidos se estimou que haviam 601.789 pessoas vivendo com CT. O número de novos casos de CT foi de 13,5 em cada 100.000 homens e mulheres por ano, e o número de óbitos foi de 0,5 em cada 100.000 homens e mulheres por ano. Aproximadamente 1,1 por

cento dos homens e mulheres serão diagnosticadas com CT em algum momento de sua vida, com base em dados de 2010-2012 (RIES et al. 2004).

O CT pode ser considerado o mais comum da região da cabeça e pescoço. No Brasil correspondeu a 1,3% de todos os casos de câncer matriculados no INCA de 1994 a 1998, e a 6,4% de todos os cânceres da cabeça e pescoço. Para o Brasil, no ano de 2014, esperavam-se 1.150 casos novos de câncer de tireoide para o sexo masculino e 8.050 para o sexo feminino, com um risco estimado de 1,15 casos em cada 100 mil homens e 7,91 casos em cada 100 mil mulheres (Ministério da Saúde 2015).

Sem considerar a frequência dos tumores de pele não melanoma, o câncer de tireoide no Brasil tem um comportamento explicado no Quadro 1 (Ministério da Saúde 2015).

Quadro 1 – Frequência e distribuição do câncer de tireoide no Brasil

Gênero	Região	Incidência	Posição em Frequência
Masculino	Sul	3,43/100.000	Décimo terceiro
	Nordeste	1,29/100.000	Décimo terceiro
	Centro-Oeste	1,29/100.000	Décimo quarto
	Norte	0,65/100.000	Décimo quarto
	Sudeste	0,43/100.000	Décimo quarto
Feminino	Sul	16,15/100.000	Quarto
	Sudeste	7,89/100.000	Sexto
	Nordeste	5,68/100.000	Sexto
	Norte	3,49/100.000	Sexto
	Centro-Oeste	4,46/100.000	Nono

1.1 CARCINOMA DIFERENCIADO DE TIREOIDE

O câncer da tireoide originado na célula folicular representa mais de 95% de todos os casos de CT, com os casos restantes originados a partir de células parafoliculares (câncer medular de tireoide CMT). O câncer diferenciado da tireoide não medular familiar (CNMTF), papilífero ou folicular, responde por 3-9 % de todos os casos de câncer de tireoide; e acredita-se que tem um padrão hereditário autossômico dominante (VRIENS et al. 2009; MOSES et al. 2011). Pode ser sindrômico, que ocorre como um componente de uma das síndromes de câncer familiar (polipose familiar adenomatosa, síndrome de Gardner, a doença de Cowden, Carney complex tipo 1, síndrome de Werner, e a síndrome DICER1) para os quais os genes de suscetibilidade são conhecidos. O CTNMF também pode ocorrer como o único câncer (não sindrômica) (VRIENS et al. 2009; SLADE et al. 2011). A classificação pode se ver no Quadro 2.

Quadro 2 - Classificação carcinoma da tireoide não-medular familiar (CTNMF)

SINDROMÁTICO OU SÍNDROME FAMILIAR DE TUMORES COM UMA PREPONDERÂNCIA DE TUMORES NÃO TIREOIDEOS
1. Polipose adenomatosa familiar (PAF) e síndrome de Gardner
2. Síndrome de tumor hamartomatoso PTEN ou síndrome de Cowden (PHTS)
3. Síndrome de Peutz-Jeghers
4. Complexo de Carney
5. Síndrome de Werner
NÃO-SINDRÔMATICO OU SÍNDROME COM PREPONDERÂNCIA DE CTNF
1. Carcinoma papilífero de tireoide familiar (CPTF)
2. CPTF associada a neoplasia papilar renal
3. Carcinoma de tireoide não- medular tipo 1 (CTNMF1)
4. Bócio Multinodular Familiar (BMNF)

Os carcinomas da tireoide em síndromes genéticas multitumor, são doenças heterogêneas; tendem a compartilhar algumas características semelhantes, incluindo aparecimento em idade precoce, e são geralmente bilaterais e multicêntricas.

No segundo grupo (tumores não-sindrômicos), a neoplasia predominante é o carcinoma diferenciado de tireoide de origem folicular (síndromes tumorais familiares caracterizadas por uma predominância de carcinoma de tireoide não medular CTNM), embora outras neoplasias possam ocorrer com maior frequência. Este segundo grupo inclui também as síndromes familiares caracterizadas por carcinoma papilífero de tireoide familiar puro (CPTF) com ou sem oxifilia, CPTF com carcinoma papilífero de células renais, e CPTF com bócio multinodular (NOSÉ 2011).

Vários estudos têm sugerido também a possível associação entre carcinoma da tireoide e carcinoma de mama nas idades mais jovens, o qual

indica fatores hormonais, ambientais e genéticos. Além disso, os riscos ligados às terapias (iodo radioativo) ou alguns riscos e viés adicionais causados pela monitorização destes doentes deve ser considerada (SADETZKI et al. 2003; SMYTH 2003; JOSEPH et al. 2015). Um maior risco de desenvolver um segundo câncer de mama após CPT ou desenvolver CPT após carcinoma de mama também foi documentada, o qual sugere o inter-relacionamento de ambos os tumores (SADETZKI et al. 2003).

Outros estudos relatam um aumento do risco de um segundo câncer do trato geniturinário (HALL et al. 1991, 1990), glândulas endócrinas, sistema nervoso (HALL et al. 1990), trato digestivo, ossos e tecido moles (RUBINO et al. 2003), glândulas salivares (HALL et al. 1991; RUBINO et al. 2003) e glândula adrenal (HALL et al. 1991) em pacientes tratados com iodo radioativo para CPT.

Em resumo, os tumores hereditários podem ser identificados devido às características específicas que os diferenciam de outros tumores (NOSE 2011):

- a. Ocorrem frequentemente em indivíduos jovens
- b. Presença de multifocalidade ou bilateralidade nos tumores
- c. Ocorrência de múltiplos tumores primários num mesmo indivíduo
- d. Ocorrência de câncer em vários familiares.

Ainda está em discussão a definição de carcinoma de tireoide não medular familiar, alguns autores descrevem a presença em dois ou mais familiares e outros definem que o CTNM familiar (CTNMF) é caracterizado por três ou mais familiares de primeiro grau com carcinoma de tireoide não

medular, e ocorre independentemente da presença de outra síndrome familiar (NOSÉ 2011).

- ✓ Sindromático ou síndrome familiar de tumores com uma preponderância de tumores não tireoideos foliculares (Quadro 3).

1 Polipose adenomatosa familiar (PAF) e síndrome de Gardner

Quanto a PAF, há uma marcada preponderância no sexo feminino, e a chance de ser afetado por câncer é aproximadamente 160 vezes maior do que em indivíduos saudáveis; CPT ocorre com uma frequência cerca de 10 vezes maior do que o esperado para CPT esporádico; com idade de apresentação inferior a 30 anos. O carcinoma papilífero é o tipo mais comum e afeta apenas 2% dos pacientes; estes carcinomas são geralmente bilaterais e multifocais. As características histológicas são diferentes dos tumores esporádicos com o padrão característico cribriforme, têm áreas sólidas e um componente de células fusiformes, mais frequentemente associada com fibrose acentuada. A variante morular cribriforme da CPT é um subtipo muito raro representando aproximadamente 0,1-0,2 % de todos os casos de carcinoma papilífero. Entre os pacientes com PAF que tinham CPT, mais de 90 % destes casos tinham a histologia cribriforme (CMV-CPT) (HARACH et al. 1994; PRADHAN et al. 2015; SORAVIA et al. 1999).

O CMV-CPT raramente metastatiza e carrega um prognóstico benigno. CMV- CPT é caracterizado pela expressão nuclear e citoplasmática aberrante de beta-catenina; imunorreatividade para CK19, p53 e Bcl-2; e a

falta de imunorreatividade para HBME - 1 e galectina - 3; estas características são diferentes das variantes do CPT, incluindo o clássico, de células altas, e a variante esclerosante difusa. O prognóstico do CMV- CPT é semelhante ao da variante clássica do CPT com 10 % dos casos que mostra um comportamento clínico agressivo.

A variante CMv-CPT é muito incomum na forma esporádica de CPT, e sua identificação deve levantar a possibilidade dessa síndrome tumoral familiar (NOSE 2011; PRADHAN et al. 2015).

2 Síndrome de tumor hamartomatoso PTEN (PHTS)

Em outra síndrome familiar, PHTS inclui síndrome de Cowden (SC) e síndrome de Bannayan - Ruvacaba - Riley (BRRS). Nesta síndrome, a neoplasia de tireoide é a mais frequente manifestação extracutânea. Mais de 65% dos pacientes tem uma doença da tireoide, incluindo numerosos nódulos adenomatosos, tireoidite linfocítica, adenomas e carcinomas foliculares (CFT), e menos frequentemente CPT (17). Esses tumores são mais frequentemente multicêntricos, e progridem de um adenoma folicular pré-existente. A presença de numerosos nódulos adenomatosos num fundo de tireoidite linfocítica em pacientes mais jovens devem levantar a suspeita para o diagnóstico de PHTS (NOSE 2011).

Mais de 90% dos indivíduos afetados por SC apresentam o fenótipo a idade de 20 anos. Durante sua terceira década de vida, quase todos os pacientes (99%) desenvolvem, pelo menos uma lesão mucocutânea patognomônica.

Os achados patológicos nessa síndrome geralmente afetam as células foliculares. O carcinoma folicular tem uma frequência de 5-10% e é um importante critério de diagnóstico para o SC. A presença de bócio multinodular (hiperplasia nodular), múltiplos nódulos adenomatosos e adenomas foliculares são critérios menores, com uma frequência de 50-67% (ZBUK e ENG 2007).

Para o diagnóstico de BRRS, Marsh e cols. definiram pelo menos três das quatro características seguintes: macrocefalia, lipomatose, hemangiomas e máculas no pênis em homens (JOSEPH et al. 2015; STRATAKIS et al. 2016)).

Outras síndromes familiares associados com neoplasias da tireoide incluem o complexo de Carney e a síndrome de Werner (NOSÉ 2011).

3 Complexo de Carney

Complexo de Carney é uma doença autossômica dominante caracterizada pela pigmentação de pele e mucosas, lesões não-endócrinas (mixomas cardíacos, schwannomas) e uma variedade de neoplasias endócrinas (adenomas de hipófise, a doença adrenal nodular pigmentada, tumores de células de Sertoli e de Leydig e tumores da tireoide).

A tireoide é geralmente multinodular com múltiplos nódulos adenomatosos, adenomas foliculares, e ambos CPT e CFT estão presentes em cerca de 15 % dos pacientes com complexo de Carney (OVERACTIVITY et al. 1997; STRATAKIS et al. 2016).

4 Síndrome de Werner

A síndrome de Werner é uma doença do tecido conjuntivo autossômica recessiva, caracterizada por envelhecimento precoce, catarata bilateral, cabelos grisalhos e atrofia da pele.

Os pacientes com esta síndrome têm um risco aumentado de uma variedade de neoplasias, incluindo lesões benignas da tireoide e um aumento da incidência da CPT (tumores somente presentes em pacientes brancos), e o tumor mais comum em pacientes japoneses (84%), seguido por CFT (14 %) e carcinomas da tireoide anaplásico (2%) (GOTO et al. 1996; NOSÉ 2011).

5 Neoplasia endócrina múltipla 2A (MEN 2A)

A frequência de CPT microscópico é aproximadamente duas vezes maior na glândula tireoide de pacientes MEN 2A, comparados com a população geral. Estes casos costumam apresentar com vários CPT microscópicos, mas muitas vezes permanecem clinicamente silenciosos e afetam pacientes que se submetem a tireoidectomia em uma idade adiantada como prevenção ou tratamento do câncer medular de tireoide (CMT) (GIACOMELLI et al. 2007).

Quadro 3 - Síndromes familiares de câncer associados com câncer de tireoide não- medular (17)

Síndrome	Herança	Mutação do gene	Localização	Incidência de câncer de tireóide	Tipo de câncer de tireóide
Poliposes adenomatosa familiar	Autossômica dominante	APC gene supressor de tumores	5q21	2-12 %	CPT variante cribriform - morular ou variante clássica
Síndrome de Cowden	Autossômica dominante	Gene supressor de tumor PTEN	10q23.2	> 10 %	Folicular e ocasional CPT
Complexo de Carney	Autossômica dominante	PRKAR1 - X	2p16 17q22-24	4 a 60%	Folicular e CPT
Síndrome de Werner	Autossômica recessiva	Gene WRN	8p11-p12	18%	CPT, anaplásico e folicular

Abreviaturas: PRKAR1 - X: subunidade reguladora 1a da proteína cinasa A; APC: poliposes adenomatosa; CPT: carcinoma papilar de tireoide; PTEN: fosfatase e tensina ; WRN: Werner.

- ✓ Não-sindromático ou Síndrome de tumores familiares com preponderância de CTNM

A síndrome de carcinoma de tireoide familiar não medular (CTNMF) é diagnosticada quando três ou mais membros da família têm câncer de tireoide não-medular, na ausência de outras síndromes associadas conhecidas. Embora a definição de CTNMF é controversa, estimativas estatísticas sugerem que um agrupamento de dois membros da família com CTNM poderia representar a concordância de tumores esporádicos, mas tumores da tireoide em três ou mais membros da família, ou o diagnóstico

de CPT em homens e crianças, é mais sugestivo de uma predisposição familiar (NOSÉ 2011).

O CTNMF é agora reconhecido como uma entidade clínica distinta e é responsável por até 10.5% de todos os carcinomas de origem nas células foliculares. O CTNMF tem uma alta incidência de associação com múltiplos nódulos benignos, câncer multifocal, invasão local, extensão extratireoidiana, e metástase dos linfonodos locais ou regionais. Alguns estudos reportam que os pacientes com CTNMF têm sobrevida livre de doença mais curta do que os pacientes com câncer esporádico por maior risco de recorrência loco-regional (NOSÉ 2011).

A herança genética de CTNMF permanece desconhecida, mas acredita-se que têm um comportamento autossômico dominante com penetrância incompleta e expressividade variável. As análises genéticas de famílias com CTNMF não só apoiam a hipótese de uma predisposição genética, mas também representam os primeiros passos na identificação dos genes putativos da suscetibilidade. Foram identificadas seis regiões potenciais para abrigar genes envolvidos: MNG1 (14q32), carcinoma de tireoide com oxifilia (TCO) (19p13.2), CPTF / neoplasia papilar renal (PRN) (1q21), CTNM 1 (2q21), FTEN (8p23.1-p22), e o complexo do telômero-telomerase. Análises de ligação identificaram outras regiões cromossômicas diferentes que podem abrigar um gene de suscetibilidade CTNMF.

Algumas agrupações familiares melhor caracterizadas são:

1. Carcinoma papilífero de tireoide Familiar (CPTF): Caracterizado por tumores multicêntricos e vários nódulos adenomatosos com ou sem oxifilia. O CPTF tem sido mapeado na região cromossômica região 19p13 (BEVAN et al. 2001; NOSÉ 2011).
2. Síndrome de CPTF tipo 1 (região cromossômica 2q21): Caracterizada pelo CPT sem características patológicas distintivas e sem um aumento evidente na frequência de neoplasias não-tireoidianas na família (MCKAY et al. 2001).
3. CPTF associados com neoplasia papilar renal (NPR): Apresenta-se com a variante clássica usual da CPT e sem características especiais. A síndrome NPR (CPTF / NPR), mapeada na região cromossômica 1q21, inclui não só a CPT e os nódulos tireoidianos benignos esperados, mas também neoplasia renal papilar e possivelmente outras doenças malignas (MALCHOFF et al. 2000).
4. Síndrome de bócio multinodular familiar: Na síndrome de bócio multinodular familiar, é mapeada na região cromossômica 14q, alguns pacientes podem desenvolver CPT associada à presença de múltiplos nódulos benignos e comportamento clínico mais agressivo com um prognóstico pior do que o câncer esporádico.

Os carcinomas de tireoide familiares são heterogêneos, mostram diversas histórias naturais e exigem uma melhor caracterização e estabelecimento da sua etiologia genética.

A mutação de BRAF é reportada em 40% dos casos de CPT esporádico; mas não se encontrou quase nenhuma mutação BRAF num grupo de 40 pacientes com CPTF (XING 2005).

Os estudos genéticos sobre CTNMF foram efetuados em pequenos grupos familiares e utilizaram critérios diferentes para o diagnóstico de CTNMF. Os resultados têm sido contraditórios e novos estudos de grande escala utilizando testes de genética molecular emergentes são necessários para elucidar a base genética subjacente dos CNMTF.

1 Novos genes

O câncer de tireoide papilífero ou folicular familiar não sindrômico é um câncer hereditário poligênico. Têm sido descritos vários *loci* cromossômicos candidatos (1q21, 6q22, 8p23.1-p22 e 8q24) e genes de suscetibilidade (SRGAP1, NKX2-1, e FOXE1) (NGAN et al. 2009; HE et al. 2013).

Recentemente, S.K GARA et al. (2005) identificaram uma variante da linha germinativa em HABP2 (também conhecido como FSAP, HAP e HGFAL) segregada em todos os membros afetados com CPT da família e não estava presente nos cônjuges não afetados. A variante G534E de HABP2, resulta numa mudança de aminoácidos de glicina para glutamato na posição 534 (G534E), que está localizado num domínio de protease altamente conservada, altera o local ativo da enzima e evita o acesso do substrato. Esta variante foi associada ao aumento da expressão da proteína em tumores da tireoide de membros afetados, mas não foi expressa em

tecido tireoidiano normal e era menos proeminente no tecido de casos esporádicos de câncer de tireoide papilar. Estudos funcionais mostraram que a variante G534E produz o aumento da formação de colônias, focos e migração celular. Eles propõem que a variante HABP2-G534E é um supressor de tumores dominante negativo porque eles não encontraram nenhuma mutação ou mudanças no outro alelo de HABP2, nem detectaram nenhum dos oncogenes somáticos que são comumente mutados no câncer da tireoide. Suporte adicional para a ideia de que a variante G534E tem um efeito dominante negativo foi fornecido pelos resultados de seus ensaios de transformação celular, pelo padrão autossômico de herança descrito, e na constatação de que quase todos os membros da família que eram portadores da mutação tinham neoplasias de tireoide (GARA et al. 2015).

Outro estudo encontrou que HABP2 G534E é uma variante de frequência baixa a moderada nas ilhas britânicas e não teve associação com risco de CTNM, independentemente do tipo histológico. Consequentemente, este estudo não envolveu HABP2 G534E nem outro polimorfismo relacionado em CTNM familiar, e se requerem mais estudos antes de usar esta variante na avaliação de risco de CTNM. (63). Em outra pesquisa feita para examinar o envolvimento das variantes do HABP2 no CPT, a variante HABP2 G534E (rs7080536) foi genotipificada no DNA de 179 famílias com CPT (um indivíduo afetado por família), 1160 casos esporádicos de CPT e 1395 controles. A expressão do RNA de HABP2 foi avaliada pela técnica qPCR nas amostras de tecido tumoral e tecido normal dos indivíduos homocigóticos para o tipo silvestre e dos indivíduos heterocigóticos para a

variante. A variante estava presente em 6.1% dos casos familiares, 8% dos casos esporádicos e 8.7% dos controles. A variante não segregou os pacientes com CPT. Nos dados da literatura e biobancos, a expressão de HABP2 é maior no fígado, menor na mama, rins e cérebro e não foi achada na tireoide. Levando em conta estes resultados mostrando a falta de qualquer envolvimento, eles sugerem que o suposto papel da variante de HABP2 no CPT deve ser cuidadosamente analisado (TOMSIC et al. 2016).

2 Mutação fundadora da população brasileira: p.R337H do gene TP53

A substituição herdada, de baixa penetrância, de arginina-histidina no códon 337 (R337H– CGC para CAC no códon 337) do gene da proteína tumoral 53 (TP53) está agrupada no sudeste do Brasil (frequência estimada 0.3%) (ACHATZ et al. 2009). Embora o seu efeito carcinogênico inicialmente parecesse ser específico do tecido, a evidência recente sugere sua associação com uma ampla gama de tumores a sua frequência é maior do que o previsto para outras mutações da linha germinativa no gene TP53 (LALLOO et al. 2003).

A mutação foi primeiramente identificada em crianças com carcinoma adrenocortical da região de Curitiba, Paraná (RIBEIRO et al. 2001). Posteriormente, vários estudos corroboraram a alta frequência dessa mutação na população das regiões Sul e Sudeste do Brasil e seu possível impacto na epidemiologia do câncer no Brasil (GOMES et al. 2012). Além disso, a presença de um efeito fundador foi investigada e comprovada

(NOSÉ 2008). Esta mutação leva ao alto risco de desenvolvimento de câncer e tem como quarto tumor mais frequente o carcinoma papilífero de tireoide em idade jovem.

Diferentemente das mutações no TP53 associadas à Síndrome de Li-Fraumeni, a p.R337H não se encontra no domínio de ligação ao DNA (exons 5-8), e sim no domínio de tetramerização (exon 10) da proteína. A mutação p.R337H não parece resultar em deficiência funcional, que mesmo mutada pode transativar os genes responsivos ao p53 selvagem em células cultivadas in vitro (RIBEIRO et al. 2001). Apesar do efeito aparentemente leve, não há dúvidas de sua participação na etiologia do câncer (RIBEIRO et al. 2001; ACHATZ 2008; ACHATZ et al. 2009) nem da sua associação com carcinomas em pacientes pediátricos.

1.2 GERALIDADES DA ESTADIFICAÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER DIFERENCIADO DE TIREOIDE

1 Ferramentas para estratificação de risco

- **Risco de morte por câncer de tireoide**

A mortalidade global por câncer de tireoide é baixa (<2% em 5 anos), e a mortalidade ocorre principalmente em alguns subconjuntos de pacientes (aqueles com metástases tumorais nos estágios III e IV) (LINKS et al. 2005; VERBURG et al. 2014). Pesquisadores tipicamente estimam o risco de mortalidade por CDT após do tratamento inicial, utilizando o sistema TNM (Tumor- LinfoNodos e Metastase) do American Joint Committee on Cancer -

Union Internationale Contre le Cancer (AJCC–UICC). A maioria dos pacientes tem estágio I ou II DTC; esses pacientes têm um baixo risco de morte relacionada ao câncer. A octava edição deste sistema, foi publicada em 2017 e introduziu várias mudanças objetivaram melhorar a capacidade de identificar a minoria (5 a 10%) dos pacientes com CDT em estágios III e IV que estão em risco substancial de morrer de câncer (TUTTLE et al. 2017). Na 8ª edição do TNM, a idade para aumento do risco de mortalidade foi aumentada de 45 para 55 anos. Portanto, uma proporção maior de tumores será classificada como estágio I ou II com base na ausência ou na presença de metástases à distância, respectivamente. Outra mudança na 8ª edição do sistema de estadiamento é que os tumores não são mais classificados como T3 apenas porque estão associados à extensão extratireoideana microscópica dos tecidos moles peritireoideanos; esses tumores são agora classificados como estágio II. Tumores com metástases linfonodais nos compartimentos central e lateral também foram rebaixados para o estágio II. Para uma descrição do estadiamento e classificação do câncer de tireoide ver Quadros 4 e 5 (LAMARTINA et al. 2018a). Por outro lado, o risco de recidiva de qualquer estágio de CDT pode ser baixa, intermediária ou alta (LAMARTINA et al. 2018b).

Quadro 4 - Estadiamento do câncer de tireoide. Sétima edição.

Estádio	T (Tumor)	N (Linfonodos)	M (Metastase)
Sétima Edição para pacientes < 45 anos			
I	Qualquer T	Qualquer N	M0
II	Qualquer T	Qualquer N	M1
Sétima Edição para pacientes > 45 anos			
I	T1	N0 ou Nx	M0
II	T2	N0 ou Nx	M0
III	T1 ou T2	N1a	M0
	T3	N0, Nx ou N1a	M0
IVa	T1, T2 ou T3	N1b	M0
	T4a	Qualquer N	M0
IVb	T4b	Qualquer N	M0
IVc	Qualquer T	Qualquer N	M1

M0, ausência de metástases à distância; M1, presença de metástases à distância.

N0, ausência de metástases linfonodais; Nx, status linfonodal desconhecido; N1a, metástases linfonodais do compartimento central. N1b, metástases linfonodais dos compartimentos laterais.

T1, tumor de ≤ 2 cm de tamanho limitado à tireoide; T2, tumor > 2 cm de tamanho a ≤ 4 cm de tamanho limitado à tireoide; T3 tumor de > 4 cm de tamanho limitado à tireoide ou tumor de qualquer tamanho com extensão extratireoidiana microscópica. T4a, tumor com extensão extratireoidiana grosseira invadindo tecidos moles subcutâneos, laringe, traquéia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente, com ou sem metástases linfonodais; T4b, tumor com extensão extratireoidiana grosseira invadindo a fáscia pré-vertebral ou envolvendo a artéria carótida ou vasos mediastinais.

Quadro 5 - Estadiamento do câncer de tireoide. Oitava edição.

<i>Estádio</i>	<i>T (Tumor)</i>	<i>N (Linfonodos)</i>	<i>M (Metastase)</i>
Oitava Edição para pacientes < 55 anos			
I	Qualquer T	Qualquer N	M0
II	Qualquer T	Qualquer N	M1
Oitava Edição para pacientes > 55 anos			
I	T1 ou T2	N0 ou Nx	M0
II	T1 ou T2	N1	M0
	T3a ou T3b	Qualquer N	M0
III	T4a	Qualquer N	M0
IVa	T4b	Qualquer N	M0
IVb	Qualquer T	Qualquer N	M1

M0, ausência de metástases à distância; M1, presença de metástases à distância.

N0, ausência de metástases linfonodais; Nx, status linfonodal desconhecido; N1a, metástases linfonodais do compartimento central; N1b, metástases linfonodais dos compartimentos laterais

T1, tumor de ≤ 2 cm de tamanho limitado à tireoide; T2, tumor > 2 cm de tamanho e ≤ 4 cm de tamanho limitado à tireoide; T3a (8ª edição), tumor de > 4 cm de tamanho limitado à tireoide; T3b tumor com extensão macroscópica extratireoidiana invadindo apenas os músculos da faixa peritireoidiana; T4a, tumor com extensão extratireoidiana grosseira invadindo tecidos moles subcutâneos, laringe, traquéia, esôfago ou nervo laríngeo recorrente, com ou sem metástases linfonodais; T4b, tumor com extensão extratireoidiana grosseira invadindo a fáscia pré-vertebral ou envolvendo a artéria carótida ou vasos mediastinais.

2 Risco de recorrência do câncer de tireoide

A persistência ou recorrência do tumor é muito mais comum do que a mortalidade. Os riscos estimados de CDT persistente e recorrente variam amplamente entre coortes e baseiam-se principalmente em análises retrospectivas: o risco de CDT persistente varia entre 7% a 28% (de o risco de CDT recorrente em pacientes que respondem bem ao tratamento se descreve entre 0,2 a 1,4% (TUTTLE et al. 2010; DURANTE et al. 2013).

O sistema de estratificação de risco da *American Thyroid Association* (ATA) classifica a probabilidade de doença persistente e / ou recorrente

como baixa (<5%), intermediária (5-20%) ou alta (> 20%) com base nas características documentadas no tempo de diagnóstico (Quadro 5). Os microcarcinomas papilíferos da tireoide (diâmetro ≤ 10 mm), intratireoideanos unifocais sem variante histológica agressiva têm um risco muito baixo de recorrência (<1%) (DURANTE et al. 2010). A presença de metástases linfonodais e de extensão extratireoidiana mínima (ao tecido mole peritireoidiano) foi considerada um fator de risco para recidiva, mas agora é assunto de debate (NIXON et al. 2011). O tamanho dos linfonodos metastáticos (≤ 2 mm, > 2 mm ou ≥ 3 cm), seu número (<5 ou > 5), o número de metástases linfonodais com invasão extracapsular e (provavelmente) sua localização (central versus lateral) deve ser considerado ao fazer estimativas de recorrência (RANDOLPH et al. 2012). A proporção de pacientes com risco baixo e intermediário de recorrência é alta (57% e 38%, respectivamente) em séries prospectivas contemporâneas (LAMARTINA et al. 2015, 2017).

Quadro 6 - *American Thyroid Association* risco de recorrência do CDT (LINKS et al. 2005).

Riesgo de recorrência	Definição	Risco estimado (%)
Carcinoma papilífero		
Baixo	<ul style="list-style-type: none"> • Ausência de metástase • Tumor intratireoideano, <4 cm; ausência de extensão extra da tireoideana grossa • Ausência de comprometimento dos linfonodos clinicamente evidente • ≤5 linfonodo acometidos (tamanho da metástase <2 mm) • Ausência de histologia agressiva • Ausência de invasão vascular • Ressecção completa do tumor macroscópico • Não há captação fora do leito da tireoide Exame de corpo inteiro pós-terapêutico se a ablação com radioiodo é realizada	≤5
Carcinoma folicular		
Baixo	<ul style="list-style-type: none"> • Bem diferenciado • Somente Invasão capsular ou menos de quatro focos de invasão vascular 	
Todos os tipos de carcinoma diferenciado		
Intermediário	Invasão microscópica em tecidos moles peritireoideanos <ul style="list-style-type: none"> • Histologia agressiva • Presença de linfonodo clinicamente evidente metástases (<3 cm de tamanho) ou > 5 microscópicas (<2 mm) <ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma papilífero da tireoide multifocal com mutação BRAFV600E • Captação do I-131 no pescoço, fora do leito da tireoide, na imagem de corpo inteiro pós-tratamento 	>5-20%
Alto	Invasão macroscópica de tecido e / ou estruturas peritireoideanas <ul style="list-style-type: none"> • Metástases linfonodais ≥3 cm de tamanho ou com extensão extranodal • Câncer de tireoide folicular com invasão vascular extensa • Câncer de tireoide pouco diferenciado • Ressecção incompleta do tumor • Metástases a distância • Tireoglobulina sérica sugestiva de metástase a distancia 	>20%

3 Avaliação dinâmica do risco

O risco inicial de recorrência deve ser redefinido durante o acompanhamento, à luz da resposta do paciente ao tratamento (HAUGEN et

al. 2016) (Quadro 6). Os clínicos geralmente concordam que a resposta deve primeiro ser avaliada 6 a 18 meses após o tratamento inicial, e deve basear-se predominantemente em ensaios da tireoglobulina séricos e anticorpos antitireoglobulina. Se o estudo de imagem revelar focos de tumor persistentes, a resposta do paciente ao tratamento é classificada como estruturalmente incompleta. Se o exame de imagem for negativo, a resposta ao tratamento é classificada como excelente se os níveis séricos de tireoglobulina e de anticorpos antitireoglobulina forem indetectáveis. Uma resposta classificada como excelente, significa que o risco de recorrência em pacientes com baixo risco é quase zero, em pacientes com risco intermediário, o risco de recorrência é de 1 a 2% (VAISMAN et al. 2012).

4 Influência do tipo histológico

Os riscos de recorrência e mortalidade relacionada ao CDT dependem, em parte, da histologia do tumor. O sistema de classificação de tumores endócrinos da OMS publicado em 2017 reconhece quatro principais classes histológicas de CDT: Carcinoma papilífero (CPT variantes clássicas e outras variantes), câncer folicular de tireoide (CFT), células oncocíticas (ou células Hürthle CTCH) e carcinoma de tireoide pouco diferenciado (LLOYD et al. 2017).

Certas variantes histológicas de CPT (incluindo a variante de células altas) são mais agressivas que suas contrapartes clássicas. Em comparação com o CPT, o CFT - particularmente as formas amplamente invasivas - têm pior prognóstico. A disseminação hematogênica para locais distantes

(principalmente pulmões e ossos) ocorre em até 46% dos pacientes com CFT; o envolvimento dos gânglios linfáticos cervicais é muito menos comum do que no CPT, ocorrendo em apenas 2% a 8% dos casos (NIXON et al. 2011). Portanto, os pacientes devem ser acompanhados com exames de imagem de corpo inteiro em caso de um nível sérico elevado de tireoglobulina (HAUGEN et al. 2016).

O CTCH é considerado pela OMS como uma entidade separada devido ao seu comportamento peculiar (LLOYD et al. 2017) (metástases linfonodais são observadas em aproximadamente 30% dos pacientes e metástases à distância são também freqüentes) e também deve ser considerado de alto risco. O mesmo se aplica ao carcinoma de tireoide pouco diferenciado (CTPD). Critérios histopatológicos precisos (os critérios de Turin) foram definidos para o diagnóstico de CTPD (VOLANTE et al. 2004; HAUGEN et al. 2016). Esses tumores apresentam alto risco de recorrência e a sobrevida em 10 anos é de apenas 46% (HAUGEN et al. 2016).

2 JUSTIFICATIVA

- 1 Os carcinomas de tireoide familiares não medulares são heterogêneos, mostram diversas histórias naturais e exigem melhor caracterização clínica e estabelecimento da sua etiologia genética.
- 2 A herança genética dos carcinomas de tireoides familiares não medulares permanece desconhecida, mas acredita-se que tem um comportamento autossômico dominante com penetrância incompleta e expressividade variável.
- 3 Os tumores relacionados com as síndromes hereditárias têm uma alta incidência de associação com câncer multifocal, invasão local, extensão extratireoideana, metástases dos linfonodos locais ou regionais e maior risco de outros tumores sincrônicos ou metacrônicos. Alguns estudos reportam que os pacientes com CPTNMF têm um tempo de sobrevida livre de doença mais curto do que os pacientes com câncer esporádico por maior risco de recorrência loco-regional. Essas características distintivas podem representar mudanças na abordagem cirúrgica e terapêutica.
- 4 A identificação dos casos hereditários e seu diagnóstico precoce torna possível implementar estratégias preventivas e tratamento adequado.
- 5 A identificação de um indivíduo afetado por câncer hereditário é fundamental para a identificação dos familiares em risco e sua inclusão em programas de aconselhamento genético, redução de

risco e/ou prevenção do câncer.

- 6 A identificação da etiologia genética e do comportamento clínico e patológico dos tumores hereditários é uma grande oportunidade de compreender os processos de oncogênese na tireoide e aprender sobre a biologia e o padrão genético de tumores esporádicos.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Caracterizar a frequência e perfil epidemiológico e clínico das síndromes de predisposição hereditária ao câncer de tireoide não medular na população brasileira no Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço do A.C.Camargo Cancer Center.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- 1 Avaliar a associação de câncer de tireoide não medular, a outros tumores primários, como um indicador da presença de um padrão genético e uma possível síndrome de predisposição para câncer.
- 2 Avaliar a presença e possível interação com outros fatores de risco como exposição à radiação, doença tireoidea previa, história de tabagismo, consumo de iodo e contraceptivos orais.

4 CASUÍSTICA E METODOLOGIA

4.1 CASUÍSTICA

Este é um estudo de prevalência, de corte transversal, e os indivíduos selecionados possuem diagnóstico confirmado de câncer de tireoide não medular por achados histopatológicos, sendo oriundos do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e do Departamento de Oncogenética do A.C.Camargo Cancer Center, de São Paulo (Brasil). Os pacientes foram recrutados durante a consulta médica de ambos os serviços, incluindo pacientes novos e pacientes em seguimento.

O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa Clínica do A.C.Camargo Cancer Center, Código de Ética: 2204/16 (Anexo 1). Cada paciente envolvido receberá explicação detalhada e deverá assinar o consentimento informado para a coleta de dados clínicos.

O estudo foi realizado mediante levantamento de casos oncológicos de câncer de tireoide, para identificar pacientes com critérios clínicos individuais e familiares para síndromes genéticas de predisposição ao câncer entre pacientes atendidos nos meses terceiro a nono do projeto; por meio de questionário direcionado por protocolo específico, contendo dados do seu diagnóstico e a sua história familiar de câncer. Se realizou caracterização clínica, epidemiológica e aconselhamento genético (AG).

Definição clínica de suspeita da síndrome de predisposição

hereditária ao câncer:

- História pessoal de câncer de tireoide e outro câncer sincrônico ou metacrônico, com ocorrência de um deles antes dos 40 anos de idade.
- Diagnóstico de câncer de tireoide e presença de pelos menos dois familiares em primeiro ou segundo grau afetados por câncer de tireoide e pelo menos um dos casos em idade inferior a 45 anos.
- Diagnóstico de câncer de tireoide e presença de pelos menos dois familiares em primeiro ou segundo grau afetados por outros tumores e pelo menos um dos casos em idade inferior a 40 anos.

✓ **Critérios De Inclusão**

Pacientes brasileiros, com câncer de tireoide não medular do Departamento de Cirurgia de Cabeça e Pescoço ou Oncogenética do A.C.Camargo Cancer Center dispostos a participar no estudo e aqueles que assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

✓ **Critério de Exclusão**

- Pacientes com câncer medular de tireoide
- Pacientes que recusaram a participação no estudo

4.2 METODOLOGÍA

Todos os pacientes brasileiros com câncer de tireoide não medular ingressados no serviço de cirurgia de cabeça e pescoço e/ou oncogenética, e dispostos a participar da pesquisa; preencheram inicialmente uma ficha de triagem (Apêndice 1) em que as variáveis demográficas foram estabelecidas e onde se indagou pela história pessoal de câncer diferente a neoplasia de tireoide, história familiar de câncer de tireoide ou história familiar de outros tipos de câncer.

Além disso, indagou-se sobre outros fatores de risco, tais como:

- Exposição à radiação na infância: por estudos diagnósticos ou radioterapia antes dos 18 anos.

- Exposição à radiação: por estudos diagnósticos, radioterapia previa e exposição por trabalho.

- História de doença prévia de tireoide

- Tabagismo

- Padrão de consumo de iodo na dieta com base em consumo de sal iodado e alimentos de origem marinha (20)(58).

- Uso de contraceptivos orais.

Com esta ficha inicial, foi executada uma amostragem estratificada em 2 subgrupos:

- a. Subgrupo com suspeita da síndrome de predisposição hereditária ao câncer:

- História pessoal de câncer antecedente, sincrônico o metacrônico

- História familiar de câncer de tireoide em pelo menos um parente de primeiro o segundo grau. Para definição de suspeita, decidimos agrupar pacientes com historia familiar de câncer de tireoide em pelo menos um familiar e analisar todos os casos (UCHINO et al. 2002). Se analizaram pacientes com historia familiar de um solo pariente e pacientes com historia familiar em dois parientes ou mais.

- História familiar de outros tipos de câncer.

b. Pacientes sem história pessoal nem familiar de câncer.

Os pacientes com história pessoal de outros tumores ou história familiar de câncer foram entrevistados para realizar o questionário de aprofundamento na história médica (Anexo 2).

Em média, no serviço de cirurgia de cabeça e pescoço são atendidos entre 1.000-1.200 pacientes por mês com câncer de tireoide, incluindo pacientes em seguimento e pacientes novos. Nas publicações científicas, reporta-se que entre 3-10% dos casos de câncer de tireoide corresponde a casos de predisposição hereditária (VRIENS et al. 2009; MOSES et al. 2011).

Para um tamanho de população total estimada de 6.000 pacientes atendidos em seis meses, categorizada em 2 subgrupos, uma frequência das síndromes de predisposição hereditária ao câncer, esperada de 3% e um nível de confiança (NC) de 95%; calcula-se uma amostra mínima de 150 pacientes para um poder de 99%; usando a ferramenta Epi-InfoStat Cal 6.04. Mas, neste estudo foram avaliados fatores de risco e se realizou uma

analisé multivariado, para procurar associações e interações entre estas variáveis.

Devem-se tomar algumas precauções quando o número de co-variáveis é elevado. Freeman (59) sugeriu que o número de sujeitos da mostra para regressão logística, deve ser superior a $10 \times (k + 1)$, onde k indica o número de co-variáveis. Isto é, o tamanho da amostra deve ser dez vezes o número de parâmetros para estimar mais um. Então, tendo em conta: historia pessoal de câncer, historia familiar de câncer, exposição a radiação, consumo de iodo na dieta, tabagismo, uso de contraceptivos orais e historia de doença da tireoide, são sete variáveis. Aplicando a formula $10 \times (7+ 1)$, poderíamos calcular um tamanho da mostra mínimo de 800 pacientes.

No total, foram incluídos e analisados, 1322 pacientes.

4.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a análise descritiva dos aspetos sociodemográficos, hábitos ou exposição a fenômenos ambientais, radioterapia, características do câncer de tireoide e história familiar de doença da população estudada, foram utilizadas distribuições absolutas e relativas com os respetivos Intervalos de confiança de 95% e medidas resumo, como quartil, intervalo interquartil (RI), valores mínimos e valores máximos. O critério de normalidade foi estabelecido através de teste de Kolmogorov - Smirnov e para determinar a relação entre algumas variáveis quantitativas (sociodemográficas e clínicas)

e aspetos da doença se usou o teste U de Mann-Whitney ou o teste de Kruskal utilizados-Wallis.

Para estabelecer a relação dos aspetos sociodemográficos e clínicos com o estágio do câncer de tireoide, foi aplicado o teste qui-quadrado de independência de Pearson; da mesma forma, a força de associação foi avaliada por meio da razão de prevalência (RP) com seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Foi aplicada a regressão multivariada como método exploratório e de ajuste para avaliar a influência dos aspectos sociodemográficos e clínicos no estágio do câncer de tireoide por meio de um modelo de regressão de Poisson com variância robusta.

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DESSA COORTE DE PACIENTES COM CÂNCER DE TIREOIDE

No presente estudo, participaram 1322 pacientes com câncer de tireoide com idade mediana de 43 anos ou menos (IR = 18 anos); Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre sexo e idade ($p = 0,206$). 79,7% dos pacientes eram mulheres. O estado civil mais frequente era casado e aproximadamente 75% dos pacientes possuíam nível de instrução profissional. (Tabela 1)

Tabela 1 - Distribuição dos aspetos sociodemográficos dos pacientes com câncer de tireoide

		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Sexo	<i>Homem</i>	268	20,3%	18,1% e 22,4%
	<i>Mulher</i>	1054	79,7%	77,6% e 81,9%
Raça	<i>Branco</i>	1146	86,7%	84,9% e 88,6%
	<i>Não Branco</i>	176	13,3%	11,4% e 15,1%
Estado civil	<i>Casado</i>	829	62,7%	60,2% e 65,1%
	<i>Solteiro</i>	298	22,5%	20,3% e 24,8%
	<i>Divorciado</i>	95	7,2%	5,8% e 8,5%
	<i>Viúvo</i>	45	3,4%	2,5% e 4,5%
	<i>Separado</i>	30	2,3%	1,5% e 3,0%
	<i>União estável</i>	25	1,9%	1,2% e 2,8%
Escolaridade	<i>Alfabetizado</i>	2	0,2%	0,0% e 0,4%
	<i>Ensino Básico</i>	47	3,6%	2,6% e 4,5%
	<i>Ensino médio</i>	270	20,4%	18,2% e 22,8%
	<i>Ensino superior</i>	750	56,7%	54,1% e 59,4%
	<i>Pós-graduação</i>	253	19,1%	17,2% e 21,4%

Dos pacientes, 26% relataram história de doença tireoideana, sendo o bócio multinodular ou o nódulo tireoidiano definido pela ultrassonografia o mais frequente. (Tabela 2)

Tabela 2 - Distribuição da história da doença tireoideana em pacientes com câncer de tireoide.

		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Doença tireoideana prévia	<i>Sim</i>	344	26,0%	23,8% e 28,4%
	<i>Não</i>	978	74,0%	71,6% e 76,2%
I Tipo de doença tireoideana prévia (n=344)	<i>Bócio multinodular o nódulo tiroideo definido por ultrassonografia.</i>	246	71,5%	66,8% e 76,3%
	<i>Hipotireoidismo: necessidade de tratamento com levotiroxina.</i>	58	16,9%	13,0% e 21,0%
	<i>Hipertireoidismo: necessidade do uso de metimazol, propiltiouracilo ou iodo radioativo.</i>	16	4,7%	2,5% e 6,9%
	<i>Bócio simples: aumento do tamanho da tireoide por ultrassonografia.</i>	9	2,6%	1,1% e 4,5%
	<i>Historia de autoimunidade contra a tireoides.</i>	5	1,5%	0,3% e 2,8%
	<i>Historia de tireoidite auto-limitada.</i>	5	1,5%	0,3% e 2,8%
	<i>Não sabe</i>	4	1,2%	0,2% e 2,4%
	<i>Doença de graves</i>	1	0,3%	0,0% e 0,9%
II Tipo de doença tireoideana prévia (n=35)	<i>Bocio multinodular o nódulo tiroideo definido por ultrassonografia.</i>	27	77,1%	62,9% e 91,4%
	<i>Historia de autoimunidade contra a tireoides.</i>	3	8,6%	0,0% e 20,0%
	<i>Hipotireoidismo: necessidade de tratamento com levotiroxina.</i>	2	5,7%	0,0% e 14,3%
	<i>Historia de tireoiditis auto-limitada.</i>	2	5,7%	0,0% e 14,3%
	<i>Hipertireoidismo: necessidade do uso de metimazol, propiltiouracilo ou iodo radioativo.</i>	1	2,9%	0,0% e 8,6%
III Tipo de doença tireoideana prévia (n=3)	<i>Historia de tireoiditis auto-limitada</i>	2	33,3%	0,0% e 100%
	<i>Bocio multinodular o nódulo tiroideo definido por ultrassonografia</i>	1	33,3%	0,0% e 100%

A mediana do IMC dos pacientes foi de 26,5 kg / m². A mediana do tempo de acompanhamento desde o diagnóstico de câncer de tireoide foi de 2,9 anos (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos aspetos antropométricos e tempo de seguimento da doença em pacientes com câncer de tireoide.

	Quartil inferior	Mediana	Quartil superior	Mínimo	Máximo
Idade ao diagnóstico de câncer de tireoide (n=1322)	34	43	52	8	83
IMC (kg/m ²) n=1222	23,7	26,5	30	13,8	47,9
Tempo de acompanhamento desde o diagnóstico (n=1322)	1,5	2,9	5,3	0,3	58,5

A diferença máxima das idades dos pacientes no momento do diagnóstico do câncer de tireoide foi de 18 anos, entre o quartil inferior e o quartil superior. Houve uma variabilidade no tempo de seguimento da doença desde o momento do diagnóstico até a participação no estudo, com intervalo interquartilico de 3,8 anos, sendo que 42,7% dos pacientes tiveram um tempo de seguimento entre 1 e 3 anos. Figuras 2-4.

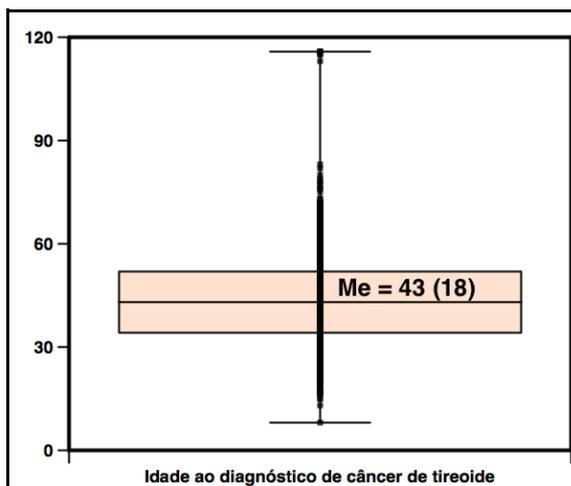


Figura 1 - Idade ao diagnóstico de câncer de tireoide.

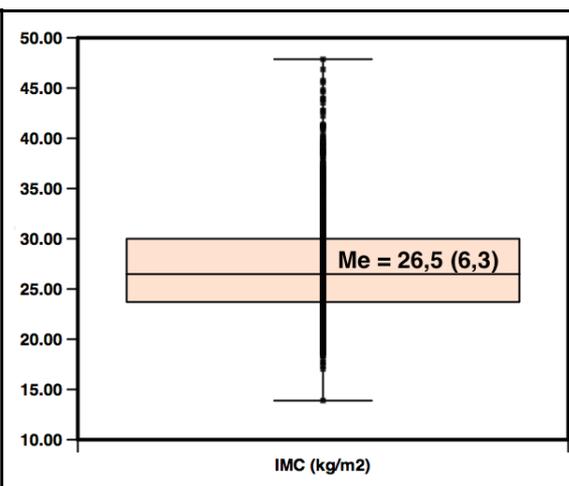


Figura 2 - IMC (kg/m²) em pacientes com câncer de tireoide não medular.

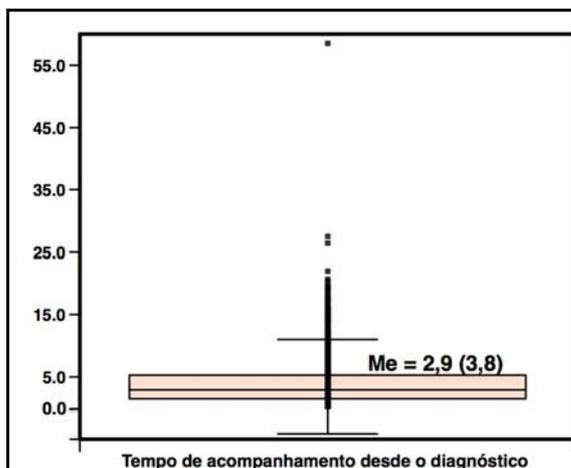


Figura 3 - Tempo de acompanhamento desde o diagnóstico (anos)

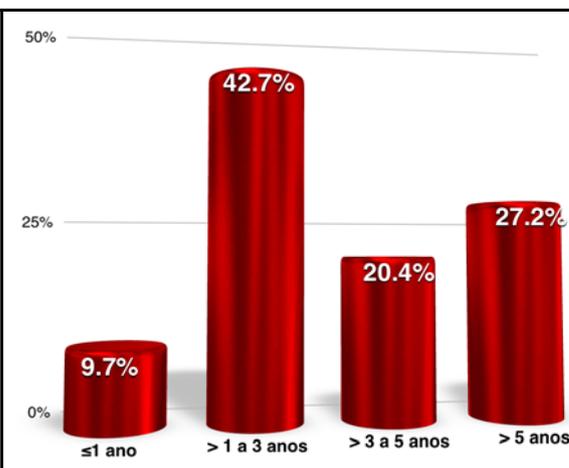


Figura 4 - Distribuição do tempo de acompanhamento do diagnóstico

1 Descrever a prevalência de hábitos ou exposição a fenômenos ambientais e terapias de radiação

Em relação ao tabagismo, 23,5% dos pacientes atualmente fumam ou já fumaram. Quando confrontados com o uso de contraceptivos orais, 13,6% das pacientes atualmente os utilizam (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição de hábitos ou exposição a fenômenos ambientais de pacientes com câncer de tireoide.

		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Tabagismo	<i>Sim ativo</i>	49	3,7%	2,8% e 4,8%
	<i>Inativo</i>	262	19,8%	17,8% e 22,1%
	<i>Não, nunca fumou</i>	1011	76,5%	74,0% e 78,7%
Uso contraceptivos orais	<i>Sim</i>	180	13,6%	11,6% e 15,4%
	<i>Suspendidos</i>	556	42,1%	39,4% e 44,6%
	<i>Não</i>	312	23,6%	21,3% e 26,0%
	<i>Não aplica Homem.</i>	268	20,3%	18,2% e 22,3%
	<i>TRH peri/pos menopausia em uso</i>	2	0,2%	0,0% e 0,4%
	<i>TRH já suspendida.</i>	3	0,3%	0,0% e 0,5%
	<i>Estimulação fertilidade</i>	1	0,1%	0,0% e 0,2%

Entre os pacientes que relataram fumar antes do câncer de tireoide, o número médio de maços/ano de tabagismo foi de 7,5 maços. A mediana do tempo de uso de contraceptivos orais ou injetáveis antes do diagnóstico de câncer foi de 9 anos ou menos (Tabela 5).

Tabela 5 - Distribuição dos hábitos dos pacientes com câncer de tireoide.

	Quartil inferior	Mediana	Quartil superior	Mínimo	Máximo
Número de maços ao dia pelos anos de tabagismo (n=306)*	2	7,5	20	0,05	105
Há quanto tempo parou de fumar?(anos) (n=258)*	5	12,5	20	1	50
Tempo de uso dos contraceptivos orais ou injetável (ano) (n=718)*	3	9	15	1	35
Tempo de uso (há quantos meses suspendeu) (n=523)*	36	120	288	1	600

- **Caraterização de terapias de radiação**

Encontrou-se que 4,5% dos pacientes relataram radioterapia prévia, onde a região do corpo mais comum foi o tórax. A maioria dos pacientes (99,6%) apresentaram exposição à radiação por radiografia ou tomografia. Com respeito a radiação na infância 69,4% dos pacientes relataram ter sido expostos (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição das terapias de radiação de pacientes com câncer de tireoide.

		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Tratamento previo com radioterapia (RT)	<i>Sim</i>	59	4,5%	3,3% e 5,6%
	<i>Não</i>	1262	95,5%	94,4% e 96,7%
Região do corpo	<i>Tórax, Cabeça e pescoço.</i>	49	83,1%	72,3% e 91,7%
	<i>Abdomen.</i>	4	6,8%	1,5% e 13,8%
	<i>Extremidades superiores.</i>	3	5,1%	0,0% e 11,5%
	<i>Extremidades inferiores</i>	1	1,7%	0,0% e 6,2%
	<i>Não reporta</i>	2	3,4%	---
Terapia previa com I-131	<i>Sim</i>	4	0,3%	0,1% e 0,6%
	<i>Não</i>	1318	99,7%	99,4% e 99,9%
Cintigrafias previas com Yodo radioativo	<i>Nunca fez</i>	1230	93,0%	91,6% e 94,4%
	<i>Sim, realizei</i>	88	6,7%	5,4% e 8,0%
	<i>Não sei dizer</i>	4	0,3%	0,1% e 0,7%
Exposição à radiação por radiografias e tomografias	<i>Sim</i>	1316	99,6%	99,3% e 99,9%
	<i>Não</i>	5	0,4%	0,1% e 0,7%
Exposição à radiação na infância	<i>Sim</i>	914	69,4%	67,0% e 72,0%
	<i>Não</i>	403	30,6%	28,0% e 33,0%

A idade mediana do tratamento com radioterapia dos pacientes foi de 48 anos. A mediana ou 50% do número de raios-x feitos na vida dos pacientes, foi de 20 procedimentos (Tabela 7).

Tabela 7 - Aspectos clínicos da exposição a radiação e outros fatores de risco de pacientes com câncer de tireoide

	Quartil inferior	Mediana	Quartil superior	Mínimo	Máximo
Idade de tratamento com RT (n=59)	38	48	55	2	72
Idade de tratamento com iodo radioativo (n=4)	21,7	39	49,5	17	52
Idade das cintigrafias com yodo radioativo (n=68)*	26	34	48,5	5	69
Número de cintigrafias prévias (n=81)*	1	1	2	1	10
Radiografias feitas nos últimos 5 anos (n=1303)*	4	7	10	0	100
Tomografias feitas nos últimos 5 anos (n=1313)*	0	1	3	0	30
Uso de contraste nos últimos 5 anos (numero de procedimentos) (n=1290)*	0	0	2	0	30
Radiografias feitas na vida (n=1251)*	12	20	40	1	600
Tomografias feitas na vida (n=1298)*	0	2	5	0	100
Exposição à radiação Ocupacional (n=16)*	1	8	26	0,3	40
Consumo do sal iodada (dia) (n=1237)*	1	2	2	0,2	10
Consumo de peixes e mariscos (semana) (n=948)*	0,5	1	1	0,3	7

- **Caraterísticas clínicas do câncer de tireoide**

Os estádios mais frequentes de câncer de tireoide nos pacientes do estudo, de acordo com a classificação TNM, foram estágio I (81,3%) e estágio III (13,7%). (Figura 5).

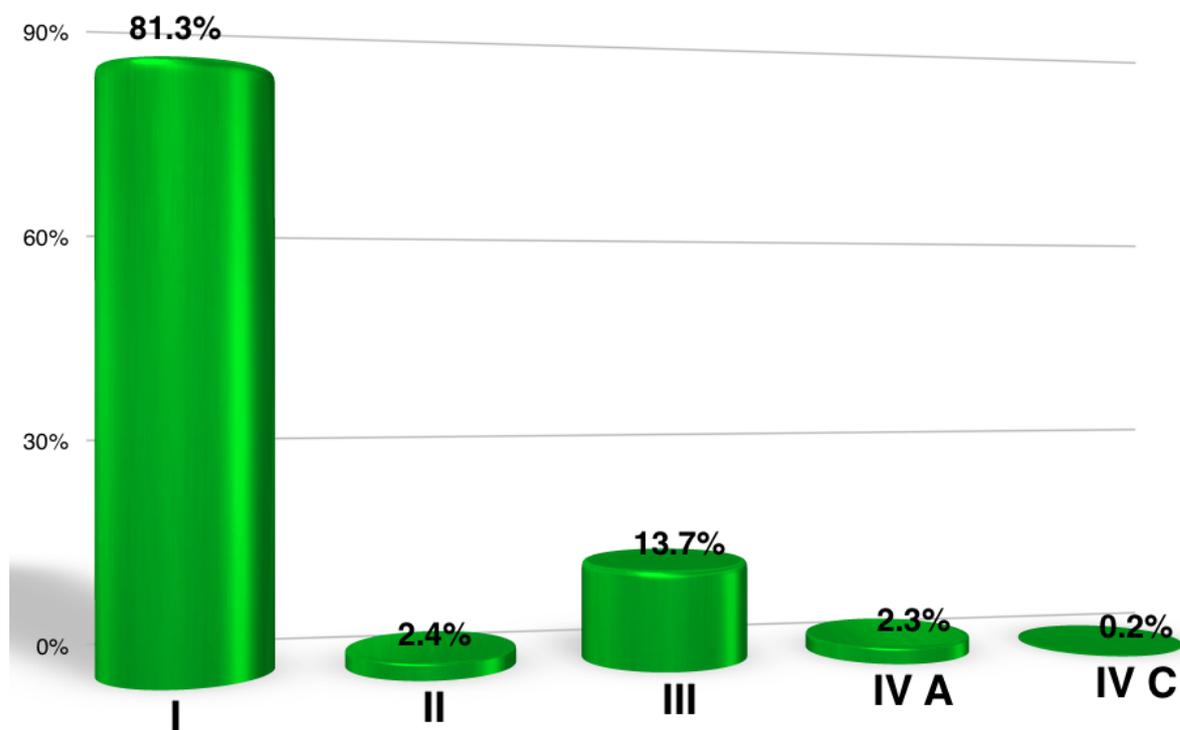


Figura 5 - Distribuição percentual de TNM (Sétima edição) em pacientes com câncer de tireoide.

O tipo mais frequente de câncer de tireoide em pacientes foi o papilífero. Houve multifocalidade em 33,7% dos pacientes. Em relação à localização dos focos tumorais, 24,8% eram bilaterais (Tabela 8).

Tabela 8 - Aspectos do tipo e variante do câncer de tireoide.

Aspectos do câncer de tireoide		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Tipo de câncer de tireoide	<i>Papilífero</i>	1037	99,0%	98,6% e 99,5%
	<i>Folicular</i>	13	1,0%	0,5% e 1,4%
Variante do Carcinoma Papilífero (outros tipos)	<i>Clássica</i>	928	70,6%	68,0% e 73,1%
	<i>Folicular</i>	233	17,67%	15,5% e 20%
	<i>Oncocítica</i>	30	2,3%	1,5% e 3,1%
	<i>Sólida</i>	14	1,1%	0,5% e 1,7%
	<i>Células de Hurthle</i>	6	0,5%	0,2% e 0,8%
	<i>Esclerosante difusa</i>	5	0,4%	0,1% e 0,8%
	<i>Células altas</i>	4	0,3%	0,1% e 0,6%
	<i>Warthin Like</i>	3	0,2%	0,0% e 0,5%
	<i>Células Claras</i>	2	0,1%	0,0% e 0,4%
	<i>Não especificado</i>	70	5,3%	4,2% e 6,5%
	<i>Não</i>	19	1,4%	0,8% e 2,2%
Multifocalidade	<i>Sim</i>	442	33,7%	31,1% e 36,3%
	<i>Não</i>	868	66,3%	63,7% e 68,9%
Localização dos focos tumorais	<i>Direito</i>	536	42,9%	40,1% e 45,8%
	<i>Esquerdo</i>	402	32,2%	29,6% e 35,0%
	<i>Bilateral</i>	310	24,8%	22,8% e 27,3%

De acordo com o tipo de classificação TNM (Sétima edição), o estágio II apresentou a maior frequência de variante folicular do carcinoma papilífero (53,3%). Em comparação com outros tipos de variantes, os estádios III e IV

apresentaram as maiores frequências da variante clássica (82,2% e 83,9%, respetivamente). Tabela 9.

Tabela 9 - Aspetos do tipo e variante do câncer de tireoide de acordo com a classificação TNM (Sétima edição).

Aspetos do câncer de tireoide		Total n	Tipo de Classificação TNM				
			I	II	III	IV A	IV C
Tipo de câncer de tireoide	<i>Papilífero</i>	1307 (99,0%)	1065 (99,3%)	31 (96,9%)	178 (98,3%)	31 (100,0%)	2 (66,7%)
	<i>Folicular</i>	13 (1,0%)	8 (0,7%)	1 (3,1%)	3 (1,7%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)
Variante do Carcinoma Papilífero (outros tipos)	<i>Clássica</i>	928 (70,6%)	740 (69,3%)	14 (43,8%)	148 (82,2%)	26 (83,9%)	0 (0,0%)
	<i>Folicular</i>	233 (17,7%)	200 (18,7%)	14 (43,8%)	18 (10%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)
	<i>Células altas</i>	4 (0,3%)	3 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)
	<i>Sólida</i>	14 (1,1%)	12 (1,1%)	0 (0,0%)	2 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Oncocítica</i>	30 (2,3%)	23 (2,2%)	2 (6,3%)	4 (2,2%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)
	<i>Células Claras</i>	2 (0,2%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (33,3%)
	<i>Esclerosante difusa</i>	5 (0,4%)	3 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (1,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Não específico</i>	70 (5,3%)	64 (6,0%)	2 (6,3%)	2 (1,1%)	2 (6,5%)	0 (0,0%)
	<i>Warthin Like</i>	3 (0,2%)	3 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Células de Hurthle</i>	6 (0,5%)	3 (0,3%)	0 (0,0%)	3 (1,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Não</i>	19 (1,4%)	16 (1,5 %)	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (3,2%)	1 (33,3%)

Cont/ Tabela 9

Aspetos do câncer de tireoide		Total n	Tipo de Classificação TNM (Sétima edição).				
			I	II	III	IV A	IV C
Tamanho inicial do tumor (mm)*		1295	8 (7) n= 1050	25 (11) n=31	10 (9) n=180	15 (13) n=31	40 (n.a) n=3
Multifocalidade	<i>Sim</i>	442 (33,7%)	324 (30,5%)	10 (31,3%)	91 (50,3%)	15 (48,4%)	2 (66,7%)
	<i>Não</i>	868 (66,3%)	739 (69,5%)	22 (68,8%)	90 (49,7%)	16 (51,6%)	1 (33,3%)
Localização dos focos tumorais	<i>Direito</i>	536 (42,9%)	457 (45,4%)	16 (50,0%)	51 (29,0%)	11 (35,5%)	1 (33,3%)
	<i>Esquerdo</i>	402 (32,2%)	329 (32,7%)	8 (25,0%)	56 (31,8%)	8 (25,8%)	1 (33,3%)
	<i>Bilateral</i>	310 (24,8%)	220 (21,9%)	8 (25,0%)	69 (39,2%)	12 (38,7%)	1 (33,3%)
Nº de focos tumorais**		1255	1 (1; 6) n = 1024	1 (1; 3) n = 31	1 (1; 8) n = 168	1 (1; 5) n = 29	2 (1; 2) n = 3

* Os dados são apresentados em mediana (Rango interquartílico)

** Os dados são apresentados em mediana (valor mínimo, valor máximo). n.a: Não aplicável

Dos pacientes que relataram extensão extratireoideana, a invasão mínima foi a mais frequente. A presença de metástase nos linfonodos recorrentiais unilateral foi de 18,7% e a invasão linfonodal extra-capsular foi em 52,9% desses pacientes. Somente 0,5% dos pacientes sofreram de metástase a distância (Tabela 10).

Tabela 10 - Aspectos de comportamento invasivo extratireoideano e metástase nos linfonodos de câncer de tireoide.

Aspectos do câncer de tireoide		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Invasão extratireoideana	<i>Invasão extratireoideia mínima (músculo esternocleidomastoideo ou tecidos moles peritireoideos)</i>	322	24,8%	22,4% e 27,3%
	<i>Invasão do tecido celular subcutâneo, laringe, tráquea, esôfago ou nervo laringeo recorrente.</i>	4	0,3%	0,1% e 0,7%
	<i>Invasão linfovascular</i>	36	2,8%	1,9% e 3,7%
	<i>Invasão perineural</i>	10	0,8%	0,3% e 1,3%
	<i>Sem invasão</i>	925	71,3%	68,5% e 73,8%
Presença de metástase linfonodos recorrentiais	<i>Sim, unilateral</i>	245	18,7%	16,6% e 20,7%
	<i>Sim, bilateral</i>	42	3,2%	2,3% e 4,2%
	<i>Sem comprometimento recorrential</i>	1024	78,1%	75,8% e 80,3%
Presença de metástase linfonodos das cadeias laterais	<i>Sim, unilateral</i>	75	5,7%	4,5% e 7,1%
	<i>Sim, bilateral</i>	10	0,8%	0,3% e 1,2%
	<i>Sem comprometimento</i>	1226	93,5%	92,1% e 94,8%
Invasão extra-capsular linfonodos	<i>Sim</i>	135	52,9%	46,7% e 58,8%
	<i>Não</i>	120	47,1%	41,2% e 53,3%
Metástases a distância	<i>Sim</i>	6	0,5%	0,2% e 0,8%
	<i>Não</i>	1316	99,5%	99,2% e 99,8%

O tratamento cirúrgico mais comum foi a tireoidectomia total. Se realizou esvaziamento em 21,5% dos pacientes. A maioria dos pacientes (62,7%) receberam iodoterapia, e 43% dos pacientes foram tratados com dose maior do que 100 mCi (Tabela 11).

Tabela 11 - Aspectos do tratamento do câncer de tireoide

Aspectos do câncer de tireoide		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Tratamento cirúrgico	<i>Tireoidectomia parcial</i>	58	4,4%	3,3% e 5,5%
	<i>Tireoidectomia total</i>	1263	95,6%	94,5% e 96,7%
Esvaziamento	<i>Sim</i>	283	21,5%	19,3% e 23,7%
	<i>Não</i>	1034	78,5%	76,3% e 80,7%
Terapia com iodo radioativo	<i>Dose 30 mCi</i>	5	0,4%	0,1% e 0,8%
	<i>Dose 31 -100 mCi</i>	196	14,8%	13,0% e 16,8%
	<i>Terapia com iodo radioativo dose 101-200 mCi</i>	543	41,1%	38,4% e 43,8%
	<i>Terapia com iodo radioativo > 201 mCi</i>	25	1,9%	1,2% e 2,7%
	<i>Dose ignorada mas realizou</i>	60	4,5%	3,4% e 5,7%
	<i>Não</i>	491	37,2%	34,8% e 39,8%
Terapia supressiva com levotiroxina	<i>Sim</i>	787	60,9%	58,4% e 63,7%
	<i>Não</i>	505	39,1%	36,3% e 41,6%
Quimioterapia	<i>Sim</i>	2	0,2%	0,0% e 0,5%
	<i>Não</i>	1319	99,8%	99,5% e 100,0%
Radioterapia	<i>Sim</i>	2	0,2%	0,0% e 0,5%
	<i>Não</i>	1319	99,8%	99,5% e 100,0%

A recidiva ocorreu em 6,7% dos pacientes, dos quais 93,2% necessitaram de reintervenção cirúrgica. A resposta geral ao tratamento em pacientes foi excelente em 94,8% (Tabela 12).

Tabela 12 - Aspectos da recidiva do câncer de tireoide.

Aspectos de câncer de tireoide		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Recidiva	<i>Sim</i>	89	6,7%	5,4% e 8,1%
	<i>Não</i>	1233	93,3%	91,9% e 94,6%
Sítio da recidiva	<i>Locorregional</i>	84	94,4%	88,8% e 98,9%
	<i>A distância</i>	5	5,6%	1,1% e 11,2%
Re-intervenção cirúrgica pela recidiva	<i>Sim</i>	82	93,2%	87,5% e 97,7%
	<i>Não</i>	6	6,8%	2,3% e 12,5%
Iodoterapia (recidiva)	<i>Sim</i>	59	67,0%	56,8% e 76,1%
	<i>Não</i>	29	33,0%	23,9% e 43,2%
Quimioterapia (recidiva)	<i>Sim</i>	1	1,2%	0,0% e 3,6%
	<i>Não</i>	82	98,8%	96,4% e 100,0%
Resposta ao tratamento	<i>Excelente resposta.</i>	1253	94,8%	93,5% e 95,9%
	<i>Resposta indeterminada.</i>	53	4,0%	3,0% e 5,1%
	<i>Resposta incompleta</i>	16	1,2%	0,7% e 1,8%

Os pacientes no estágio IV A, tiveram o maior percentual de recidiva e a menor resposta ao tratamento. Tabela 13.

Tabela 13 - Aspectos da recidiva do câncer de tireoide de acordo com o TNM (Sétima edição).

Aspectos do câncer de tireoide		Total n	Tipo de Clasificación TNM (Sétima edição)				
			I	II	III	IV A	IV C
Recidiva	<i>Sim</i>	89 (6,7%)	69 (6,4%)	3 (9,4%)	11 (6,1%)	6 (19,4%)	0 (0,0%)
	<i>Não</i>	1233 (93,3%)	1006 (93,6%)	29 (90,6%)	170 (93,9%)	25 (80,6%)	3 (100,0%)
Sitio da recidiva	<i>Locorregional</i>	84 (94,4%)	65 (94,2%)	3 (100,0%)	11 (100,0%)	5 (83,3%)	0 (0,0%)
	<i>A distância</i>	5 (5,6%)	4 (5,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	0 (0,0%)
Re-intervenção cirurgica pela recidiva	<i>Sim</i>	82 (93,2%)	64 (94,1%)	3 (100,0%)	9 (81,8%)	6 (100,0%)	0 (0,0%)
	<i>Não</i>	6 (6,8%)	4 (5,9%)	0 (0,0%)	2 (18,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Iodoterapia (recidiva)	<i>Sim</i>	59 (67,0%)	46 (67,6%)	2 (66,7%)	8 (72,7%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)
	<i>Não</i>	29 (33,0%)	22 (32,4%)	1 (33,3%)	3 (27,3%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)
Quimioterapia (recidiva)	<i>Sim</i>	1 (1,2%)	1 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Não</i>	82 (98,8%)	62 (98,4%)	3 (100,0%)	11 (100,0%)	6 (100,0%)	0 (0,0%)
Resposta ao tratamento	<i>Excelente resposta.</i>	1253 (94,8%)	1029 (95,7%)	29 (90,6%)	172 (95,0%)	22 (71,0%)	1 (33,3%)
	<i>Resposta indeterminada.</i>	53 (4,0%)	38 (3,5%)	1 (3,1%)	6 (3,3%)	7 (22,6%)	1 (33,3%)
	<i>Resposta incompleta</i>	16 (1,2%)	8 (0,7%)	2 (6,3%)	3 (1,7%)	2 (6,5%)	1 (33,3%)

* Os dados são apresentados em mediana (rango interquartilico)

n.a: Não aplicável

2 Descrever a prevalência de câncer metacrônico ou sincrônico

Um total de 13% dos pacientes tinham história de câncer sincrônico ou metacrônico; onde o tumor mais frequente nos pacientes foi de mama

(32,9%). Com respeito ao estágio do câncer sincrônico ou metacrônico, o câncer in situ foi o mais frequente (50,9%) seguido do localmente avançado (38,5%) (Tabela 14).

Tabela 14 - Distribuição da prevalência de câncer metacrônico ou sincrônico. Parte I

		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Cancer Antecedente, Sincrônico ou Metacrônico	<i>Sim</i>	172	13,0%	11,3% e 15,0%
	<i>Não</i>	1150	87,0%	85,0% e 88,7%
Tumor 1: Sistema comprometido (n= 170)	<i>Mama</i>	56	32,9%	26,0% e 40,4%
	<i>Câncer de pele não melanoma</i>	24	14,1%	9,1% e 19,4%
	<i>Colom e ânus</i>	12	7,1%	3,4% e 10,8%
	<i>Cabeça e pescoço (laringe, glândulas salivais, língua, cavidade oral, amígdalas)</i>	9	5,3%	2,0% e 9,0%
	<i>Esôfagos</i>	8	4,7%	1,8% e 8,2%
	<i>Útero e colo uterino</i>	8	4,7%	1,8% e 8,2%
	<i>Outro tipo</i>	8	4,7%	1,8% e 8,2%
	<i>Bexiga e vias urinárias</i>	7	4,1%	1,3% e 7,3%
	<i>Linfoma /leucemia</i>	7	4,1%	1,3% e 7,3%
	<i>Câncer de pele melanoma</i>	7	4,1%	1,3% e 7,3%
	<i>Sarcoma</i>	5	2,9%	0,6% e 5,8%
	<i>Brônquios e/ou pulmão</i>	4	2,4%	0,6% e 5,0%
	<i>Cérebro</i>	4	2,4%	0,6% e 5,0%
	<i>Próstata</i>	4	2,4%	0,6% e 5,0%
	<i>Gástrico</i>	3	1,8%	0,0% e 4,2%
	<i>Ovários</i>	3	1,8%	0,0% e 4,2%
<i>Fígado e vias biliares</i>	1	0,6%	0,0% e 2,0%	

Cont/ Tabela 14

		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Estádio do câncer sincrónico ou metacrónico (n=161)	<i>In situ.</i>	82	50,9%	43,5% e 58,4%
	<i>Localmente avançado.</i>	62	38,5%	31,1% e 46,6%
	<i>Compromiso locoregional</i>	11	6,8%	3,1% e 11,2%
	<i>Metástases a distancia</i>	5	3,1%	0,6% e 6,2%
	<i>Não sabe</i>	1	0,6%	0,0% e 1,9%
Tratamento do câncer sincrónico ou metacrónico (n= 163)	Cirurgia	70	42,9%	35,0% e 50,3%
	Cx + QT +RT	21	12,9%	8,0% e 18,4%
	Cx + RT	20	12,3%	7,4% e 17,8%
	Cx + RT + hormonoterapia	15	9,2%	4,9% e 14,1%
	Cx +QT	13	8,0%	4,3% e 12,3%
	Cx + RT + QT + hormonoterapia	12	7,4%	3,7% e 11,2%
	Cx + hormonoterapia	4	2,5%	0,6% e 4,9%
	Quimioterapia	2	1,2%	0,0% e 3,1%
	Radioterapia	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	Outros tipos de terapia	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	QT + RT	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	Acompanhamento	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	Desconhecido	2	1,2%	0,0% e 3,1%
Recorrência	Sim	3	1,8%	0,0% e 4,2%

Dos pacientes com história de câncer sincrónico ou metacrónico, 21 pacientes apresentaram um terceiro tumor. (Tabela 15).

Tabela 15 - Distribuição da prevalência de câncer metacrônico ou sincrônico. Parte II

		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Tumor 2: Sistema comprometido (n= 21)	<i>Câncer de pele não melanoma</i>	9	42,9%	23,8% e 61,9%
	<i>Mama</i>	3	14,3%	0,0% e 28,6%
	<i>Útero e colo uterino</i>	2	9,5%	0,0% e 23,8%
	<i>Cabeça e pescoço (laringe, glândulas salivais, língua, cavidade oral, amígdalas)</i>	1	4,8%	0,0% e 14,3%
	<i>Brônquios e/ou pulmão</i>	1	4,8%	0,0% e 14,3%
	<i>Nenhum</i>	1	4,8%	0,0% e 14,3%
	<i>Esófagos</i>	1	4,8%	0,0% e 14,3%
	<i>Pâncreas</i>	1	4,8%	0,0% e 14,3%
	<i>Sarcoma</i>	1	4,8%	0,0% e 14,3%
	<i>Outro tipo</i>	1	4,8%	0,0% e 14,3%
Tumor 2: Estádio do câncer sincrônico ou metacrônico. (n= 21)	<i>In situ.</i>	14	66,7%	47,6% e 85,7%
	<i>Localmente avançado.</i>	5	23,8%	9,5% e 42,9%
	<i>Compromiso locoregional</i>	1	4,8%	0,0% e 14,3%
	<i>Metástases a distancia</i>	1	4,8%	0,0% e 14,3%
Tumor 2: Tratamento do câncer sincrônico ou metacrônico (n= 21)	<i>Cirurgia</i>	16	76,2%	57,1% e 90,5%
	<i>Cx + RT</i>	2	9,5%	0,0% e 23,8%
	<i>Outros tipos de terapia</i>	1	4,8%	0,0% e 14,3%
	<i>Acompanhamento</i>	1	4,8%	0,0% e 14,3%
	<i>Desconhecido</i>	1	4,8%	0,0% e 14,3%

Dos pacientes com história de câncer sincrônico ou metacrônico, 6 pacientes apresentaram um quarto tumor (Tabela 16).

Tabela 16 - Distribuição da prevalência de câncer metacrônico ou sincrônico. Parte III

		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Tumor 3: Estádio do câncer ou sincrônico ou metacrônico.	<i>In situ.</i>	3	50,0%	16,7% e 83,3%
	<i>Localmente avançado.</i>	3	50,0%	16,7% e 83,3%
Tumor 3: Tratamento do câncer sincrônico ou metacrônico	Cx + RT	3	50,0%	16,7% e 99,6%
	Cirurgia	2	33,3%	0,0% e 66,7%
	Cx + QT +RT	1	16,7%	0,0% e 50,0%

A idade mediana dos pacientes que relataram câncer metacrônico ou sincrônico foi de 50 anos ou menos e os outros 50% estavam acima desse valor (Tabela 17).

Tabela 17 - Distribuição dos aspectos demográficos do câncer metacrônico ou sincrônico

	Quartil inferior	Mediana	Quartil superior	Mínimo	Máximo
Idade ao diagnóstico de outro tipo de câncer . Tumor 1 (n=171)	40	50	58	2	78
Idade da recorrência (n=2)	57,0	58	---	57	59
Idade ao diagnóstico de outro tipo de ca Tumor 2. (n=23)	48	57	62	32	78

Tabela 18 - Características clínico-patológicas dos pacientes com historia de câncer de sincrônico ou metacrônico e dos pacientes sem historia pessoal de outros tipos de câncer

	<i>Historia pessoal de outros tipos de câncer</i>		<i>Valor p</i>
	Sim	Não	
Sexo Razão homens: mulheres	23:149 (1:6,4)	245:905 (1:3,7)	0,016
Idade ao diagnóstico	51,8 ± 12,2	42,2 ± 12,3	< 0,0001
Doença tireóidea previa	52/120 (30,2%)	292/1150 (25,4%)	0,177
Tipo de câncer (papilífero: folicular)	169:2 (84,5:1)	1138:11 (103:1)	0,681
Tamanho inicial do tumor (mm)	10,1 ± 8,2	11,5 ± 9,6	0,065
Multifocalidade	64/166 (38,6%)	378/1144 (33%)	0,160
Número de focos tumorais	1,5 ± 0,8	1,4 ± 0,7	0,131
Invasão extratireoidiana	35/164 (21,3%)	337/1133 (29,7%)	0,026
Compromisso de linfonodos recorrentiais	20/167 (12,0%)	267/1144 (23,3%)	0,001
Compromisso de linfonodos laterais	6/167 (3,6%)	79/1144 (6,9%)	0,104
Invasão extra-capsular dos linfonodos	8/16 (50%)	127/239 (53,1%)	0,808
Metástase a distância	2/172 (1,2%)	4/1150 (0,3%)	0,178
Tempo de acompanhamento (anos)	3 ± 0,9	2,6 ± 0,9	< 0,0001
Recidiva	13/172 (7,6%)	76/1150 (6,6%)	0,643

Houve diferenças significativas quando se compararam os casos de pacientes com historia de outro tipo de câncer sincrônico ou metacrônico com aqueles casos sem historia de outros tipos de câncer, assim:

- Foi maior a razão de mulheres que tiveram outro tipo de câncer, pode estar relacionado com que o tipo de câncer mais comum foi o câncer de mama.

- A idade de diagnóstico foi significativamente maior nos casos com historia de outros tumores.
- A invasão extratireoidiana e o comprometimento dos linfonodos recorrenciais foi significativamente menor nos casos de historia pessoal de outros tipos de câncer.
- O tempo de acompanhamento foi significativamente maior nos casos de pacientes com historia de câncer de tireoide.

As diferenças encontradas podem ter a ver com maior numero de consultas ao médico e campanhas de rastreamento em sobreviventes a outros tipos de câncer que podem facilitar um diagnóstico cedo do câncer de tireoide.

3 Descrever a prevalência de câncer de tireoide na família

Um total de 13,7% dos pacientes relataram história familiar de câncer de tireoide, onde 86,7% desses pacientes relataram ter um familiar com câncer de tireoide e 61,3% um membro da família em primeiro grau; sendo mãe e irmã os parentes de primeiro grau mais frequentes. Desses pacientes, 31,5% também relataram ter um familiar no segundo grau, onde a tia materna e o primo paterno foram os mais frequentes (Tabela 19).

Tabela 19 - Distribuição da prevalência de câncer de tireoide na família

		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Historia familiar de câncer de tireoide	<i>Sim</i>	181	13,7%	11,9% e 15,5%
	<i>Não</i>	1136	86,3%	84,5% e 88,1%
Quantos familiares têm sofrido de câncer de tireoide	<i>1 familiar</i>	157	86,7%	81,2% e 91,4%
	<i>2 familiares</i>	17	9,4%	5,4% e 14,0%
	<i>3 familiares</i>	3	1,7%	0,0% e 3,6%
	<i>4 familiares</i>	2	1,1%	0,0% e 2,9%
	<i>5 familiares</i>	1	0,6%	0,0% e 2,0%
	<i>9 familiares</i>	1	0,6%	0,0% e 2,0%
Quantos familiares em primeiro grau	<i>Um familiar</i>	111	61,3%	54,4% e 68,7%
	<i>Dois familiares</i>	9	5,0%	2,2% e 8,5%
	<i>Ninguém</i>	61	33,7%	26,6% e 40,7%
Relação com familiares que sofreram câncer de tireoide	<i>Mãe</i>	39	21,5%	15,8% e 27,2%
	<i>Pai</i>	5	2,8%	0,6% e 5,3%
	<i>Irmã 1</i>	56	30,9%	24,4% e 38,1%
	<i>Irmã 2</i>	5	2,8%	0,6% e 5,3%
	<i>Irmão</i>	10	5,5%	2,6% e 9,0%
	<i>Filho 1</i>	4	2,2%	0,5% e 4,5%
	<i>Filha 1</i>	9	5,0%	2,0% e 8,5%

Cont/ Tabela 19

		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Quanto familiares em segundo grau	<i>Um familiar</i>	57	31,5%	25,3% e 38,4%
	<i>Dois familiares</i>	10	5,5%	2,3% e 8,8%
	<i>Três familiares</i>	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	<i>Quatro familiares</i>	2	1,1%	0,0% e 3,0%
	<i>Oito familiares</i>	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	<i>Ninguém</i>	110	60,8%	53,9% e 67,7%
Relação em segundo grau	<i>Avó materna</i>	5	2,8%	0,5% e 5,3%
	<i>Avô materno</i>	2	1,1%	0,0% e 2,9%
	<i>Avó Paterna</i>	6	3,3%	1,0% e 6,2%
	<i>Avô Paterno</i>	0	0,0%	---
	<i>Tia materna 1</i>	18	9,9%	5,9% e 14,5%
	<i>Tia materna 2</i>	3	1,7%	0,0% e 3,7%
	<i>Tia materna 3</i>	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	<i>Tia materna 4</i>	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	<i>Tio materno 1</i>	4	2,2%	0,5% e 4,6%
	<i>Tio materno 2</i>	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	<i>Tio materno 3</i>	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	<i>Tia paterna 1</i>	9	5,0%	2,1% e 8,4%
	<i>Tia paterna 2</i>	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	<i>Tia paterna 3</i>	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	<i>Tio paterno</i>	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	<i>Sobrinha</i>	5	2,8%	0,6% e 5,3%
	<i>Sobrinho</i>	1	0,6%	0,0% e 1,8%
	<i>Prima materno</i>	11	6,1%	3,0% e 9,8%
	<i>Primo materno</i>	3	1,7%	0,0% e 3,7%
	<i>Prima paterna 1</i>	12	6,6%	3,4% e 10,8%
	<i>Prima paterna 2</i>	2	1,1%	0,0% e 2,9%
<i>Primo paterno</i>	3	1,7%	0,0% e 3,7%	

Foram observadas diferenças na mediana da idade do diagnóstico de câncer de tireoide de acordo com o tipo de geração familiar (Tabela 20).

Tabela 20 - Distribuição da idade na prevalência de câncer de tireoide na família

	Quartil inferior	Mediana	Quartil superior	Mínimo	Máximo
Idade ao diagnóstico Mãe (n=15)	38	47	67	26	82
Idade ao diagnóstico Pai (n=4)	46	67	83	40	88
Idade ao diagnóstico Irmã 1 (n=26)	33	45	49	4	69
Idade ao diagnóstico Irmã 2 (n=4)	5	31	63	5	66
Idade ao diagnóstico Irmão (n=6)	3	10	48	3	58
Idade ao diagnóstico Filho 1 (n=1)	33	33	33	33	33
Idade ao diagnóstico Filha 1 (n=5)	20	25	38	18	46
Idade ao diagnóstico <i>Avó materna</i> (n=3)	54	60	---	54	70
Idade ao diagnóstico <i>Avô materno</i> (n=2)	30	55	---	30	80
Idade ao diagnóstico <i>Avó Paterna</i> (n=3)	40	60	---	40	78
Idade ao diagnóstico <i>Avô paterno</i> (n=0)	---	---	---	---	---
Idade ao diagnóstico <i>Tia materna 1</i> (n=16)	36	48	59	5	70
Idade ao diagnóstico <i>Tia materna 2</i> (n=3)	42	45	---	42	46
Idade ao diagnóstico <i>Tia materna 3</i> (n=1)	48	48	48	48	48
Idade ao diagnóstico <i>Tia materna 4</i> (n=1)	45	45	45	45	45
Idade ao diagnóstico <i>Tio materno 1</i> (n=2)	50	55	---	50	60
Idade ao diagnóstico <i>Tio materno 2</i> (n=0)	---	---	---	---	---

Cont/ Tabela 20

	Quartil inferior	Mediana	Quartil superior	Mínimo	Máximo
Idade ao diagnóstico <i>Tio materno 3</i> (n=0)	---	---	---	---	---
Idade ao diagnóstico <i>Tia paterna 1</i> (n=6)	48	57	65	45	65
Idade ao diagnóstico <i>Tia paterna 2</i> (n=0)	---	---	---	---	---
Idade ao diagnóstico <i>Tia paterna 3</i> (n=0)	---	---	---	---	---
Idade ao diagnóstico <i>Tio paterno</i> (n=1)	51	51	51	51	51
Idade ao diagnóstico <i>Sobrinha</i> (n=4)	25	30	36	25	37
Idade ao diagnóstico <i>Sobrinho</i> (n=1)	45	45	45	45	45
Idade ao diagnóstico <i>Prima materno</i> (n=10)	25	33	43	23	57
Idade ao diagnóstico <i>Primo materno</i> (n=2)	40	42	---	40	45
Idade ao diagnóstico <i>Prima paterna 1</i> (n=12)	33	37	50	18	52
Idade ao diagnóstico <i>Prima paterna 2</i> (n=2)	28	30	---	28	33
Idade ao diagnóstico <i>Primo paterno</i> (n=3)	35	38	---	35	50

Foram encontradas diferenças significativas entre a idade de diagnóstico do câncer de tireoide e o tipo de geração familiar, onde as primeiras gerações apresentaram maiores idades de diagnóstico em relação à terceira e quarta gerações. Figura 6.

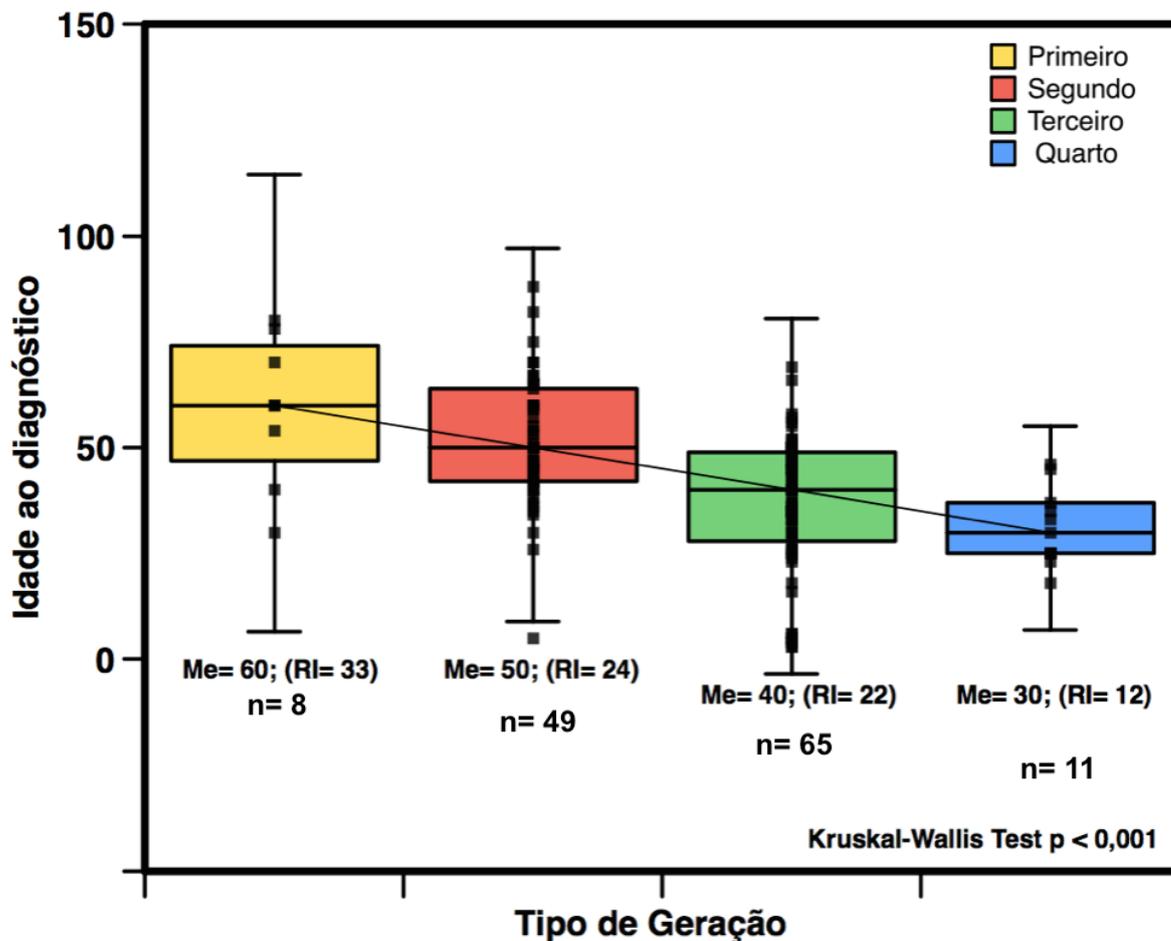


Figura 6 - Distribuição etária do diagnóstico de câncer de tireoide por geração familiar

Dos familiares no primeiro grau, a mãe em 66,7% relatou um câncer papilífero e 63,2% se classificaram de baixo risco e estão em acompanhamento. Em relação à irmã, 67,9% relataram câncer papilífero e 60,7% também foram de baixo risco e estão em acompanhamento (Tabela 21).

Tabela 21 - Distribuição do tipo e comportamento do câncer de tireoide em sua família em primeiro grau

			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Mãe n= 39	Tipo de câncer de tireoide na família	Papilífero	26	66,7%	51,3% e 81,6%
		Folicular	2	5,1%	0,0% e 13,2%
		Não sabe	11	28,2%	15,0% e 43,2%
	Comportamento do câncer de tireoide na sua família	Avançado de difícil controle com metástases iniciais	1	2,6%	0,0% e 7,9%
		De risco intermedio em seguimento	11	28,9%	13,5% e 43,6%
		De baixo risco, em seguimento	24	63,2%	48,6% e 78,4%
		Micro-carcinoma	1	2,6%	0,0% e 7,9%
		Não sabe/ não responde	1	2,6%	0,0% e 7,9%
	Idades ao diagnóstico de câncer na família	21-30	1	2,6%	0,0% e 8,3%
		31-40	7	18,4%	7,7% e 30,8%
		41-50	5	13,2%	2,7% e 25,6%
		51-60	14	36,8%	23,1% e 52,6%
		61-70	9	23,7%	10,5% e 37,8%
Maior de 70 anos		2	5,3%	0,0% e 13,2%	
Pai n= 5	Tipo de câncer de tireoide na família	Papilífero	4	80,0%	40,0% e 100,0%
		Não sabe	1	20,0%	0,0% e 60,0%
	Comportamento do câncer de tireoide na sua família	De baixo risco, em seguimento	4	80,0%	40,0% e 100,0%
		Não sabe/ não responde	1	20,0%	0,0% e 60,0%
	Idades ao diagnóstico de câncer na família	31-40	1	20,0%	0,0% e 60,0%
		51-60	1	20,0%	0,0% e 60,0%
		61-70	2	40,0%	0,0% e 80,0%
		Maior de 70 anos	1	20,0%	0,0% e 60,0%

Cont/ Tabela 21

			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
Irmã 1 n= 56	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	38	67,9%	55,4% e 78,6%	
		<i>Não sabe</i>	18	32,1%	21,4% e 44,6%	
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>Avançado de difícil controle com metástases iniciais</i>	1	1,8%	0,0% e 5,4%	
		<i>Avançado com adequada resposta a tratamento</i>	6	10,7%	3,6% e 19,6%	
		<i>De risco intermedio em seguimento</i>	11	19,6%	10,7% e 30,4%	
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	34	60,7%	48,2% e 73,2%	
		<i>Não sabe/ não responde</i>	4	7,1%	1,8% e 14,3%	
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	11-20	1	2,0%	0,0% e 5,9%	
		21-30	4	7,8%	2,0% e 15,7%	
		31-40	10	19,6%	9,8% e 31,4%	
		41-50	24	47,1%	33,3% e 60,8%	
		51-60	11	21,6%	11,8% e 33,3%	
		61-70	1	2,0%	0,0% e 5,9%	
	Irmã 2 n= 5	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	5	100,0%	---
		<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>De risco intermedio em seguimento</i>	1	20,0%	0,0% e 60,0%
			<i>De baixo risco, em seguimento</i>	4	80,0%	40,0% e 100,0%
<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>		51-60	1	33,3%	0,0% e 100,0%	
		61-70	2	66,7%	0,0% e 100,0%	

Cont/ Tabela 21

			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Irmão n= 10	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	9	100,0%	---
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>De risco intermedio em seguimento</i>	3	33,3%	0,0% e 66,7%
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	6	66,7%	33,3% e 100,0%
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	11-20	1	14,3%	0,0% e 42,9%
		21-30	1	14,3%	0,0% e 42,9%
		31-40	1	14,3%	0,0% e 42,9%
		41-50	3	42,9%	14,3% e 85,7%
51-60		1	14,3%	0,0% e 42,9%	
Filho 1 n= 4	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	3	75,0%	25,0% e 100,0%
		<i>Não sabe</i>	1	25,0%	0,0% e 75,0%
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>De risco intermedio em seguimento</i>	2	50,0%	0,0% e 100,0%
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	2	50,0%	0,0% e 100,0%
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	31-40	3	75,0%	25,0% e 100,0%
		41-50	1	25,0%	0,0% e 75,0%
Filha 1 n= 9	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	9	100,0%	---
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>Avançado com adequada resposta a tratamento</i>	1	11,1%	0,0% e 33,3%
		<i>De risco intermedio em seguimento</i>	4	44,4%	11,1% e 77,8%
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	4	44,4%	11,1% e 77,8%
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	2. 11-20	1	11,1%	0,0% e 33,3%
		3. 21-30	5	55,6%	22,2% e 88,9%
		5. 41-50	3	33,3%	11,1% e 66,7%

Em quanto a carcinoma da tireoide não-medular familiar (CTNMF) sindromático ou síndrome familiar de tumores com uma preponderância de tumores não tireóideos; somente se incluiu um caso confirmado de síndrome de Cowden, não houve casos confirmados de outros tipos de síndromes de baixa frequência. Não foram incluídos casos conhecidos com a mutação R337H, fundadora do Brasil do gene p53.

A relação do tipo e do comportamento do câncer de tireoide de acordo com os familiares de segundo grau pode ser vista no **Apêndice 5**.

Não houve diferenças estatisticamente significativas entre as características clínico patológicas dos pacientes com historia familiar de câncer de tireoide quando comparado com pacientes sem casos familiares de este tipo de câncer.

Se observou um possível efeito, por diferença numérica, sem significância estatística em maior invasão extratireoideana, maior comprometimento dos linfonodos e metástase a distância em pacientes com historia familiar de câncer de tireoide.

Tabela 22 - Características dos pacientes com e sem historia familiar de câncer de tireoide.

	<i>Historia familiar de câncer de tireoide</i>		<i>Valor p</i>
	Sim	Não	
Sexo Razão homens: mulheres	32:149 (1:4,6)	236:900 (1:3,8)	0,337
Idade ao diagnóstico	44,4 ± 13,1	43,3 ± 12,7	0,287
Doença tireóidea previa	46/181 (25,4%)	296/1136 (26,1%)	0,855
Tipo de câncer (papilífero: folicular)	179:2 (89,5:1)	1123:11 (102:1)	0,697
Tamanho inicial do tumor (mm)	10,9 ± 9,6	11,5 ± 9,5	0,476
Multifocalidade	65/179 (36,3%)	374/1126 (33,2%)	0,415
Número de focos tumorais	1,5 ± 0,9	1,4 ± 0,7	0,174
Invasão extratireoidiana	61/178 (34,3%)	309/1114 (27,7%)	0,073
Compromisso de linfonodos recorrentiais	44/179 (24,6%)	243/1127 (21,6%)	0,365
Compromisso de linfonodos laterais	15/179 (8,4%)	70/1127 (6,2%)	0,275
Invasão extra-capsular dos linfonodos	22/43 (51,2%)	113/212 (53,3%)	0,798
Metástase a distância	2/181 (1,1%)	4/1136 (0,4%)	0,194
Tempo de acompanhamento (anos)	4,2 ± 3,7	4 ± 3,9	0,190
Recidiva	13/181 (7,2%)	76/1136 (6,7%)	0,806

Tabela 23 - Características dos pacientes com historia familiar de mais de dois parentes com câncer de tireoide comparados com pacientes sem este antecedente.

	<i>Historia familiar de câncer de tireoide em dois ou mais parentes</i>		<i>Valor p</i>
	Sim	Não	
Sexo Razão homens: mulheres	7:17 (1:2,4)	261:1029 (1:3,9)	0,305
Idade ao diagnóstico	41,9 ± 13,1	43,5 ± 12,7	0,549
Doença tireóidea previa	8/24 (33,3%)	334/1290 (25,9%)	0,410
Tipo de câncer (papilífero: folicular)	24:0	1275:13 (98:1)	0,999
Tamanho inicial do tumor (mm)	11,3 ± 7,5	11,4 ± 9,5	0,963
Multifocalidade	9/24 (37,5%)	430/1278 (33,6%)	0,692
Número de focos tumorais	1,6 ± 1	1,4 ± 0,7	0,359
Invasão extratireoidiana	8/24 (33,3%)	362/1266 (28,6%)	0,611
Compromisso de linfonodos recorrentiais	6/24 (25%)	281/1279 (22%)	0,723
Compromisso de linfonodos laterais	0/24 (0%)	85/1279 (6,6%)	0,398
Invasão extra-capsular dos linfonodos	2/5 (40%)	133/250 (53,2%)	0,669
Metástase a distância	0/24 (0%)	6/1290 (0,5%)	0,999
Tempo de acompanhamento (anos)	3,9 ± 3	4,1 ± 3,9	0,775
Recidiva	1/24 (4,2%)	88/1290 (6,8%)	0,999

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas nas características clínico-patológicas dos casos de pacientes com historia de câncer de tireoide em mais de dois familiares comparados com o resto da população.

4 Descrever a prevalência de outros tipos de câncer na família

Desta coorte de pacientes, 72,1% relataram história familiar de outros tipos de câncer; onde 40,2% destes apresentaram um familiar no primeiro grau afetado e 36,9% um familiar em segundo grau (Tabela 24).

Tabela 24 - Distribuição da prevalência de outros tipos de câncer na família

		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Historia familiar de outros tipos de câncer	<i>Sim</i>	950	72,1%	69,7% e 74,5%
	<i>Não</i>	368	27,9%	25,5% e 30,3%
Numero de familiares em primeiro grau afetados	<i>1 familiar</i>	382	40,2%	37,1% e 43,4%
	<i>2 familiares</i>	116	12,2%	10,2% e 14,4%
	<i>3 familiares</i>	28	2,9%	2,0% e 4,1%
	<i>4 familiares</i>	8	0,8%	0,3% e 1,5%
	<i>5 familiares</i>	2	0,2%	0,0% e 0,5%
	<i>Ninguém</i>	414	43,6%	40,6% e 46,4%
Numero de familiares em segundo grau afetados	<i>1 familiar</i>	351	36,9%	33,8% e 40,1%
	<i>2 familiares</i>	166	17,5%	15,1% e 20,1%
	<i>3 familiares</i>	72	7,6%	6,0% e 9,3%
	<i>4 familiares</i>	24	2,5%	1,6% e 3,6%
	<i>5 familiares</i>	23	2,4%	1,5% e 3,5%
	<i>6 familiares</i>	10	1,1%	0,5% e 1,8%
	<i>7 familiares</i>	5	0,5%	0,1% e 1,0%
	<i>8 familiares</i>	6	0,6%	0,2% e 1,2%
	<i>Ninguém</i>	293	30,8%	27,9% e 33,8%

- **Familiares em primeiro grau afetados**

Os outros tipos mais frequentes de câncer em familiares de primeiro grau foram mama, útero, cólon, próstata e brônquios ou pulmão. O câncer de mama foi relatado em aproximadamente 33% das mães e 38% das irmãs. O câncer de próstata foi relatado em aproximadamente 24% dos pais e 16% dos irmãos. Nas crianças, o câncer mais frequente foi a leucemia (Figura 7).

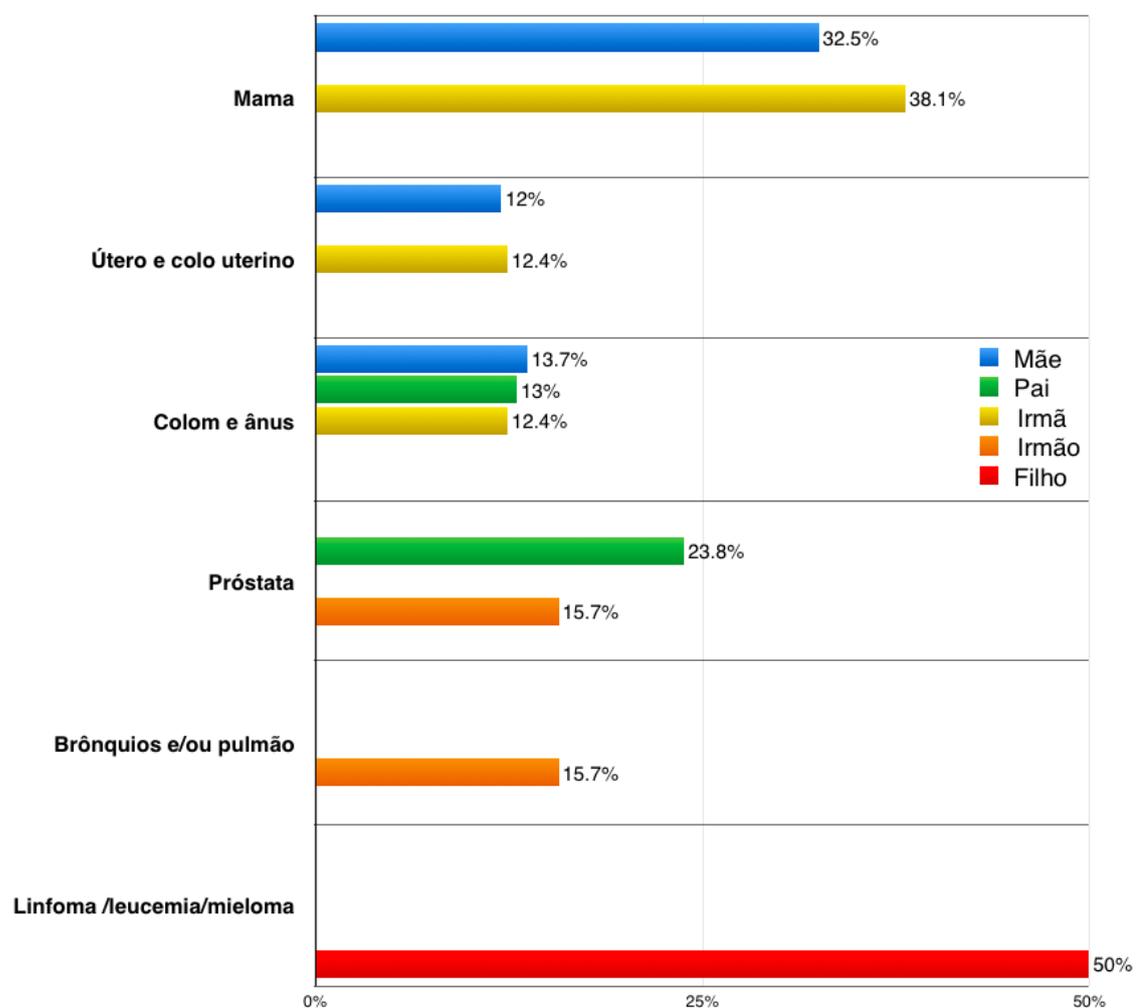


Figura 7 - Distribuição do câncer mais frequente em familiares de primeiro grau

- **Familiares em segundo grau afetados**

Os tipos mais frequentes de câncer em parentes de segundo grau foram: mama, mais frequente em primas (57%) e em tias (40%). Próstata, mais frequente em avós (26%) e tios (21%). Cólon, aproximadamente igual em avós, tios e primos (18%) (Figura 8).

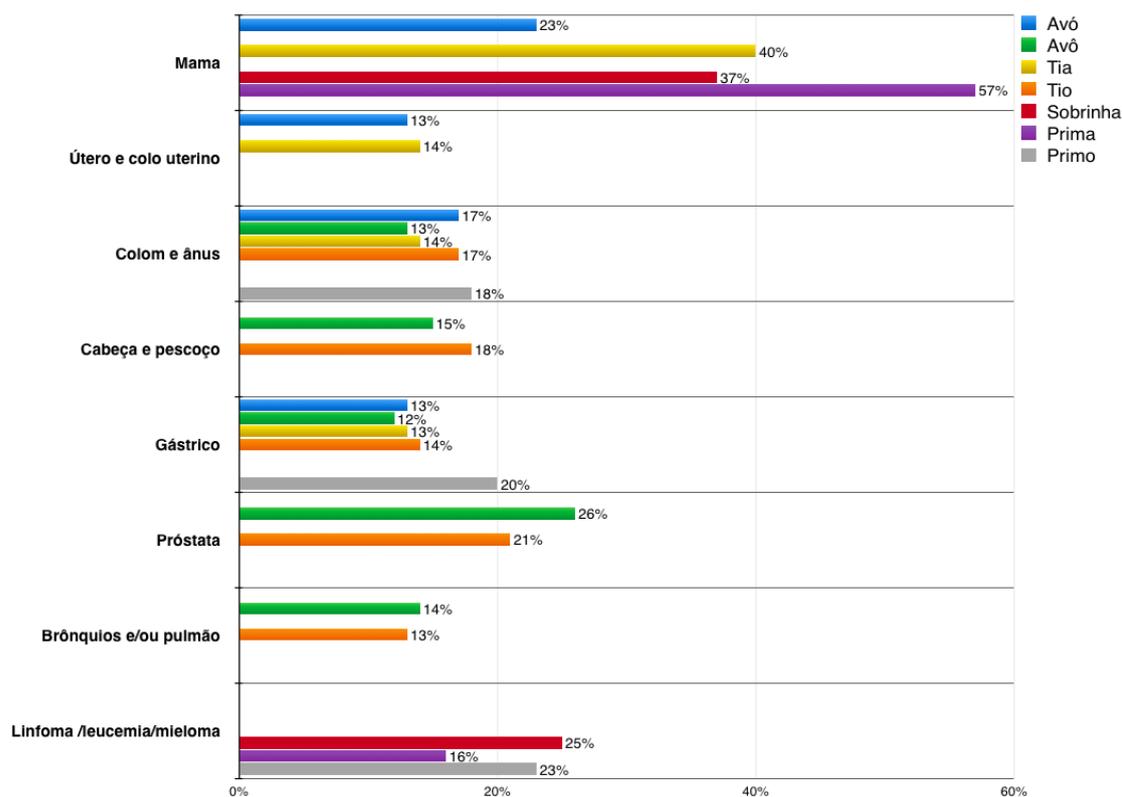


Figura 8 - Distribuição mais de outros tipos de câncer em parentes de segundo grau

5 Presença de história familiar de câncer de tireoide de acordo com características do câncer de tireoide.

Dos pacientes em estágio IVA 32,3% relataram história familiar de câncer de tireoide. (Tabela 25).

Tabela 25 - Presença de história familiar de câncer de tireoide de acordo com o tipo de classificação TNM.

		Total n	Tipo de Classificação TNM				
			I	II	III	IV A	IV C
História familiar de câncer de tireoide		181	136 (12,7%)	2 (6,3%)	31 (17,1%)	10 (32,3%)	2 (66,7%)
Quanto familiares em primeiro grau	<i>Um familiar</i>	111	82 (60,3%)	1 (50,0%)	19 (61,3%)	7 (70,0%)	2 (100,0%)
	<i>Dois familiares</i>	9	4 (2,9%)	0 (0,0%)	5 (16,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Ninguém</i>	61	50 (36,8%)	1 (50,0%)	7 (22,6%)	3 (30,0%)	0 (0,0%)
Relação com familiares que sofreram câncer de tireoide	Mãe	39	30 (22,1%)	0 (0,0%)	3 (9,7%)	4 (40,0%)	2 (100,0%)
	Pai	5	4 (2,9%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Irmã 1	56	38 (27,9%)	0 (0,0%)	16 (51,6%)	2 (20,0%)	0 (0,0%)
	Irmã 2	5	2 (1,5%)	0 (0,0%)	3 (9,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Irmão	10	6 (4,4%)	0 (0,0%)	2 (6,5%)	2 (20,0%)	0 (0,0%)
	Filho 1	4	3 (2,2%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Filha 1	9	6 (4,4%)	1 (50,0%)	2 (6,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Quanto familiares em segundo grau	<i>Um familiar</i>	57	46 (33,8%)	0 (0,0%)	8 (25,8%)	3 (30,0%)	0 (0,0%)
	<i>Dois familiares</i>	10	9 (6,6%)	1 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Três familiares</i>	1	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Quatro familiares</i>	2	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Oito familiares</i>	1	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Ninguém</i>	110	77 (56,6%)	1 (50,0%)	23 (74,2%)	7 (70,0%)	2 (100,0%)

6 Presença de história familiar de outros tipos de câncer de acordo com as características do câncer de tireoide.

Nos pacientes que relataram história familiar de outros tipos de câncer, a frequência mais representativa de acordo com a classificação TNM (Sétima edição). foi relacionada aos pacientes nos estádios III e IV A (Tabela 26).

Tabela 26 - Presença de antecedentes familiares de outros tipos de câncer segundo tipo de classificação TNM (Sétima edição)..

		Total n	Tipo de Classificação TNM				
			I	II	III	IV A	IV C
Historia familiar de outros tipos de câncer		950	767 (71,6%)	23 (71,9%)	135 (74,6%)	23 (74,2%)	2 (66,7%)
Quantos familiares em primeiro grau	<i>1 familiar</i>	382	294 (38,3%)	9 (39,1%)	65 (48,1%)	13 (56,5%)	1 (50,0%)
	<i>2 familiares</i>	116	84 (11,0%)	5 (21,7%)	24 (17,8%)	2 (8,7%)	1 (50,0%)
	<i>3 familiares</i>	28	18 (2,3%)	0 (0,0%)	10 (7,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>4 familiares</i>	8	6 (0,8%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>5 familiares</i>	2	2 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	<i>Ninguém</i>	414	363 (47,3%)	9 (39,1%)	34 (25,2%)	8 (34,8%)	0 (0,0%)
Relação com familiares que sofreram de outros tipos de câncer	Mãe	250	190 (24,8%)	7 (30,4%)	44 (32,6%)	8 (34,8%)	1 (50,0%)
	Pai	269	206 (26,9%)	6 (26,1%)	51 (37,8%)	6 (26,1%)	0 (0,0%)
	Irmã 1	105	74 (9,6%)	3 (13,0%)	24 (17,8%)	3 (13,0%)	1 (50,0%)
	Irmã 2	15	8 (1,0%)	0 (0,0%)	5 (3,7%)	1 (4,3%)	1 (50,0%)
	Irmã 3	4	2 (0,3%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Irmão 1	70	51 (6,6%)	2 (8,7%)	17 (12,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Irmão 2	13	11 (1,4%)	0 (0,0%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Filho	8	4 (0,5%)	0 (0,0%)	4 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Filha	5	2 (0,3%)	1 (4,3%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Cont/ Tabela 26

		Total n	Tipo de Classificação TNM				
			I	II	III	IV A	IV C
Quanto familiares em segundo grau	1 familiar	351	297 (38,7%)	9 (39,1%)	40 (29,6%)	5 (21,7%)	0 (0,0%)
	2 familiares	166	132 (17,2%)	3 (13,0%)	26 (19,3%)	4 (17,4%)	1 (50,0%)
	3 familiares	72	63 (8,2%)	1 (4,3%)	5 (3,7%)	3 (13,0%)	0 (0,0%)
	4 familiares	24	19 (2,5%)	0 (0,0%)	5 (3,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	5 familiares	23	20 (2,6%)	1 (4,3%)	2 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	6 familiares	10	9 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	7 familiares	5	5 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	8 familiares	6	5 (0,7%)	0 (0,0%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Ninguém	293	217 (28,3%)	9 (39,1%)	55 (40,7%)	11 (47,8%)	1 (50,0%)

- **Avaliação dos aspetos sociodemográficos e clínicos de acordo com o estágio do câncer de tireoide.**

Para a análise estatística, se considerou dividir os casos de câncer de tireoide em estádios iniciais (TNM I e II) e estádios avançados (TNM III e IV). Na tabela 27 podem-se observar aspetos que mostraram diferenças significativas em relação com o estágio do câncer de tireoide, onde se destacam as áreas de maior risco, como sexo, estado civil, escolaridade, idade ao diagnóstico e especialmente a história familiar de câncer de tireoide.

Portanto, os homens são 1,6 vezes mais propensos a ter estádios avançados da doença do que as mulheres. Da mesma forma, pacientes sem educação superior têm 1,6 vezes mais chances de ter estádios avançados da doença do que pacientes com ensino superior. Hábitos como o

tabagismo mostraram 1,6 vezes mais probabilidade de estar em estágio avançado da doença em comparação com pacientes que não relataram história de tabagismo. Deve-se notar que os pacientes com câncer metacrônico ou sincrônico têm uma probabilidade 1,4 vezes maior de estádios avançados de câncer de tireoide em comparação com pacientes sem história de câncer.

Outros aspectos, devido à sua plausibilidade biológica e à medicina baseada em evidências, estão associados a maior risco de estádios avançados, como: multifocalidade, localização de focos tumorais, invasão extra-tireoideana e presença de metástase nos linfonodos (Tabela 27).

Tabela 27 - Aspectos gerais do paciente de acordo com o estágio do câncer de tireoide

Aspectos do câncer de tireoide		Estádios do câncer			
		Avançados n=215	Iniciais n=1107	Valor p	RP (I.C. 95%)
Sexo	<i>Homem</i>	61 (22,8%)	207 (77,2%)	0,001	1,56 (1,19 e 2,03)
	<i>Mulher</i>	154 (14,6%)	900 (85,4%)		
Raça	<i>Branco</i>	187 (16,3%)	959 (83,7%)	0,891	1,03 (0,71 e 1,48)
	<i>Não Branco</i>	28 (15,9%)	148 (84,1%)		
Estado civil	<i>Com parceiro</i>	155 (18,1%)	699 (81,9%)	0,012	1,42 (1,07 e 1,86)
	<i>Sem parceiro</i>	60 (12,8%)	408 (87,2%)		
Escolaridade	<i>Sem educação superior</i>	72 (22,6%)	247 (77,4%)	<0,001	1,58 (1,23 e 2,04)
	<i>Com educação superior</i>	143 (14,3%)	860 (85,7%)		
Doença tireoidea prévia	<i>Sim</i>	50 (14,5%)	294 (85,5%)	0,313	0,86 (0,64 e 1,15)
	<i>Não</i>	165 (16,9%)	813 (83,1%)		
Idade ao diagnóstico de câncer de tireoide*		52 (10)	40 (18)	<0,0001	PS _{est} = 2.8 (2.6 a 2.9)
IMC (kg/m2)*		27,3 (6,5)	26,3 (6,2)	0,003	PS _{est} = 0.43 (0.28 a 0.58)
Tempo de acompanhamento desde o diagnóstico *		2,4 (3,3)	3 (4,1)	0,002	PS _{est} = 0.44 (0.3 a 0.59)
Historia de tabagismo	<i>Sim</i>	71 (22,8%)	240 (77,2%)	<0,001	1,60 (1,24 e 2,07)
	<i>Não</i>	144 (14,2%)	867 (85,8%)		
Tratamento previo com radioterapia (RT)	<i>Sim</i>	15 (25,4%)	44 (74,6%)	0,051	1,60 (1,02 e 2,53)
	<i>Não</i>	200 (15,8%)	1062 (84,2%)		
Exposição à radiação na infância	<i>Não</i>	86 (21,3%)	317 (78,7%)	0,001	1,51 (1,18 e 1,93)
	<i>Sim</i>	129 (14,1%)	785 (85,9%)		
Radiografias feitas na vida*		25 (25)	20 (30)	0,008	PS _{est} = 0.44 (0.3 a 0.59)
Tomografias feitas na vida*		2 (4)	2 (5)	0,135	PS _{est} = 0.47 (0.32 a 0.62)

Cont/ Tabela 27

Aspectos do câncer de tireoide		Estádios do câncer			
		Avançados n=215	Iniciais n=1107	Valor p	RP (I.C. 95%)
Variantes do Carcinoma Papilífero	<i>Outros tipos</i>	177 (18,2%)	795 (81,8%)	0,003	1,62 (1,16 e 2,24)
	<i>Tipo folicular</i>	38 (11,3%)	299 (88,7%)		
Tamanho inicial do tumor (mm)*		11 (10)	8 (8)	<0,0001	PS _{est} = 0.37 (0.22 a 0.52)
Multifocalidade	<i>Sim</i>	108 (24,4%)	334 (75,6%)	<0,0001	1,98 (1,56 e 2,52)
	<i>Não</i>	107 (12,3%)	761 (87,7%)		
Localização dos focos tumorais	<i>Bilateral</i>	82 (26,5%)	228 (73,5%)	<0,0001	1,94 (1,52 e 2,48)
	<i>Não bilateral</i>	128 (13,6%)	810 (86,4%)		
Invasão extratireoidean a	<i>Com invasão</i>	167 (44,9%)	205 (55,1%)	<0,0001	9,23 (6,79 e 12,54)
	<i>sem invasão</i>	45 (4,9%)	880 (95,1%)		
Presença de metástase nos linfonodos recorrentiais	<i>Com comprometimento recorrential</i>	99 (34,5%)	188 (65,5%)	<0,0001	3,07 (2,43 e 3,88)
	<i>Sem comprometimento recorrential</i>	115 (11,2%)	909 (88,8%)		
Presença de metástase nos linfonodos das cadeias laterais	<i>Com comprometimento recorrential</i>	26 (30,6%)	59 (69,4%)	0,0002	1,99 (1,41 e 2,82)
	<i>Sem comprometimento recorrential</i>	188 (15,3%)	1038 (84,7%)		
Esvaziamento	<i>Sim</i>	87 (30,7%)	196 (69,3%)	<0,0001	2,48 (1,96 e 3,15)
	<i>Não</i>	128 (12,4%)	906 (87,6%)		
Câncer Antecedente, Sincrônico ou Metacrônico	<i>Sim</i>	37 (21,5%)	135 (78,5%)	0,046	1,39 (1,01 e 1,91)
	<i>Não</i>	178 (15,5%)	972 (84,5%)		
Historia familiar de câncer de tireoide	<i>Sim</i>	43 (23,8%)	138 (76,2%)	0,004	1,57 (1,17 e 2,11)
	<i>Não</i>	172 (15,1%)	964 (84,9%)		
Historia familiar de outros tipos de câncer	<i>Sim</i>	160 (16,8%)	790 (83,2%)	0,403	1,13 (0,85 e 1,49)
	<i>Não</i>	55 (14,9%)	313 (85,1%)		

- **Análise multivariada**

Para avaliar o efeito dos aspectos sociodemográficos e clínicos antes do diagnóstico nos estádios avançados do câncer de tireoide, construiu-se um modelo multivariado de regressão de Poisson com variância robusta.

Se construiu um modelo explicativo para demonstrar quais variáveis contribuíram para o efeito desses estádios. Essas variáveis foram obtidas na primeira instância da análise bivariada descrita acima e que relataram significância ($p < 0,05$). As variáveis escolhidas foram: sexo, estado civil, escolaridade, idade ao diagnóstico de câncer de tireoide, IMC, tabagismo, tratamento anterior com radioterapia, a exposição à radiação na infância, história de câncer sincrônico e história familiar de câncer de tireoide. Quando se avaliou a relação desses aspectos com os estádios avançados do câncer de tireoide, foram observadas diferenças significativas em dois aspectos: a idade ao diagnóstico e a história familiar de câncer de tireoide. A decisão foi tomada por meio dos intervalos de confiança da razão de prevalência (RP) ajustada pelo modelo multivariado. Portanto, é 1,6 vezes mais provável que indivíduos com história familiar de câncer de tireoide tenham estágios avançados da doença, em comparação com indivíduos sem história familiar de câncer de tireoide, este resultado foi ajustado para as outras variáveis (Tabela 28).

Tabela 28 - Análise multivariada dos aspetos sociodemográficos e clínicos relacionados aos estádios avançados do câncer de tireoide.

	Erro padrão robusto	Valor p	RP Ajustado	I.C. 95% Ajustado	
				Inferior	Superior
Sexo (Homem)	0.1908	0.061	1.31	0.99	1.75
Com parceiro	0.1789	0.121	1.25	0.94	1.65
Sem educação superior	0.1635	0.307	1.16	0.88	1.52
Idade ao diagnóstico	0.0049	<0,0001	1.06	1.05	1.07
IMC	0.0131	0.075	1.02	1.00	1.05
Historia de tabagismo	0.1707	0.067	1.28	0.98	1.66
Historia de radioterapia	0.3514	0.572	1.18	0.66	2.12
Sem exposição à radiação na infância	0.1397	0.838	0.97	0.73	1.29
Antecedente de câncer sincrónico ou metacrónico	0.1740	0.408	0.84	0.56	1.26
Antecedentes de câncer de tireoide na família	0.2446	0.003	1.59	1.18	2.15

6 DISCUSSÃO

As características demográficas desta coorte de pacientes foram semelhantes às descritas na literatura, neste estudo a idade mediana de diagnóstico foi 43 anos e 80% dos casos se apresentaram em mulheres. O gênero influencia o câncer papilífero de tireoide (CPT) com uma incidência de 3:1 ao comparar mulheres com homens com uma agressividade diferente (ZANE et al. 2017). Além disso, as mulheres têm maior probabilidade de serem afetadas no início da idade reprodutiva, com um pico entre 40 e 49 anos, enquanto aos homens são afetados mais tarde, com 60-69 anos e menor sobrevida livre de doença (RAHBARI et al. 2010; ZANE et al. 2017). Os resultados de este estudo mostraram que os homens são 1,6 vezes mais propensos a ter estádios avançados do câncer de tireoide do que as mulheres. Da mesma forma, pacientes sem educação superior têm 1,6 vezes mais chances de ter estádios avançados da doença do que pacientes com ensino superior, segundo nossos dados, possivelmente associado a um maior acesso ao sistema de saúde dos pacientes com maior educação.

Aproximadamente a quarta parte dos pacientes (26%) relataram história de doença tireoideana previa, 20,7% dos pacientes tinham historia de bócio multinodular ou nódulo tireoideano definido pela ultrassonografia e 4.5% dos pacientes tinham diagnóstico de tireoidite de Hashimoto. A infiltração linfocítica da tireoidite de Hashimoto é frequentemente associada ao câncer papilar de tireoide e pode, de fato, ser um fator de risco para o desenvolvimento desse tipo de câncer. No entanto, uma patogênese ligando

essas doenças ainda não está clara (NOURELDINE e TUFANO 2015). Alguns autores têm encontrado que a prevalência de carcinoma papilífero é maior nos pacientes com tireoidite de Hashimoto do que nos pacientes com doença de Graves (1,77% vs. 0,97%). Também as lesões adenomatosas são observadas com maior frequência nos pacientes com tireoidite de Hashimoto do que nos pacientes com doença de Graves. A prevalência de lesões adenomatosas aumenta de forma dependente da idade em todos os pacientes (MUKASA et al. 2011).

A mediana do IMC dos pacientes foi de 26,5 kg / m² ou menos, neste estudo não houve relação entre o IMC e as características do câncer de tireoide. A relação de adiposidade ao câncer de tireoide permanece incompletamente compreendida. Numa meta-análise de medidas de adiposidade e câncer de tireoide, encontrou-se um risco 25% maior de câncer de tireoide em indivíduos com sobrepeso e 55% maior risco de câncer de tireoide em indivíduos obesos em comparação com seus pares com peso normal (SCHMID et al. 2015).

Em relação à exposição a fatores ambientais, encontrou-se com respeito ao tabagismo que 23,5% dos pacientes atualmente fumam ou já fumaram e o número médio de maços/anos foi de 7,5 maços. Os fatores de risco modificáveis, incluindo o uso de tabaco e o consumo de álcool, são fatores de risco para vários tipos de câncer (BAGNARDI et al. 2001; SASCO et al. 2004). Entretanto, suas associações com câncer de tireoide têm sido estudadas com resultados mistos (NAVARRO SILVERA et al. 2005). Alguns grandes estudos de coorte encontraram associações inversas entre o risco de câncer de tireoide e ou consumo de tabaco e álcool. Um estudo

retrospectivo de casos e controle com 467 pacientes com câncer de tireoide, encontrou que fumar mais de 100 cigarros ao longo da vida foi associado a um risco reduzido de câncer (OR, 0,68; de 95% [IC], 0,50-0,94) (STANSIFER et al. 2015). Pelo contrario, nossos resultados mostram que os pacientes com tabagismo apresentaram 1,6 vezes mais probabilidade de estar em estágio avançado da doença em comparação com pacientes que não relataram história de tabagismo. Não se avalio o consumo de álcool.

Em quanto as mulheres e o uso de contraceptivos orais, 13,6% das pacientes atualmente os utilizam, a mediana do tempo de uso de contraceptivos orais ou injetáveis antes do diagnóstico de câncer foi de 9 anos. Não encontramos relação do consumo de contraceptivos hormonais e as características do câncer. Um metaanálise de nove estudos prospectivos encontrou uma associação inversa significativa entre a duração mais longa versus a menor duração do uso de contraceptivos orais e o risco de câncer de tireoide [RR = 0,84, IC 95% 0,73-0,97] (WU e ZHU 2015).

Outro fator de risco para CPT são as mudanças nos fatores ambientais, incluindo a exposição da população à radiação ionizante por precipitação, testes diagnósticos e tratamento para condições benignas e malignas. Os estudos de sobreviventes de bombas atômicas e populações tratadas com radioterapia estabeleceram a radiação como um fator de risco para o câncer de tireoide, particularmente da exposição precoce na vida (SCHONFELD et al. 2011). Encontrou-se que 4,5% dos pacientes relataram radioterapia prévia, onde a região do corpo mais comum foi o tórax. A maioria dos pacientes (99,6%) apresentaram exposição à radiação por radiografia ou tomografia e 69,4% dos pacientes relataram ter sido expostos

à radiação na infância. A idade mediana do tratamento com radioterapia foi de 48 anos ou menos. A mediana do número de raios-x feitos na vida dos pacientes, foi de 20 procedimentos. No mundo todo, as radiografias médicas e odontológicas constituem o tipo mais comum de exposições diagnósticas, mas sua contribuição para a dose cumulativa efetiva é relativamente baixa, enquanto a tomografia computadorizada é responsável por 7,9% dos exames radiológicos diagnósticos, mas explica 47% da dose acumulativa dos procedimentos. Múltiplas tomografias computadorizadas podem resultar em doses cumulativas importantes para a tireoide. Estudos estão em andamento para avaliar a incidência de câncer em grandes coortes de crianças que receberam tomografia computadorizada (SCHONFELD et al. 2011).

O tipo mais frequente de câncer de tireoide em pacientes foi o papilífero, semelhante aos dados publicados na literatura. Uma coorte retrospectiva de 36.725 pacientes, encontrou que o carcinoma papilífero foi diagnosticado em 91% dos casos e o carcinoma folicular em 9% dos casos restantes (OYER et al. 2014).

Houve multifocalidade em 33,7% dos pacientes. Em relação à localização dos focos tumorais, 24,8% eram bilaterais. A multifocalidade tumoral não é um achado incomum no carcinoma papilífero de tireoide (CPT), mas seu significado clínico ainda é controverso. Outro estudo, retrospectivo de 912 pacientes submetidos à tireoidectomia por diagnóstico de CPT, encontrou multifocalidade em 308 (33,8%) pacientes (TAM et al. 2016).

Os estádios mais frequentes de câncer de tireoide nos pacientes do estudo, de acordo com a classificação TNM, foram estágio I (81,3%) e estágio III (13,7%).

Outro estudo retrospectivo de 700 pacientes demonstrou uma distribuição parecida dos pacientes de acordo com o estadiamento pTNM: estágio I (73,7%); estágio II (8,1%); estágio III (14,8%); e estágio IV (3,2%) (LOH et al. 2014).

A extensão extratireoideana é observada em 5% a 45% dos pacientes com CPT, e tem sido relatado como um fator importante relacionado ao mau prognóstico (ORTIZ et al. 2001). Em nosso estudo, dos pacientes acometidos com extensão extratireoideana, a invasão mínima foi a mais frequente (24,8%). Uma meta-análise de 9 estudos com 7951 pacientes, encontrou que 25,9% dos pacientes tiveram extensão extratireoideana mínima e se relacionou com maior risco de recidiva quando comparado com aqueles sem extensão extratireoideana (RR = 1,70, IC 95%: 1,26-2,28) (YIN et al. 2016).

As metástases linfonodais cervicais ocorrem precoce e frequentemente no CPT. Uma dissecação extensa do pescoço com um exame patológico meticuloso revela metástases locorregionais em 12% a 81% dos pacientes com CPT (QUBAIN et al. 2002; HAY et al. 2008). As metástases linfonodais locorregionais clinicamente aparentes estão presentes em aproximadamente 35% dos casos na apresentação inicial (BARDET et al. 2008; RANDOLPH et al. 2012). Os resultados deste estudo, revelam a presença de metástase nos linfonodos recorrentiais unilateral foi de 18,7% e a invasão linfonodal extra-capsular foi em 52,9% desses

pacientes. Na série de LEBoulleux et al. (2005) a extensão extranodal microscópica (ou extracapsular) foi indicativo de maior risco de recorrência. Em nossa série de casos, estes aspectos foram associados a maior risco de estadios avançados: multifocalidade, localização de focos tumorais, invasão extra-tireoideana e presença de metástase nos linfonodos. Somente 0.5% dos pacientes sofreram de metástase a distância.

O tratamento cirúrgico mais comum nesta coorte, foi a tireoidectomia total. Uma análise retrospectiva de 43.032 pacientes, 4530 (10.5%) foram submetidos a hemitireoidectomia e 38.502 (89.4%) a tireoidectomia total, a supervivência global não ajustada foi equivalente, independente do tipo de tratamento cirúrgico (ADAM et al. 2015). As diretrizes da Sociedade Latino-Americana de Tireoide (SLAT) (PITOIA et al. 2009), levando em conta fatores étnicos / sociais e da economia regional, recomenda tireoidectomia total, independentemente do tamanho do tumor. As justificativas para esta recomendação baseiam-se no fato da possibilidade de uso de tireoglobulina como marcador de persistência. Os autores sugerem, por exemplo, que nem todos os países da América Latina têm profissionais especializados na realização de ultra-som no monitoramento (elemento fundamental para a detecção de recorrências ganglionares), em que a tireoglobulina (Tg) torna-se o pilar fundamental para definir o estado da doença do paciente (PITOIA e WARD 2010; PITOIA e CAVALLO 2012).

Respeito aos pacientes do presente estudo, se realizou esvaziamento em 21,5% dos casos. O papel do esvaziamento central profilático ainda está discutido, em termos gerais, na ausência de linfonodos aumentados de tamanho, não está indicado (CONZO et al. 2012; VIOLA et al. 2015;

GAMBARDELLA et al. 2016). Além disso alguns autores relataram uma incidência significativa de recidiva nos linfonodos laterais que não foi afetada por dissecação central de rotina (CALÒ et al. 2014). Um estudo de coorte retrospectivo de 580 pacientes com CPT sem metástase linfonodal clinicamente evidente, comparou 102 pacientes que foram submetidos à tireoidectomia total com esvaziamento cervical central eletivo e 478 pacientes submetidos somente a tireoidectomia total. Este estudo não concluiu que o grupo do esvaziamento não teve diminuição das taxas de recorrência local e teve maiores taxas de complicações. Embora o risco de metástase linfonodal oculta tenha atingido 67,2%; o esvaziamento cervical central eletivo para pacientes com CPT aumentou o risco de hipocalcemia temporária (46,1% vs 32,2%; $P = 0,004$), hipoparatiroidismo permanente (11,8% vs 2,3%; $P < 0,001$) e aumentou a incidência de disfunção do nervo laríngeo recorrente temporária (11,8% vs 6,1%; $p = 0,04$) e permanente (5,9% vs 1,5% ($P = .02$). A taxa de recorrência global em nível VI foi de 1,9% (DE CARVALHO et al. 2015).

A maioria dos pacientes deste estudo (62.7%) receberam iodoterapia, e 43% dos pacientes foram tratados com dose maior do que 100 mCi. Após terapia cirúrgica para o câncer diferenciado de tireoide é importante determinar se a ablação do remanescente está indicada. Esta decisão é difícil porque as taxas de recorrência e a mortalidade por câncer diferenciado de tireoide são muito baixas, em 14 e 5% em 25 anos, respectivamente (HAY et al. 2002). Além disso, a maioria dos pacientes apresentam doença pequena e localizada, é dizer, aproximadamente 80%

apresentam tumor somente intratireoideano sem compromisso dos linfonodos e 60% dos tumores midem 2 cm ou menos (HAY et al. 2002).

Para esta coorte de pacientes, houve uma variabilidade no tempo de seguimento da doença desde o momento do diagnóstico até a participação no estudo, com intervalo interquartilico de 3,8 anos, sendo que 42,7% dos pacientes tiveram um tempo de seguimento entre 1 e 3 anos. A recidiva ocorreu em 6,7% dos pacientes, dos quais 93,2% necessitaram de reintervenção cirúrgica. A resposta geral ao tratamento dos pacientes foi excelente em 94,8%. Os pacientes no estágio IV A, tiveram o maior percentual de recidivas e a menor resposta ao tratamento. A incidência global de doença recorrente em carcinomas da tireoide bem diferenciados varia de 10-30%, entretanto, deve-se fazer uma distinção entre recidiva local no leito da tireoide ou o tecido residual da tireoide, e recorrência regional nos linfonodos da região do compartimento central ou lateral do pescoço. O tratamento do câncer de tireoide recorrente gira em torno da remoção de todo tumor grosso com preservação de estruturas e funções vitais (SHAHA 2012).

O carcinoma da mama e da tireoide tem sido relacionado por mudanças genéticas e hormonais comuns, já que ambos são mais comuns em mulheres com pico de idade na pós-menopausa. A tireoide e a mama, ambos estão sob a influência de hormônios semelhantes (TURKEN et al. 2003). Os receptores de TSH estão presentes em abundância no tecido mamário. Por outro lado, o estrogênio pode influenciar o desenvolvimento, a fisiologia e a patologia da glândula tireoide (KAWABATA et al. 2003). Neste grupo de pacientes, um total de 13% dos pacientes tinham história de câncer

sincrônico ou metacrônico; onde o tumor mais frequente nos pacientes foi câncer de mama (32.9%). Com respeito ao estágio do câncer sincrônico ou metacrônico, o câncer *in situ* foi o mais frequente (50,9%) seguido do localmente avançado (38,5%). Alguns estudos identificaram que o risco geral de um segundo tumor primário (câncer de tireoide ou mama) está aumentado em pacientes com história de câncer de mama ou tireoide, respectivamente. Embora a incidência aumentada pode ser principalmente devida ao aumento das taxas de detecção, a maior expressão de receptores de estrogênio e progesterona nos tumores de mama, em pacientes com câncer de tireoide coexistente, sugere que uma patogênese molecular específica pode estar por trás dessa associação (AN et al. 2015; ZHANG et al. 2016). Em estes estudos, o segundo tumor subsequente, mama ou tireoide diagnosticado dentro de 5 anos da malignidade primária inicial mostrou características clínicas consistentes com câncer em estágio inicial do que o controle de pacientes com câncer de mama ou tireoide isolado (AN et al. 2015).

Esses achados estão de acordo com outros estudos, GIANI et al. (1996) descobriram que a prevalência global de doença da tireoide foi de 47 em 102 (46%) em pacientes com câncer de mama e 14 em 100 (14%) em controles ($P < 0,0001$). SHERING et al. (1996) sugeriram uma relação direta entre o bócio e o câncer de mama. Em seu estudo, 45,5% dos pacientes com carcinoma de mama apresentaram aumento da tireoide em comparação com apenas 10,5% dos controles (SHERING et al. 1996). As chances de desenvolver um segundo tumor maligno após um câncer primário de tireoide ou de mama podem ser até 30% maiores em

comparação com a população em geral (TANAKA et al. 2001; SANDEEP et al. 2006). Um risco significativamente elevado de câncer de tireoide após câncer de mama (taxa de incidência padronizada (TIP) = 1,68) e de desenvolver câncer de mama após câncer de tireoide (TIP = 1,89) foi demonstrado em dados do Connecticut Tumor Registry (RON et al. 1984). TANAKA et al. (2001) observou que as mulheres japonesas com história de câncer de mama expressaram risco aumentado (número observado / número esperado (O / E) = 3,7, IC = 1,5 - 7,6) de desenvolvimento de um segundo câncer de tireoide. Deve-se notar que em nosso estudo, os pacientes com câncer metacrônico ou sincrônico tiveram uma probabilidade 1,4 vezes maior de estádios avançados de câncer de tireoide em comparação com pacientes sem história de câncer.

Aproximadamente 5% dos CPT aparentemente esporádicos podem ter predisposição hereditária (LOH 1997). A história familiar dos indivíduos com câncer, devem ser revisados cuidadosamente para descartar outra síndrome de predisposição ao câncer (por exemplo, FAP, síndrome de Cowden, complexo de Carney tipo 1, MEN2A e bócio multinodular familiar), e deve ser dada atenção especial ao risco de cânceres renais (LINDOR et al. 2008). Em estudos populacionais, o risco de câncer de tireoide papilar foi 3,2 ou 6,2 quando um dos pais ou irmão estava afetado (HEMMINKI et al. 2005). O risco foi maior entre as irmãs (risco familiar = 11.1) na presença de doença de início precoce (LINDOR et al. 2008). No presente estudo, um total de 13,7% dos pacientes relataram história familiar de câncer de tireoide, onde 86,7% desses pacientes relataram ter um familiar com câncer de tireoide e 61,3% um membro da família em primeiro grau; sendo mãe e irmã

os parentes de primeiro grau mais frequentes. Dos familiares no primeiro grau, a mãe em 66,7% relatou um câncer papilífero e 63,2% se classificaram de baixo risco e estão em acompanhamento. Em relação à irmã, 67,9% relataram câncer papilífero e 60,7% também foram de baixo risco e estão em acompanhamento. Desses pacientes, 31,5% também relataram ter um familiar no segundo grau, onde a tia materna e o primo paterno foram os mais frequentes.

Em nossos resultados, foram encontradas diferenças significativas entre a idade de diagnóstico do câncer de tireoide e o tipo de geração familiar, onde as primeiras gerações apresentaram maiores idades de diagnóstico em relação à terceira e quarta gerações, com diferenças de 10 anos menos a cada geração subsequente. Se existe suspeita de uma síndrome de predisposição familiar para o CPT, se recomenda fazer triagem por palpação da tireoide anual e possivelmente ultrassonografia da tireoide, começando 10 anos antes que a idade em que o parente mais jovem foi diagnosticado com câncer da tireoide. Se recomenda também ultrassonografia renal para aqueles com histórico familiar de câncer renal (LINDOR et al. 2008).

Em nosso estudo, 32% dos pacientes em estágio IVA tiveram história familiar de câncer de tireoide. UCHINO et al. (2002) relataram que pacientes com CTNMF apresentaram maior probabilidade de disseminação intraglandular (41% vs 29%), múltiplos nódulos benignos (42% vs 30%) e recidiva do câncer (16% vs 10%) comparado com os pacientes com doença esporádica. Apesar de não existir nenhuma diferença na sobrevida global, eles concluíram que o CTNMF é uma entidade clínica distinta que é

localmente agressiva e aconselham tireoidectomia total ou quase total com esvaziamento cervical. Aproximadamente 12% de pacientes com CPTNMF tem doença persistente e 44% desenvolve recorrências enfatizando a importância do acompanhamento (MAZEH e SIPPEL 2013). É importante lembrar que mesmo indivíduos com CNMT aparentemente esporádicos podem fazer parte de uma síndrome de predisposição familiar não reconhecida devido à penetrância incompleta, história familiar desconhecida ou doença ainda não identificada em outros membros da família (BANO e HODGSON 2016). Neste estudo, foi 1,6 vezes mais provável que indivíduos com história familiar de câncer de tireoide tiveram estádios avançados da doença, em comparação com indivíduos sem história familiar de câncer de tireoide, este resultado foi ajustado para as outras variáveis.

A importância de levar uma história familiar ponderada não pode ser enfatizada de forma suficiente, esta informação é inestimável, mas muitas vezes recebe pouca atenção, privando tanto o paciente quanto o profissional da saúde de dados que podem ter um impacto substancial nas decisões clínicas e no desfecho do paciente. Em uma pesquisa com 100 pacientes com câncer colorretal não selecionados, o prontuário continha uma história familiar em apenas 46% dos indivíduos e, desses, apenas 80% eram precisos (CHURCH e MCGANNON 2000). Ter uma história familiar apropriadamente focada deve receber maior ênfase no curso da prática diária, aprender as características clínicas que sugerem a possibilidade de uma predisposição genética subjacente ao câncer ajuda a orientar a coleta de dados de história da família. Como grande parte de nossa avaliação de risco e tomada de informações da história familiar auto-relatada e não

verificada, a precisão do diagnóstico varia consideravelmente, dependendo da idade, sexo e status de câncer do entrevistado, o principal local de origem do câncer, o grau de parentesco entre o respondente e o parente de interesse (ZIOGAS e ANTON-CULVER 2003; MURFF et al. 2004). Em geral, os diagnósticos de câncer de mama e colorretal relatados são bastante precisos, enquanto “locais” de câncer que são vagamente definidos (por exemplo, órgãos na pelve feminina) ou que representam tecidos comumente envolvidos com doença metastática (por exemplo, cérebro, fígado, osso, e pulmão) são frequentemente incorretos (SIJMONS et al. 2000). A precisão dos relatos de parentes de primeiro grau é substancialmente melhor do que para parentes de segundo grau (LINDOR et al. 2008).

Desta coorte de pacientes, 72,1% relataram história familiar de outros tipos de câncer; onde 40,2% destes apresentaram um familiar no primeiro grau afetado e 36,9% um familiar em segundo grau. Os tipos mais frequentes de câncer em familiares de primeiro grau foram mama, útero, cólon, próstata e brônquios ou pulmão. O câncer de mama foi relatado em aproximadamente 33% das mães e 38% das irmãs. O câncer de próstata foi relatado em aproximadamente 24% dos pais e 16% dos irmãos. Nas crianças, o câncer mais frequente foi a leucemia.

Os tipos mais frequentes de câncer em parentes de segundo grau foram: mama, mais frequente em primas (57%) e em tias (40%). Próstata, mais frequente em avós (26%) e tios (21%). Cólon, aproximadamente igual em avós, tios e primos (18%). Os resultados têm relação com os tipos de câncer mais comuns por sexo e idade.

Desta coorte de pacientes 74,6% dos pacientes em estágio III e 74,2% dos pacientes em estágio IV A, relataram história familiar de outros tipos de câncer.

As limitações deste estudo são principalmente o desenho retrospectivo, de avaliação transversal dos pacientes sem monitoramento longitudinal e da evolução, as dificuldades para coletar as informações referentes ao histórico familiar e o sistema de entrevista que pode levar a que alguns dados sejam autorelatados e imprecisos, é importante esclarecer que sempre se verificou a informação referida com os prontuários clínicos. Precisamos de estudos prospectivos para esclarecer os fatores de risco e o papel dos tumores simultâneos, metacrônicos e sincrônicos e a predisposição familiar no comportamento biológico do câncer diferenciado de tireoide.

7 CONCLUSÕES

Os resultados encontrados no presente estudo sugerem que existem fatores clínicos que podem utilizar-se como preditores do comportamento do câncer de tireoide, como a idade e a história familiar de câncer de tireoide e concordam com os resultados prévios sobre a agressividade acrescida nos casos de câncer diferenciado de tireoide familiar. Por tanto, história pessoal de outros tipos de câncer a idade precoce, principalmente o câncer de mama e a história familiar de câncer de tireoide devem ser tomados em conta para a toma de decisões clínicas e terapêuticas. O padrão das síndromes de predisposição hereditária ao câncer, se caracteriza porque os tumores dos familiares mais jovens usualmente precedem por dez anos a idade do diagnóstico de câncer da geração anterior, este achado se confirmou neste estudo em relação aos pacientes com história familiar de câncer diferenciado da tireoide; este achado deve ser analisado com precaução porque pode estar relacionado com início mais temprano do câncer ou com maior acesso à atenção médica e uso da ultrassonografia além de viés de pesquisa história familiar.

É importante fazer ênfase na coleta de dados da história familiar, porque é uma oportunidade de implementar medicina de precisão com um diagnóstico precoce, tratamento específico para cada caso, e aconselhamento genético,

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Achatz MIADS. **Modificadores de penetrância de mutações germinativas no gene TP53 em famílias brasileiras com diagnóstico clínico da síndrome de Li-Fraumeni e Li-Fraumeni like: impacto dos polimorfismos intragênicos do TP53 e de genes que regulam a atividade da p53.** São Paulo; 2008. [Tese de doutorado-Universidade de São Paulo]

Achatz MIW, Hainaut P, Ashton-Prolla P. Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? **Lancet Oncol** 2009; 10:920-5.

Adam MA, Pura J, Goffredo P, et al. Impact of extent of surgery on survival for papillary thyroid cancer patients younger than 45 years. **J Clin Endocrinol Metab** 2015; 100:115-21.

An JH, Hwangbo Y, Ahn HY, et al. A possible association between thyroid cancer and breast cancer. **Thyroid** 2015; 25:1330-8.

Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. **Br J Cancer** 2001; 85:1700-5.

Bano G, Hodgson S. Diagnosis and management of hereditary thyroid cancer. **Recent Results Cancer Res** 2016; 205:29-44.

Bardet S, Malville E, Rame J-P, et al. Macroscopic lymph-node involvement and neck dissection predict lymph-node recurrence in papillary thyroid carcinoma. **Eur J Endocrinol** 2008; 158:551-60.

Barnes L, Eveson JW, Reichart P, Sidransky D. **Pathology and genetics of head and neck tumours.** Lyon: IARC Press; 2005. p.163-75. (World Health Organization Classification of Tumours).

Bevan S, Pal T, Greenberg CR, et al. A comprehensive analysis of MNG1, TCO1, fPTC, PTEN, TSHR, and TRKA in familial nonmedullary thyroid cancer: Confirmation of linkage to TCO1. **J Clin Endocrinol Metab** 2001; 86:3701-4.

Calò PG, Pisano G, Medas F, et al. Total thyroidectomy without prophylactic central neck dissection in clinically node-negative papillary thyroid cancer: Is it an adequate treatment? **World J Surg Oncol** 2014; 12:1-8.

Church J, McGannon E. Family history of colorectal cancer: how often and how accurately is it recorded? **Dis Colon Rectum** 2000; 43:1540-4.

Conzo G, Docimo G, Ruggiero R, et al. Surgical treatment of papillary thyroid carcinoma without lymph nodal involvement. **G Chir** 2012; 33:339-42.

Dal Maso L, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: Time trends and age-period-cohort effects. **Ann Oncol** 2011; 22:957-63.

De Carvalho AY, Chulam TC, Kowalski LP. Long-term results of observation vs prophylactic selective level VI neck dissection for papillary thyroid carcinoma at a cancer center. **JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg** 2015; 141:599–606.

Dong W, Zhang H, Zhang P, et al. The changing incidence of thyroid carcinoma in Shenyang, China before and after universal salt iodization. **Med Sci Monit** 2013; 19:49-53.

Durante C, Montesano T, Torlontano M, et al. Papillary thyroid cancer: time course of recurrences during postsurgery surveillance. **J Clin Endocrinol Metab** 2013; 98:636-42.

Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. **Int J Cancer** 2010; 127:2893-17.

Gambardella C, Tartaglia E, Nunziata A, et al. Clinical significance of prophylactic central compartment neck dissection in the treatment of clinically node-negative papillary thyroid cancer patients. **World J Surg Oncol** 2016; 14:1-5.

Gara SK, Jia L, Merino MJ, et al. Germline *HABP2* mutation causing familial nonmedullary thyroid cancer. **N Engl J Med** 2015; 373:448-55.

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

Giacomelli L, Guerriero G, Falvo L, et al. Simultaneous occurrence of medullary carcinoma and papillary microcarcinoma of thyroid in a patient with men 2A syndrome. Report of a case. **Tumori** 2007; 93:109-11.

Gomes MC, Kotsopoulos J, De Almeida GL, et al. The R337H mutation in TP53 and breast cancer in Brazil. **Hered Cancer Clin Pract** 2012; 10:3.

Goto M, Miller RW, Ishikawa Y, Sugano H. Excess of rare cancers in Werner syndrome (adult progeria). **Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev** 1996; 5:239-46.

Hall P, Holm LE, Lundell G. Second primary tumors following thyroid cancer a swedish record-linkage study. **Acta Oncol** 1990; 29:869-73.

Hall P, Holm LE, Lundell G, et al. Cancer risks in thyroid cancer patients. **Br J Cancer** 1991; 64:159-63.

Harach HR, Williams GT, Williams ED. Familial adenomatous polyposis associated thyroid carcinoma: a distinct type of follicular cell neoplasm. **Histopathology** 1994; 25:549-61.

Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. **Thyroid** 2016; 26:1–133.

Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. **World J Surg** 2002; 26:879-85.

Hay ID, Hutchinson ME, Gonzalez-Losada T, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: a study of 900 cases observed in a 60-year period. **Surgery** 2008; 144:980-7; discussion 987-8.

He H, Bronisz A, Liyanarachchi S, et al. SRGAP1 is a candidate gene for papillary thyroid carcinoma susceptibility. **J Clin Endocrinol Metab** 2013; 98:973-80.

Hemminki K, Eng C, Chen B. Familial risks for nonmedullary thyroid cancer. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90:5747-53.

Joseph KR, Edirimanne S, Eslick GD. The association between breast cancer and thyroid cancer: a meta-analysis. **Breast Cancer Res Treat** 2015; 152:173-81.

Kawabata W, Suzuki T, Moriya T, et al. Estrogen receptors (α and β) and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase Type 1 and 2 in thyroid disorders: Possible in situ estrogen synthesis and actions. **Mod Pathol** 2003; 16:437-44.

Kebebew E, Ituarte P, Siperstein AE, Duh Q, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. **Cancer** 2000; 88:1139-48.

Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, et al. International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973-2002. **Cancer Causes Control** 2009; 20:525-31.

La Vecchia C, Bosetti C, Lucchini F, et al. Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975. **Ann Oncol** 2009; 21:1323-60.

Laloo F, Varley J, Ellis D, et al. Prediction of pathogenic mutations in patients with early-onset breast cancer by family history. **Lancet** 2003; 361:1101-2.

Lamartina L, Durante C, Filetti S, Cooper DS. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation: a systematic review of the literature. **J Clin Endocrinol Metab** 2015; 100:1748-61.

Lamartina L, Durante C, Lucisano G, et al. Are Evidence-Based Guidelines Reflected in Clinical Practice? An Analysis of Prospectively Collected Data of the Italian Thyroid Cancer Observatory. **Thyroid** 2017; 27:1490-7.

Lamartina L, Grani G, Arvat E, et al. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2). **Endocr Relat Cancer** 2018a; 25:L7-L11.

Lamartina L, Grani G, Durante C, Borget I, Filetti S, Schlumberger M. Follow-up of differentiated thyroid cancer – what should (and what should not) be done. **Nat Rev Endocrinol** 2018b; 14:538-51.

Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, et al. Prognostic factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. **J Clin Endocrinol Metab** 2005; 90:5723-9.

Lindor NM, McMaster ML, Lindor CJ, Greene MH, National Cancer Institute, Division of Cancer Prevention, Community Oncology and Prevention Trials Research Group. Concise handbook of familial cancer susceptibility syndromes - second edition. **J Natl Cancer Inst Monogr** 2008; (38):1-93.

Links TP, Van Tol KM, Jager PL, et al. Life expectancy in differentiated thyroid cancer: a novel approach to survival analysis. **Endocr Relat Cancer** 2005; 12:273–80.

Liu CL, Cheng SP, Lin HW, Lai YL. Risk of thyroid cancer in patients with thyroiditis: a population-based cohort study. **Ann Surg Oncol** 2014; 21:843-9.

Loh KC. Familial nonmedullary thyroid carcinoma: a meta-review of case series. **Thyroid** 1997; 7:107-13.

Loh K, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PPB. Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2014; 82:3553-62.

Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. **WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs**. Lyon: WHO; 2017. (WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 10)

Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B, et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. **J Clin Endocrinol Metab** 2000; 85:1758-64.

Marcello MA, Malandrino P, Almeida JFM, et al. The influence of the environment on the development of thyroid tumors: a new appraisal. **Endocr Relat Cancer** 2014; 21:T235-54.

Mazeh H, Sippel RS. Familial nonmedullary thyroid carcinoma. **Thyroid** 2013; 23:1049-56.

McKay JD, Lesueur F, Jonard L, et al. Localization of a susceptibility gene for familial nonmedullary thyroid carcinoma to chromosome 2q21. **Am J Hum Genet** 2001; 69:440-6.

Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativa/2014: incidência de cancer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA; 2015.

Moses W, Weng J, Kebebew E. Prevalence, clinicopathologic features, and somatic genetic mutation profile in familial versus sporadic nonmedullary thyroid cancer. **Thyroid** 2011; 21:367-71.

Mukasa K, Noh JY, Kunii Y, et al. Prevalence of malignant tumors and adenomatous lesions detected by ultrasonographic screening in patients with autoimmune thyroid diseases. **Thyroid** 2011; 21:37-41.

Murff HJ, Spigel DR, Syngal S. Does this patient have a family history of cancer? An evidence-based analysis of the accuracy of family cancer history. **JAMA** 2004; 292:1480-9.

Navarro Silvera SA, Miller AB, Rohan TE. Risk factors for thyroid cancer: a prospective cohort study. **Int J Cancer** 2005; 116:433-8.

Ngan ESW, Lang BHH, Liu T, et al. A germline mutation (A339V) in thyroid transcription factor-1 (TTF-1/NKX2.1) in patients with multinodular goiter and papillary thyroid carcinoma. **J Natl Cancer Inst** 2009; 101:162-75.

Nixon IJ, Ganly I, Patel S, et al. The impact of microscopic extrathyroid extension on outcome in patients with clinical T1 and T2 well-differentiated thyroid cancer. **Surgery** 2011; 150:1242-9.

Nosé V. Familial non-medullary thyroid carcinoma: an update. **Endocr Pathol** 2008; 19:226-40.

Nosé V. Familial thyroid cancer: a review. **Mod Pathol** 2011; 24 Suppl 2:S19-S33.

Noureldine SI, Tufano RP. Association of Hashimoto's thyroiditis and thyroid cancer. **Curr Opin Oncol** 2015; 27:21-5.

Oliveira KJ, Chiamolera MI, Giannocco G, Pazos-Moura CC, Ortiga-Carvalho TM. Thyroid function disruptors: from nature to chemicals. **J Mol Endocrinol** 2018 Jul 13. [Epub ahead of print]

Ortiz S, Rodríguez JM, Soria T, et al. Extrathyroid spread in papillary carcinoma of the thyroid: clinicopathological and prognostic study. **Otolaryngol Head Neck Surg** 2001; 124:261-5.

Overactivity E, Carney S, Stratakis CA, et al. Thyroid gland abnormalities in patients with the syndrome of spotty skin pigmentation, myxomas, endocrine overactivity, and schwannomas (Carney complex). **J Clin Endocrinol Metab** 1997; 82:2037-43.

Oyer SL, Fritsch VA, Lentsch EJ Comparison of survival rates between papillary and follicular thyroid carcinomas among 36,725 patients. **Ann Otol Rhinol Laryngol** 2014; 123:94-100.

Pellegriti G, Frasca F, Regalbuto C, Squatrito S, Vigneri R. Worldwide increasing incidence of thyroid cancer: update on epidemiology and risk factors. **J Cancer Epidemiol** 2013; 2013:965212.

Pitolo F, Ward L, Wohllk N, et al. Recommendations of the Latin American Thyroid Society on diagnosis and management of differentiated thyroid cancer. **Arq Bras Endocrinol Metabol** 2009; 53:884–887.

Pitolo F, Ward LS. Differences between Latin American and American Associations' thyroid cancer guidelines. **Thyroid** 2010; 20:361–2; discussion 362.

Pitolo F, Cavallo A. Cáncer de tiroides en búsqueda del tratamiento individualizado. **Medicina (Buenos Aires)** 2012; 72:503-13.

Pradhan D, Sharma A, Mohanty SK. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. **Pathol Res Pract** 2015; 211:712-6.

Qubain SW, Nakano S, Baba M, Takao S, Aikou T. Distribution of lymph node micrometastasis in pN0 well-differentiated thyroid carcinoma. **Surgery** 2002; 131:249-56.

Rahbari R, Zhang L, Kebebew E. Thyroid cancer gender disparity. **Future Oncol** 2010; 6:1771-9.

Randolph GW, Duh Q-Y, Heller KS, et al. The prognostic significance of nodal metastases from papillary thyroid carcinoma can be stratified based on the size and number of metastatic lymph nodes, as well as the presence of extranodal extension. **Thyroid** 2012; 22:1144-52.

Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004.** Available from: <URL:https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2004/results_merged/topic_prevalence.pdf> [2018 jan 12]

Ribeiro RC, Sandrini F, Figueiredo B, et al. An inherited p53 mutation that contributes in a tissue-specific manner to pediatric adrenal cortical carcinoma. **Proc Natl Acad Sci USA** 2001; 98:9330-5.

Ron E, Curtis R, Hoffman DA, Flannery JT. Multiple primary breast and thyroid cancer. **Br J Cancer** 1984; 49:87-92.

Rose NR, Bonita R, Burek CL. Iodine: An environmental trigger of thyroiditis. **Autoimmun Rev** 2002; 1:97-103.

Rubino C, De Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. **Br J Cancer** 2003; 89:1638-44.

Sadetzki S, Calderon-Margalit R, Peretz C, Novikov I, Barchana M, Papa MZ. Second primary breast and thyroid cancers (Israel). **Cancer Causes Control** 2003; 14:367-75.

Sandeep TC, Strachan MWJ, Reynolds RM, et al. Second primary cancers in thyroid cancer patients: a multinational record linkage study. **J Clin Endocrinol Metab** 2006; 91:1819-25.

Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. **Lung Cancer** 2004; 45 Suppl 2:S3-9.

Schmid D, Ricci C, Behrens G, Leitzmann MF. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. **Obes Rev** 2015; 16:1042-54.

Schonfeld SJ, Lee C, Berrington de González A. Medical exposure to radiation and thyroid cancer. **Clin Oncol** 2011; 23:244-50.

Shaha A. Recurrent differentiated thyroid cancer. **Endocr Pract** 2012; 18:600-3.

Shering SG, Zbar AP, Moriarty M, McDermott EW, O'Higgins NJ, Smyth PP. Thyroid disorders and breast cancer. **Eur J Cancer Prev** 1996; 5:504-6.

Sijmons RH, Boonstra AE, Reefhuis J, et al. Accuracy of family history of cancer: clinical genetic implications. **Eur J Hum Genet** 2000; 8:181-6.

Slade I, Bacchelli C, Davies H, et al. DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. **J Med Genet** 2011; 48:273-8.

Soravia C, Sugg SL, Berk T, et al. Familial adenomatous polyposis-associated thyroid cancer. **Am J Pathol** 1999; 154:127-35.

Smyth PPA. The thyroid, iodine and breast cancer. **Breast Cancer Res** 2003; 5:235-8.

Stansifer KJ, Guynan JF, Wachal BM, Smith RB. Modifiable risk factors and thyroid cancer. **Otolaryngol Neck Surg** 2015; 152:432-7.

Stratakis CA, Kirschner LS, Taymans SE, et al. Carney complex, Peutz-Jeghers syndrome, Cowden disease, and Bannayan-Zonana syndrome share cutaneous and endocrine manifestations, but not genetic loci. **J Clin Endocrinol Metab** 2016; 83:2972-6.

Tam AA, Özdemir D, Çuhacı N, et al. Association of multifocality, tumor number, and total tumor diameter with clinicopathological features in papillary thyroid cancer. **Endocrine** 2016; 53:774-83.

Tanaka H, Tsukuma H, Koyama H, Kinoshita Y, Kinoshita N, Oshima A. Second primary cancers following breast cancer in the Japanese female population. **Jpn J Cancer Res** 2001; 92:1-8.

Tomsic J, Fultz R, Liyanarachchi S, He H, Senter L, De La Chapelle A. HABP2 G534E variant in papillary thyroid carcinoma. **PLoS One** 2016; 11:e0146315.

Turken O, NarIn Y, DemIrbas S, et al. Breast cancer in association with thyroid disorders. **Breast Cancer Res** 2003; 5:R110.

Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on cancer/tumor-node-metastasis staging system for differentiated and anaplastic thyroid cancer (Eighth Edition): what changed and why? **Thyroid** 2017; 27:751-6.

Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, et al. Familial nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. **World J Surg** 2002; 26:897-902.

Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, et al. Spontaneous remission in thyroid cancer patients after biochemical incomplete response to initial therapy. **Clin Endocrinol (Oxf)** 2012; 77:132-8.

Verburg FA, Mäder U, Reiners C, Hänscheid H. Long-term survival in differentiated thyroid cancer is worse after low-activity initial post-surgical ¹³¹I therapy in both high- and low-risk patients. **J Clin Endocrinol Metab** 2014; 99:4487-96.

Vigneri R, Malandrino P, Vigneri P. The changing epidemiology of thyroid cancer: why is incidence increasing? **Curr Opin Oncol** 2015; 27:1-7.

Vriens MR, Suh I, Moses W, Kebebew E. Clinical features and genetic predisposition to hereditary nonmedullary thyroid cancer. **Thyroid** 2009; 19:1343-9.

Viola D, Materazzi G, Valerio L, et al. Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. **J Clin Endocrinol Metab** 2015; 100:1316-24.

Volante M, Landolfi S, Chiusa L, et al. Poorly Differentiated Carcinomas of the Thyroid with Trabecular, Insular, and Solid Patterns: A Clinicopathologic Study of 183 Patients. **Cancer** 2004; 100:950–957.

Wu L, Zhu J. Linear reduction in thyroid cancer risk by oral contraceptive use: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. **Hum Reprod** 2015; 30:2234–40.

Xing M. The T1799A BRAF mutation is not a germline mutation in familial nonmedullary thyroid cancer. **Clin Endocrinol** 2005; 63:263-6.

Yin DT, Yu K, Lu RQ, Li X, Xu J, Lei M. Prognostic impact of minimal extrathyroidal extension in papillary thyroid carcinoma. **Medicine (United States)** 2016; 95:e5794.

Zane M, Parello C, Pennelli G, et al. Estrogen and thyroid cancer is a stem affair: a preliminary study. **Biomed Pharmacother** 2017; 85:399-411.

Zbuk KM, Eng C. Cancer phenomics: RET and PTEN as illustrative models. **Nat Rev Cancer** 2007; 7:35-45.

Zhang L, Wu Y, Liu F, Fu L, Tong Z. Characteristics and survival of patients with metachronous or synchronous double primary malignancies: breast and thyroid cancer. **Oncotarget** 2016; 7:52450-9.

Zhang Y, Xu T, Cui D, et al. Value of TIRADS, BSRTC and FNA-BRAFV600E mutation analysis in differentiating high-risk thyroid nodules. **Sci Rep** 2015; 5:16927.

Ziogas A, Anton-Culver H. Validation of family history data in cancer family registries. **Am J Prev Med** 2003; 24:190-8.

Anexo 1 – Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa-CEP



**A.C. Camargo
Cancer Center**

Comitê de Ética em
Pesquisa - CEP

APROVAÇÃO

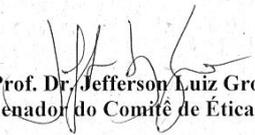
Os membros do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antonio Prudente – A.C. Camargo Cancer Center, em sua última reunião de **12/07/2016**, após analisarem as respostas aos questionamentos realizados em reunião de **21/06/2016** aprovaram a realização do projeto nº **2204/16** intitulado: “Prevalência das síndromes de predisposição hereditária ao câncer de tireoide em um hospital oncológico”.

Pesquisador responsável: Dr. Luiz Paulo Kowalski
Aluna: Lina Marcela Restrepo Giraldo (Mestrado)

Informações a respeito do andamento do referido projeto deverão ser encaminhadas ao CEP dentro de 06 meses em relatório (modelo CEP).

São Paulo, 14 de julho de 2016.

Atenciosamente,


Prof. Dr. Jefferson Luiz Gross
Vice-Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa

1/1

Apêndice 1 – Ficha de triagem

Frequência das síndromes de predisposição hereditária ao câncer de tireoide em um hospital oncológico

Data: / /

Numero de formulário:

Nome Completo:

○ **Identificação**

Data de Nascimento

Gênero: Feminino __ Masculino ____

Local de Nascimento:

Telefone

E-mail:

Endereço

Raça

- Branco
- Pardo
- Negro
- Indígena
- Amarelo

Estado Civil

- Solteiro (a)
- Casado (a)
- Viúvo (a)
- Separado
- Divorciado
- União livre

Educação

- Analfabeta
- Alfabeta
- Ensino básico
- Ensino medio
- Ensino Superior
- Pós-graduação

Peso:

Altura:

IMC:

Data de diagnóstico de câncer de tireoide:

Tipo de câncer de tireoide

- Papilífero
- Folicular

Subtipo histológico:

Tamanho tumoral (Tumor dominante)

- Tamanho em milímetros :
- Desconhecido

Multifocalidade (Mais de um foco de câncer) ¿Quantos focos?

- Direito #
- Esquerdo #
- Bilateral
- Desconhecido

Realizaram esvaziamento dos linfonodos

- Sim
- Não

Metástases a os linfonodos

- Sim, compromisso central
- Sim, unilateral
- Sim, bilateral
- Desconhecido
- Sim evidencia de metástases nos linfonodos

Numero de linfonodos com metástases

Numero de linfonodos ressecados

Tamanho das micro-metástase em milímetros

Invasão extra-capsular

Metástases a distancia

- Sim
- Não
- Desconhecido

Estádio TNM

¿Doença de tireoide previa?

- Sim
- Não
- Qual :

Tabagismo

- Sim, atualmente fumo
Pacotes/ano:
- Inativo
Há quanto tempo parou de fumar:
Pacotes/ano:
- Não, eu nunca fumei
- Outros:

Para as mulheres, Você usa contraceptivos orais?

- Sim, atualmente os uso
 - ¿Há quanto tempo ?
 - Medicação e doses:
- Sim, mais os suspendi
 - ¿Quanto tempo os usou?
 - ¿Há quanto tempo os suspendeu?
 - Medicação e doses:
- Não, eu nunca usei
- Outros:

Você tem recebido radioterapia previamente?

- Sim, recebi radioterapia
 - Região corporal
 - Dose:
 - Idade
- Não

Você tem recebido terapia com iodo radioativo previamente?

- Sim, recebi iodoterapia
 - Dose:
 - Idade:
- Cintilografias com iodo radioativo
 - Sim , Quantos? _____ Quando ?
- Não

Radiação por procedimentos médicos?

- Radiografias e tomografias na infância
 - Sim _____, Não _____
 - Frequência
- Radiografias de tórax, para o dentista por ano:
- Tomografias por ano:
- Uso de medio de contraste:
- Quanto tempo em controles com imagens ? _____ anos
- Pode lembrar quantas radiografias tem feito na sua vida ? _____
- Pode lembrar quantas tomografias tem feito na sua vida ? _____

Como é seu consumo de sal iodada na dieta?

- Consumo sal iodada, quantas colheres de café (5 g) por dia ?
- Desconhecido
- Outros:

Como é seu consumo de peixes e mariscos?

- Quantas vezes por semana come peixes e/ou mariscos? _____
- Desconhecido
- Outros:

Você tem historia de outro tipo de câncer antes do câncer de tireoides?

- Sim
- Não
- Idade de diagnóstico_____
- Outros:

Você tem historia de outro tipo de câncer em forma simultânea com o câncer de tireoides?

- Sim
- Não
- Idade de diagnóstico_____
- Outros:

Alguma pessoa na sua família tem sofrido de outro tipo de câncer?

- Sim, um familiar
- Sim, dois ou mais familiares
- Desconhecido
- Não, nenhum familiar
- Outros:

Muito obrigados pela informação e a sua ajuda para entender melhor o câncer e procurar diagnósticos mais oportunos e tratamentos, mas eficientes!!

Apêndice 2 - Ficha de coleta de dados

Frequência das síndromes de predisposição hereditária ao câncer de tireoide em um hospital oncológico

Numero de formato:

Data:

Nome Completo:

Identificação

Data de Nascimento

Idade

Gênero: Feminino ___ Masculino ___

Número de ficha de triagem (variáveis demográficas):

Data de diagnóstico de câncer de tireoide:

Idade ao diagnóstico

Tipo de câncer não medular de tireoide

- Papilífero**
- Folicular**
- Células de Hürthle**
- Indiferenciado**
- Outras variantes**

Tamanho inicial do tumor

- Menor de 1 cm**
- 1-2 cm**
- 2-4 cm**
- > 4 cm**
- Desconhecido**

Invasão extratiroideana

- Invasão extratiroidea mínima (músculo esternocleidomastoideo o tecidos moles peritiroideos)**
- Invasão do tecido celular subcutâneo, laringe, tráqueia, esófago ou nervo laríngeo recorrente.**
- Invasão da fáscia prevertebral, arteria carótida ou vasos mediastinais**
- Invasão linfovascular**
- Invasão perineural**
- Sem invasão**
- Desconhecida**

Compromiso linfonodal

- Metástases nos linfonodos pretraqueais, paratraqueais y prelaríngeos**
- Metástases nos linfonodos cervicales unilaterales, bilaterais ou mediastinais superiores**
- Tamanho das metástases em mm**
- Desconhecido**

- **Outros:**
- Metástases a distância**
 - **Presença de metástases a distância**
 - **Sem evidência de metástases a distância**
 - **Não determinada**
- TNM**
 - **I**
 - **II**
 - **III**
 - **IVA**
 - **IVB**
 - **IVC**
- Risco MACIS**
 - **Maior de 7, Risco alto**
 - **Risco intermeio 6-7**
 - **Menor de 6, risco baixo**
- Risco AGES**
 - **Maior de 4, risco alto**
 - **Menor de ou igual a 4, risco baixo**
- Risco AMES**
 - **Baixo**
 - **Alto**

Estratificação do risco pós-cirúrgico ATA

Risco Baixo	<ul style="list-style-type: none"> • Sim metástases locais ou distantes • Foi ressecado todo o tumor macroscópico isto é ressecção R0 ou R1 (Definição patológica) • Nenhuma invasão tumoral dos tecidos ou estruturas loco-regionais • O tumor não tem histologia agressiva (células altas, , ou célula colunar CPT, esclerosante difusa CPT, elementos pouco diferenciados), ou angio-invasão.
Risco Intermediario	<ul style="list-style-type: none"> • Invasão microscópica do tumor para os tecidos moles peritireoideos • (T3) no momento da cirurgia inicial • Metástases nos linfonodos cervicais (N1A ou N1B) • Tumor com histologia agressiva (células altas, ou célula colunar esclerosante difusa , elementos pouco diferenciados) ou angio-invasão
Risco alto	<ul style="list-style-type: none"> • Invasão extra-tireoidea • Ressecção incompleta do tumor macroscópico (R2) • Metástases à distância (M1)

Tratamento cirúrgico do câncer de tireoide

- Tireoidectomia parcial
- Tireoidectomia total

Esvaziamento

- Sim
- Não

Tipo de esvaziamento:

- Não
- Nivel VI Ipsilateral
- Nivel VI Bilateral
- II-VI Ipsilateral
- II-VI Bilateral
- Outro tipo

Terapia com iodo radioativo

- Dose 30 mCi
- Dose 30 -100 mCi
- Terapia com iodo radioativo dose 100-200 mCi
- Terapia com iodo radioativo > 200 mCi

Terapia supressiva com levotiroxina

- Não
- Sim

Re-intervenção cirúrgica

- Sim
- Não

Quimioterapia: inibidores de tirosinquinasa

- Sim
- Não

Radioterapia

- Sim
- Não

Resposta ao tratamento

	Excelente resposta	Tudo o seguinte: <ul style="list-style-type: none">• Tireoglobulina(Tg) suprimida e estimulada <1• Ultrassonografia sem evidência da doença• Imagem por medicina nuclear o Tomografia Computarizada (TC) negativa
	Resposta indeterminada	Qualquer um dos seguintes <ul style="list-style-type: none">• Tireoglobulina suprimida <1 e estimulada Tg ≥1 e < 10 ng/dL• Ultrassonografia do pescoço com alterações inespecíficas ou linfonodos sub centímetros estáveis• Alterações inespecíficas nas imagens de medicina nuclear ou TC, embora não seja completamente normal
	Resposta incompleta	Qualquer um dos seguintes <ul style="list-style-type: none">• Tireoglobulina suprimida Tg ≥1 ng /dL ou Tg estimulada ≥ 10 ng /dL• Os valores de Tg crescentes• Persistente ou doença recentemente identificada em TC e / ou de imagens de medicina nuclear

Objetivo de TSH

- <0.1
- 0.1-05
- 0.5-2
- Rango da população geral

¿Quê outro tipo de tumor você teve ou tem, além do câncer de tireoide?

- Cutâneo (pele)
- Cérebro
- Cabeça e pescoço (laringe, glândulas salivais, língua, cavidade oral, amígdalas)
- Brônquios e/ou pulmão
- Mama
- Esófagos
- Gástrico
- Colon e ânus
- Próstata
- Bexiga e vias urinarias
- Fígado e vias biliares
- Pâncreas
- Útero e colo uterino

- Ovários
- Linfoma /leucemia
- Sarcoma
- Outro tipo
- Nenhum

¿ Idade ao diagnóstico de outro tipo de câncer? _____

Estádio do câncer sincrónico ou metacrónico _____

Tratamento do câncer sincrónico ou metacrónico

- Cirurgia
- Quimioterapia
- Radioterapia
- Hormonoterapia
- Outros tipos de terapia
- Acompanhamento
- Não aplica

¿ Alguém mais na sua família tem sofrido de câncer de tireoide?

- Sim
- Não

¿ Quantos familiares em primeiro grau têm sofrido de câncer de tireoide?

¿ Quantos familiares em segundo grau têm sofrido de câncer de tireoide?

¿ Que tipo de câncer de tireoide?

- Papilífero
- Folicular
- De Células de Hurlhe
- Indiferenciado
- Anaplásico
- Outras variantes
- Não sabe

Comportamento do câncer de tireoide na sua família

- Avançado de difícil controle com metástase iniciais
- Persistente ou recorrente
- Avançado com adequada resposta a tratamento
- De risco intermedio em seguimento
- De baixo risco, em seguimento
- Micro-carcinoma
- Não sabe/ não responde

Idades ao diagnóstico de câncer na família (media)

- 0-10
- 11-20
- 21-30
- 31-40
- 41-50
- 51-60
- 61-70
- Maior de 70 anos

¿Alguém na sua família tem sofrido outro tipo de câncer?

- Sim
- Não, nenhum familiar

¿Quantos familiares em primeiro grau têm sofrido outro tipo de câncer?

¿ Quantos familiares em segundo grau têm sofrido outro tipo de câncer?

¿Quê outro tipo de tumor(es) tem ocorrido na sua família?

- Cutâneo (pele)
- Cérebro
- Cabeça e pescoço (laringe, glândulas salivais, língua, cavidade oral, amígdalas)
- Brônquios e/ou pulmão
- Mama
- Esófagos
- Gástrico
- Colon e ânus
- Próstata
- Bexiga e vias urinarias
- Fígado e vias biliares
- Pâncreas
- Útero e colo uterino
- Ovários
- Linfoma /leucemia
- Sarcoma
- Outro tipo
- Outros

Idades ao diagnóstico de câncer na família (media)

- 0-10
- 11-20
- 21-30

- 31-40
- 41-50
- 51-60
- 61-70
- Maior de 70 anos

Para o pesquisador, ¿Tem suspeita clínica de alguma síndrome de predisposição hereditária? Sim ____ Não ____

Qual ?

Nome	Subtipo histológico de câncer de tireóide	Características clínicas extratireoidiana
Síndrome do FAP e Gardner	CPT com padrão morular e cribriforme e clássico com esclerose	Várias pólipos adenomatosos no trato gastrointestinal com potencial maligno, osteomas da mandíbula, displasia fibrosa do crânio, fibromas, tumores desmóides, cistos epiteliais, hipertrofia do epitélio pigmentar da retina, hamartomas no trato GI superior, dentes supranumerários e hepatoblastomas
Doença de Cowden	CFT associado a inúmeros nódulos adenomatosos e adenomas foliculares	Hamartomas da mama, do cólon, endométrio, e cérebro; carcinoma de mama, útero e outros
Síndrome de Werner	CPT, CFT, Carcinoma anaplásico de tireóide	Envelhecimento precoce, alterações na pele similares a esclerodermia, catarata, calcificação subcutânea, atrofia muscular, e diabetes
Complexo de Carney		Mixomas de tecidos moles; pigmentação da pele e mucosas (nevus azuis); schwannomas, tumores da supra-renal, pituitária, e testículo

Muito obrigados pela informação e a sua ajuda para entender melhor o câncer e procurar diagnósticos mais oportunos e tratamentos, mas eficientes!

Apêndice 3 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

RESOLUÇÃO 466/12 CNS/MS

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PARTICIPANTE:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO : M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II-DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:

Prevalência das síndromes de predisposição hereditária ao câncer de tireoide em um hospital oncológico

2. PESQUISADOR RESPONSÁVEL:

Lina Marcela Restrepo Giraldo

3. PESQUISADORES ENVOLVIDOS:

- **Dr Luiz Paulo Kowalski – Departamento de Cirurgia de cabeça e pescoço do A.C. Camargo Cancer Center**
- **Dra María Isabel Achatz – Departamento de Oncogenética do A.C. Camargo Cancer Center**
- **Dr Joel Arévalo Novoa- Residente de cirurgia de cabeça e pescoço do A.C. Camargo Cancer Center**
- **Dra Ana Milena Gómez Camacho- Residente de oncogenética do A.C. Camargo Cancer Center**

4. DURAÇÃO DA PESQUISA:

24 meses

III - INFORMAÇÕES A (O) PARTICIPANTE

O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa **Prevalência das síndromes de predisposição hereditária ao câncer de tireoide em um hospital oncológico**, que será realizada no A.C. Camargo Cancer Center.

Todos os pacientes brasileiros, com câncer de tireoide não medular que ingressem no serviço de cirurgia de cabeça e pescoço e/ou oncogenética, e aceitem participar na pesquisa, serão convidados.

Rúbrica do
Pesquisador

Rúbrica do
Participante:

IV – OBJETIVOS DA PESQUISA

Avaliar a presença e frequência das síndromes hereditárias que predisponham ao desenvolvimento de câncer, nos serviços de cirurgia de cabeça e pescoço e oncogenética no A.C. Camargo Cancer Center.

V- JUSTIFICATIVA PARA A PROPOSTA DA PESQUISA:

1. Os carcinomas de tireoide familiares de tipo não medular, são heterogêneos, mostram diversas histórias naturais e exigem uma melhor caracterização clínica e estabelecimento da sua causa genética.
2. A herança genética dos carcinomas de tireoide familiares não medulares, permanece desconhecida. Coletar dados e analisar o padrão de herança em famílias acometidas com câncer de tireoide, poderia esclarecer o tipo de transmissão hereditária e o risco de desenvolvimento da doença em outros familiares.
3. Os tumores relacionados com as síndromes hereditárias, apresentam características clínicas e tumorais distintas (apresentação em idade precoce, possível agressividade acrescida), que podem representar mudanças na abordagem cirúrgica e terapêutica.
4. A identificação dos casos hereditários e seu diagnóstico precoce torna possível implementar estratégias preventivas e tratamento adequado.
5. A identificação de um indivíduo afetado por câncer hereditário é fundamental para a identificação dos familiares em risco e sua inclusão em programas de aconselhamento genético, redução de risco e/ou prevenção do câncer.
6. A identificação da causa genética e do comportamento dos tumores hereditários; é uma grande oportunidade de compreender os processos que causam os tumores da tireoide.

VI – DESENHO DA PESQUISA

Os participantes da pesquisa serão selecionados durante a consulta médica de ambos serviços, incluindo pacientes novos e pacientes em seguimento nos Departamentos de Cirurgia de Cabeça e Pescoço e Oncogenética do AC Camargo Câncer Center.

O estudo somente precisa de uma visita para preencher as fichas de coleta de dados.

VII – DESCRIÇÃO DOS PROCEDIMENTOS

O (A) senhor (a) está sendo convidado(a) a participar deste estudo e sua aceitação será formalizada através da assinatura deste documento. Após ler, compreender, esclarecer suas dúvidas e assinar este termo, o (a) senhor (a) será entrevistado(a) para responder dois questionários sobre sua saúde e a saúde de sua família.

Aqueles que aceitem participar na pesquisa; preencherão inicialmente uma ficha em que são estabelecidos os dados gerais dos participantes da pesquisa e se investiga pela história pessoal (própria) de outro tipo de câncer diferente ao tumor de tireoide (outro câncer diagnosticado antes, simultaneamente o depois do câncer de tireoide); história familiar de câncer da tireoide ou história familiar de outros tipos de câncer. Além disso, se indagará sobre outros fatores de risco para o desenvolvimento de câncer.

Os participantes da pesquisa com história pessoal de outros tumores ou historia familiar de câncer, serão entrevistados para realizar o questionário de aprofundamento na história médica, caracterização clínica, aconselhamento genético (AG) e construção do heredograma. O tempo estimado para preencher o primeiro questionário é aproximadamente 10 minutos, para o segundo questionário se precisam entre 20-30 minutos.

O participante da pesquisa pode recusar responder qualquer pergunta ou suspender o questionário, caso que não se sinta confortável.

VIII - DESCONFORTOS E RISCOS ESPERADOS DECORRENTES DO PROCEDIMENTO

O(s) questionário(s) poderá (ão) causar um sentimento de desconforto ou ansiedade frente às perguntas realizadas. Os pesquisadores estarão disponíveis para conversar e prestar apoio se necessários, frente a estas situações. Alguns participantes podem desenvolver ansiedade, raiva e depressão. Os participantes da pesquisa receberão aconselhamento genético que tem como objetivo ajudá-lo(a) a lidar com seus sentimentos.

IX - BENEFÍCIOS QUE PODERÃO SER OBTIDOS NÃO EXISTIRÃO BENEFÍCIOS DIRETOS PARA OS PARTICIPANTES DA PESQUISA. A IMPORTÂNCIA DA PESQUISA RADICA NA POSSIBILIDADE DE QUE:

- A identificação dos casos hereditários e seu diagnóstico precoce torna possível implementar estratégias preventivas e tratamento adequado.
- A identificação de um indivíduo afetado por câncer hereditário é fundamental para a identificação dos familiares em risco e sua inclusão em programas de aconselhamento genético, redução de risco e/ou prevenção do câncer.
- A identificação da etiologia genética, comportamento clínico e patológico dos tumores hereditários; é uma grande oportunidade de compreender os processos que causam os tumores da tireoide.

X - CONFIDENCIALIDADE

A confidencialidade de suas informações será mantida e sua identidade será preservada, sendo que somente os membros da equipe médica e do Comitê de Ética em Pesquisa terão acesso aos registros. A sua participação neste estudo é voluntária, tendo o direito de retirar-se a qualquer momento. A recusa ou desistência da participação nesse estudo não irá prejudicar seu acompanhamento médico e tratamento.

Rúbrica do
Pesquisador

Rúbrica do
Participante:

XI - DANOS RELACIONADOS À PESQUISA

Qualquer dano resultante da sua participação no estudo será avaliado e tratado de acordo com os benefícios e cuidados a que você tem direito. Ao assinar este formulário de consentimento você não está abrindo mão de qualquer um dos seus direitos legais.

XII - ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

O pesquisador e a equipe envolvida na pesquisa se comprometem a dar informação atualizada ao longo do estudo, caso este seja o seu desejo. TELEFONES PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS, REAÇÕES ADVERSAS OU QUALQUER DÚVIDA SOBRE O ESTUDO: (011) 2189-5000 Ramal 5172 e (+55) 11997757687, entrar em contato com e-mail: linarestrepog.endocrino@gmail.com

XIII. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Os dados fornecidos, coletados e obtidos neste protocolo de pesquisa, serão utilizados exclusivamente para este estudo clínico.

Em qualquer ocasião e a qualquer tempo, você terá o direito de acesso às informações e resultados obtidos com a utilização de sua informação médica, recebendo orientações quanto as suas implicações, incluindo aconselhamento genético quando necessário.

Esta pesquisa poderá ser interrompida durante a sua realização e após o aval do CEP da instituição, em casos onde: a) O pesquisador responsável decida que algum motivo ou situação possa por em risco a segurança do participante ou; b) O CEP julgue que o estudo esteja sendo conduzido de maneira eticamente inaceitável.

XIII. QUEM DEVO CONTATAR EM CASO DE DÚVIDAS:

Pesquisador Responsável: Dr(a). Lina Marcela Restrepo Giraldo
Departamento de Cirurgia de cabeça e pescoço do A.C. Camargo Cancer Center - São Paulo.

Telefones para contato: **(011) 2189-5000 Ramal 5172 e (+55) 11997757687**

E-Mail: linarestrepog.endocrino@gmail.com

Endereço: Rua Professor Antônio Prudente, 211 – Liberdade – São Paulo.

Se o pesquisador responsável não fornecer as informações/ esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Fundação Antônio Prudente – Hospital do Câncer - A.C. Camargo/SP pelo telefone (11) 2189-5000, ramal 5020 de segunda-feira à quinta-feira das 8 horas às 18 horas e sexta-feira das 8 horas às 17 horas.

Este documento será elaborado em 2 (duas) vias. O (a) senhor (a) receberá uma das vias originais e a outra será arquivada pelo pesquisador em seu arquivo de pesquisa.

Eu, _____ declaro ter lido, compreendido e discutido o conteúdo do presente Termo de Consentimento e

concordo em participar desse estudo de forma livre e esclarecida autorizando os procedimentos acima relacionados:

Assinatura do participante ou responsável
legal

Assinatura do responsável pela pesquisa
(Lina Restrepo Giraldo)

Apêndice 5 - Tabela da Distribuição do tipo e do comportamento do câncer de tireoide em familiares de segundo grau

			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Avó materna n= 5	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	4	80,0%	40,0% e 100,0%
		<i>Não sabe</i>	1	20,0%	0,0% e 60,0%
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>Avançado de difícil controle com metástases iniciais</i>	1	20,0%	0,0% e 60,0%
		<i>De risco intermedio em seguimento</i>	3	60,0%	20,0% e 100,0%
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	1	20,0%	0,0% e 60,0%
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	31-40	1	25,0%	0,0% e 75,0%
		41-50	1	25,0%	0,0% e 75,0%
		51-60	1	25,0%	0,0% e 75,0%
		61-70	1	25,0%	0,0% e 75,0%
	Avó materno n= 2	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	1	50,0%
<i>Não sabe</i>			1	50,0%	0,0% e 100,0%
<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>		<i>Avançado com adequada resposta a tratamento</i>	1	50,0%	0,0% e 100,0%
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	1	50,0%	0,0% e 100,0%
<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>		11-20	2	100,0%	---

Cont/ Apêndice 5

			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Avó Paterna n= 6	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	1	16,7%	0,0% e 50,0%
		<i>Não sabe</i>	5	83,3%	50,0% e 100,0%
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>Avançado de difícil controle com metástases iniciais</i>	3	50,0%	16,7% e 83,3%
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	1	16,7%	0,0% e 50,0%
		<i>Não sabe/ não responde</i>	2	33,3%	0,0% e 66,7%
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	31-40	1	20,0%	0,0% e 60,0%
		51-60	2	40,0%	0,0% e 80,0%
		61-70	1	20,0%	0,0% e 60,0%
		Maior de 70 anos	1	20,0%	0,0% e 60,0%
	Tia materna 1 n= 18	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	10	55,6%
<i>Não sabe</i>			8	44,4%	22,2% e 66,7%
<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>		<i>Avançado de difícil controle com metástases iniciais</i>	2	11,1%	0,0% e 27,8%
		<i>Avançado com adequada resposta a tratamento</i>	1	5,6%	0,0% e 16,7%

Cont/ Apêndice 5

			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
		<i>De risco intermedio em seguimento</i>	6	33,3%	11,1% e 55,6%
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	5	27,8%	11,1% e 50,0%
	Idades ao diagnóstico de câncer na família	<i>Não sabe/ não responde</i>	4	22,2%	5,6% e 44,4%
		21-30	1	6,7%	0,0% e 20,0%
		31-40	4	26,7%	6,7% e 53,3%
		41-50	5	33,3%	13,3% e 59,8%
		51-60	3	20,0%	0,0% e 40,0%
		61-70	2	13,3%	0,0% e 33,3%
Tia materna 2 n= 3	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	2	66,7%	0,0% e 100,0%
		<i>Não sabe</i>	1	33,3%	0,0% e 100,0%
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>De risco intermedio em seguimento</i>	2	66,7%	0,0% e 100,0%
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	1	33,3%	0,0% e 100,0%
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	41-50	3	100,0%	---

Cont/ Apêndice 5

			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Tia materna 3 n= 1	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Não sabe</i>	1	100,0%	---
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>Avançado de difícil controle com metástases iniciais</i>	1	100,0%	---
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	41-50	1	100,0%	---
Tia materna 4 n= 1	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Não sabe</i>	1	100,0%	---
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>De risco intermedio em seguimento</i>	1	100,0%	---
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	41-50	1	100,0%	---
Tio materno 1 n= 4	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Não sabe</i>	4	100,0%	---
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>Avançado de difícil controle com metástases iniciais</i>	1	25,0%	0,0% e 75,0%
		<i>De risco intermedio em seguimento</i>	2	50,0%	0,0% e 100,0%
		<i>Não sabe/ não responde</i>	1	25,0%	0,0% e 75,0%
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	41-50	2	50,0%	0,0% e 100,0%
		51-60	2	50,0%	0,0% e 100,0%

Cont/ Apêndice 5

			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Tio materno 2 n= 1	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Não sabe</i>	1	100,0%	---
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>De risco intermedio em seguimento</i>	1	100,0%	---
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	41-50	1	100,0%	---
Tio materno 3 n= 1	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Não sabe</i>	1	100,0%	---
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>De risco intermedio em seguimento</i>	1	100,0%	---
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	41-50	1	100,0%	---
Tia paterna 1 n= 9	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	3	33,3%	11,1% e 66,7%
		<i>Folicular</i>	1	11,1%	0,0% e 33,3%
		<i>Não sabe</i>	5	55,6%	22,2% e 88,9%
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>Avançado de difícil controle com metástases iniciais</i>	1	11,1%	0,0% e 33,3%
		<i>Avançado com adequada resposta a tratamento</i>	1	11,1%	0,0% e 33,3%
		<i>De risco intermedio em seguimento</i>	4	44,4%	11,1% e 77,8%
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	2	22,2%	0,0% e 55,6%

Cont/ Anexo1

			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Cont/ Tia paterna 1 n= 9		<i>Não sabe/ não responde</i>	1	11,1%	0,0% e 33,3%
	Idades ao diagnóstico de câncer na família	41-50	4	44,4%	11,1% e 77,8%
		51-60	3	33,3%	0,0% e 66,7%
		61-70	2	22,2%	0,0% e 55,6%
Tia paterna 2 n= 1	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Não sabe</i>	1	100,0%	---
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>De risco intermedio em seguimento</i>	1	100,0%	---
	Idades ao diagnóstico de câncer na família	51-60	1	100,0%	---
Tia paterna 3 n= 1	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Não sabe</i>	1	100,0%	---
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>De risco intermedio em seguimento</i>	1	100,0%	---
	Idades ao diagnóstico de câncer na família	51-60	1	100,0%	---
Tio paterno n= 1	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Não sabe</i>	1	100,0%	---
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>Avançado de difícil controle com metástases iniciais</i>	1	100,0%	---
	Idades ao diagnóstico de câncer na família	51-60	1	100,0%	---

Cont/ Apêndice 5

			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Sobrinha n= 5	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	3	60,0%	20,0% e 100,0%
		<i>Não sabe</i>	2	40,0%	0,0% e 80,0%
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>De risco intermedio em seguimento</i>	4	80,0%	40,0% e 100,0%
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	1	20,0%	0,0% e 60,0%
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	21-30	2	40,0%	0,0% e 80,0%
		31-40	3	60,0%	20,0% e 100,0%
Sobrinho n= 1	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Não sabe</i>	1	100,0%	---
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>Não sabe/ não responde</i>	1	100,0%	---
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	41-50	1	100,0%	---
Prima materno n= 11	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	7	63,6%	36,4% e 90,9%
		<i>Não sabe</i>	4	36,4%	9,1% e 63,6%
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>Avançado de difícil controle com metástases iniciais</i>	1	9,1%	0,0% e 27,3%
		<i>De risco intermedio em seguimento</i>	7	63,6%	33,4% e 90,9%
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	2	18,2%	0,0% e 45,5%

Cont/ Apêndice 5

			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
Cont/ materno n= 11	Prima		<i>Não sabe/ não responde</i>	1	9,1%	0,0% e 27,3%
		Idades ao diagnóstico de câncer na família	21-30	5	50,0%	20,0% e 80,0%
			31-40	3	30,0%	10,0% e 60,0%
			41-50	2	20,0%	0,0% e 50,0%
Primo materno n= 3	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	1	33,3%	0,0% e 100,0%	
		<i>Não sabe</i>	2	66,7%	0,0% e 100,0%	
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>De risco intermedio em seguimento</i>	1	50,0%	0,0% e 100,0%	
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	1	50,0%	0,0% e 100,0%	
	Idades ao diagnóstico de câncer na família	31-40	1	50,0%	0,0% e 100,0%	
		41-50	1	50,0%	0,0% e 100,0%	
Prima paterna 1 n= 12	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	8	66,7%	41,7% e 91,7%	
		<i>Não sabe</i>	4	33,3%	8,3% e 58,3%	
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>De risco intermedio em seguimento</i>	7	58,3%	25,2% e 83,3%	
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	5	41,7%	16,7% e 74,8%	
	Idades ao diagnóstico de câncer na família	11-20	1	9,1%	0,0% e 27,3%	

Cont/ Apêndice 5

			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
Cont/ Prima paterna 1 n= 12		21-30	1	9,1%	0,0% e 27,3%
		31-40	5	45,5%	18,2% e 72,7%
		41-50	2	18,2%	0,0% e 45,5%
		51-60	2	18,2%	0,0% e 45,5%
Prima paterna 2 n= 2	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	1	50,0%	0,0% e 100,0%
		<i>Não sabe</i>	1	50,0%	0,0% e 100,0%
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>De baixo risco, em seguimento</i>	2	100,0%	---
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	21-30	1	50,0%	0,0% e 100,0%
		31-40	1	50,0%	0,0% e 100,0%
Primo paterno n= 3	<i>Tipo de câncer de tireoide na família</i>	<i>Papilífero</i>	1	33,3%	0,0% e 100,0%
		<i>Não sabe</i>	2	66,7%	0,0% e 100,0%
	<i>Comportamento do câncer de tireoide na sua família</i>	<i>Avançado de difícil controle com metástases iniciais</i>	1	33,3%	0,0% e 100,0%
		<i>De baixo risco, em seguimento</i>	2	66,7%	0,0% e 100,0%
	<i>Idades ao diagnóstico de câncer na família</i>	31-40	2	66,7%	0,0% e 100,0%
		41-50	1	33,3%	0,0% e 100,0%

Apêndice 6 - Tabela da Distribuição de outros tipos de câncer em familiares de primeiro grau

Familiares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
Mãe	Presença de outros tipos de câncer	250	26,3%	23,5% e 29,0%	
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=249)	1. Cutâneo (pele)	17	6,8%	4,0% e 10,0%
		2. Cérebro	11	4,4%	2,0% e 7,2%
		3. Cabeça e pescoço	5	2,0%	0,4% e 4,0%
		4. Brônquios e/ou pulmão	11	4,4%	2,0% e 7,2%
		5. Mama	81	32,5%	27,0% e 38,6%
		6. Esôfago	1	0,4%	0,0% e 1,2%
		7. Gástrico	8	3,2%	1,2% e 5,6%
		8. Colom e ânus	34	13,7%	9,7% e 18,4%
		10. Rim, bexiga e vias urinarias	7	2,8%	0,8% e 4,9%
		11. Fígado e vias biliares	5	2,0%	0,4% e 4,0%
		12. Pâncreas	3	1,2%	0,0% e 2,8%
		13. Útero e colo uterino	30	12,0%	8,4% e 16,4%
		14. Ovários	3	1,2%	0,0% e 2,8%
		15. Linfoma /leucemia/mieloma	14	5,6%	2,8% e 8,8%

Cont/ Apêndice 6

Familiares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
	16. <i>Sarcoma</i>	1	0,4%	0,0% e 1,2%	
	17. <i>Outro tipo</i>	6	2,4%	0,8% e 4,4%	
	18. <i>Primario desconhecido</i>	6	2,4%	0,8% e 4,4%	
	19. <i>Câncer de pele melanoma</i>	6	2,4%	0,8% e 4,4%	
	<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 247 [Me=60; RI=20]		
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=23)</i>	1. <i>Cutâneo (pele)</i>	3	13,0%	0,0% e 30,4%
		4. <i>Brônquios e/ou pulmão</i>	1	4,3%	0,0% e 13,0%
		5. <i>Mama</i>	7	30,4%	13,0% e 52,2%
		10. <i>Rim, bexiga e vias urinarias</i>	1	4,3%	0,0% e 13,0%
		11. <i>Fígado e vias biliares</i>	4	17,4%	4,3% e 34,8%
12. <i>Pâncreas</i>		2	8,7%	0,0% e 21,7%	
13. <i>Útero e colo uterino</i>		2	8,7%	0,0% e 21,7%	
15. <i>Linfoma /leucemia/mieloma</i>		1	4,3%	0,0% e 13,0%	
16. <i>Sarcoma</i>	1	4,3%	0,0% e 13,0%		
<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 2</i>		n= 23 [Me=57; RI=30]			

Cont/ Apêndice 6

Familiares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
Pai	Presença de outros tipos de câncer	269	28,3%	25,7% e 31,1%	
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=269)	1. Cutâneo (pele)	13	4,8%	2,2% e 7,4%
		2. Cérebro	3	1,1%	0,0% e 2,6%
		3. Cabeça e pescoço	28	10,4%	7,1% e 13,8%
		4. Brônquios e/ou pulmão	20	7,4%	4,5% e 10,8%
		6. Esôfago	11	4,1%	1,9% e 6,3%
		7. Gástrico	21	7,8%	4,5% e 11,2%
		8. Colom e ânus	35	13,0%	9,3% e 17,1%
		9. Próstata	64	23,8%	19,0% e 28,6%
		10. Rim, bexiga e vias urinárias	18	6,7%	3,7% e 10,0%
		11. Fígado e vias biliares	11	4,1%	1,9% e 6,3%
		12. Pâncreas	14	5,2%	3,0% e 8,2%
		15. Linfoma /leucemia/mieloma	20	7,4%	4,5% e 10,8%
		16. Sarcoma	2	0,7%	0,0% e 1,9%
17. Outro tipo	3	1,1%	0,0% e 2,6%		
	19. Câncer de pele melanoma	6	2,2%	0,7% e 4,1%	

Cont/ Apêndice 6

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
	<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 262 [Me=65 RI=15]		
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=16)</i>	1. Cutâneo (pele)	1	6,3%	0,0% e 18,8%
		3. Cabeça e pescoço	1	6,3%	0,0% e 18,8%
		8. Colom e ânus	3	18,8%	0,0% e 37,5%
		9. Próstata	3	18,8%	0,0% e 37,5%
		10. Rim, bexiga e vias urinarias	7	43,8%	18,8% e 68,8%
		11. Fígado e vias biliares	1	6,3%	0,0% e 18,8%
<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 2</i>		n= 16 [Me=72; RI=12]			
Irmã 1	Presença de outros tipos de câncer		105	11,1%	9,1% e 13,0%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=105)</i>	1. Cutâneo (pele)	4	3,8%	1,0% e 7,6%
		2. Cérebro	5	4,8%	1,0% e 9,5%
		3. Cabeça e pescoço	3	2,9%	0,0% e 6,7%
		4. Brônquios e/ou pulmão	3	2,9%	0,0% e 6,7%
		5. Mama	40	38,1%	28,6% e 47,6%
		6. Esófago	1	1,0%	0,0% e 2,9%
		7. Gástrico	6	5,7%	1,9% e 10,5%

Cont/ Apêndice 6

Familiares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
	8.Colom e ânus	13	12,4%	6,7% e 19,0%
	10.Rim, bexiga e vias urinarias	1	1,0%	0,0% e 2,9%
	12.Pâncreas	2	1,9%	0,0% e 4,8%
	13.Útero e colo uterino	13	12,4%	6,7% e 19,0%
	14.Ovários	1	1,0%	0,0% e 2,9%
	15.Linfoma /leucemia/mieloma	5	4,8%	1,0% e 9,5%
	16. Sarcoma	2	1,9%	0,0% e 4,8%
	17.Outro tipo	3	2,9%	0,0% e 6,7%
	18. Primario desconhecido	2	1,9%	0,0% e 4,8%
	19. Câncer de pele melanoma	1	1,0%	0,0% e 2,9%
<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 105 [Me=49; RI=19]		
<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=5)</i>	5.Mama	2	40,0%	0,0% e 80,0%
	8.Colom e ânus	1	20,0%	0,0% e 60,0%
	12.Pâncreas	1	20,0%	0,0% e 60,0%
	13.Útero e colo uterino	1	20,0%	0,0% e 60,0%
<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 2</i>		n= 5 [Me=55; RI=14,5]		

Z

Cont/ Apêndice 6

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
Irmã 2	Presença de outros tipos de câncer		15	1,6%	0,9% e 2,5%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=15)	3.Cabeça e pescoço	1	6,7%	0,0% e 20,0%
		4.Brônquios e/ou pulmão	1	6,7%	0,0% e 20,0%
		5.Mama	5	33,3%	13,3% e 60,0%
		8.Colom e ânus	2	13,3%	0,0% e 33,3%
		13.Útero e colo uterino	3	20,0%	0,0% e 40,0%
		14.Ovários	1	6,7%	0,0% e 20,0%
		19. Câncer de pele melanoma	2	13,3%	0,0% e 33,3%
	Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 13 [Me=54; RI=22,5]		
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=3)	7.Gástrico	1	33,3%	0,0%; 66,7%
12.Pâncreas		1	33,3%	0,0%; 66,7%	
14.Ovários		1	33,3%	0,0%; 66,7%	
Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 2		n= 2 [Me=54]			
Irmã 3	Presença de outros tipos de câncer		4	0,4%	0,0% e 0,9%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=4)	2.Cérebro	1	25,0%	0,0% e 75,0%
		5.Mama	1	25,0%	0,0% e 75,0%

Cont/ Apêndice 6

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
		11. Fígado e vias biliares	1	25,0%	0,0% e 75,0%
		12.Pâncreas	1	25,0%	0,0% e 75,0%
<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 4 [Me=54; RI=15,5]			
Irmão 1	Presença de outros tipos de câncer		70	7,4%	5,7% e 9,1%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=70)</i>	1.Cutâneo (pele)	3	4,3%	0,0% e 10,0%
		2.Cérebro	3	4,3%	0,0% e 10,0%
		3.Cabeça e pescoço	7	10,0%	4,3% e 18,6%
		4.Brônquios e/ou pulmão	11	15,7%	7,2% e 25,7%
		5.Mama	1	1,4%	0,0% e 4,3%
		7.Gástrico	2	2,9%	0,0% e 7,1%
		8.Colom e ânus	8	11,4%	4,3% e 18,6%
		9.Próstata	11	15,7%	7,2% e 25,7%
		10.Rim, bexiga e vias urinarias	7	10,0%	4,3% e 18,6%
		11. Fígado e vias biliares	3	4,3%	0,0% e 10,0%
		12.Pâncreas	3	4,3%	0,0% e 10,0%
		15.Linfoma /leucemia/mieloma	4	5,7%	1,4% e 11,4%
	17.Outro tipo	2	2,9%	0,0% e 7,1%	

Cont/ Apêndice 6

Familiares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
	19. Câncer de pele melanoma	5	7,1%	1,4% e 14,2%	
	Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1	n= 69 [Me=56; RI=12,5]			
Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=3)	4.Brônquios e/ou pulmão	1	33,3%	0,0% e 100,0%	
	10.Rim, bexiga e vias urinarias	1	33,3%	0,0% e 100,0%	
	12.Pâncreas	1	33,3%	0,0% e 100,0%	
	Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 2	n= 3 [Me=62]			
Irmão 2	Presença de outros tipos de câncer	13	1,4%	0,7% e 2,2%	
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=13)	4.Brônquios e/ou pulmão	1	7,7%	0,0% e 23,1%
		7.Gástrico	3	23,1%	0,0% e 46,2%
		8.Colom e ânus	1	7,7%	0,0% e 23,1%
		9.Próstata	2	15,4%	0,0% e 38,5%
		10.Rim, bexiga e vias urinarias	2	15,4%	0,0% e 38,5%
		11. Fígado e vias biliares	1	7,7%	0,0% e 23,1%
		15.Linfoma /leucemia/mieloma	2	15,4%	0,0% e 38,5%
		18. Primario desconhecido	1	7,7%	0,0% e 23,1%
		19. Câncer de pele melanoma			
	Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1	n= 12 [Me=60; RI=17]			

Cont/ Apêndice 6

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=2)</i>	2.Cérebro	1	50,0%	0,0% e 100%
		9.Próstata	1	50,0%	0,0% e 100%
	<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 2</i>		n= 2 [Me=75]		
Filho	Presença de outros tipos de câncer		8	0,8%	0,3% e 1,5%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=8)</i>	7.Gástrico	1	12,5%	0,0% e 37,5%
		8.Colom e ânus	1	12,5%	0,0% e 37,5%
		9.Próstata	1	12,5%	0,0% e 37,5%
		15.Linfoma /leucemia/mieloma	4	50,0%	12,5% e 87,5%
		16. Sarcoma	1	12,5%	0,0% e 37,5%
<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 8 [Me=32; RI=34]			
Filha	Presença de outros tipos de câncer		5	0,5%	0,1% e 1,0%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=5)</i>	5.Mama	1	20,0%	0,0% e 60,0%
		10.Rim, bexiga e vias urinarias	1	20,0%	0,0% e 60,0%
		12.Pâncreas	1	20,0%	0,0% e 60,0%
		15.Linfoma /leucemia/mieloma	1	20,0%	0,0% e 60,0%
		16. Sarcoma	1	20,0%	0,0% e 60,0%
<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 5 [Me=37; RI=41]			

Apêndice 7 - Tabela da Distribuição de outros tipos de câncer em Familiais no segundo grau afetado

Familiais em segundo grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
Avó materna	Presença de outros tipos de câncer	186	19,6%	17,2% e 22,1%	
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=112)	1. Cutâneo (pele)	6	5,4%	1,8% e 9,8%
		2. Cérebro	3	2,7%	0,0% e 6,3%
		3. Cabeça e pescoço	3	2,7%	0,0% e 6,3%
		4. Brônquios e/ou pulmão	6	5,4%	1,8% e 9,8%
		5. Mama	22	19,6%	12,5% e 27,4%
		7. Gástrico	15	13,4%	8,0% e 20,5%
		8. Colom e ânus	19	17,0%	9,9% e 24,1%
		10. Rim, bexiga e vias urinarias	2	1,8%	0,0% e 4,5%
		11. Fígado e vias biliares	3	2,7%	0,0% e 6,3%
		12. Pâncreas	4	3,6%	0,9% e 7,1%
		13. Útero e colo uterino	15	13,4%	8,0% e 20,5%
		14. Ovários	3	2,7%	0,0% e 6,3%
		15. Linfoma /leucemia/mieloma	5	4,5%	0,9% e 8,9%
		17. Outro tipo	1	0,9%	0,0% e 2,7%
		18. Primario desconhecido	4	3,6%	0,9% e 7,1%
		19. Câncer de pele melanoma	1	0,9%	0,0% e 2,7%

Cont/ Apêndice 7

Familiares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%		
	<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>	n= 108 [Me=68; RI=22]				
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=75)</i>	1. Cutâneo (pele)	5	6,7%	1,3% e 13,3%	
		2. Cérebro	1	1,3%	0,0% e 4,0%	
		3. Cabeça e pescoço	3	4,0%	0,0% e 9,3%	
		4. Brônquios e/ou pulmão	4	5,3%	1,3% e 12,0%	
		5. Mama	16	21,3%	13,3% e 32,0%	
		6. Esófago	3	4,0%	0,0% e 9,3%	
		7. Gástrico	8	10,7%	4,0% e 17,3%	
		8. Colom e ânus	11	14,7%	6,7% e 22,7%	
		10. Rim, bexiga e vias urinarias	3	4,0%	0,0% e 9,3%	
		11. Fígado e vias biliares	2	2,7%	0,0% e 6,7%	
		12. Pâncreas	1	1,3%	0,0% e 4,0%	
		13. Útero e colo uterino	6	8,0%	2,7% e 14,7%	
		15. Linfoma /leucemia/mieloma	4	5,3%	1,3% e 12,0%	
		16. Sarcoma	1	1,3%	0,0% e 4,0%	
		18. Primario desconhecido	6	8,0%	2,7% e 14,7%	
			19. Câncer de pele melanoma	1	1,3%	0,0% e 4,0%

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
	<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 2</i>	n= 72 [Me=63; RI=22]			
Avô materno	Presença de outros tipos de câncer	144	15,2%	13,0% e 17,6%	
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=142)</i>	1. Cutâneo (pele)	3	2,1%	0,0% e 4,3%
		2. Cérebro	2	1,4%	0,0% e 3,5%
		3. Cabeça e pescoço	22	15,5%	9,9% e 21,8%
		4. Brônquios e/ou pulmão	18	12,7%	7,2% e 18,3%
		6. Esófago	8	5,6%	2,1% e 9,8%
		7. Gástrico	17	12,0%	7,0% e 17,6%
		8. Colom e ânus	15	10,6%	5,6% e 16,3%
		9. Próstata	37	26,1%	18,9% e 33,6%
		10. Rim, bexiga e vias urinarias	3	2,1%	0,0% e 4,3%
		11. Fígado e vias biliares	8	5,6%	2,1% e 9,8%
		12. Pâncreas	1	0,7%	0,0% e 2,1%
		15. Linfoma /leucemia/mieloma	4	2,8%	0,7% e 5,7%
		16. Sarcoma	1	0,7%	0,0% e 2,1%
		17. Outro tipo	1	0,7%	0,0% e 2,1%
		18. Primario desconhecido	1	0,7%	0,0% e 2,1%

Cont/ Apêndice 7

Familiares em primeiro grau afetados			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
		19. Câncer de pele melanoma	1	0,7%	0,0% e 2,1%	
	Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 128 [Me=70; RI=15]			
Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=4)		4.Brônquios e/ou pulmão	2	50,0%	0,0% e 100%	
		8.Colom e ânus	1	25,0%	0,0% e 75,0%	
		9.Próstata	1	25,0%	0,0% e 75,0%	
	Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 2		n= 4 [Me=72; RI=10]			
Avó Paterna	Presença de outros tipos de câncer		139	14,6%	12,2% e 16,9%	
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=134)		1.Cutâneo (pele)	8	6,0%	2,2% e 10,4%
			3.Cabeça e pescoço	3	2,2%	0,0% e 5,2%
			4.Brônquios e/ou pulmão	4	3,0%	0,7% e 6,0%
			5.Mama	31	23,1%	16,4% e 30,6%
			6.Esófago	4	3,0%	0,7% e 6,0%
			7.Gástrico	15	11,2%	6,0% e 17,2%
			8.Colom e ânus	18	13,4%	7,5% e 19,4%
			10.Rim, bexiga e vias urinarias	6	4,5%	1,5% e 8,2%
			11. Fígado e vias biliares	6	4,5%	1,5% e 8,2%
			12.Pâncreas	3	2,2%	0,0% e 5,2%

Cont/ Apêndice 7

Familiares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
	13. Útero e colo uterino	14	10,4%	5,2% e 15,7%	
	14. Ovários	2	1,5%	0,0% e 3,7%	
	15. Linfoma /leucemia/mieloma	8	6,0%	2,2% e 10,4%	
	16. Sarcoma	1	0,7%	0,0% e 2,2%	
	17. Outro tipo	2	1,5%	0,0% e 3,7%	
	18. Primario desconhecido	6	4,5%	1,5% e 8,2%	
	19. Câncer de pele melanoma	3	2,2%	0,0% e 5,2%	
	<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 125 [Me=67; RI=20]		
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=5)	1. Cutâneo (pele)	1	20,0%	0,0% e 60,0%
		2. Cérebro	1	20,0%	0,0% e 60,0%
		4. Brônquios e/ou pulmão	1	20,0%	0,0% e 60,0%
		12. Pâncreas	1	20,0%	0,0% e 60,0%
		13. Útero e colo uterino	1	20,0%	0,0% e 60,0%
<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 2</i>		n= 5 [Me=70; RI=16]			

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
Avô paterno	Presença de outros tipos de câncer	139	14,6%	12,5% e 16,9%	
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=134)	1. Cutâneo (pele)	2	1,5%	0,0% e 3,7%
		2. Cérebro	1	0,7%	0,0% e 2,2%
		3. Cabeça e pescoço	16	11,9%	6,7% e 17,9%
		4. Brônquios e/ou pulmão	19	14,2%	8,2% e 20,1%
		6. Esófago	6	4,5%	0,7% e 8,2%
		7. Gástrico	15	11,2%	6,0% e 17,2%
		8. Colom e ânus	18	13,4%	8,2% e 19,4%
		9. Próstata	35	26,1%	18,7% e 33,6%
		10. Rim, bexiga e vias urinarias	3	2,2%	0,0% e 5,2%
		11. Fígado e vias biliares	6	4,5%	0,7% e 8,2%
		12. Pâncreas	6	4,5%	0,7% e 8,2%
		15. Linfoma /leucemia/mieloma	4	3,0%	0,7% e 6,0%
		17. Outro tipo	2	1,5%	0,0% e 3,7%
18. Primario desconhecido	1	0,7%	0,0% e 2,2%		

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
	Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 120 [Me=70; RI=15]		
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=2)	12.Pâncreas	1	50,0%	0,0% e 100%
		15.Linfoma /leucemia/mieloma	1	50,0%	0,0% e 100%
	Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 2		n= 2 [Me=77]		
Tia materna 1	Presença de outros tipos de câncer		103	10,8%	9,0% e 12,9%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=103)	1.Cutâneo (pele)	2	1,9%	0,0% e 4,9%
		2.Cérebro	7	6,8%	2,0% e 11,8%
		3.Cabeça e pescoço	2	1,9%	0,0% e 4,9%
		4.Brônquios e/ou pulmão	5	4,9%	1,0% e 9,2%
		5.Mama	41	39,8%	30,4% e 50,0%
		6.Esófago	2	1,9%	0,0% e 4,9%
		7.Gástrico	4	3,9%	1,0% e 7,8%
		8.Colom e ânus	14	13,6%	7,7% e 20,8%
		10.Rim, bexiga e vias urinarias	1	1,0%	0,0% e 2,9%
		11. Fígado e vias biliares	4	3,9%	1,0% e 7,8%
		12.Pâncreas	2	1,9%	0,0% e 4,9%

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
	13. Útero e colo uterino	6	5,8%	1,9% e 10,8%	
	14. Ovários	1	1,0%	0,0% e 2,9%	
	15. Linfoma /leucemia/mieloma	1	1,0%	0,0% e 2,9%	
	16. Sarcoma	2	1,9%	0,0% e 4,9%	
	17. Outro tipo	2	1,9%	0,0% e 4,9%	
	18. Primario desconhecido	4	3,9%	1,0% e 7,8%	
	19. Câncer de pele melanoma	3	2,9%	0,0% e 6,7%	
	Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 90 [Me=59; RI=16]		
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=4)	1. Cutâneo (pele)	1	25,0%	0,0% e 75,0%
		5. Mama	1	25,0%	0,0% e 75,0%
13. Útero e colo uterino		2	50,0%	0,0% e 100%	
Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 2		n= 2 [Me=28]			
Tia materna 2	Presença de outros tipos de câncer		31	3,3%	2,2% e 4,5%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=29)	1. Cutâneo (pele)	2	6,9%	0,0% e 17,2%
		3. Cabeça e pescoço	1	3,4%	0,0% e 10,3%
		5. Mama	16	55,2%	34,6% e 75,9%
		7. Gástrico	2	6,9%	0,0% e 17,2%

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
		8.Colom e ânus	3	10,3%	0,0% e 24,1%
		13.Útero e colo uterino	3	10,3%	0,0% e 24,1%
		14.Ovários	1	3,4%	0,0% e 10,3%
		17.Outro tipo	1	3,4%	0,0% e 10,3%
	Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 24 [Me=50; RI=21]		
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=1)	3.Cabeça e pescoço	1	100,0%	---
Tia materna 3	Presença de outros tipos de câncer		6	0,6%	0,2% e 1,2%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=6)	2.Cérebro	1	16,7%	0,0% e 50,0%
		4.Brônquios e/ou pulmão	1	16,7%	0,0% e 50,0%
		5.Mama	3	50,0%	16,7% e 83,3%
		15.Linfoma /leucemia/mieloma	1	16,7%	0,0% e 50,0%
	Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 5 [Me=45; RI=11]		
Tia materna 4	Presença de outros tipos de câncer		2	0,2%	0,0% e 0,5%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=2)	5.Mama	1	50,0%	0,0% e 100%
		11. Fígado e vias biliares	1	50,0%	0,0% e 100%

Cont/ Apêndice 7

Familiares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
Tio materno 1	Presença de outros tipos de câncer	88	9,3%	7,4% e 11,1%	
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=87)	2.Cérebro	2	2,3%	0,0% e 5,7%
		3.Cabeça e pescoço	16	18,4%	10,5% e 27,3%
		4.Brônquios e/ou pulmão	7	8,0%	3,4% e 13,8%
		7.Gástrico	12	13,8%	6,9% e 21,8%
		8.Colom e ânus	10	11,5%	5,7% e 18,2%
		9.Próstata	16	18,4%	10,7% e 27,6%
		10.Rim, bexiga e vias urinarias	1	1,1%	0,0% e 3,5%
		11. Fígado e vias biliares	5	5,7%	1,1% e 11,4%
		12.Pâncreas	4	4,6%	1,1% e 10,2%
		15.Linfoma /leucemia/mieloma	8	9,2%	3,4% e 15,9%
		16. Sarcoma	1	1,1%	0,0% e 3,5%
		17.Outro tipo	1	1,1%	0,0% e 3,5%
		18. Primario desconhecido	3	3,4%	0,0% e 8,0%
		19. Câncer de pele melanoma	1	1,1%	0,0% e 3,5%
Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 76 [Me=60; RI=20]			

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
Tio materno 2	Presença de outros tipos de câncer		18	1,9%	1,1% e 2,8%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=17)	3.Cabeça e pescoço	1	5,9%	0,0% e 17,6%
		4.Brônquios e/ou pulmão	3	17,6%	0,0% e 35,3%
		7.Gástrico	1	5,9%	0,0% e 17,6%
		8.Colom e ânus	3	17,6%	0,0% e 35,3%
		9.Próstata	5	29,4%	11,8% e 52,9%
		11. Fígado e vias biliares	2	11,8%	0,0% e 29,4%
		12.Pâncreas	1	5,9%	0,0% e 17,6%
	15.Linfoma /leucemia/mieloma	1	5,9%	0,0% e 17,6%	
Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 16 [Me=65; RI=14]			
Tio materno 3	Presença de outros tipos de câncer		4	0,4%	0,1% e 0,8%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=4)	7.Gástrico	1	25,0%	0,0% e 75,0%
		9.Próstata	1	25,0%	0,0% e 75,0%
		11. Fígado e vias biliares	1	25,0%	0,0% e 75,0%
		16. Sarcoma	1	25,0%	0,0% e 75,0%
Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 3 [Me=70]			

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
Tia paterna 1	Presença de outros tipos de câncer	76	8,0%	6,2% e 9,9%	
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=76)	1. Cutâneo (pele)	1	1,3%	0,0% e 3,9%
		2. Cérebro	1	1,3%	0,0% e 3,9%
		3. Cabeça e pescoço	2	2,6%	0,0% e 6,6%
		4. Brônquios e/ou pulmão	3	3,9%	0,0% e 9,2%
		5. Mama	29	38,2%	26,3% e 50,0%
		6. Esófago	1	1,3%	0,0% e 3,9%
		7. Gástrico	10	13,2%	6,6% e 21,1%
		8. Colom e ânus	11	14,5%	6,6% e 22,4%
		11. Fígado e vias biliares	2	2,6%	0,0% e 6,6%
		12. Pâncreas	1	1,3%	0,0% e 3,9%
		13. Útero e colo uterino	11	14,5%	6,6% e 22,4%
		14. Ovários	2	2,6%	0,0% e 6,6%
		16. Sarcoma	1	1,3%	0,0% e 3,9%
		18. Primario desconhecido	1	1,3%	0,0% e 3,9%
Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 65 [Me=59; RI=20]			

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
Tia paterna 2	Presença de outros tipos de câncer		18	1,9%	1,1% e 2,9%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=18)	1.Cutâneo (pele)	2	11,1%	0,0% e 27,8%
		4.Brônquios e/ou pulmão	2	11,1%	0,0% e 27,8%
		5.Mama	8	44,4%	22,2% e 66,7%
		8.Colom e ânus	3	16,7%	0,0% e 38,9%
		13.Útero e colo uterino	1	5,6%	0,0% e 16,7%
		14.Ovários	1	5,6%	0,0% e 16,7%
	18. Primario desconhecido	1	5,6%	0,0% e 16,7%	
Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 12 [Me=61; RI=13]			
Tia paterna 3	Presença de outros tipos de câncer		8	0,8%	0,3% e 1,5%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=8)	5.Mama	5	62,5%	25,0% e 87,5%
		7.Gástrico	1	12,5%	0,0% e 37,5%
		13.Útero e colo uterino	2	25,0%	0,0% e 62,2%
Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 5 [Me=55; RI=16]			

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
Tia paterna 4	Presença de outros tipos de câncer		3	0,3%	0,0% e 0,7%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=3)	5.Mama	1	33,3%	0,0% e 100%
		12.Pâncreas	1	33,3%	0,0% e 100%
		13.Útero e colo uterino	1	33,3%	0,0% e 100%
Tia paterna 5	Presença de outros tipos de câncer		2	0,2%	0,0% e 0,5%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=2)	5.Mama	1	50,0%	0,0% e 100%
		13.Útero e colo uterino	1	50,0%	0,0% e 100%
Tia paterna 6	Presença de outros tipos de câncer		1	0,1%	0,0% e 0,3%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1.	5.Mama	1	100,0%	---
Tio paterno 1	Presença de outros tipos de câncer		76	8,0%	6,4% e 9,9%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=75)	1.Cutâneo (pele)	2	2,7%	0,0% e 6,7%
		3.Cabeça e pescoço	2	2,7%	0,0% e 6,7%
		4.Brônquios e/ou pulmão	10	13,3%	6,7% e 22,6%
		5.Mama	1	1,3%	0,0% e 4,0%
		6.Esófago	3	4,0%	0,0% e 9,3%
		7.Gástrico	11	14,7%	8,0% e 24,0%

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
	8. Colom e ânus	13	17,3%	9,3% e 26,6%	
	9. Próstata	16	21,3%	12,0% e 30,7%	
	10. Rim, bexiga e vias urinarias	3	4,0%	0,0% e 9,3%	
	11. Fígado e vias biliares	2	2,7%	0,0% e 6,7%	
	15. Linfoma /leucemia/mieloma	1	1,3%	0,0% e 4,0%	
	16. Sarcoma	3	4,0%	0,0% e 9,3%	
	17. Outro tipo	1	1,3%	0,0% e 4,0%	
	18. Primario desconhecido	5	6,7%	1,3% e 12,0%	
	19. Câncer de pele melanoma	2	2,7%	0,0% e 6,7%	
<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 65 [Me=60; RI=18]			
Tio paterno 2	Presença de outros tipos de câncer	18	1,9%	1,1% e 2,8%	
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=17)</i>	3. Cabeça e pescoço	1	5,9%	0,0% e 17,6%
		4. Brônquios e/ou pulmão	4	23,5%	5,9% e 47,1%
		7. Gástrico	3	17,6%	0,0% e 35,3%
		8. Colom e ânus	4	23,5%	5,9% e 47,1%
		9. Próstata	3	17,6%	0,0% e 35,3%

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
		12.Pâncreas	1	5,9%	0,0% e 17,6%
		16. Sarcoma	1	5,9%	0,0% e 17,6%
	<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 14 [Me=64; RI=12,5]		
Tio paterno 3	Presença de outros tipos de câncer		7	0,7%	0,2% e 1,4%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=7)</i>	4.Brônquios e/ou pulmão	2	28,6%	0,0% e 57,1%
		7.Gástrico	2	28,6%	0,0% e 57,1%
		8.Colom e ânus	2	28,6%	0,0% e 57,1%
		11. Fígado e vias biliares	1	14,3%	0,0% e 42,9%
<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 5 [Me=60; RI=20]			
Tio paterno 4	Presença de outros tipos de câncer		2	0,2%	0,0% e 0,5%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=2)</i>	4.Brônquios e/ou pulmão	1	50,0%	0,0% e 100%
		7.Gástrico	1	50,0%	0,0% e 100%
Sobrinha	Presença de outros tipos de câncer		8	0,8%	0,3% e 1,5%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=8)</i>	1.Cutâneo (pele)	1	12,5%	0,0% e 37,5%
		4.Brônquios e/ou pulmão	1	12,5%	0,0% e 37,5%
		5.Mama	3	37,5%	12,5% e 75,0%

Cont/ Apêndice 7

Familiares em primeiro grau afetados			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
		15.Linfoma /leucemia/mieloma	2	25,0%	0,0% e 62,5%
		16. Sarcoma	1	12,5%	0,0% e 37,5%
	Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 8 [Me=36; RI=27]		
Sobrinho	Presença de outros tipos de câncer		6	0,6%	0,2% e 1,3%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=6)	3.Cabeça e pescoço	1	16,7%	0,0% e 50,0%
		8.Colom e ânus	1	16,7%	0,0% e 50,0%
		12.Pâncreas	1	16,7%	0,0% e 50,0%
		15.Linfoma /leucemia/mieloma	1	16,7%	0,0% e 50,0%
		17.Outro tipo	2	33,3%	0,0% e 66,7%
Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1		n= 6 [Me=24; RI=13]			
Prima materna 1	Presença de outros tipos de câncer		58	6,1%	4,5% e 7,6%
	Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=58)	2.Cérebro	3	5,2%	0,0% e 12,1%
		3.Cabeça e pescoço	1	1,7%	0,0% e 5,2%
		4.Brônquios e/ou pulmão	2	3,4%	0,0% e 8,6%
		5.Mama	33	56,9%	43,1% e 69,0%
		7.Gástrico	3	5,2%	0,0% e 12,1%

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
		8.Colom e ânus	3	5,2%	0,0% e 12,1%
		10.Rim, bexiga e vias urinarias	2	3,4%	0,0% e 8,6%
		12.Pâncreas	1	1,7%	0,0% e 5,2%
		13.Útero e colo uterino	2	3,4%	0,0% e 8,6%
		14.Ovários	2	3,4%	0,0% e 8,6%
		15.Linfoma /leucemia/mieloma	3	5,2%	0,0% e 12,1%
		16. Sarcoma	1	1,7%	0,0% e 5,2%
		17.Outro tipo	1	1,7%	0,0% e 5,2%
		19. Câncer de pele melanoma	1	1,7%	0,0% e 5,2%
		<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>			n= 56 [Me=40; RI=17]
<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=3)</i>	13.Útero e colo uterino	2	66,7%	0,0% e 100,0%	
	17.Outro tipo	1	33,3%	0,0% e 100,0%	
Prima materna 2	Presença de outros tipos de câncer		4	0,4%	0,1% e 0,9%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=4)</i>	5.Mama	4	100,0%	---
	<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>			n= 4 [Me=43; RI=8]	
Presença de outros tipos de câncer			2	0,2%	0,0% e 0,5%

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=2)</i>	5.Mama	2	100,0%	---
	<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 2 [Me=45]		
Prima materna 4	Presença de outros tipos de câncer		1	0,1%	0,0% e 0,3%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=2)</i>	5.Mama	1	100,0%	---
Primo materno 1	Presença de outros tipos de câncer		21	2,2%	1,3% e 3,3%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=20)</i>	1.Cutâneo (pele)	1	5,0%	0,0% e 15,0%
		2.Cérebro	2	10,0%	0,0% e 25,0%
		3.Cabeça e pescoço	1	5,0%	0,0% e 15,0%
		7.Gástrico	4	20,0%	5,0% e 40,0%
		8.Colom e ânus	3	15,0%	0,0% e 30,0%
		9.Próstata	1	5,0%	0,0% e 15,0%
		12.Pâncreas	1	5,0%	0,0% e 15,0%
		15.Linfoma /leucemia/mieloma	4	20,0%	5,0% e 40,0%
		16. Sarcoma	2	10,0%	0,0% e 25,0%
18. Primario desconhecido	1	5,0%	0,0% e 15,0%		

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%	
	<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>	n= 17 [Me=36; RI=28]			
Primo materno 2	Presença de outros tipos de câncer		3	0,3%	0,0% e 0,7%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=3)</i>	7.Gástrico	2	66,7%	0,0% e 100,0%
		8.Colom e ânus	1	33,3%	0,0% e 100,0%
Primo materno 3	Presença de outros tipos de câncer		3	0,3%	0,0% e 0,7%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=3)</i>	6.Esófago	1	33,3%	0,0% e 100%
		7.Gástrico	1	33,3%	0,0% e 100%
		8.Colom e ânus	1	33,3%	0,0% e 100%
Prima paterna 1	Presença de outros tipos de câncer		31	3,3%	2,2% e 4,5%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=31)</i>	3.Cabeça e pescoço	3	9,7%	0,0% e 19,4%
		4.Brônquios e/ou pulmão	1	3,2%	0,0% e 9,7%
		5.Mama	18	58,1%	41,9% e 77,4%
		8.Colom e ânus	1	3,2%	0,0% e 9,7%
		12.Pâncreas	1	3,2%	0,0% e 9,7%
		13.Útero e colo uterino	1	3,2%	0,0% e 9,7%
		15.Linfoma /leucemia/mieloma	5	16,1%	6,5% e 29,0%

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados			Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
		18. <i>Primario desconhecido</i>	1	3,2%	0,0% e 9,7%
	<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 29 [Me=40; RI=18]		
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 2. (n=3)</i>	5. <i>Mama</i>	1	33,3%	0,0% e 100%
		13. <i>Útero e colo uterino</i>	1	33,3%	0,0% e 100%
		17. <i>Outro tipo</i>	1	33,3%	0,0% e 100%
Prima paterna 2	Presença de outros tipos de câncer		4	0,4%	0,1% e 0,9%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=4)</i>	4. <i>Brônquios e/ou pulmão</i>	1	25,0%	0,0% e 75,0%
		5. <i>Mama</i>	3	75,0%	25,0% e 100,0%
	<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 4 [Me=53; RI=22]		
Prima paterna 3	Presença de outros tipos de câncer		2	0,2%	0,0% e 0,5%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=2)</i>	5. <i>Mama</i>	1	50,0%	0,0% e 100%
		15. <i>Linfoma /leucemia/mieloma</i>	1	50,0%	0,0% e 100%
	<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 2 [Me=46]		
Primo paterno 1	Presença de outros tipos de câncer		22	2,3%	1,4% e 3,4%
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=20)</i>	2. <i>Cérebro</i>	1	4,5%	0,0% e 13,6%
		3. <i>Cabeça e pescoço</i>	4	18,2%	4,5% e 36,4%

Cont/ Apêndice 7

Famíliares em primeiro grau afetados		Frequência absoluta	Frequência relativa	I.C. 95%
	4.Brônquios e/ou pulmão	1	4,5%	0,0% e 13,6%
	7.Gástrico	3	13,6%	0,0% e 31,8%
	8.Colom e ânus	4	18,2%	4,5% e 36,4%
	9.Próstata	2	9,1%	0,0% e 22,7%
	15.Linfoma /leucemia/mieloma	5	22,7%	4,7% e 40,9%
	17.Outro tipo	1	4,5%	0,0% e 13,6%
	18. Primario desconhecido	1	4,5%	0,0% e 13,6%
<i>Idade ao diagnóstico de câncer na família. Tumor 1</i>		n= 20 [Me=45; RI=36]		
Primo paterno 2	Presença de outros tipos de câncer	1	100,0%	---
	<i>Outros sistemas afetados por câncer na família. Tumor 1. (n=1)</i>	7.Gástrico	1	100,0%